



**OPTIMASI KONSENTRASI POLIVINIL ALKOHOL DAN
TEMPERATUR DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
NATRIUM DIKLOFENAK DENGAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh :

FITRIA MAYANGSARI

122210101056

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016



**OPTIMASI KONSENTRASI POLIVINIL ALKOHOL DAN
TEMPERATUR DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
NATRIUM DIKLOFENAK DENGAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh :

FITRIA MAYANGSARI

122210101056

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016

PERSEMBAHAN

Skripsi ini kupersembahkan untuk:

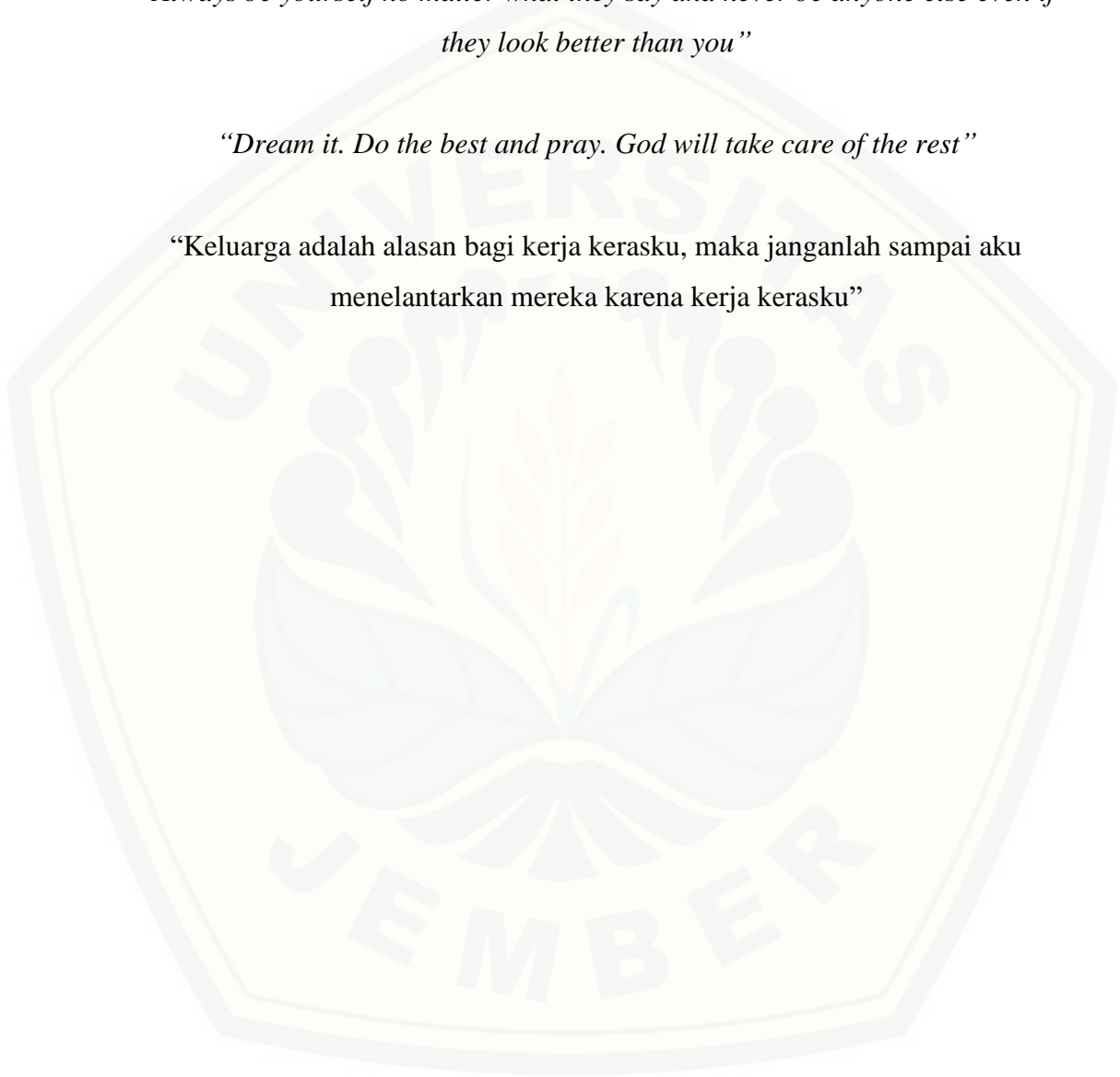
1. Ibunda Lilis Nur Chayati, Ayahanda Almarhum Lugiono dan Ayahanda Kusdi sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terima kasih atas segala doa serta jerih payah yang telah dilakukan demi kebahagiaan dan kesuksesan penulis.
2. Kakak penulis Erivia Diah Septarini dan Danes Danerio, terima kasih untuk semangat dan dukungan kepada penulis.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S. Si., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S. F., M. Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis dan memberikan masukan lainnya hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Pahlawan tanpa tanda jasa yaitu guru – guruku sejak Taman Kanak-Kanak hingga Perguruan Tinggi yang terhormat.
5. Teman-teman angkatan 2012 yang telah memberikan semangat dan bantuan selama masa perkuliahan.
6. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Always be yourself no matter what they say and never be anyone else even if they look better than you”

“Dream it. Do the best and pray. God will take care of the rest”

“Keluarga adalah alasan bagi kerja kerasku, maka janganlah sampai aku menelantarkan mereka karena kerja kerasku”



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fitria Mayangsari

NIM : 122210101056

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul : *Optimasi Konsentrasi Polivinil Alkohol dan Temperatur dalam Preparasi Hollow Microspheres Natrium Diklofenak dengan Desain Faktorial* adalah benar – benar hasil karya saya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 24 Mei 2016

Yang menyatakan,



Fitria Mayangsari

NIM : 122210101056

SKRIPSI

**OPTIMASI KONSENTRASI POLIVINIL ALKOHOL DAN
TEMPERATUR DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
NATRIUM DIKLOFENAK DENGAN DESAIN FAKTORIAL**

Oleh :

FITRIA MAYANGSARI

122210101056

Dosen Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Eka Deddy Irawan, S. Si., M. Sc., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Lusia Oktora R. K. S., S. F., M. Sc., Apt.

PENGESAHAN


Skripsi berjudul “*Optimasi Konsentrasi Polivinil Alkohol dan Temperatur dalam Preparasi Hollow Microspheres Natrium Diklofenak dengan Desain Faktorial*” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

Hari : Selasa

Tanggal : 24 Mei 2016

Tempat : Laboratorium Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,



Eka Deddy Irawan, S. Si., M. Sc., Apt.

NIP. 197503092001121001

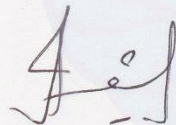
Dosen Pembimbing Anggota,



Lusua Oktora R. K. S., S. F., M. Sc., Apt.

NIP. 197910032003122001

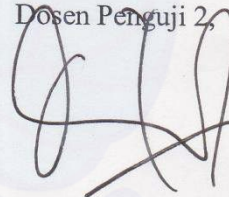
Dosen Penguji 1,



Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm.

NIP. 198004052005012005

Dosen Penguji 2,



Dian Agung P., S. Farm., M. Farm., Apt.

NIP. 198410082008121004

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm.

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Konsentrasi Polivinil Alkohol dan Temperatur dalam Preparasi Hollow Microspheres Natrium Diklofenak dengan Desain Faktorial; Fitria Mayangsari (122210101056); 91 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Pelepasan obat terkendali pada *gastrointestinal* merupakan salah satu perkembangan terkini dalam sistem penghantaran obat yang dapat ditentukan, diprediksi serta dikendalikan. Bentuk sediaan *controlled release*, seperti sistem penghantaran obat *multiple unit* dapat digunakan untuk mereduksi frekuensi dosis dan menghindari iritasi lokal yang terjadi. Keuntungan sediaan ini adalah penyebaran yang lebih merata pada *gastrointestinal* sehingga memberikan absorpsi yang lebih seragam.

Hollow microspheres adalah sistem penghantaran obat *gastroretentive* berdasarkan pendekatan *non effervescent*. *Hollow microspheres* memiliki berat jenis lebih rendah dari cairan saluran pencernaan, dengan demikian *hollow microspheres* dapat tetap mengapung di dalam saluran pencernaan dalam waktu lebih lama. Manfaat *hollow microspheres* dapat meningkatkan bioavailabilitas suatu bahan aktif, melepaskan bahan aktif dalam jangka waktu yang lama serta dapat menghindari iritasi pada saluran pencernaan.

Preparasi *hollow microspheres* dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan teknik *emulsion solvent evaporation* menggunakan HPMC dan EC sebagai polimer dan natrium diklofenak sebagai bahan aktif. Polimer ini bersifat biokompatibel dan tidak toksik. Natrium Diklofenak merupakan golongan obat anti inflamasi non steroid (NSAID) dengan kelemahan bioavailabilitas sekitar 55 % dan waktu paruh yang pendek 1–2 jam.

Tujuan penelitian ini adalah mencapai komposisi terbaik jumlah PVA, temperatur media pendispersi, dan interaksinya serta untuk mengetahui banyaknya obat yang terjerap dengan metode desain faktorial. Respon dari

metode ini adalah nilai *entrapment efficiency*. Formula terpilih dengan nilai *entrapment efficiency* tertinggi dilakukan karakterisasi meliputi *buoyancy*, *yield*, analisis SEM, dan analisis FTIR.

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dilakukan dengan menggunakan *four blades propeller* kecepatan pengadukan 500 rpm dan menggunakan spektrofotometer UV-VIS untuk melakukan pengukuran nilai *entrapment efficiency*. Nilai *entrapment efficiency* yang didapat kemudian diolah menggunakan *software design expert* 10.0.0 versi *trial* untuk mengetahui pengaruh variabel bebas terhadap respon sehingga akan didapatkan satu formula optimum. Hasil analisis varian menunjukkan bahwa konsentrasi PVA dan temperatur media pendispersi berpengaruh signifikan terhadap respon yang dihasilkan. Kombinasi optimum antara konsentrasi PVA dan temperatur media pendispersi untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency* maksimum adalah 0,75 % PVA dan 40 °C.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa *hollow microspheres* natrium diklofenak yang terbentuk memberikan nilai *entrapment efficiency* sebesar 82,140 % \pm 1,365 %, hasil tersebut relatif mendekati nilai *entrapment efficiency* yang di prediksi berdasarkan desain faktorial. Formula optimum tersebut juga memiliki nilai *buoyancy* sebesar 85,475 % \pm 1,103 % dan nilai *yield* sebesar 85,776% \pm 0,554 %. Kisaran ukuran partikel yang didapatkan dari formula optimum adalah 110,73 μ m \pm 1,608 μ m dengan bentuk mendekati sferis (bulat). Analisis FTIR *hollow microspheres* natrium diklofenak menunjukkan bahwa tidak ada interaksi yang terjadi antara natrium diklofenak dengan HPMC dan EC yang mengakibatkan perubahan gugus fungsi pada natrium diklofenak sebagai bahan aktif.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Optimasi Konsentrasi Polivinil Alkohol dan Temperatur dalam Preparasi Hollow Microspheres Natrium Diklofenak dengan Desain Faktorial*”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Ibunda dan kedua Ayahanda tercinta, Lilis Nur Chayati, Almarhum Lugiono dan Kusdi yang telah memberikan cinta kasih dan alunan doa tak terhingga yang selalu mengiringi langkah penulis;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S. Si., M. Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusita Oktora Ruma Kumala Sari, S. F., M. Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota atas kesabaran untuk meluangkan waktu, pikiran, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
4. Ibu Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Dian Agung Pangaribowo, S. Farm., M. Farm., Apt. selaku Dosen Penguji II yang telah banyak memberikan kritik dan saran untuk kemajuan skripsi ini;
5. Ibu Yuni Retnaningtyas, S. Si., M. Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik atas arahan dan bimbingan selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember;

6. Pahlawan tanpa tanda jasa para Dosen Fakultas Farmasi yang telah memberikan ilmu tiada hingga kepada penulis;
7. Ibu Itus, Mbak Titin, Bu Wayan, Mbak hani, dan Mbak Anggra yang selalu membantu penulis saat melakukan penelitian di laboratorium;
8. Kedua kakakku yang tercinta, Erivia Diah Septarini dan Danes Danerio yang selalu memberikan semangat dan hiburan kepada penulis;
9. Zarin Ilafah, Tuhfatul Ulya, Adquinta Wulandini Putri yang telah berjuang bersama sebagai “partner terbaik dan super lucu” selama kuliah dan menjadi perintis penelitian *hollow microspheres* pertama di Fakultas Farmasi Universitas Jember bersama penulis;
10. Teman seperjuangan di Laboratorium: Mia, Galuh, Herlita, Choi’Ria, Sendy, Amel, Ninda, Umam, Ayu, Cici, Riyul, Trias, serta teman-teman seperjuangan lainnya yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah berbagi keseruan, canda tawa, dan meramaikan suasana Labratorium;
11. Gati, Nili, Afifah, Ayu, Amel, Nunung, Nandin, Dita, dan Argi yang selalu memberikan semangat dan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini;
12. Keluarga kedua PETRUK ROLAS yang hampir 4 tahun bersama kalian dengan berbagai pengalaman dan kenangan yang tak terlupakan.

Hanya doa dan ucapan terima kasih yang dapat penulis sampaikan atas semua kebaikan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi.

Jember, 01 Juni 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 <i>Hollow Microspheres</i>.....	6
2.1.1 Manfaat <i>Hollow Microspheres</i>	7
2.1.2 Preparasi <i>Microspheres</i>	8
2.1.3 Karakteristik <i>Hollow Microspheres</i>	10
a. <i>Entrapment Efficiency</i>	10
b. <i>Buoyancy</i>	10
c. <i>Yield</i>	10

d. Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....	11
e. Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	11
2.2 Natrium Diklofenak	12
2.3 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)	13
2.4 Etil Selulosa (EC).....	14
2.5 PoliVinil Alkohol (PVA)	14
2.6 Desain Faktorial.....	15
BAB 3. METODE PENELITIAN	17
3.1 Rancangan Penelitian	17
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	17
3.2.1. Alat	17
3.2.2. Bahan	17
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	18
3.4 Prosedur Penelitian	19
3.4.1. Perancangan Optimasi Formula	19
3.4.2. Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	20
3.4.3. Penetapan <i>Entrapment Efficiency</i>	21
3.4.3.1. Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak	21
3.4.3.1.1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	21
3.4.3.1.2. Preparasi Kurva Baku	21
3.4.3.2. Pengukuran <i>Entrapment Efficiency</i>	22
3.4.4. Penentuan Formula Optimum	22
3.4.5. Karakterisasi Formula Optimum	23
3.4.5.1. Penetapan Buoyancy	23
3.4.5.2. Penetapan <i>Yield</i>	23
3.4.5.3. Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....	23
3.4.5.4. Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	24
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1 Hasil Pembuatan <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	25
4.2 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i>.....	27
4.2.1. Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak	27

1) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	27
2) Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak	27
4.2.2. Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i>	28
4.3 Hasil Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Formula	
Optimum.....	30
4.4 Karakterisasi <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak.....	37
4.4.1. <i>Buoyancy</i>	37
4.4.2. <i>Yield</i>	39
4.4.3. Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....	41
4.4.4. Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	42
BAB 5. PENUTUP.....	48
5.1 Kesimpulan.....	48
5.2 Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN.....	57

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan Desain Faktorial untuk Dua faktor dan Dua <i>level</i>	19
3.2 Susunan <i>Level</i> Faktor Berdasarkan Desain Faktorial	20
3.3 Formula <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	20
3.4 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	21
4.1 Hasil Pengujian <i>Entrapment Efficiency</i>	29
4.2 Nilai Respon <i>Entrapment Efficiency</i> Semua Formula	31
4.3 Nilai Efek Faktor Temperatur dan Konsentrasi PVA serta Interaksi Keduanya.....	31
4.4 Solusi yang Ditawarkan oleh Desain Faktorial.....	37
4.5 Nilai <i>Buoyancy</i> pada Formula Optimum.....	38
4.6 Nilai <i>Yield</i> pada Formula Optimum	39
4.7 Interpretasi Data Hasil Analisis FTIR.....	46

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 <i>Hollow Microspheres</i>	6
2.2 Skema Pembuatan <i>Hollow Microspheres</i>	9
2.3 Struktur Natrium Diklofenak	12
2.4 Struktur Kimia Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC).....	13
2.5 Struktur Kimia Etil Selulosa (EC).....	14
2.6 Struktur Kimia PoliVinil Alkohol	15
3.1 Skema langkah kerja penelitian	18
4.1 Serbuk <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	26
4.2 Spektra Panjang Gelombang Natrium Diklofenak.....	27
4.3 Kurva Baku Natrium Diklofenak	28
4.4 <i>Contour Plot</i> dari Respon <i>Entrapment Efficiency</i>	35
4.5 <i>Contour Plot</i> Tiga Dimensi dari Respon <i>Entrapment Efficiency</i>	35
4.6 <i>Overlay Pot</i> dari Respon <i>Entrapment Efficiency</i>	36
4.7 Hasil Analisis Morfologi Permukaan dan Bentuk <i>Hollow Microspheres</i> Menggunakan SEM.....	41
4.8 Spektra FTIR Natrium Diklofenak Murni	43
4.9 Spektra FTIR HPMC Murni	43
4.10 Spektra FTIR Etil Selulosa Murni.....	44
4.11 Spektra <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	44
4.12 Spektra FTIR Natrium Diklofenak dan <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	46

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of Analysis</i>	56
A1. Natrium Diklofenak	56
A2. Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC).....	57
A3. Etil Selulosa (EC).....	58
B. Bahan-Bahan	59
C. Foto Hasil Analisis Scanning Panjang Gelombang Maksimum Natrium Diklofenak	59
D. Scanning Panjang Gelombang Natrium Diklofenak.....	60
E. Kurva Baku Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 7,2	64
F. Foto Absorbansi Larutan Standar Natrium Diklofenak	65
G. Hasil Uji Linieritas.....	65
H. Hasil Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i>	65
I. Contoh Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i>	66
J. Hasil Analisis dari Desain Faktorial	67
J1. Kekuatan Faktor dari Desain Faktorial	67
J2. Hasil Analisis ANOVA	67
K. Hasil Karakterisasi Formula Optimum	70
K1. Contoh Perhitungan <i>Buoyancy</i>	70
K2. Contoh Perhitungan <i>Yield</i>	70
K3. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel <i>Hollow Microspheres</i> Menggunakan SEM	70
L. Dokumentasi Penelitian	72

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang paling umum terjadi (Sonjaya *et al.*, 2014). Penyakit ini ditandai oleh adanya abrasi rawan sendi dan pembentukan tulang baru yang *irregular* pada permukaan persendian. Nyeri menjadi gejala utama terbesar pada sendi yang mengalami osteoarthritis (Pratiwi, 2015). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), 40 % penduduk dunia yang berusia 70 tahun mengalami osteoarthritis. Di Indonesia, total angka osteoarthritis mencapai 36,5 juta jiwa dengan prevalensi mencapai 5% pada usia <40 tahun, 30% pada usia 40-60 tahun, dan 65% pada usia > 61 tahun (Sonjaya *et al.*, 2014).

Salah satu terapi untuk osteoarthritis adalah natrium diklofenak yang merupakan golongan obat anti inflamasi non steroid (NSAID) yang telah terbukti efektif dalam pengobatan nyeri akut dan berbagai macam proses peradangan termasuk arthritis, karena potensi aktivitas anti inflamasi dan analgesiknya. Biasanya digunakan dalam jangka panjang untuk pengobatan osteoarthritis dan memiliki waktu paruh 1–2 jam (Chowdhury *et al.*, 2011; Jalali *et al.*, 2012). Obat ini terikat 99 % pada protein plasma dan memiliki bioavailabilitas yang cukup rendah yaitu 55 % (Aberg *et al.*, 2013). Obat mengalami *first pass metabolism* sehingga sekitar 50 % obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk tidak berubah (Sweetmann *et al.*, 2009). Efek samping natrium diklofenak pada gastrointestinal seperti pendarahan, ulserasi dan perforasi dinding usus biasanya terlihat (Jalali *et al.*, 2012).

Obat yang mudah diserap di *gastrointestine track* (GIT) dan memiliki waktu paruh pendek, dieliminasi dengan cepat dari sirkulasi darah, sehingga memerlukan pemberian yang lebih sering (Ma *et al.*, 2008). Hal ini dapat menimbulkan fluktuasi obat dalam darah yang dapat memicu munculnya efek

samping serta memungkinkan terjadinya kegagalan pelepasan obat dalam jumlah yang diinginkan sehingga menurunkan kepatuhan pasien dan terapi menjadi tidak efisien (Saha & Ray, 2013).

Sediaan per oral dalam bentuk *controlled release* dapat mengendalikan pelepasan obat dalam saluran pencernaan. Obat akan dilepaskan secara perlahan-lahan sehingga dapat mengurangi efek samping yang ditimbulkan pada saluran pencernaan (Yadav *et al.*, 2010). Bentuk sediaan *controlled release*, seperti sistem penghantaran obat *multiple unit* dapat digunakan untuk mereduksi frekuensi dosis dan efek samping pada penggunaan terapi jangka panjang dari natrium diklofenak (Oz *et al.*, 2015). Hal ini tercapai melalui sistem *hollow microspheres* dengan metode difusi pelarut atau dengan metode penguapan pelarut (Yadav *et al.*, 2010).

Hollow microspheres adalah suatu partikel berbentuk bola kosong tanpa inti yang dapat mengapung di saluran pencernaan dalam waktu yang lama sehingga obat dilepaskan secara perlahan – lahan dan mengakibatkan peningkatan retensi lambung dengan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma. *Hollow microspheres* memiliki ukuran partikel kurang dari 200 μm dan memiliki densitas yang lebih rendah dibandingkan dengan cairan saluran pencernaan (Joshi & Jaimini, 2013). Sediaan berukuran mikro juga digunakan untuk memodifikasi dan menghambat pelepasan obat. Ukuran partikel yang kecil, dan tersebar luas di seluruh saluran pencernaan akan meningkatkan penyerapan obat dan memberikan distribusi obat yang lebih seragam di GIT yang berakibat pada pola pelepasan yang diinginkan, sehingga mengurangi variabilitas dalam penyerapan (Goyal *et al.*, 2011; Hire & Derle, 2014).

Dalam formula ini digunakan 2 polimer yaitu Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dan Etil Selulosa (EC). HPMC merupakan salah satu polimer hidrofilik yang paling sering digunakan sebagai matriks tablet dengan pelepasan terkendali. Pada pengembangan mikro/nano partikel, HPMC memiliki keuntungan misalnya tidak beracun, relatif murah, mudah kompak dan mampu mengakomodasi tingginya nilai *drug loading* (Novak *et al.*, 2012). Etil selulosa merupakan polimer hidrofobik yang sering digunakan dalam pengembangan *hollow microspheres*

untuk pelepasan obat terkendali karena biokompatibilitas, fleksibilitas, relatif murah dan toksisitasnya rendah bagi pasien (Grattard *et al.*, 2002; Mastiholimath *et al.*, 2008; Viriden *et al.*, 2009). Etil selulosa bertanggung jawab terhadap transpor dan pelepasan natrium diklofenak. Kombinasi campuran polimer terdiri dari polimer hidrofobik sebagai barrier penahan sedangkan polimer hidrofilik akan membentuk pori untuk membantu pelepasan obat. Kombinasi keduanya mampu mencegah terjadinya ledakan dosis dan membantu mengontrol pelepasan obat terutama obat-obat golongan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki sifat kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi seperti natrium diklofenak (Chuasuwana, 2009; Pawar *et al.*, 2013).

Ada dua macam metode yang paling sering digunakan dalam pembuatan *hollow microspheres*, diantaranya yaitu metode *emulsion solvent evaporation* dan *emulsion solvent diffusion* (Negi, 2014). Metode preparasi yang digunakan pada penelitian ini yaitu metode *emulsion solvent evaporation* yang telah mendapatkan banyak perhatian dan lebih disukai dalam pembuatan *microspheres* untuk sistem pelepasan obat terkendali karena kemudahan dalam fabrikasi dan tanpa menurunkan aktivitas dari bahan aktif (Garud & Garud 2012; Patel *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2008). Metode ini dipilih karena proses fabrikasi *microspheres* dapat dikontrol dengan mudah karena ada pengaruh temperatur yang dapat mengontrol laju penguapan pelarut (Kurrey *et al.*, 2014). Adapun respon yang akan diamati adalah *entrainment efficiency* (jumlah obat yang terperap di dalam sistem *hollow microspheres*).

Pada penelitian sebelumnya oleh Basavaraj *et al* tahun 2008, dilakukan penelitian mengenai *hollow microspheres* Natrium Diklofenak sebagai suatu sediaan *gastroretentive* dengan sistem pelepasan terkendali. Pada penelitian tersebut, *hollow microspheres* dikembangkan dengan metode *emulsion solvent diffusion* untuk mengendalikan pelepasan obat, kemudian dievaluasi sifat fisika-kimia, mikromeritik, profil pelepasan obat secara invitro dan studi stabilitas sediaan.

Salah satu faktor yang penting dalam pembentukan *hollow microspheres* yaitu konsentrasi *emulsifier* dan temperatur media pendispersi. Kedua faktor

tersebut dapat mempengaruhi karakterisasi *hollow microspheres* yang dihasilkan, diantaranya yaitu ukuran partikel, *Yield* (efisiensi), *buoyancy* (jumlah obat yang mengapung) serta *entrapment efficiency* (jumlah obat yang terperap) (Ekta *et al.*, 2015; Gandhi *et al.*, 2012; Ganesan & Kanth, 2013).

Pada penelitian ini menggunakan *emulsifier* non ionik yaitu polivinil alkohol (PVA) yang berfungsi untuk mengurangi tegangan permukaan antar muka antara *droplet* yang terdispersi dengan fase kontinu, serta untuk melindungi *droplet* dari tabrakan dan fusi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Ekta *et al* tahun 2015, didapatkan hasil bahwa pada konsentrasi 0,75 % PVA menunjukkan *buoyancy* tinggi dengan *entrapment efficiency* yang tinggi pula, sedangkan pada konsentrasi 1 % w/v PVA terjadi penurunan *entrapment efficiency* dan ukuran partikel.

Temperatur media pendispersi mempengaruhi pembentukan *hollow microspheres* karena mengontrol laju penguapan pelarut. Temperatur optimum yang digunakan untuk menghasilkan *hollow microspheres* dengan daya apung yang baik yaitu pada temperatur 40°C dan pada temperatur yang tinggi membentuk *hollow microspheres* yang tidak bulat dengan tempurung sangat tipis sehingga memperkecil ukuran partikelnya dan memiliki daya apung yang rendah (Gandhi *et al.*, 2012; Ganesan & Kanth, 2013; Yadav, A. & Jain, D.K., 2012).

Dari penjelasan di atas, sangat diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi konsentrasi polivinil alkohol dan temperatur media pendispersi dalam preparasi *hollow microspheres* guna memperoleh formula yang optimum.

1.2 Perumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi polivinil alkohol dan temperatur media pendispersi terhadap nilai *entrapment efficiency* pada pemilihan formula optimum obat natrium diklofenak dalam sistem *hollow microspheres* ?
2. Berapa konsentrasi polivinil alkohol dan temperatur media pendispersi yang menghasilkan *hollow microspheres* natrium diklofenak dengan *entrapment efficiency* tertinggi ?

3. Bagaimana hasil karakterisasi (*buoyancy*, *yield*, ukuran partikel, dan pembentukan kompleks) formula optimum obat natrium diklofenak dalam sistem *hollow microspheres* ?

1.3 Tujuan

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi polivinil alkohol dan temperatur media pendispersi terhadap nilai *entrapment efficiency* pada pemilihan formula optimum obat natrium diklofenak dalam sistem *hollow microspheres*.
2. Mengetahui konsentrasi polivinil alkohol dan temperatur media pendispersi yang menghasilkan *hollow microspheres* natrium diklofenak dengan *entrapment efficiency* tertinggi ?
3. Mengetahui hasil karakterisasi (*buoyancy*, *yield*, ukuran partikel, dan pembentukan kompleks) formula optimum obat natrium diklofenak dalam bentuk sistem *hollow microspheres*.

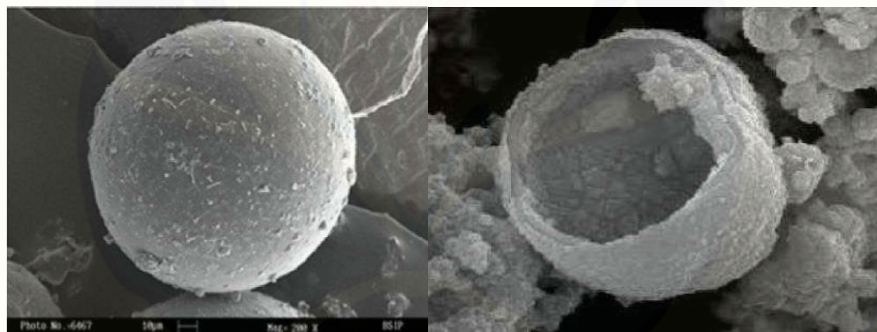
1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan formulasi *hollow microspheres* sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Hollow Microspheres*

Sistem penghantaran obat *multiple unit* seperti *microspheres* dan *hollow microspheres* dapat tersebar merata di saluran pencernaan (Malik *et al.*, 2013; Hire & Derle, 2014). *Microspheres* merupakan suatu sediaan mikropartikel dengan ukuran partikel 1-1000 μm digunakan secara luas sebagai pembawa obat yang bertujuan untuk sistem pelepasan obat terkendali. Obat di dalam sediaan *microspheres* umumnya dapat meningkatkan kualitas pengobatan pada pasien dengan cara melokalisasi senyawa aktif obat pada daerah aksi dengan memperpanjang waktu pelepasan obat (Wise, 2000).



Gambar 2.1 *Hollow Microspheres* (Ganesan & Kanth, 2013)

Hollow microspheres adalah sistem penghantaran obat *gastroretentive* berdasarkan pendekatan *non effervescent*. *Hollow microspheres* merupakan partikel berbentuk bola kosong tanpa inti dengan karakteristik berupa serbuk mudah mengalir yang terdiri dari protein atau polimer sintesis dan idealnya memiliki ukuran kurang dari 200 μm . *Hollow microspheres* memiliki berat jenis lebih rendah dari cairan lambung, dengan demikian *hollow microspheres* dapat tetap mengapung di dalam saluran pencernaan dalam waktu lebih lama, tanpa mempengaruhi tingkat pengosongan lambung. Pada saat sistem mengapung di dalam lambung, obat akan dilepaskan secara perlahan dari sistem. Setelah

melepaskan obat, residu akan dikeluarkan dari lambung. Sistem ini memberikan peningkatan waktu retensi lambung dan mengendalikan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Ganesan & Kanth, 2013 dan Joshi & Jaimini, 2013).

2.1.1 Manfaat *Hollow Microspheres*

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengurangi efek samping dari obat yang dapat mengiritasi lambung. Untuk sediaan *controlled release*, bentuk sediaan *multiple unit* lebih menguntungkan daripada bentuk *single unit*. Bentuk *single unit* memiliki kelemahan diantaranya: (1) memiliki sifat *all-or-none*; (2) dapat mengakibatkan perbedaan bioavailabilitas yang sangat tinggi; (3) dapat mengakibatkan iritasi lokal karena adanya sejumlah obat yang banyak yang berada hanya pada satu posisi di GIT. Umumnya, dengan sistem *single unit* tidak cocok untuk formulasi pelepasan obat terkendali karena pola pelepasan yang variatif di GIT (Goyal *et al.*, 2011; Narang, 2011). Bentuk sediaan *multiple unit* menunjukkan profil pelepasan yang lebih dapat diprediksi. Bentuk *multiple unit* memiliki keunggulan yaitu: (1) pelepasan obat yang seragam sepanjang saluran pencernaan sehingga absorpsi obat menjadi lebih baik, (2) mengurangi terjadi *dumping dose*, (3) dapat lolos dari pengosongan lambung sehingga memberikan waktu pelepasan obat yang sesuai, (4) mengurangi resiko iritasi lokal (Malik *et al.*, 2013; Patela *et al.*, 2011). Bentuk sediaan *multiple unit* dapat digunakan untuk mereduksi frekuensi dosis dan efek samping pada penggunaan terapi jangka panjang dari natrium diklofenak (Oz *et al.*, 2015).

Manfaat *hollow microspheres* sendiri yaitu: (1) dapat mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien; (2) dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh dan mengurangi insiden dari *adverse effects* serta *first pass effect* karena fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma dapat dicegah; (3) pelepasan obat dapat dikontrol untuk memperpanjang waktu tinggal dalam saluran pencernaan dan konsentrasi obat dalam plasma dapat dipertahankan; (4) menghindari iritasi pada GIT; dan (5) dapat meningkatkan efek terapi pada obat-obat yang memiliki waktu paruh pendek (Kumar & Manish, 2013).

2.1.2 Preparasi *Hollow Microspheres*

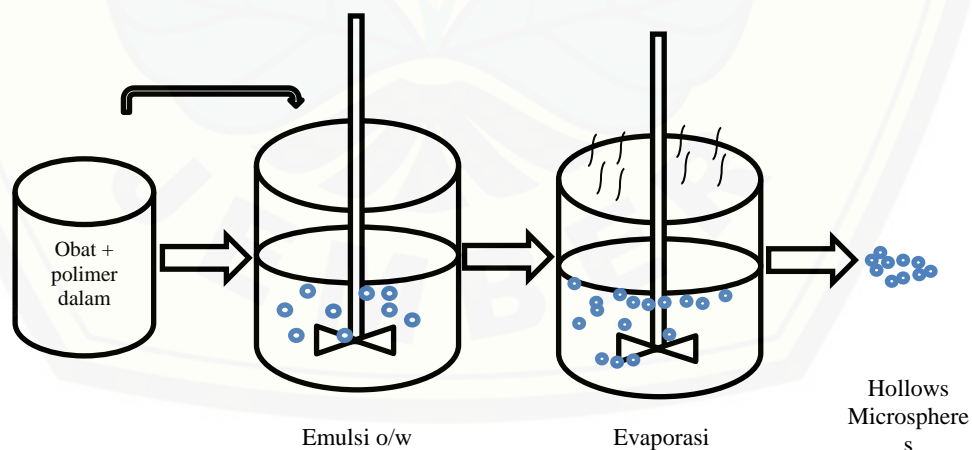
Ada dua macam metode yang paling sering digunakan dalam pembuatan *hollow microspheres*, diantaranya yaitu metode *solvent evaporation* (penguapan pelarut) dan *emulsion solvent diffusion* (penyebaran pelarut dalam bentuk emulsi) (Gholap *et al.*, 2010 dan Negi, 2014). Metode *solvent evaporation* telah mendapatkan banyak perhatian dan lebih disukai dalam pembuatan *microspheres* untuk sistem pelepasan obat terkendali karena kemudahan dalam fabrikasi dan tanpa menurunkan aktivitas dari bahan aktif (Garud & Garud 2012; Patel *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2008). Metode ini mudah dilakukan dan hanya memerlukan alat – alat skala laboratorium seperti *beaker glass* dan *stirrer* serta ekonomis (Naik *et al.*, 2012 dan Varde & Pack, 2006). Prinsip metode *solvent evaporation* yaitu emulsifikasi menggunakan pelarut organik mengandung bahan polimer dan bahan aktif obat yang terdispersi pada fase eksternal menggunakan bantuan pengaduk (Wise, 2000).

Metode *solvent evaporation* dibedakan menjadi dua teknik secara umum yaitu *Multiple-emulsion technique* dan *Single-emulsion technique*. *Multiple-emulsion technique* adalah teknik emulsifikasi air dalam minyak dalam air (*water-in-oil-in-water emulsification*), sedangkan *Single-emulsion technique* dibagi menjadi dua, yaitu emulsifikasi minyak dalam air (*oil-in-water emulsification*) dan emulsifikasi air dalam minyak (*water-in-oil emulsification*), karena fase air dalam proses emulsifikasi digantikan oleh minyak, teknik ini biasa disebut emulsifikasi minyak dalam minyak (*oil-in-oil emulsification*), karena tidak adanya keberadaan pelarut (*solvent*) air yang digunakan pada teknik emulsifikasi minyak dalam minyak, maka metode ini juga disebut sebagai *non-aqueous solvent evaporation* (Li *et al.*, 2008; Wise, 2000).

Beberapa teknik dari metode *solvent evaporation* digunakan berdasarkan sifat polimer, bahan aktif maupun hidrofilisitas atau hidrofobisitas bahan aktif. *Multiple-emulsion technique* digunakan untuk membuat *microspheres* dengan bahan aktif peptida, protein atau makromolekul lainnya. *Single-emulsion technique*, *oil-in-water emulsification* digunakan untuk membuat *microspheres* dengan bahan aktif yang bersifat tidak larut air (hidrofobik), dan *water-in-oil*

emulsification atau *non-aqueous solvent evaporation* digunakan untuk membuat *microspheres* dengan bahan aktif yang bersifat larut air (hidrofil) (Herrmann & Bodmeier, 1998; Li *et al.*, 2008; Wise, 2000).

Teknik *single emulsion, oil in water emulsification* umumnya digunakan air sebagai pelarut. Teknik ini digunakan untuk bahan obat dan polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam pelarut organik yang tidak larut air (Negi, 2014). Pada metode ini polimer dilarutkan dalam pelarut organik, kemudian bahan obat dilarutkan pada campuran pelarut dan polimer, hasil dari fase minyak diemulsifikasikan pada larutan *aqueous* yang mengandung *emulsifier* (PVA) untuk membentuk emulsi minyak dalam air (Gholap *et al.*, 2010). Setelah pembentukan emulsi stabil, pelarut organik diuapkan baik dengan peningkatan temperatur maupun dengan pengadukan terus menerus. Penghilangan pelarut menyebabkan pengendapan polimer pada antarmuka minyak dalam air dari tetesan (*droplet*), membentuk rongga dan dengan demikian membuat mereka berongga untuk memberikan sifat mengapung. Polimer yang dapat digunakan untuk pengembangan sistem tersebut yaitu selulosa asetat, chitosan, eudragit, acrycoat, methocil, poliakrilat, polivinil asetat, karbopol, agar, polietilena oksida dan polycarbonate (Negi, 2014).



Gambar 2.2 Skema Pembuatan *Hollow Microspheres*

Setelah proses emulsifikasi, tahap selanjutnya adalah pengumpulan *hollow microspheres* yang dilakukan dengan cara filtrasi. Filtrasi dilakukan dengan menggunakan *membrane filter Whatman paper no 1* (Garud & Garud, 2012).

Selama proses filtrasi, *hollow microspheres* yang terbentuk dilakukan pencucian yang berulang kali dengan aquades (Gandhi *et al.*, 2012). Kemudian *hollow microspheres* dikeringkan dengan menggunakan oven selama 24 jam pada suhu 40°C (Basavaraj *et al.*, 2008).

2.1.3 Karakteristik *Hollow Microspheres*

a. *Entrapment Efficiency*

Entrapment efficiency adalah suatu karakterisasi *hollow microspheres* yang menggambarkan kandungan atau jumlah obat yang terjerap di dalam bentuk *hollow microspheres*. *Entrapment efficiency* digambarkan dengan rasio perbandingan kandungan obat sebenarnya (hasil analisis) dengan kandungan obat secara teoritis (Hire & Derle, 2014). Metode yang dapat digunakan adalah metode spektrofotometri dengan menggunakan persamaan berikut (Perumandla & Priya, 2014):

$$\% \text{ Entrapment Efficiency} = \frac{\text{Konsentrasi Obat Hasil Analisis (ppm)}}{\text{Konsentrasi Obat Teoritis (ppm)}} \times 100\% \dots(1)$$

b. *Buoyancy*

Buoyancy adalah suatu uji daya pengapungan sediaan yang dilakukan untuk menggambarkan perilaku pengapungan suatu bentuk *hollow microspheres* yang dipreparasi menggunakan kombinasi polimer HPMC dan Etil Selulosa didalam lambung (Nagpal *et al.*, 2014). *Buoyancy* dapat ditentukan menggunakan persamaan berikut (Gandhi *et al.*, 2012) :

$$\% \text{ Buoyancy} = \frac{\text{Berat Hollow Microspheres yang Mengapung (mg)}}{\text{Total Berat Hollow Microspheres (mg)}} \times 100\% \dots\dots\dots(2)$$

c. *Yield*

Yield adalah suatu karakterisasi *hollow microspheres* yang menggambarkan seberapa efisien metode preparasi yang digunakan untuk menghasilkan bentuk *hollow microspheres* (Perumandla & Priya, 2014). *Yield* dapat ditentukan melalui

perbandingan berat *hollow microspheres* yang sebenarnya didapat dengan berat teoritis, untuk lebih jelasnya dapat menggunakan persamaan berikut (Pande *et al.*, 2010) :

$$\% \text{ Yield} = \frac{\text{Berat Hollow Microspheres yang Sebenarnya (mg)}}{\text{Berat Hollow Microspheres Teoritis (mg)}} \times 100\% \dots\dots\dots(3)$$

d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

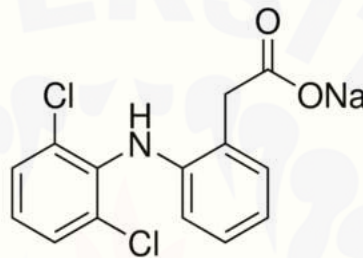
Ukuran partikel dan morfologi suatu *hollow microspheres* dapat diketahui dengan menggunakan SEM. Ukuran partikel akan berpengaruh terhadap rasio antara luas permukaan dengan volume partikel suatu *hollow microspheres* sehingga mempengaruhi pelepasan obat. Ukuran partikel yang lebih kecil akan lebih cepat untuk menjadi partikel yang lebih keras karena jarak yang lebih pendek untuk pelarut keluar dari *droplet* partikel sehingga distribusinya menjadi lebih seragam. Ukuran *hollow microspheres* dapat berpengaruh langsung pada peningkatan degradasi atau laju erosi dan distribusi obat yang tidak seragam (Varde & Pack, 2006).

e. Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

Fourier Transform Infrared (FTIR) merupakan suatu metode spektroskopi infrared (IR) yang dapat mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa tetapi tidak dapat menentukan unsur-unsur penyusunnya. Pada spektroskopi IR, radiasi IR dilewatkan pada sampel. Sebagian dari radiasi akan diteruskan, namun jika frekuensi dari suatu vibrasi sama dengan frekuensi radiasi IR yang langsung menuju molekul, molekul sampel akan menyerap radiasi tersebut. Spektrum yang dihasilkan menggambarkan absorpsi dan transmisi molekular membentuk sidik jari molekular suatu sampel (Kencana, 2009). Pembentukan kompleks dapat dilihat dari adanya interaksi antara bahan aktif dengan polimer yang digunakan, spektra FTIR dapat digunakan untuk mendeteksi identitas bahan aktif, polimer dan interaksi antara keduanya (Sappidi *et al.*, 2014).

2.2 Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak adalah golongan NSAID dengan nama kimia *sodium 2-[(2,6-dichlorophenyl)-amino]phenyl acetate*, yang memiliki berat molekul sebesar 318,1 dengan rumus molekul $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$. Natrium diklofenak umumnya berupa serbuk kristal, berwarna putih atau sedikit kekuningan dan sedikit higroskopis. Sedikit larut dalam air, larut dalam metanol bebas, larut dalam alkohol, sedikit larut dalam aseton dan praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter (Sweetman, 2009).



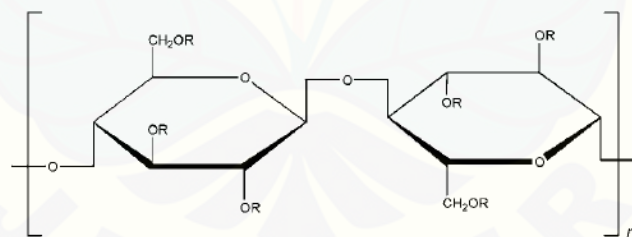
Gambar 2.3 Struktur Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak adalah obat anti inflamasi non steroid (NSAID) yang selektif menghambat enzim siklooksigenase, salah satu senyawa yang dihambat yaitu prostaglandin (PGE_2 dan PGD_2). Prostaglandin menghasilkan sedikit nyeri, tetapi mempotensiasi nyeri yang disebabkan oleh mediator inflamasi lainnya (seperti histamin dan bradikinin). Prostaglandin berfungsi menstimulasi mukus dan sekresi bikarbonat serta menyebabkan vasodilatasi untuk melindungi mukosa lambung terhadap asam lambung (Dipiro *et al.*, 2009 dan Neal, 2015). Penghambatan pembentukan prostaglandin menyebabkan penurunan produksi mukus lambung sehingga lambung terpapar dengan asam lambung. Pemaparan asam lambung yang terus menerus pada lambung menyebabkan dinding lambung mengalami ulkus (Moffat *et al.*, 2011). Obat ini sering menyebabkan efek samping yang serius pada gastrointestinal bagian atas terutama pada bagian antrum, termasuk pendarahan dan ulserasi (Neal, 2015). Peristiwa ini meningkat dari 3 % menjadi 4,5 % dari pasien arthritis yang mengambil NSAID dan sekitar 1,5 % dari pasien yang menggunakan NSAID memiliki komplikasi yang serius pada gastrointestinal bagian atas (Dipiro *et al.*, 2009).

Dosis natrium diklofenak per oral sebesar 100-150 mg sehari terbagi menjadi dua atau tiga dosis. Natrium diklofenak diabsorpsi cepat di saluran cerna. Obat ini terikat 99 % pada protein plasma dengan bioavailabilitas sebesar 55 % (Aberg *et al.*, 2013). Obat mengalami *first pass metabolism* sehingga sekitar 50% dari obat mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk tidak berubah. Absorpsi akan lebih lambat ketika diberikan dalam bentuk tablet salut enterik, terutama jika bentuk sediaan ini digunakan bersamaan dengan makanan (Sweetman *et al.*, 2009). Natrium diklofenak bersifat agak sukar larut dalam air dan memiliki permeabilitas yang tinggi sehingga obat ini termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II dan memiliki waktu paruh yang singkat yaitu 1 – 2 jam (Chuasuwan, 2009; Jalali *et al.*, 2012).

2.3 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)

Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) merupakan polimer hidrofilik yang paling sering digunakan sebagai matriks tablet dengan pelepasan terkendali (Novak *et al.*, 2012). HPMC bersifat gelling agent sehingga mampu mengontrol laju pelepasan obat (Siswanto & Soebagyo, 2006).

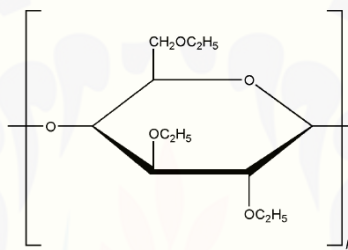


Gambar 2.4 Struktur Kimia Hidroksi Propil Metil Selulosa (Rowe *et al.*, 2009)

Hidroksi propil metil selulosa (HPMC) umumnya merupakan serbuk yang berserat atau serbuk granul yang berwarna putih atau krem, tidak berbau, dan tidak berasa. HPMC ini dapat larut dalam air dingin dan praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95 %) dan eter, tetapi dapat larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, serta campuran air dan alkohol. Konsentrasi HPMC yang biasanya digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat yaitu 10 -80 % (Rowe *et al.*, 2009).

2.4 Etil Selulosa (EC)

Etil selulosa merupakan polimer yang bersifat hidrofobik yang biasanya digunakan dalam sistem penghantaran obat terkendali (Grattard *et al.*, 2002). Polimer ini dapat menurunkan laju pelepasan obat dari sediaan karena membentuk matriks yang kuat serta memiliki biokompatibilitas yang baik dan dapat didegradasi dalam tubuh menjadi materi non toksik untuk kemudian diekskresikan (Avanco & Bruschi, 2008; Kar *et al.*, 2011). Etil selulosa digunakan sebagai matriks untuk memperpanjang pelepasan obat yang larut dalam air maupun untuk obat yang tidak larut dalam air (Mastiholimath *et al.*, 2008).

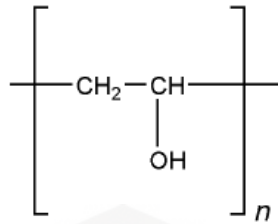


Gambar 2.5 Struktur Kimia Etil Selulosa (Rowe *et al.*, 2009)

Etil selulosa umumnya merupakan serbuk yang berwarna putih dan tidak berasa serta praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. Etil selulosa yang mengandung kurang dari 46,5 % gugus etoksil mudah larut dalam kloroform, metil asetat, tetrahidrofuran, dan campuran hidrokarbon aromatic dengan etanol 95 %. Etil selulosa yang mengandung tidak kurang dari 46,5 % gugus etoksil mudah larut dalam kloroform, etanol, etil asetat, dan toluene. Etil selulosa sering digunakan sebagai matriks dalam tablet lepas lambat dengan konsentrasi 3,0- 20,0 % w/w (Rowe *et al.*, 2009).

2.5 PoliVinil Alkohol (PVA)

Jenis dan konsentrasi *emulsifier* memainkan peranan yang penting dalam pembentukan *hollow microspheres*, karena tanpa penambahan *emulsifier* tidak mungkin bisa terbentuk *hollow microspheres*. Pada penelitian ini menggunakan *emulsifier* yang non ionik yaitu polivinyl alkohol (Ekta *et al.*, 2015). *Emulsifier* ini sering digunakan dalam membuat sediaan *sustained release* dan biasanya digunakan dalam pembuatan *microspheres* (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.6 Struktur Kimia Polivinil Alkohol (Rowe *et al.*, 2009)

Polivinil Alkohol (PVA) adalah suatu polimer sintetik yang larut dalam air dengan rumus molekul $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$. PVA umumnya merupakan serbuk granul berwarna putih sampai krem dan tidak berbau dengan kelarutan yaitu larut dalam air, sedikit larut dalam etanol (95 %), dan tidak larut dalam pelarut organik (Rowe *et al.*, 2009).

Nilkumhang dan Basit (2009) telah mempelajari efek konsentrasi *emulsifier* pada ukuran partikel. Mereka menemukan bahwa ukuran partikel dan distribusi ukuran meningkat ketika konsentrasi *emulsifier* berkurang dari 1% menjadi 0,25% (b / b). Peran surfaktan adalah untuk mengurangi tegangan antar muka antara *droplet* yang tersebar dan fase kontinyu, serta untuk melindungi *droplet* dari tabrakan dan fusi. Konsentrasi *emulsifier* rendah mungkin tidak cukup untuk melindungi seluruh permukaan *droplet*, *droplet* lebih rentan terhadap tabrakan dan fusi. Pada konsentrasi *emulsifier* yang lebih tinggi, efisiensi enkapsulasi rendah dan ukuran partikel yang diperoleh lebih besar sehingga konsentrasi optimum pengemulsi harus diidentifikasi.

2.6 Desain Faktorial

Desain faktorial adalah suatu desain yang digunakan untuk penentuan secara simultan suatu efek dari beberapa faktor dan interaksinya. Metode ini digunakan dalam suatu penelitian untuk mengetahui efek dari beberapa faktor atau suatu kondisi dalam hasil suatu penelitian (Bolton & Bon, 2004). Terdapat dua tipe dari desain faktorial, yaitu *simple factorial design* dan *complex factorial design*. *Simple factorial design* juga sering disebut sebagai desain faktorial yang menggunakan dua faktor sedangkan *complex factorial design* sering disebut

sebagai desain faktorial yang menggunakan multi faktor (Kothari, 2004).

Terdapat beberapa istilah dalam desain faktorial diantaranya adalah faktor, *level*, efek, interaksi. Faktor adalah variabel yang ditentukan yang dapat memberikan pengaruh pada efek. *Level* adalah besaran dari faktor, dimana terdapat *level* tinggi dan *level* rendah. Efek adalah respon yang berubah akibat adanya perbedaan *level* dari faktor. Interaksi adalah suatu respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton & Bon, 2004). Persamaan umum dari desain faktorial yang menggunakan dua faktor adalah sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B \dots \dots \dots (4)$$

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X_A = aras bagian A

X_B = aras bagian B

b_0, b_a, b_b, b_{ab} = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

Keuntungan menggunakan desain faktorial adalah (1) dapat menghemat biaya dibandingkan melakukan penelitian tunggal untuk mendapat tingkat ketelitian yang sama, (2) dapat menentukan efek utama dari dua faktor dengan hanya satu penelitian tunggal, (3) desain faktorial memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama jika tidak ada interaksi, jika terdapat interaksi desain faktorial dapat menentukan interaksi dari beberapa faktor yang digunakan yang umumnya tidak bisa didapatkan pada satu penelitian tunggal, dan (4) hasil kesimpulan dari penelitian dapat digunakan dalam berbagai kondisi (Bolton & Bon, 2004; Kothari, 2004).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: (1) Perancangan optimasi formula dengan jumlah konsentrasi PVA dan temperatur media pendispersi sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *hollow microspheres* natrium diklofenak sesuai dengan rancangan formula; (3) Penetapan *entrapment efficiency* masing-masing formula; (5) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert* versi *trial* 10.0.0; dan (6) Karakterisasi formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

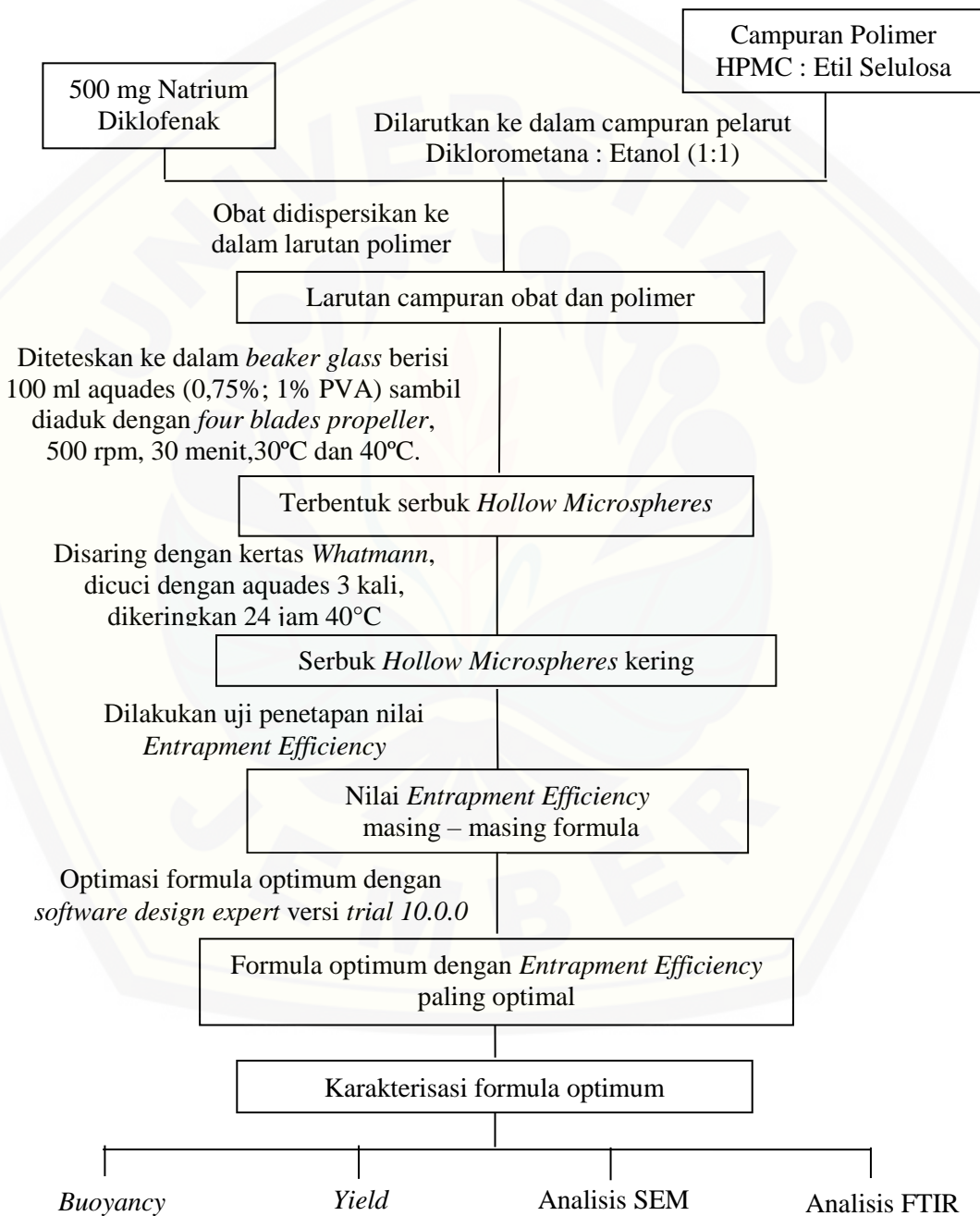
Scanning electron microscopy / SEM (TM 3000 Hitachi), Spektrofotometri UV-Vis (Genesys 10S, Thermo Scientific, USA), Spektroskopi FTIR (Genesys 10s), Oven (Memmert, Germany), Neraca analitik (Adventurer TM Ohaus, USA), *Four-blades propeller* (IKA Labortechnik, Germany), *Hot plate*, pH meter, Corong *buchner*, Alat-alat gelas, *Stopwatch*, Mortir dan stamper, *Magnetic stirrer*, *Software design expert* 10.0.0 versi *trial*.

3.2.2 Bahan

Natrium diklofenak (Cheng Fong Chemical CO.,LTD Taiwan), HPMC (PT. Phapros, Tbk Indonesia), Etil selulosa (PT. Phapros, Tbk Indonesia), Etanol (PT. Bratachem, Indonesia), Polivinil alkohol (PT. Bratachem, Indonesia), Diklorometana (PT. Bratachem, Indonesia), Kalium dihidrogen fosfat (PT. Bratachem, Indonesia), Natrium Hidroksida (PT. Bratachem, Indonesia), Aquades (PT. Bratachem, Indonesia), HCl 0.1 N, Tween 80, Kertas saring, Kertas saring *whatmann* no. 1.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan November 2015 – April 2016. Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Perancangan Optimasi Formula

Pada penelitian ini dibuat empat macam rancangan formula *hollow microspheres* natrium diklofenak. Hal yang membedakan masing-masing formula adalah jumlah konsentrasi PVA dan temperatur media pendispersi dalam pembentukan *hollow microspheres* natrium diklofenak.

Penelitian ini menggunakan metode desain faktorial dua *level* dua faktor dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut :

- a. Variabel bebas : Jumlah konsentrasi PVA dan temperatur media pendispersi.
- b. Variabel terkontrol : Perbandingan polimer, perbandingan pelarut, kecepatan dan lama pengadukan.
- c. Variabel terikat : *Entrapment efficiency*.

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Tujuannya adalah untuk mengetahui konsentrasi PVA dan temperatur media pendispersi yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *hollow microspheres* yang optimum pula. Berikut tabel 3.1 rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua *level* :

Tabel 3.1 Rancangan Desain Faktorial untuk Dua Faktor dan Dua *Level*

Formula	Faktor A (Konsentrasi PVA)	Faktor B (Temperatur)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Susunan *level* rendah dan *level* tinggi untuk masing-masing faktor dapat dilihat pada tabel 3.2 berikut :

Tabel 3.2 Susunan *Level* Faktor Berdasarkan Desain Faktorial

Faktor	Level Rendah (-1)	Level Tinggi (+1)
Konsentrasi PVA	0,75 %	1 %
Temperatur	30°C	40°C

Adapun susunan formula *hollow microspheres* natrium diklofenak yang akan diteliti dapat dilihat pada tabel 3.3 berikut :

Tabel 3.3 Formula *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak

Bahan	Jumlah	Fungsi Bahan
Na Diklofenak	500 mg	Bahan aktif
HPMC	200 mg	Polimer
Etil Selulosa	800 mg	Polimer
Diklorometana	5 ml	Pelarut
Etanol	5 ml	Pelarut
PVA	0,75 gram / 1 gram	<i>Emulsifier</i>
Aquades	100 ml	Fase <i>aqueous</i>

3.4.2 Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak

Hollow microspheres natrium diklofenak dipreparasi menggunakan teknik *emulsion solvent evaporation*. Sebanyak 200 mg polimer HPMC dicampur dengan 800 mg polimer etil selulosa, lalu campuran tersebut dilarutkan dengan campuran pelarut berisi diklorometana 5 ml dan etanol 5 ml membentuk suatu larutan polimer. Bahan aktif natrium diklofenak ditimbang sebanyak 500 mg lalu dimasukkan ke dalam larutan polimer. Selanjutnya larutan campuran obat dan polimer diteteskan secara perlahan – lahan ke dalam fase *aqueous* yang mengandung 0,75% dan 1% PVA, sehingga terbentuk *droplet* (tetesan) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *Four-blades Propeller*. Pengadukan dilakukan selama 30 menit dengan kecepatan 500 rpm, pada temperatur 30°C dan 40°C. Serbuk *hollow microspheres* yang terbentuk disaring dengan kertas *Whatmann*. Kemudian hasil saringan dicuci dengan aquades sebanyak tiga kali. Setelah itu, serbuk *hollow microspheres* dikeringkan semalaman pada temperatur

40°C. Preparasi *hollow microspheres* natrium diklofenak secara ringkas dapat dilihat pada tabel 3.4.

Tabel 3.4 Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak

F	ND (mg)	Polimer HPMC:EC (mg)	PVA (gram)	Pelarut DCM:EtOH (ml)	Temperatur (°C)	Kecepatan & Lama Pengadukan
(1)	500	200 : 800	0,75	5 : 5	30°C	500 rpm, 30 menit
(A)	500	200 : 800	1	5 : 5	30°C	500 rpm, 30 menit
(B)	500	200 : 800	0,75	5 : 5	40°C	500 rpm, 30 menit
(A B)	500	200 : 800	1	5 : 5	40°C	500 rpm, 30 menit

3.4.3 Penetapan *Entrapment Efficiency*

3.4.3.1. Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak

3.4.3.1.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.

Larutan baku induk dibuat dari 50 mg natrium diklofenak yang dilarutkan dalam 100 ml larutan dapar posfat pH 7,2 (500 ppm), dikocok hingga larut. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan *scanning* larutan baku standar dengan konsentrasi 20 ppm pada panjang gelombang 200 – 400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. Panjang gelombang maksimum natrium diklofenak yaitu pada 276 nm (Gohel dan Amin, 1998).

3.4.3.1.2 Preparasi Kurva Baku

Larutan baku standar dibuat dari larutan baku induk 500 ppm. Larutan baku induk 500 ppm digunakan untuk pengenceran baku standar dengan rentang 3 – 30 µg/ml. Larutan standar yang dibuat yaitu dengan konsentrasi 10, 15, 20, 25, dan 30 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan

sebelumnya kemudian didapatkan kurva baku dari hasil pengukuran tersebut (Gohel dan Amin, 1998).

3.4.3.2 Pengukuran *Entrapment Efficiency*

Pengukuran *entrapment efficiency* dilakukan dengan cara menimbang *hollow microspheres* yang mengandung natrium diklofenak setara 50 mg (Murtaza *et al.*, 2010). Selanjutnya *hollow microspheres* tersebut dihaluskan dalam mortar menggunakan stamper, lalu obat diekstraksi dengan melarutkan *hollow microspheres* halus ke dalam larutan dapar posfat pH 7,2 sebanyak 100 ml (Chella *et al.*, 2010). Larutan kemudian disaring dan filtrat diambil 1 ml lalu ditambahkan larutan dapar posfat pH 7,2 sebanyak 25 ml hingga tanda batas. Larutan dianalisis menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum untuk menentukan konsentrasi obat (Sundari & Gaud, 2013). Perhitungan *entrapment efficiency* dapat dilakukan menggunakan persamaan (1).

3.4.4 Penentuan Formula Optimum dengan *Software Design Expert*

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data yang didapatkan menggunakan metode desain faktorial. Dari data hasil penelitian nilai *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak, didapatkan harga untuk masing-masing respon untuk melengkapi persamaan (4), sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon.

Berdasarkan rumus $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dapat dihitung harga koefisien b_0 , b_a , b_b , b_{ab} . Dari hasil perhitungan menggunakan rumus ini, dapat dibuat *countour plot* dengan menggunakan *software design expert 10.0.0 versi trial*. Pembuatan *countour plot* meliputi nilai *entrapment efficiency*, sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek interaksi faktor terhadap respon.

Dari *countour plot* tersebut dapat diketahui komposisi optimum konsentrasi *emulsifier* dan temperatur media pendispersi terhadap *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak. Formula yang dipilih adalah formula

yang menghasilkan respon (*entrapment efficiency*) tertinggi maka hal ini menunjukkan keberhasilan preparasi suatu sistem penghantaran obat terkendali (Tripathi *et al.*, 2011).

3.4.5 Karakterisasi Formula Optimum

3.4.5.1. Penetapan *Buoyancy* (Basavaraj *et al.*, 2008)

Ditimbang sejumlah *hollow microspheres* yang mengandung obat setara dengan 100 mg natrium diklofenak. Serbuk dimasukkan ke dalam gelas beker berisi 300 ml HCl 0.1 N pH 1.2 dan mengandung Tween 80 (2%) pada temperatur 37°C. Campuran kemudian diaduk dengan kecepatan pengadukan 100 rpm selama ± 6 jam. Kemudian berat *hollow microspheres* yang mengapung dikeringkan dalam oven pada suhu 40°C sampai berat konstan lalu ditimbang. Perhitungan *buoyancy* dapat dilakukan menggunakan persamaan (2).

3.4.5.2. Penentuan *Yield*

Penentuan *yield* dilakukan dengan membandingkan berat *hollow microspheres* sebenarnya dengan berat *hollow microspheres* teoritis. Berat *hollow microspheres* teoritis ini didapatkan dari penjumlahan berat bahan aktif dan berat polimer yang digunakan (Pande *et al.*, 2010). Perhitungan *yield* dapat dilakukan menggunakan persamaan (3).

Pada perhitungan *yield*, *hollow microspheres* yang didapat dikeringkan dahulu pada oven dengan suhu 40°C hingga didapat berat konstan *hollow microspheres* yang sebenarnya (Basavaraj *et al.*, 2008).

3.4.5.3. Analisis *Scanning Electron Microscope* (Sabitha *et al.*, 2010)

Penentuan ukuran partikel dilakukan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dengan perbesaran 800 kali. Sejumlah *hollow microspheres* diletakkan secara tersebar pada *glass tub* lalu ditempatkan pada *Scanning Electron Microscope Chamber*. Kondisi *chamber* disesuaikan yaitu dengan tekanan 0,1 mmHg dan dengan tegangan 20 kV.

3.4.5.4. Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) (Yadav & Jain, 2011)

Untuk melihat pembentukan kompleks antara natrium diklofenak dengan HPMC dan Etil selulosa, maka dilakukan *scanning* menggunakan Spektroskopi FTIR dengan resolusi 2 cm^{-1} dan rentang *scanning* $400 - 4000\text{ cm}^{-1}$. *Scanning* dilakukan pada natrium diklofenak, HPMC, Etil Selulosa dan Kompleks natrium diklofenak – HPMC – Etil Selulosa (sampel *hollow microspheres*). Lalu masing-masing spektra bahan dibandingkan untuk mengetahui interaksinya.



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Konsentrasi PVA memiliki efek menurunkan nilai *entrapment efficiency*, dan temperatur media pendispersi memiliki efek meningkatkan nilai *entrapment efficiency*. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki efek menurunkan nilai *entrapment efficiency*. Nilai efek konsentrasi PVA yaitu 12,588 yang lebih kecil dibandingkan dengan efek temperatur media pendispersi yaitu 16,772, sehingga temperatur media pendispersi menjadi faktor yang lebih dominan terhadap nilai *entrapment efficiency*.
2. Kombinasi optimum antara konsentrasi PVA dan temperatur media pendispersi untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency* tertinggi sebesar $82,140 \% \pm 1,365 \%$ adalah 0,75 % PVA dan 40 °C.
3. *Hollow microspheres* natrium diklofenak memiliki nilai *buoyancy* sebesar $85,475 \% \pm 1,103 \%$ dan nilai *yield* sebesar $85,776 \% \pm 0,554$, serta memiliki bentuk yang mendekati sferis dengan kisaran ukuran partikel $110,73 \mu\text{m} \pm 1,608 \mu\text{m}$. Pembentukan kompleks *hollow microspheres* natrium diklofenak menunjukkan bahwa tidak ada interaksi yang terjadi antara natrium diklofenak dengan HPMC dan EC.

3.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka disarankan:

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk menjamin mutu sediaan *hollow microspheres* natrium diklofenak.
2. Perlu dilakukan uji disolusi dan uji bioavailabilitas untuk mengetahui keberhasilan *hollow microspheres* natrium diklofenak sebagai sistem penghantaran obat terkendali.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, Lacy, Amstrong, Goldman, & Lance. (2013). *Drug Information Handbook, 22th edition*. Lexi-Comp for the American Pharmacists Association.
- Bandana, Jovita, Manisha, & Shubhini. (2010). Formulation and Evaluation of Floating Microspheres of Famotidine. *Int. J. PharmTech. Res.*, Vol. 2 (2).
- Basavaraj, Deveswaran, Bharath, Sindhu, Furtado, & Madhavan. (2008). Hollow Microspheres of Diclofenac Natrium- Gastroretentive Controlled Delivery System. *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol. 21 (4).
- Bhardwaj, Chaurasia, Chaurasia, Prajapati & Singh. (2010). Formulation and In-Vitro Evaluation of Floating Microballoons of Indomethacin. *Acta Poloniae. Pharm-Drug Res.*, Vol. 67 (3).
- Bhoi, P., Dash, R. K. & Dalai, M. K. (2010). Formulation and In Vitro Evaluation of Oral Floating Matrix Tablets of Diclofenac Sodium. *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, Vol. 2 (4).
- Bolton, S., & Bon, C. (2004). *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications Fourth Edition*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Chella, N., Yada, K. K., & Vempati, R. (2010). Preparation and Evaluation of Ethyl Cellulose Microspheres Containing Diclofenac Sodium by Novel W/O/O Emulsion Method. *J. Pharm. Sci. & Res.*, Vol. 2 (12).
- Chowdhury, J. A., Jahan, S. T., Morshed, M. *et al.* (2011). Development and Evaluation of Diclofenac Sodium Loaded Alginate Cross-Linking Bead. *J. Pharm.*, Vol. 14 (1).
- Chuasawan, B., Binjesoh, V., Polli, J. E. *et al.* (2009). Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Form: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium. *J. Pharm. Sci.*, Vol. 98 (4).
- Cristina, E. (2013). Preparation of Microspheres of Diclofenac Sodium by Ionotropic Gelation Technique. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, Vol. 5 (1).

- Devi, G. C., & Chowdary, K. P. R. (2012). Reclinal Pharmacokinetic Evaluation of Pioglitazone Floating Tablet Formulated Employing Cross Linked Starch Urea. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, Vol. 4 (1).
- Dhakar, Maurya, Sagar, Bhagat, Prajapati, & Jain. (2010). Variables Influencing the Drug Entrapment Efficiency of Microspheres: A Pharmaceutical Review. *Der Pharmacia Lettre*, Vol. 2 (5).
- Dhanaraju, Sundar, Nandha, & Bhaskar. (2009). Development and Evaluation of Sustained Delivery of Diclofenac Sodium from Hydrophilic Polymeric Beads. *J. Young. Pharm.*, Vol. 1 (4).
- Ding, C., Zhang, M. & Li, G. (2014). Preparation and Characterization of Collagen/Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) Blend Film. *Carbohydrate Polymers*, Vol. 3.
- Dipiro, Talbert, Yee, Matzke, Wells, & Posey. (2009). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*.
- Dutta, Sruti, Patra, & Rao. (2011). Floating Microspheres: Recent Trends in the Development of Gastroretentive Floating Drug Delivery System. *Int. J. Pharm. Sci. NanoTech.*, Vol. 4 (1).
- Ekta, G., Rahul, J., & Aviral, J. (2015). Preparation and Characterization of Gastroretentive Floating Microballoons of Acrycoat S-100 Bearing Carvedilol. *Asian J. Pharm.*
- Gandhi, N. S., Shirolkar, S. V, & Tawar, M. G. (2012). Development And Evaluation Of Microballoons Of Pioglitazone Hydrochloride Using Eudragit S-100. *Int.J. Pharm. Sci.*, Vol. 3 (1).
- Ganesan, V., & Kanth, V. S. V. S. P. K. (2013). Preparation and In-vitro Evaluation of Microballoon Drug Delivery System of Telmisartan. *Int. J. Pharm. Sci. & Res.*, Vol. 5 (4).
- Garg, R., & Gupta, G. D. (2010). Gastroretentive Floating Microspheres of Silymarin: Preparation and In Vitro Evaluation. *Trop. J. Pharm. Res.*, Vol. 9 (1).
- Garud, N., & Garud, A. (2012). Preparation and In-vitro Evaluation of Metformin Microspheres Using Non-aqueous Solvent. *Trop. J. Pharm. Res.*
- Gholap, Banarjee, Gaikwad, Jadhav, & Thorat. (2010). Hollow Microspheres : Review. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. and Res.*, Vol. 1.

- Gohel, M.C., & Amin, A.F. (1998). Formulation Optimization of Controlled Release Diclofenac Sodium Microspheres using Factorial Design. *J. Contr. Rel.*, Vol. 5.
- Goyal, Gill, Gupta, Rath, Narang, & Goyal. (2011). Development and Characterization of Rifampicin Loaded Floating Microspheres. *Art. cells, blood subs., immobil. Biotech.*, Vol. 39 (5).
- Grattard, Pernin, Marty, Roudaut, Champion, LeMeste, (2002). Study Of Release Kinetics Of Small And High Molecular Weight Substances Dispersed Into Spray-Dried Ethylcellulose Microspheres. *J. Cont. Rel.*, Vol. 84.
- Haghi, Mirabedini, Imani & Farnood. (2014). Preparation and Characterization of Pre-Silane Modified Ethyl Cellulose-Based Microcapsule Containing Linseed Oil. *Colloids and Surface A: Physicochem. Eng. Aspects*.
- Herrmann, J., & Bodmeier, R. (1998). Biodegradable, Somatostatin Acetate Containing Microspheres Prepared by Various Aqueous and Non-aqueous Solvent Evaporation Methods. *Europ. J. Pharm. Biopharm.: Offici. J. Arbeits. Pharm. Verfahrens. e.V.*, Vol. 45 (1).
- Hire, N. N. & Derle, D. V. (2014). Microsphere As Drug Carrier : A Review. *Int. J. Advan. Res.*, Vol. 2 (3).
- Jalali, Beirami, Javadzadeh, Mohammadi, Hamidi, Andalib, & Adibkia. (2012). Comparison of Physicochemical Characteristics and Drug Release of Diclofenac Sodium- Eudragit® RS100 Nanoparticles and Solid Dispersions. *Biotech. Res. Cent.*
- Joshi, V. K., & Jaimini M. (2013). Microballons Drug Delivery System: A Review. *AJPRD.*, Vol. 1 (1).
- Kapoor, D., & Patel, R. (2012). Formulation, Optimation and Evaluation of Floating Microspheres of Captopril. *Asian J. Bio. Pharm. Sci.*, Vol. 2 (9).
- Kencana, A. L. (2009). Perlakuan Sonikasi Terhadap Kitosan : Viskositas Dan Bobot Molekul Kitosan. *Skripsi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.*
- Kothari, C. R. (2004). *Research Methodology: Methods & Techniques* Second Edi., New Delhi: New Age International.
- Kumar, J. V., & Manish, J. (2013). Review Article: Microballoons for Drug Delivery. *AJPRD.*, Vol. 1 (1).

- Kumar, Raj, Datta, & Babu. (2014). Formulation and Evaluation of Metoprolol Tartarate Floating Microspheres. *World J. Pharm. Res.*, Vol.4 (1).
- Kurrey, A., Suresh, P. K., & Singh, M. R. (2014). Hollow Microspheres as A Drug Carrier: An Overview of Fabrication and In Vivo Characterization Technique. *Int. J.Pharm.*, Vol. 5 (1).
- Li, M., Rouaud, O., & Poncelet, D. (2008). Microencapsulation by Solvent Evaporation: State of The Art for Process Engineering Approaches. *Int. J. Pharm.*, Vol. 363 (1-2).
- Ma, Xu, Wang, Zhang, Zhang, Li, Jin, & Li. (2008). Development and Evaluation of New Sustained-release Floating Microspheres. *Int. J. Pharm.*, Vol. 358 (1-2).
- Mali, A. D., Bathe, R. S., & Patil, M. K. (2015). Floating Microspheres: A Novel Approach in Drug Delivery System. *GCC J. Sci. Tech.*, Vol. 1 (15).
- Malik, Nagaich, Malik, & Gulati. (2013). Pentoxifylline Loaded Floating Hollow microspheress: Design, Development and Characterization. *J. Pharm.*, Vol. 16.
- Masilamani, K., & Ravichandiran, V. (2012). Effect of Formulation and Process Variables on Drug Content and Entrapment Efficiency of Aceclofenac Nanosuspension. *Int. Res. J. Pharm.*, Vol. 3 (3).
- Mastiholimath, Dandagi, Gadad, Rashmi, & Kulkarni. (2008). In Vitro And In Vivo Evaluation Of Ranitidine Hydrochloride Ethylcellulose Floating Microspheres. *J.Microencapsulation*. Vol. 25 (5).
- Murtaza, G., Ahmad, M., & Shahnaz, G. (2010). Microencapsulation of Diclofenac Sodium by Non-solvent Addition Technique. *Trop. J. Pharm. Res.*, Vol. 9 (2).
- Nagpal, Arora, Rahar, Rageeb, & Swami. (2014). Formulation and Evaluation of Sustained Release Floating Microballoons of Ketorolac Trometamol. *Bulletin Pharm. Res.*, Vol. 4 (2).
- Naik, Lokhande, Mishra, & Kulkarni. (2012). Development of Sustained Release Micro/Nano Particle Using Different Solvent Emulsification Techniques : A review. *Int. J. Pharm. and Bio Scie.*, Vol. 3 (4).
- Narang, N. (2011). An Updated Review on: Floating Drug Delivery System (FDDS). *Int. J. App. Pharm.*, Vol. 3.

- Neal, M. J. (2015). *At A Glance Farmakologi Medis edisi Kedelapan*. Jakarta : Penerbit Erlangga. Hal : 70- 71.
- Negi, R., Goswami, L., & Kothiyal, P. (2014). Microballoons : A better approach for gastro retention. *IJPBR*. Vol. 2 (2).
- Nilkumhang, N., & Basit, A.W. (2009). The Robustness and Flexibility of an Emulsion Solvent Evaporation Method to Prepare pH-Responsive Microparticles. *Int. J. Pharm.*, Vol. 377.
- Novak, Sporar, Baumgartner, & Vrečer. (2012). Characterization of Physicochemical Properties of Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) Type 2208 and Their Influence on Prolonged Drug Release From Matrix Tablet. *J. Pharm. Bio. Analysis*, Vol. 66.
- O'Donnell, P. B & McGinity, J. W. (1997). Preparation of Microspheres by the Solvent Evaporation Technique. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, Vol. 28 (1).
- Oz, Devrim, Bozkir, & Canefe. (2015). Development of Reconstitutable Suspensions Containing Diclofenac Sodium-Loaded Microspheres for Pediatric Delivery. *J. of Microencapsulation.*, Vol. 8.
- Pande, Vaidya, Arora, & Dhoka. (2010). In Vitro and In Vivo Evaluation of Ethyl Cellulose Based Floating Microspheres of Cefpodoxime Proxetil. *Int. J. Pharm. Biomed. Res.*, Vol. 4.
- Patel, Jain, Baghel, Tagde, & Patil. (2011). Preparation and In Vitro Evaluation of A Microballoon Delivery System For Domperidone. *Der Pharmacia Lettre*, Vol. 3 (6).
- Patel, Patel, Ajmera, Patel, & Rathod. (2013). Formulation and Evaluation of Nicorandil Microspheres. *Int. J. Pharm. Sci.*, Vol. 5 (2).
- Pawar, Asthana, Mishra, Chaurasia, & Chourasia. (2013). Chitosan Coated Hydroxypropyl Methylcellulose- Ethylcellulose Shell Based Gastroretentive Dual Working System to Improve the Bioavailability of Norfloxacin. *RSC Advances*. Vol. 3 (41).
- Perumandla, P. K., & Priya, S. (2014). Formulation and In Vitro Evaluation of Floating Microspheres of Dextromethorphan Hydrobromide. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, Vol. 6.
- Prabu, Shirwaikar, Shirwaikar, & Kumar. (2009). Formulation and Evaluation of Sustained Release Microspheres of Rosin Containing Aceclofenac. *ARS Pharm.*, Vol. 50.

- Pratiwi, A. I. (2015). Diagnosis and Treatment Osteoarthritis. *J. Majority*. Vol. 4 (4).
- Rathod, U. C., Patel, A. K., & Shah, D. A. (2012). Statistical Evaluation and Optimazion of Influence of Stiring Speed and Polymer Concentration on Hollow Microspheres of Diltiazem HCL. *Schol. Res. Lib.*, Vol. 4 (3).
- Rajkumar, Goud, Sowjanya, Anusa, Adavi, & Reddy. (2012). Floating Microspheres: A Novel Approach in Drug Delivery. *J. Drug Delivery. Res.*, Vol. 1 (4).
- Raut, Somvanshi, Jumde, Khandelwal, Umekar, & Kotagale. (2013). Ethyl Cellulose and Hydroxypropyl Methyl Cellulose Buoyant Microspheres of Metoprolol Succinate: Influence of pH Modifiers. *Int. J. Pharm. Investigation*, Vol. 3 (3).
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. eds., (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed.*, London: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Sabitha, P., Ratna, J. V., & Reddy, K. R. (2010). Design and Evaluation of Controlled Release Chitosan-Calcium Alginate Microcapsules Of Anti Tubercular Drugs for Oral Use. *Int. J. Chemt. Res.*, Vol. 2 (1).
- Saha, Avik Kumar. & Ray, Sarbani Dey. (2013). Effect of Cross-Linked Biodegradable Polymers on Sustained Release of Sodium Diclofenac-Loaded Microspheres. *Brazilian J. Pharm. Sci.*, Vol. 49 (4).
- Shirolkar, Tawar, Gandhi, & Diore. (2010). Development and Evaluating of Floating Microspheres of Pioglitazone Hydrochloride Using Ethyl Cellulose. *Der Pharmacia Lettre*, Vol. 2 (5).
- Sappidi, Thadkala, Kota, & Aukunuru. (2014). Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microspheres Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Schol. Res. Lib.*, Vol. 6 (4).
- Sato, Kawashima, Takeuchi, & Yamamoto. (2003). In Vivo Evaluation of Riboflavin Containing Microballoons for Floating Controlled Drug Delivery System in Healthy Human Volunteers. *J. Contr. Rel.*, Vol. 93.
- Sonjaya, R. M., Rukanta, D., & Widayanto. (2014). Karakteristik Pasien Osteoarthritis Lutut Primer di Poliklinik Ortopedi Rumah sakit Al-Islam Bandung Tahun 2014. *Jurnal Universitas Islam Bandung*.

- Sundari, T., & Gaud, R. S. (2013). Formulation and Evaluation of Alcohol Resistant Dosage Form of Diclofenac Sodium. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, Vol. 5.
- Sweetman, S. C. (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference* 36th ed., USA: Pharmaceutical Press.
- Tripathi, M., radhika, P.R., & Sivakumar, T. (2011). Formulation and Evaluation of Glipizide Hollow Microballoons For Floating Drug Delivery. *India: Bulletin Pharm. Res.*, Vol. 1 (1).
- Tripathi, Chandrawanshi, Patel, Dangi, & Chatterjee. (2015). Formulation and Evaluation of Floating Microspheres of Atenolol. *PJPPS.*, Vol. 4 (3).
- Varde, N. K., & Pack, D. W. (2006). Microspheres For Controlled Release Drug Delivery. *Ashley Public*, Vol. 4 (1).
- Viriden, B., Wittgren, A., & Larsson. (2009). Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.*
- Wadher, Nagarkar, Sahare, & Umekar. (2014). Influence of Different Formulation Variable on Sustained Release Ciprofloxacin Hydrochloride Microspheres. *Int. J. Pharm. Res.*, Vol. 4 (2).
- Wise, D. L. (2000). *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, New York: Marcel Dekker, Inc.
- Yadav, A., & Jain, D. K. (2010). Formulation and Characterization of Gastroretentive Floating Microballoons of Metformin. *IJPSR*.
- Yadav, A., & Jain, D. K. (2011). Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Microballoons of Anti diabetic drug. *Asian J. Pharm. & Life Sci.*, Vol. 1(2).
- Yadav, A., & Jain, D. K. (2012). Formulation and Characterization of Sustained Release Floating Microballoons of Metformin Hydrochloride. *Tropical J. Pharm. Res.*, Vol. 11 (4).

LAMPIRAN

A. Sertifikat Analisis

A1. Natrium Diklofenak

CHENG FONG CHEMICAL CO., LTD.

Office : 8F, No 2-2, Sec 2, Nanya W. Rd., Banciao City, Taipei County 220, Taiwan (R.O.C.) Factory : No 19, Gong 4th Rd., Dayuan Township, Taoyuan County 337, Taiwan (R.O.C.)

CERTIFICATE OF ANALYSIS


Product: Diclofenac Sodium USP 36		
Lot No : 14127	Quantity : 25kg x 2 500	
Manuf. Date : Dec. 11, 2014	Retest Date : Dec. 10, 2019	Date of Analysis : Dec. 11, 2014

ITEMS	SPECIFICATION	RESULTS
Description	White to off-white hygroscopic crystalline powder. Melts at about 284 °C	Conforms
Identification		
A. IR	Accord with the standard spectrum	Accord
B.HPLC	Meets the requirements	Conforms
C. Tests of sodium	Meets the requirements	Conforms
Color of solution	NMT 0.050, at 440 nm	0.007
Clarity of solution	Meets the requirements	Pass
pH	7.0 - 8.5	7.49
Loss on drying	NMT 0.5 %	0.08 %
Heavy Metals	NMT 10 ppm	Pass
Chromatographic purity		
(1) 1-[2,6-Dichlorophenyl]-2-oxindole	NMT 0.2 %	Undetected
(2) Individual impurity	NMT 0.1 %	0.021 %
(3) Total impurities	NMT 0.5 %	0.045 %
Assay	99.0 - 101.0 %	99.79 %
Residual solvents	Methanol : NMT 3000ppm Isobutanol : NMT 5000ppm	97.48ppm Undetected
Particle size distribution		
Pass ASTM = 80 / 180µm	All pass	100.0 %
Pass ASTM = 120 / 125µm	NLT 90 %	96.7 %
Pass ASTM = 200 / 75µm	NLT 85 %	92.7 %
Tapped Density	0.60 - 0.75 g/ml	0.74 g/ml
PLANT MANAGER	DIRECTOR Q.C.	ANALYST
T. H. Chang T. H. Chang	Shuan Wang Shuan Wang	Dan Po Hsu Dan Po Hsu

A2. Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)

REVIEWED
 By Mahanle at 10:02 am, Feb 16, 2015

Pg. 1 of 1



Certificate 6619826 The Dow Chemical Company Page 1
 Date: 13.06.2014 Certificate of Analysis Shipped: 13.06.2014

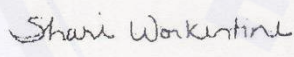
BDP
 DOW CHEMICAL PACIFIC Fax:
 PORT OF SINGAPORE
 SINGAPORE SP 089054 SINGAPORE

Cust P.O.: 7000051544 101562256 Dlvv Note: 72569526 10
 Material: METHOCEL* E6 Premium LV Spec: 00002395-S
 Batch: 3E040124L1 ✓ Mfgd: 04.05.2014 Retest Date: 03.05.2019 ✓
 Ship from: THE DOW CHEMICAL COMPANY PLAQUEMINE LA UNITED STATES

It is hereby certified the material indicated above has been manu-
 factured in accordance with the FDA cGMPs, Kosher guidelines, was
 inspected and tested in accordance with the conditions and the
 requirements of current USP, EP and JP for Hypromellose as well
 as the current specific purity criteria for the food additive
 Hydroxypropyl Methyl Cellulose (E464) and unless agreed otherwise
 conforms in all respects to the specification relevant thereto.

Feature	Units	Results	Limits		Method
		3E040124L1	Minimum	Maximum	
Apparent Viscosity	mPa.s	6.3	4.8	7.2	Current USP/EP/JP
2% in water, @ 20degC					
Loss on Drying	%	2.3	----	5.0	Current USP/EP/JP
Residue on Ignition	%	0.7	----	1.5	Current USP/JP
Ash, Sulfated	%	0.7	----	1.5	Current EP
pH, 2% in Water	-	6.5	5.0	8.0	Current USP/EP/JP
Assay, Methoxyl	%	28.7	28.0	30.0	Current USP/EP/JP
Assay, Hydroxypropoxyl	%	8.7	7.0	12.0	Current USP/EP/JP
Appearance		Passes			Current EP
Opalescence					
Appearance		Passes			Current EP
solution color					

This Batch, based on audit testing and process control, is certified to
 be NMT 20 ppm heavy metals (as Pb) and also meets all specification
 requirements for harmonized identification tests, residual solvents and
 microbiological limits.
 Batch (Lot) Number manufacture location (char 7-8): 2N = Midland, MI;
 ND = Bomlitz, Germany; 24 = Plaquemine, LA; 07 = Stade, Germany



Shari Workentine, Dow Pharma & Food Solutions Quality System Specialist
 For inquiries please contact Customer Service at 1-800-232-2436 (USA).

* Trademark of The Dow Chemical Company

A3. Etil Selulosa (EC)

Certificate of Analysis		
PT. BERSAMA SUKSES BUSINESS PARK TANGERANG CITY BLOK E 15118 TANGERANG INDONESIA		Customer Order: 214-173340D Ordered Quantity: 20.000 BAG Shipped From: ASI US HOPEWELL PLT Order Number: 7436154/000020 Delivery: 850774820/000020 Date Shipped: May 26, 2015 Sold To Number: 490172
AQUALON EC-N22 PHARM BAG 18.14KG Aqualon(TM) EC-N22 PHARM Ethylcellulose Ashland Material Number: 429930		Batch: 43928
Characteristics	Specification	Results
Loss on Drying, as Packaged, %	0.0 - 3.0	0.7
Assay, Ethoxyl, %	48.0 - 49.5	48.9
R.O.I., a Na2SO4, %	0.0 - 0.5	0.3
Viscosity NF Method, 25 C, cps	18 - 24	23
Chlorides as NaCl, %	0.00 - 0.10	0.00
Lead, ppm	0 - 3	0
Heavy Metals (as Pb), ppm	0 - 10	1
Acetaldehyde	PASS	PASS
Acidity/Alkalinity	PASS	PASS
Date of Manufacture		December 14, 2014
Retest Date		December 13, 2016
Ordered Quantity		20.000 BAG
Notes: The quality of the above lot(s) conforms to the monograph for Ethylcellulose in the NF and Ph. Eur. current edition. GMP Compliance: Manufactured in a dedicated facility using current IPEC-PQG GMPs for Excipients. RESIDUAL SOLVENTS / OVI: Meets requirements of USP <467> and ICH Q3C. Identification Testing: Meets requirements of NF and Ph. Eur. Retest Interval: Our recommended retest interval for Aqualon EC low and medium viscosity types, including N4, N7, N10, N14, N22, and N50 types is 2 years from date of manufacture and at 6 month intervals thereafter. All other types, including N100, N200, and all T types should be tested 12 months from date of manufacture and at 12 month intervals thereafter. Data shown above are from actual lot(s) analyses.		

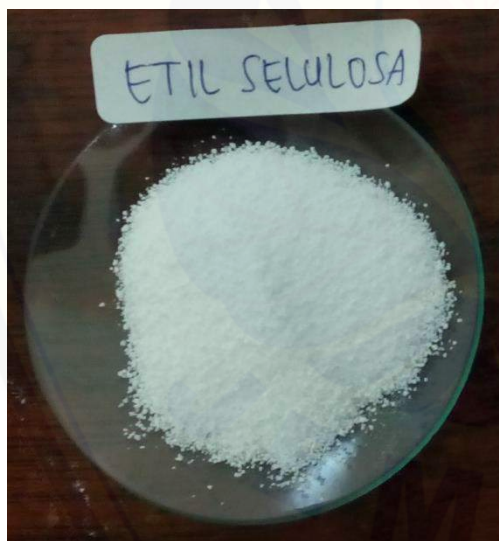
B. Bahan - Bahan



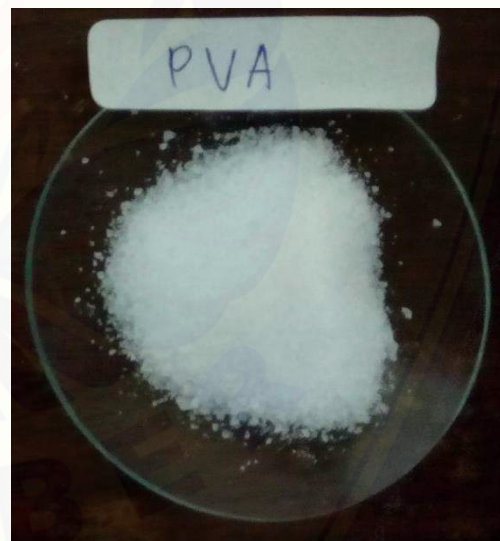
Natrium Diklofenak



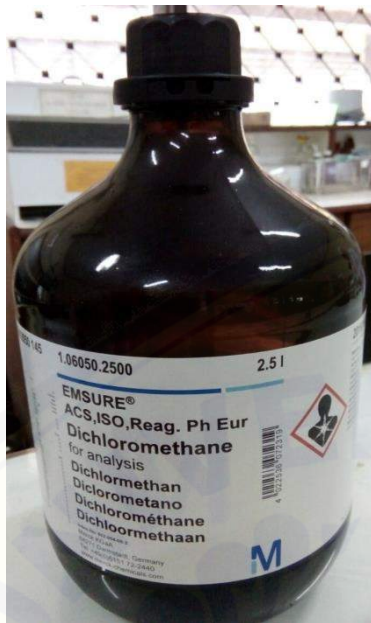
Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)



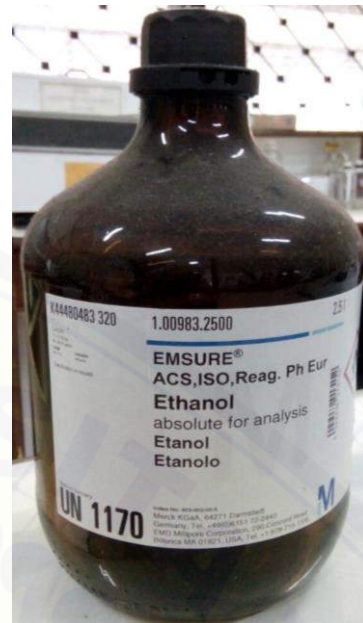
Etil Selulosa (EC)



Polivinil Alkohol (PVA)

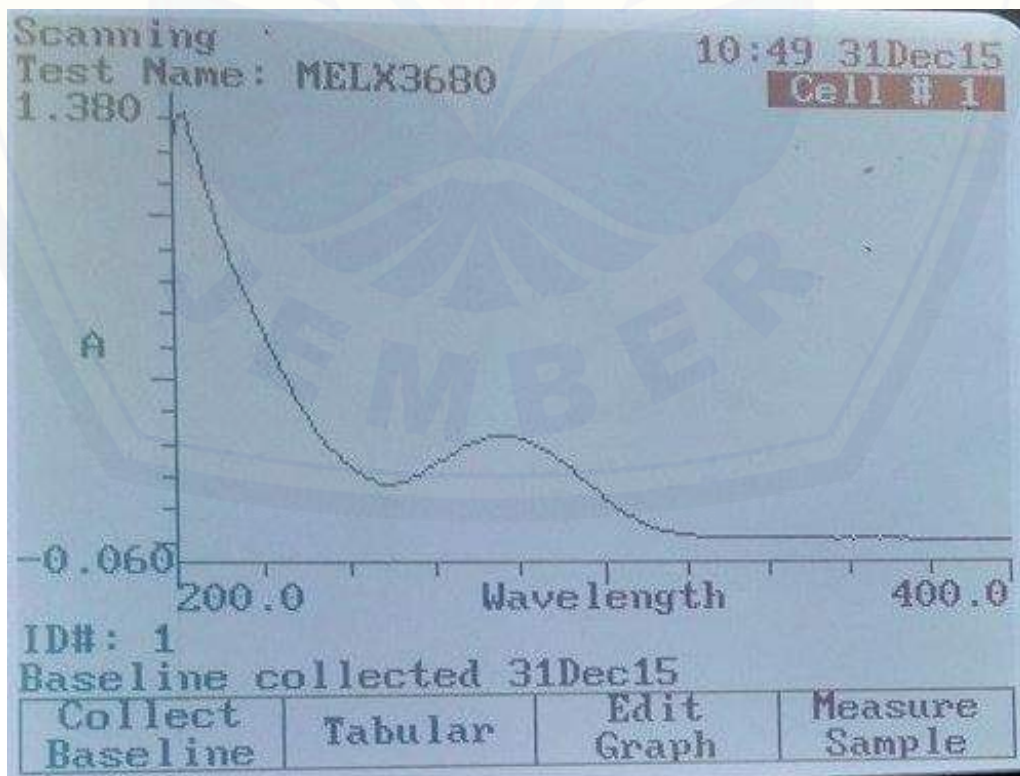


Diklorometana



Etanol p.a

C. Foto Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Natrium Diklofenak



D. Scanning Panjang Gelombang Natrium Diklofenak

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
200	1.208	227	0.473
201	1.288	228	0.445
202	1.313	229	0.420
203	1.318	230	0.400
204	1.278	231	0.378
205	1.230	232	0.353
206	1.188	233	0.334
207	1.137	234	0.316
208	1.095	235	0.301
209	1.041	236	0.289
210	1.000	237	0.275
211	0.966	238	0.264
212	0.920	239	0.251
213	0.886	240	0.241
214	0.852	241	0.229
215	0.817	242	0.219
216	0.784	243	0.211
217	0.756	244	0.204
218	0.725	245	0.197
219	0.696	246	0.190
220	0.667	247	0.186
221	0.640	248	0.184
222	0.613	249	0.184
223	0.582	250	0.185
224	0.552	251	0.187
225	0.526	252	0.191
226	0.498	253	0.195

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
254	0.200	282	0.321
255	0.207	283	0.316
256	0.214	284	0.309
257	0.222	285	0.302
258	0.231	286	0.294
259	0.239	287	0.286
260	0.248	288	0.278
261	0.256	289	0.269
262	0.263	290	0.257
263	0.272	291	0.247
264	0.280	292	0.237
265	0.288	293	0.227
266	0.297	294	0.214
267	0.305	295	0.202
268	0.311	296	0.191
269	0.316	297	0.179
270	0.332	298	0.169
271	0.326	299	0.159
272	0.330	300	0.148
273	0.333	301	0.138
274	0.335	302	0.126
275	0.336	303	0.117
276	0.336	304	0.107
277	0.336	305	0.097
278	0.335	306	0.088
279	0.333	307	0.081
280	0.330	308	0.072
281	0.326	309	0.066

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
310	0.060	338	0.015
311	0.054	339	0.015
312	0.050	340	0.015
313	0.045	341	0.014
314	0.040	342	0.014
315	0.037	343	0.014
316	0.035	344	0.014
317	0.032	345	0.014
318	0.029	346	0.014
319	0.027	347	0.014
320	0.025	348	0.014
321	0.024	349	0.014
322	0.023	350	0.013
323	0.021	351	0.013
324	0.020	352	0.014
325	0.019	353	0.013
326	0.018	354	0.013
327	0.018	355	0.013
328	0.018	356	0.013
329	0.017	357	0.011
330	0.016	358	0.013
331	0.016	359	0.013
332	0.016	360	0.013
333	0.016	361	0.011
334	0.015	362	0.013
335	0.015	363	0.013
336	0.015	364	0.013
337	0.015	365	0.013

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
366	0.013	384	0.012
367	0.013	385	0.012
368	0.012	386	0.012
369	0.013	387	0.012
370	0.013	388	0.011
371	0.013	389	0.012
372	0.013	390	0.011
373	0.012	391	0.010
374	0.013	392	0.012
375	0.012	393	0.012
376	0.012	394	0.011
377	0.012	395	0.012
378	0.012	396	0.012
379	0.012	397	0.011
380	0.012	398	0.012
381	0.012	399	0.011
382	0.012	400	0.011
383	0.012		

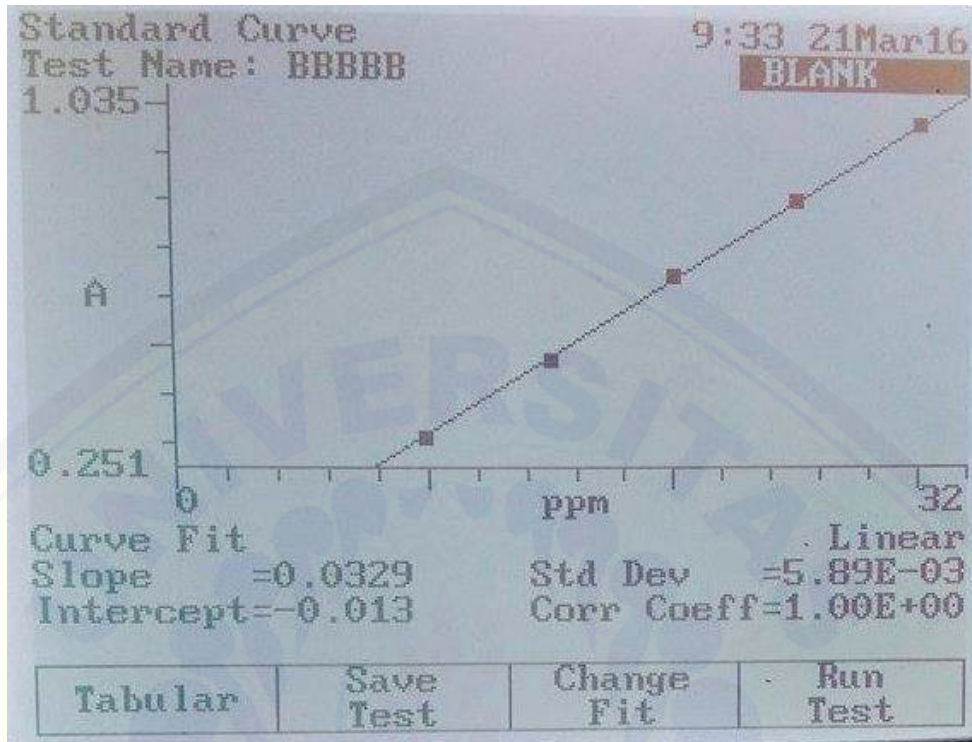
E. Kurva Baku Natrium Diklofenak Dalam Dapar Fosfat pH 7,2

Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi
10.00	0.316
15.00	0.474
20.00	0.652
25.00	0.809
30.00	0.970

Nilai $a = -0.013$, $b = 0.0329$, dan $r = 0.999$

Persamaan regresi kurva baku $y = 0.0329x - 0.013$

F. Foto Absorbansi Larutan Standar Natrium Diklofenak



G. Hasil Uji Linieritas

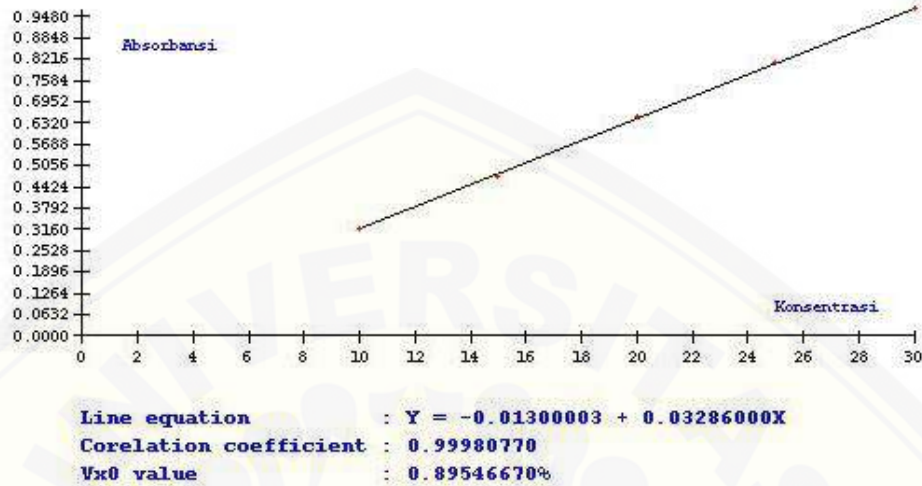
Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 5
Line equation	: $Y = -0.01300003 + 0.03286000X$
Corelation coefficient	: 0.99980770
Sy value	: 0.00588501
Vx0 value	: 0.89546670%
Xp value	: 1.38210200

The Correlation coefficient is fulfilled the requirement (> 0.99)

The Vx0 value is fulfilled the requirement (0% to 5%)

The Xp value is OK (< 10.00000000)

KURVA BAKU



H. Hasil Perhitungan *Entrapment Efficiency*

Formula	Replikasi	Serapan	Kadar (ppm)	<i>Entrapment Efficiency</i> (%)	Rata – rata <i>Entrapment Efficiency</i> ± SD
(B)	1	0,524	16,34	81,170	82,140 ± 1,365
	2	0,533	16,62	83,100	
	3	0,527	16,43	82,150	

I. Contoh Perhitungan *Entrapment Efficiency*

- Diketahui : Kadar yang didapatkan = 16,34 ppm

Berat *hollow microspheres* yang didapatkan = 1279,995 mg

- Menimbang *hollow microspheres* setara dengan 50 mg natrium diklofenak

$$\frac{\text{Berat natrium diklofenak yang ditimbang}}{50 \text{ mg}} = \frac{\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ yang didapatkan}}{x}$$

$$\frac{50 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} = \frac{1279,995}{x}$$

x = 127,999 mg (*hollow microspheres* yang ditimbang)

= 500 ppm (kadar dalam labu ukur 100ml)

Diencerkan 25 kali sehingga kadarnya menjadi 20 ppm

- Kadar teoritis

$$\frac{500 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} = \frac{1500 \text{ mg}}{x}$$

$x = 150 \text{ mg}$ (mengandung 50 mg natrium diklofenak)

= 500 ppm (kadar dalam labu ukur 100ml)

Diencerkan 25 kali sehingga kadarnya menjadi 20 ppm

$$\frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$$

- % *Entrapment Efficiency*

$$\frac{16,34 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100 \% = 81,170 \%$$

J. Hasil Analisis dari Desain Faktorial

J1. Kekuatan Faktor dari Desain Faktorial

Power is reported at a 5.0% alpha level to detect the specified signal/noise ratio.

Recommended power is at least 80%.

Entrapment Efficiency	Persen
Signal (delta) = 3.00	Noise (sigma) = 1.00
	Signal/Noise (delta/sigma) = 3.00
A	B
99.6 %	99.6 %

J2. Hasil analisis ANOVA

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	1361,68	3	453,89	48,65	< 0.0001	Significant
A- Temperatur	838,34	1	838,34	89,86	< 0.0001	
B- Konsentrasi PVA	471,25	1	471,25	50,51	< 0.0001	
AB	52,08	1	52,08	5,58	0.0458	
Pure Error	74,64	8	9,33			
Cor Total	1436,31	11				

The Model F-value of 53.38 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant.

In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	2.93	R-Squared	0.9524
Mean	65.12	Adj R-Squared	0.9346
C.V. %	4.50	Pred R-Squared	0.8930
PRESS	154.29	Adeq Precision	17.370
-2 Log Likelihood	54.97	BIC	64.91
		AICc	68.68

The "Pred R-Squared" of 0.8930 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9346; i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 17.370 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	65.12	1	0.85	63.17	67.07	
A-Konsentrasi PVA	-6.29	1	0.85	-8.24	-4.35	1.00
B-Temperatur	8.39	1	0.85	6.44	10.33	1.00
AB	-2.11	1	0.85	-4.06	-0.16	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Entrapment Efficiency} = & \\
 & +65.12 \\
 & -6.29 * A \\
 & +8.39 * B \\
 & -2.11 * AB
 \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors:	
Entrapment Efficiency	=
-52.95333	
+67.85333	* Konsentrasi PVA
+4.63233	* Temperatur
-3.37733	* Konsentrasi PVA * Temperatur

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

K. Hasil Karakterisasi Formula Optimum *Hollow Microspheres* Natrium**Diklofenak****K1. Contoh Perhitungan *Buoyancy***

- Diketahui : Berat *hollow microspheres* yang mengapung = 84,565 mg

$$\text{Total berat } \textit{hollow microspheres} = 100,000 \text{ mg}$$

$$\textit{Buoyancy} = \frac{84,565 \text{ mg} \times 100 \%}{100 \text{ mg}} = 84,565 \%$$

K2. Contoh Perhitungan *Yield*

- Diketahui : Berat *hollow microspheres* yang didapat = 1279,995 mg

$$\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ teoritis} = 1500,000 \text{ mg}$$

$$\textit{Yield} = \frac{1279,995 \text{ mg} \times 100 \%}{1500 \text{ mg}} = 85,333\%$$

K3. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel *Hollow Microspheres* Menggunakan SEM

No.	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
1.	80	150	120
2.	100	100	100
3.	110	100	200
4.	100	140	100
5.	100	80	100
6.	90	80	80
7.	60	90	60
8.	60	80	60
9.	200	100	50
10.	80	120	100
11.	140	120	120
12.	100	150	100
13.	100	180	150

14.	200	100	100
15.	200	100	150
16.	220	80	80
17.	100	180	60
18.	100	100	60
19.	50	80	90
20.	80	80	70
21.	150	70	100
22.	90	120	130
23.	130	80	160
24.	90	130	120
25.	80	200	110
26.	80	200	80
27.	100	100	130
28.	160	80	200
29.	150	110	150
30.	70	100	150
31.	150	200	160
32.	200	180	90
33.	100	100	80
34.	60	120	180
35.	60	100	110
36.	170	180	100
37.	150	180	100
38.	150	170	90
39.	160	50	130
40.	100	70	150
41.	60	60	60
42.	80	80	60
43.	100	80	60

44.	90	60	200
45.	100	90	100
46.	110	60	120
47.	140	100	120
48.	90	50	50
49.	80	110	160
50	80	80	90
Rata-rata	112	110,4	109,8

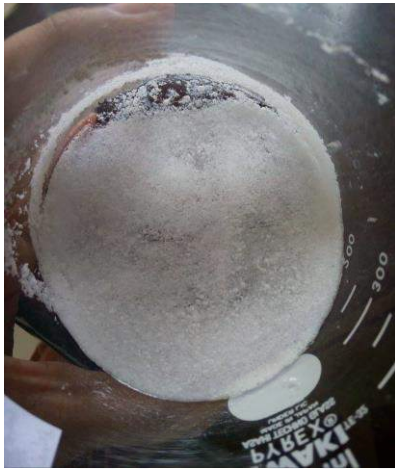
L. Dokumentasi Penelitian



Penimbangan Bahan



Pengadukan Menggunakan *Four Blades Propeller*



Pembentukan Emulsi



Penyaringan Menggunakan Kertas Whatmann No. 1 dengan Bantuan *Vacum Filtration*



Pengeringan Menggunakan Oven

Standard Curve
Test Name: BBBBBB
10:17 22Apr16
Cell # 1

ID#	Abs 276.0nm	Result ppm
1	0.524	16.34
2	0.533	16.62
3	0.527	16.43

Page 1, Samples 1 - 3

Measure Blank	Save Data	View Graph	Measure Sample
------------------	--------------	---------------	-------------------

Penetapan *Entrapment Efficiency*



Pengujian pH larutan dapar fosfat pH 7,2 menggunakan pH tester



Pengujian *Buoyancy*



Analisis Morfologi dan Ukuran Partikel
Menggunakan *Scanning Electron
Microscope (SEM)*



Analisis Pembentukan Kompleks
*Hollow Microspheres Fourier
Transform Infrared (FTIR)*

