

**OPTIMASI KONSENTRASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
ETIL SELULOSA DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
NATRIUM DIKLOFENAK**

SKRIPSI

Oleh

**Tuhfatul Ulya
NIM 122210101038**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2016**



**OPTIMASI KONSENTRASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
ETIL SELULOSA DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
NATRIUM DIKLOFENAK**

SKRIPSI

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

Oleh

**Tuhfatul Ulya
NIM 122210101038**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2016**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk :

1. Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW.
2. Orang tua tercinta, Ayahanda Dr. H. Usman, MA. dan Ibunda Dr. Hj. Lubna, M.Pd. yang telah membesarkan ananda dengan penuh kasih sayang, selalu membimbing ananda, memberi doa, nasehat dan semangat yang tidak pernah putus. Ananda haturkan terima kasih atas segala waktu, perhatian dan pengorbanan yang telah diberikan.
3. Adik-adik terhebat, Muhammad Dzulfahmi Al-Ahwadziy dan Mulayanatul Aliyyah yang terus menerus memberikan kasih sayang, doa dan dukungan selama ini.
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. Pahlawan tanpa tanda jasa, guru-guru sejak Taman Kanak hingga Perguruan Tinggi yang dengan tulus memberikan ilmu dan membimbing penulis dengan penuh kesabaran.
6. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Sesungguhnya sesudah kesulitan pasti ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai dari suatu urusan, tetaplah bekerja keras untuk urusan yang lain. Dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya engkau berharap.”

(QS. Asy-Syarh: 6–8)

“Allah akan mengangkat derajat orang-orang yang beriman diantaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat”

(QS. Al-Mujādilah: 11)

“Doa adalah kekuatan, jangan pernah dilupakan. Allah dekat, menunggumu berdoa dan bersandar kepada-Nya”

(Asma Nadia)

“Allah’s generosity is not delayed, it just comes at the right time”

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Tuhfatul Ulya
NIM : 122210101038

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Etil Selulosa dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan 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 mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 25 Mei 2016
Yang menyatakan,



Tuhfatul Ulya
NIM 122210101038

SKRIPSI

**OPTIMASI KONSENTRASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
ETIL SELULOSA DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
NATRIUM DIKLOFENAK**

Oleh :

**Tuhfatul Ulya
NIM 122210101038**

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Etil Selulosa dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak” telah diuji dan disahkan pada :


Hari, tanggal : Rabu, 25 Mei 2016

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.


Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



(Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.)
NIP. 197503092001121001

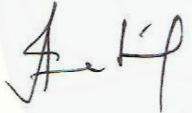


(Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt.)
NIP. 197910032003122001

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,





(Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm)
NIP. 198004052005012005



(Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D.)
NIP. 196902011994031002

Mengesahkan
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



(Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm)
NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Etil Selulosa dalam Preparasi Hollow Microspheres Natrium Diklofenak: Tuhfatul Ulya (122210101038); 2016; 72 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif sendi yang bersifat kronik dengan prevalensi yang cukup tinggi di Indonesia, yaitu mencapai 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita. Terapi yang sering digunakan untuk penanganan penyakit ini adalah Natrium diklofenak yang termasuk dalam golongan obat Anti Inflamasi Non-Steroid (AINS). Natrium diklofenak merupakan obat yang cepat terabsorpsi tetapi memiliki bioavailabilitas sistemik rendah dan waktu paruh biologis yang pendek yaitu hanya 1–2 jam, sehingga membutuhkan frekuensi pemberian berulang untuk mempertahankan konsentrasi obat di dalam tubuh. Natrium diklofenak sebagai obat AINS memiliki efek samping yaitu menyebabkan gangguan pada daerah gastrointestinal berupa ulserasi peptikum dan perdarahan saluran pencernaan.

Sediaan *controlled release oral* (obat oral dengan sistem pelepasan terkontrol) dapat mempertahankan obat dalam saluran pencernaan dalam jangka waktu yang lama, dengan pelepasan sedikit demi sedikit sehingga dapat mengurangi efek samping yang ditimbulkan. *Hollow microspheres* merupakan salah satu teknologi farmasi dalam sistem penghantaran obat terkontrol dalam bentuk *multiple unit*. Manfaat *hollow microspheres* yaitu dapat meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif dan mengontrol pelepasan suatu bahan aktif dalam jangka waktu yang lama, sistem ini memiliki kemampuan mengapung di dalam saluran pencernaan akibat densitas sistem yang lebih kecil dibandingkan densitas cairan saluran pencernaan. Preparasi *hollow microspheres* dalam penelitian ini dilakukan menggunakan metode *emulsion solvent evaporation* dengan kombinasi polimer hidroksipropil metilselulosa (HPMC) sebagai polimer hidrofilik dan etil selulosa sebagai polimer hidrofobik. Kombinasi polimer HPMC dan etil selulosa

bertujuan untuk meningkatkan waktu tinggal obat di dalam saluran pencernaan, mengontrol pelepasan obat dan mencegah terjadinya ledakan dosis obat di dalam tubuh.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan komposisi terbaik konsentrasi HPMC dan etil selulosa yang digunakan dengan respon berupa nilai *entrapment efficiency*, yaitu banyaknya obat yang dapat terjerap di dalam *hollow microspheres*. Nilai *entrapment efficiency* yang didapatkan diolah menggunakan metode desain faktorial dengan bantuan *software design expert* versi *trial 9.0.6*. sehingga didapatkan satu formula optimum. Formula optimum dengan nilai *entrapment efficiency* tertinggi dikarakterisasi meliputi nilai *buoyancy*, nilai *yield*, analisis ukuran dan morfologi partikel menggunakan SEM, serta identifikasi pembentukan kompleks menggunakan spektroskopi FTIR.

Penelitian ini menunjukkan bahwa konsentrasi HPMC dan etil selulosa memiliki pengaruh terhadap nilai *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak yang dihasilkan dilihat berdasarkan nilai efek faktor. Konsentrasi HPMC dan etil selulosa memberikan efek positif pada respon yang artinya semakin besar konsentrasi polimer yang digunakan maka dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dari *hollow microspheres* natrium diklofenak, namun pengaruh konsentrasi etil selulosa lebih dominan dibandingkan HPMC. Interaksi antara keduanya memiliki efek dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency* jika penggunaan kedua konsentrasi melebihi batas penggunaan optimum.

Kombinasi optimum polimer yang digunakan pada konsentrasi HPMC dan etil selulosa untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency* sebesar 80,480% adalah 200 mg untuk HPMC dan 800 mg untuk etil selulosa. Keberhasilan pembuatan *hollow microspheres* natrium diklofenak terlihat dari nilai *entrapment efficiency* yang dihasilkan sebesar 81,450%, nilai *buoyancy* 86,713% dan nilai *yield* 82,907%. Kisaran ukuran partikel yang didapatkan sebesar 110,334 μm dan analisis menggunakan FTIR yang menunjukkan tidak adanya interaksi pembentukan kompleks pada *hollow microspheres* natrium diklofenak antara obat natrium diklofenak dengan polimer HPMC dan etil selulosa.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Etil Selulosa dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Malaikat yang Allah hadirkan untukku, Bapak Dr. H. Usman, MA. dan Ibu Dr. Hj. Lubna, M.Pd. yang dalam sujud-sujud panjangnya selalu berdoa untuk kebaikanku. Beliau setiap harinya tak pernah berhenti untuk memotivasi dan membuatku kembali tegak ketika aku kehilangan semangatku. *Barokallah* untuk beliau berdua.
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 Lusia Oktora R. K. S., 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 Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik dan saran untuk kemajuan skripsi ini.
5. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt sebagai Dosen Pembimbing Akademik atas arahan dan bimbingan selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
6. Pahlawan tanpa tanda jasa para Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu bermanfaat yang tak terhingga kepada penulis.

7. Ibu Itus, Mbak Titin, Ibu Wayan, Mbak Hani dan Mbak Anggra, para teknisi super yang selalu membantu kelancaran proses penelitian penulis.
8. Adikku tercinta, Muhammad Dzulfahmi Al-Ahwadziy dan Mulyanatul Aliyyah, yang senantiasa menghibur dan selalu menjadi penguat dalam perjalanan-perjalanan yang penulis tempuh, yang selalu menjadi alasan setiap langkah menuju keberhasilan.
9. Sahabat-sahabat terbaikku sekaligus partner super keren tim “*hollow*”, Zarin Ilafah, Adquinta Wulandini Putri, dan Fitria Mayangsari. Terima kasih kalian telah menjadi salah satu alasanku untuk tetap kuat, tetap maju, dan tetap tegak dalam perjalanan ini, kalian tidak akan terlupakan.
10. Saudara-saudara seperjuanganku satu atap di kos “KOBE”, Ayu, Argi, Mega, Ami, Anggi, Intan, Riyah, Shofil, dan Frida. Terima kasih telah membuat dunia perantauan ini menjadi senyaman rumah dengan segala lika-liku di dalamnya, kalian yang terbaik.
11. Saudara senasib terdampar di Jember, alumnus SMAN 5 Mataram Gyas, Agung, Pungky, Lida, dan Aisyah. Terima kasih gelak tawa dan motivasi super kalian disaat semangat mulai luntur dan perasaan mulai jenuh, kalian selalu istimewa.
12. Teman-teman seperjuangan di laboratorium: Riyah, Trias, Amel, Ninda, Choi Ria, Chrystin, Ifa, Aik, Maharani, Rani Firda, Mia, Galuh, Umam, Cici, Lisa Ayu, Dessy, Bannan, Uswah, Sendy, Herlita dan Novia Kristanti yang memberikan canda tawa dan meramaikan suasana dalam penelitian ini.
13. Keluargaku angkatan 2012 PETRUK ROLAS, terima kasih telah memberikan semangat dan bantuan selama masa perkuliahan. Pengalaman, waktu, dan segala moment bersama kalian tak akan 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 pengetahuan dan teknologi farmasi.

Jember, 25 Mei 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	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
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 Sistem Pelepasan Obat Terkontrol.....	6
2.2 <i>Microspheres</i>	6
2.2.1 <i>Hollow Microspheres</i>	8
2.2.2 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i>	9
2.2.3 Karakteristik <i>Hollow Microspheres</i>	11
2.3 Natrium Diklofenak	13
2.4 Hidroksipropil Metilselulosa.....	14
2.5 Etil Selulosa.....	16
2.6 Desain Faktorial	17

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	18
3.1 Rancangan Penelitian	18
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	18
3.2.1 Alat.....	18
3.2.2 Bahan	18
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	19
3.4 Prosedur Penelitian	20
3.4.1 Perancangan Optimasi Formula	20
3.4.2 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak.....	21
3.4.3 Penetapan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	22
3.4.4 Penentuan Formula Optimum	23
3.4.5 Karakterisasi Formula Optimum.....	23
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1 Pembuatan <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	25
4.2 Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	28
4.2.1 Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak	28
4.2.2 Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	30
4.3 Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Formula Optimum.....	33
4.4 Karakterisasi Formula Optimum <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak	39
4.4.1 Penetapan Nilai <i>Buoyancy</i>	40
4.4.2 Penentuan Nilai <i>Yield</i>	42
4.4.3 Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	43
4.4.4 Identifikasi Pembentukan Kompleks Menggunakan Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	45
BAB 5. PENUTUP.....	51
5.1 Kesimpulan	51
5.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN.....	57

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua <i>level</i>	20
3.2 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial	20
3.3 Formula <i>hollow microspheres</i> natrium diklofenak	21
3.4 Preparasi <i>hollow microspheres</i> natrium diklofenak.....	22
4.1 Hasil pengujian nilai <i>entrapment efficiency</i>	31
4.2 Nilai efek faktor konsentrasi HPMC dan etil selulosa beserta interaksinya. ...	33
4.3 Solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial.....	39
4.4 Hasil perhitungan nilai <i>buoyancy</i>	40
4.5 Hasil perhitungan nilai <i>yield</i>	42
4.6 Interpretasi data hasil analisis FTIR.....	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 <i>Hollow microspheres</i>	9
2.2 Preparasi dan mekanisme pembentukan sistem <i>hollow microspheres</i>	10
2.3 Struktur natrium diklofenak	14
2.4 Struktur HPMC	15
2.5 Struktur etil selulosa.....	16
3.1 Skema langkah kerja penelitian	19
4.1 Hasil pembuatan empat formula <i>hollow microspheres</i> natrium diklofenak .	27
4.2 Spektra panjang gelombang natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,2	28
4.3 Kurva baku natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,2.....	29
4.4 <i>Contour plot</i> dua dimensi dari respon nilai <i>entrapment efficiency</i>	37
4.5 <i>Contour plot</i> tiga dimensi dari respon nilai <i>entrapment efficiency</i>	37
4.6 <i>Overlay plot</i> dari respon nilai <i>entrapment efficiency</i>	38
4.7 Hasil morfologi partikel formula optimum terpilih menggunakan SEM.....	43
4.8 Spektra FTIR Natrium Diklofenak Murni	45
4.9 Spektra FTIR HPMC	46
4.10 Spektra FTIR Etil selulosa	46
4.11 Spektra FTIR <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak.....	47
4.12 Spektra FTIR Natrium Diklofenak Murni dan <i>Hollow Microspheres</i> Natrium Diklofenak.....	49

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of Analysis</i>	57
A1. Natrium Diklofenak.....	57
A2. Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)	58
A3. Etil Selulosa (EC)	59
B. Bahan-bahan Penelitian.....	61
C. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Natrium Diklofenak.....	62
D. Kurva Baku Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 7,2.....	65
E. Uji Linieritas Larutan Standar Natrium Diklofenak.....	66
F. Hasil Analisis ANOVA dari Desain Faktorial.....	67
F1. Kekuatan Faktor dari Desain Faktorial.....	67
F2. Hasil Uji ANOVA.....	67
F3. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya Terhadap Porsen <i>Entrapment Efficiency</i>	69
F4. <i>Constraints</i>	69
G. Pengukuran Ukuran Partikel <i>Hollow Microspheres</i> Menggunakan SEM.....	70
H. Dokumentasi Proses Penelitian.....	71

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif sendi yang bersifat kronik, berjalan progresif lambat, seringkali tidak meradang atau hanya menyebabkan inflamasi ringan, dan ditandai dengan adanya deteriorasi dan abrasi rawan sendi. Osteoarthritis merupakan golongan penyakit reumatik yang paling sering menimbulkan gangguan sendi, dan menduduki urutan pertama baik yang pernah dilaporkan di Indonesia maupun di luar negeri. Jika dibandingkan dengan golongan penyakit yang lain, osteoarthritis termasuk penyakit terbesar dan menempati urutan ketiga setelah *stroke* dan LBP (*Low Back Pain*). Di Indonesia, prevalensi osteoarthritis cukup tinggi, yaitu mencapai 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita (Sudoyo *et al.*, 2009).

Salah satu terapi yang dipilih untuk osteoarthritis adalah golongan obat Anti Inflamasi Non-Steroid (AINS). Obat ini merupakan salah satu obat yang banyak digunakan dalam terapi osteoarthritis. Efek samping utama obat AINS adalah gangguan saluran gastrointestinal. Pada lambung dan duodenum dapat menyebabkan terjadinya ulkus, pendarahan, perforasi dan obstruksi (Dhikav *et al.*, 2003). Efek samping yang ditimbulkan obat ini terkait dengan mekanisme kerjanya yang menghambat enzim siklooksigenase non selektif sehingga mengurangi proteksi mukosa saluran gastrointestinal. Hal ini dapat menyebabkan pengurangan resistensi dinding saluran gastrointestinal terhadap asam lambung.

Efek samping obat AINS terhadap saluran gastrointestinal menimbulkan gagasan untuk mengembangkan bentuk sediaan *controlled release oral*. Bentuk sediaan *controlled release oral* yang mempertahankan obat dalam saluran gastrointestinal untuk jangka waktu yang lama dan dapat diprediksi, masih menjadi topik yang terus dikembangkan. Berbagai sistem dikembangkan agar dapat menyimpan obat di dalam saluran pencernaan dalam waktu yang lama, sistem yang paling sering digunakan adalah bentuk sediaan dengan sistem mengapung (*floating*), yang baru-baru ini gencar dikembangkan salah satunya

yaitu sistem *hollow microspheres*. Sistem *hollow microspheres* merupakan suatu sistem penghantaran obat yang menyebabkan obat tetap mengapung di saluran pencernaan dalam waktu yang lama, saat sistem ini mengapung obat akan dilepaskan secara perlahan pada tingkat yang diinginkan sistem. *Hollow microspheres* merupakan mikropartikel berbentuk bola kosong tanpa inti berupa serbuk yang mudah mengalir dengan ukuran ideal kurang dari 200 μm .

Natrium diklofenak adalah golongan AINS dengan nama kimia Sodium [2-(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetate dan memiliki efek samping yang paling sering terjadi yaitu gangguan pada daerah gastrointestinal berupa ulserasi peptikum dan perdarahan saluran pencernaan (Sweetman, 2009). Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh obat ini merupakan suatu potensi dan peluang untuk membuat sediaan yang dapat mengapung dalam bentuk *hollow microspheres*, sebagai alternatif meminimalkan efek samping terjadinya erosi lambung. Jika natrium diklofenak dibuat sediaan *hollow microspheres*, otomatis pelepasan akan dilakukan secara perlahan dan mengurangi efek samping yang terjadi. Waktu paruh biologis yang dimiliki natrium diklofenak sangat pendek yaitu 1–2 jam (Sweetman, 2009), sehingga untuk mempertahankan aktivitas anti-inflamasi hanya dapat berlangsung dalam waktu yang singkat, hal ini dapat mempengaruhi bioavailabilitas dan efek yang ditimbulkan. Sistem *hollow microspheres* dianggap sebagai model obat ideal yang patut dikembangkan untuk meningkatkan penghantaran obat ke target. Upaya ini dilakukan untuk mendapatkan suatu sediaan obat dengan sistem penghantaran obat yang mengapung dan dapat dikendalikan.

Preparasi *hollow microspheres* dapat menggunakan polimer bahan alam, sintesis maupun semi-sintesis, polimer tersebut dapat bersifat *biodegradable* ataupun *non-biodegradable*. *Hollow microspheres* juga dapat dipreparasi menggunakan kombinasi polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik (Rajkumar *et al.*, 2012). Formulasi ini menggunakan dua macam polimer yaitu hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan etil selulosa (EC). HPMC merupakan salah satu polimer yang bersifat hidrofilik, polimer ini mampu mengembang membentuk gel di dalam air dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel tersebut sehingga obat dapat

terdisolusi dalam media air (Lachman *et al.*, 1994). Polimer lainnya yaitu etil selulosa merupakan salah satu polimer yang bersifat hidrofobik, etil selulosa adalah selulosa etil eter dengan polimer rantai panjang dari unit β -anhydroglukosa yang bergabung melalui ikatan asetal, dan larut dalam banyak pelarut organik (Rowe *et al.*, 2009). Penelitian ini menggunakan kombinasi kedua polimer dalam bentuk campuran, polimer hidrofobik sebagai barier penahan dan polimer hidrofilik yang akan membentuk pori untuk membantu pelepasan obat. Kombinasi polimer HPMC dan etil selulosa bertujuan untuk mengontrol pelepasan obat di dalam saluran pencernaan melalui sistem *hollow microspheres* selama rentang waktu yang dikehendaki. Kombinasi keduanya mampu mencegah terjadinya ledakan dosis dan membantu mengontrol pelepasan obat, terutama obat-obat golongan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II (kelarutan rendah, permeabilitas tinggi) seperti natrium diklofenak (Chuasuwana *et al.*, 2008).

Pada penelitian sebelumnya oleh Basavaraj *et al.* tahun 2008, dilakukan penelitian mengenai *hollow microspheres* dari natrium diklofenak sebagai suatu sediaan *floating* dengan sistem penghantaran obat terkontrol. Pada penelitian tersebut, *hollow microspheres* natrium diklofenak dikembangkan dengan metode *novel emulsion solvent diffusion* untuk mengendalikan penghantarannya, kemudian dievaluasi sifat fisika-kimia, mikromeritik, profil pelepasan obat secara *in vitro* dan studi stabilitas sediaan. Telah dilakukan pula pada penelitian sebelumnya oleh Malik *et al.* tahun 2013, mengenai penggunaan kombinasi polimer HPMC dan etil selulosa dengan rasio yang berbeda-beda dalam formulasi sediaan *hollow microspheres* menggunakan metode *emulsion solvent evaporation*. Hasilnya adalah rasio polimer yang berbeda akan mempengaruhi penjerapan dan pelepasan obat dari matriksnya.

Ada tujuh metode preparasi yang dapat digunakan pada pembuatan *microspheres* sebagai suatu sistem pelepasan obat terkontrol yaitu, *emulsion solvent evaporation*, *emulsion cross linking*, *co-acervation*, *spray drying*, *emulsion-solvent diffusion*, *multiple emulsion* dan *ionic gelation* (Hire & Derle, 2014). Metode preparasi yang digunakan pada penelitian ini adalah metode

emulsion solvent evaporation, metode ini merupakan metode yang paling populer digunakan. Pada metode ini obat dilarutkan ke dalam campuran polimer dan pelarut, kemudian campuran diteteskan perlahan ke dalam fase *aqueous* berisi surfaktan, selanjutnya obat akan membentuk *droplet* berukuran kecil dalam emulsi yang stabil, proses ini diikuti oleh pengadukan dalam kecepatan dan waktu tertentu pada suhu pemanasan yang dibuat konstan. Selama proses berlangsung terjadi penguapan pelarut dan terbentuk mikropartikel yang terpisah dari medium akibat adanya sentrifugasi.

Metode optimasi kombinasi kedua polimer tersebut menggunakan suatu desain eksperimental yang dikenal dengan desain faktorial. Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Desain faktorial digunakan dalam percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari beberapa faktor dan interaksinya yang signifikan (Bolton, 1997). Desain ini dipilih untuk mengetahui interaksi antar faktor, faktor dominan yang berpengaruh terhadap respon, dan semua kemungkinan kombinasi tiap aras dari faktor-faktor (Kurniawan dan Sulaiman, 2009; Voigt, 1995). Adapun respon yang akan diamati adalah jumlah obat yang terjepap (nilai *entrapment efficiency*) dalam *hollow microspheres* yang terbentuk.

Berdasarkan penjelasan diatas, diperlukan suatu penelitian untuk mendapatkan formula optimum kombinasi antara HPMC dan etil selulosa pada suatu sediaan obat dengan sistem *hollow microspheres* terhadap obat natrium diklofenak. Hasil penelitian ini diharapkan mampu menghasilkan suatu formula obat natrium diklofenak dengan sifat-sifat sistem *hollow microspheres* yang memenuhi persyaratan.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh perbandingan konsentrasi polimer HPMC dan etil selulosa terhadap nilai *entrapment efficiency* obat natrium diklofenak dalam sistem *hollow microspheres* ?

2. Berapa konsentrasi polimer HPMC dan etil selulosa yang menghasilkan obat natrium diklofenak sistem *hollow microspheres* dengan nilai *entrapment efficiency* yang optimum ?
3. Bagaimana hasil karakterisasi (nilai *buoyancy*, nilai *yield*, ukuran partikel, dan pembentukan kompleks) formula optimum obat natrium diklofenak yang dihasilkan dalam sistem *hollow microspheres* ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi polimer HPMC dan etil selulosa terhadap nilai *entrapment efficiency* obat natrium diklofenak dalam sistem *hollow microspheres*.
2. Mengetahui konsentrasi polimer HPMC dan etil selulosa yang menghasilkan obat natrium diklofenak sistem *hollow microspheres* dengan nilai *entrapment efficiency* yang optimum.
3. Mengetahui hasil karakterisasi (nilai *buoyancy*, nilai *yield*, ukuran partikel, dan pembentukan kompleks) formula optimum obat natrium diklofenak yang dihasilkan dalam sistem *hollow microspheres*.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai rujukan ilmiah pada pengembangan penelitian lebih lanjut dalam bidang farmasetika mengenai pembuatan obat natrium diklofenak dengan sistem *hollow microspheres*, sebagai sistem pelepasan obat terkontrol yang potensial.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Pelepasan Obat Terkontrol

Sistem pelepasan obat terkontrol merupakan suatu sistem pelepasan bahan obat yang mempertahankan sediaan di dalam saluran pencernaan untuk jangka waktu yang lama, sehingga membantu penyerapan obat dalam durasi waktu yang diinginkan. Sistem ini dapat digunakan pada pelepasan bahan obat dalam dosis pemeliharaan yang akan menjaga kadar obat secara konstan sampai akhirnya obat tersebut diekskresikan (Lachman *et al.*, 1994).

Sistem pelepasan obat terkontrol dapat memperbaiki kekurangan bentuk sediaan konvensional peroral yang melepaskan bahan aktif secara cepat. Pelepasan bahan aktif yang cepat mengakibatkan konsentrasi obat dalam plasma dan tempat aksi mengalami fluktuasi. Fluktuasi konsentrasi obat yang terjadi dapat menimbulkan *over dose* atau *under dose*. Sistem pelepasan obat terkontrol juga menguntungkan untuk obat dengan waktu paruh ($t_{1/2}$) pendek, karena dapat menurunkan insiden kegagalan terapi dengan mengurangi frekuensi pemberian obat pada pasien. Obat dengan waktu paruh pendek membutuhkan frekuensi pemberian berulang untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam jendela terapeutik, frekuensi pemberian berulang menyebabkan rawan terjadinya ketidakpatuhan pasien sehingga dapat mengakibatkan kegagalan terapi (Modi *et al.*, 2011).

2.2 *Microspheres*

Microspheres merupakan suatu sediaan mikropartikel dengan ukuran partikel 1–1000 μm digunakan secara luas sebagai pembawa obat yang bertujuan untuk sistem pelepasan obat terkontrol. Obat 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).

Menurut Hire & Derle tahun 2014, *microspheres* memiliki beberapa jenis sebagai berikut :

a. *Bioadhesive microspheres*

Bioadhesive microspheres merupakan *microspheres* yang dapat menempel pada membran mukosa menggunakan bahan polimer larut air yang juga dapat menempel. Jenis *microspheres* ini akan menempel dan memiliki waktu tinggal yang lama pada lokasi yang diinginkan sehingga dapat menghasilkan efek terapi yang lebih baik.

b. *Magnetic microspheres*

Magnetic microspheres merupakan *microspheres* yang digunakan untuk preparasi bahan obat yang dikehendaki memberikan efek lokal pada suatu tempat tertentu pada penyakit tertentu. Terapi *microspheres* ini digunakan untuk pengiriman agen kemoterapi menuju lokasi yang terdapat tumor. Jenis *microspheres* ini juga digunakan sebagai *diagnostic microspheres* pada visualisasi adanya metastase pada sel hati pasien kanker hati.

c. *Floating microspheres (Hollow microspheres)*

Floating microspheres merupakan *microspheres* yang memiliki berat jenis lebih kecil dibandingkan berat jenis cairan saluran pencernaan, sehingga sistem dapat mengapung dalam waktu yang lama di saluran cerna tanpa mempengaruhi laju pengosongan lambung.

d. *Radioactive microspheres*

Radioactive microspheres merupakan suatu bentuk terapi menggunakan mobilisasi radio dengan ukuran 10–30 nm lebih besar dari kapiler. *Microspheres* ini disuntikkan ke dalam arteri yang mengarah ke tumor. *Microspheres* ini akan memberikan dosis radiasi yang tinggi ke daerah target tanpa merusak jaringan normal yang ada disekitarnya. *Microspheres* ini tidak seperti pengiriman obat yang lain karena aktivitas radioaktifnya tidak dilepaskan, tetapi bekerja dari dalam sediaan sebagai suatu radioisotop emisi α , β dan γ .

e. *Polymeric microspheres*

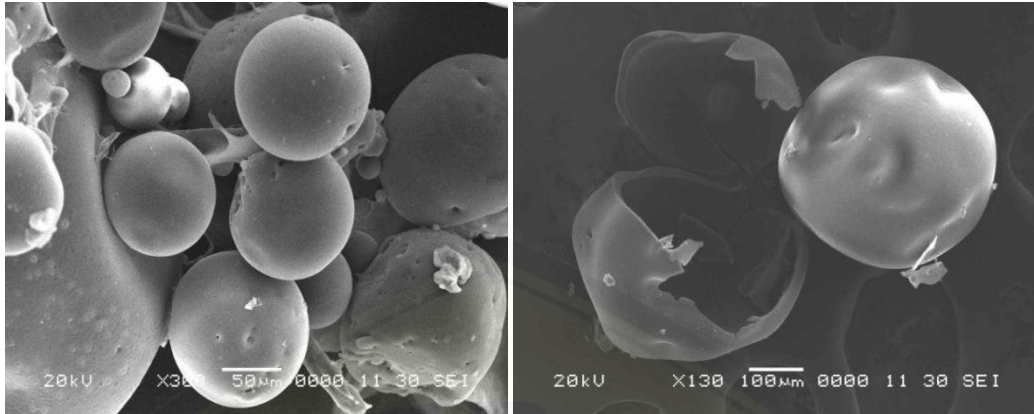
Jenis *microspheres* ini dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu *biodegradable polymeric microspheres* dan *synthetic polymeric microspheres*.

Biodegradable polymeric microspheres terdiri dari polimer *biodegradable* dan biokompatibel, contohnya polimer alam seperti pati dengan sifat dapat memperpanjang waktu tinggal sistem di dalam saluran pencernaan, karena memiliki kemampuan mengembang ketika kontak dengan cairan saluran cerna dan dapat membentuk gel. *Synthetic polymeric microspheres* banyak digunakan dalam aplikasi klinis sebagai *bulking agent*, pengisi, maupun polimer pada pengiriman obat dan terbukti aman serta biokompatibel.

2.2.1 *Hollow Microspheres*

Hollow microspheres adalah sistem penghantaran obat terkontrol berbentuk mikropartikel bola kosong tanpa inti. Karakteristik *hollow microspheres* yaitu berupa serbuk mudah mengalir yang terdiri dari protein atau polimer sintetis dan idealnya memiliki ukuran kurang dari 200 μm . *Hollow microspheres* memiliki berat jenis lebih rendah dari cairan yang ada di saluran pencernaan, dengan demikian *hollow microspheres* dapat tetap mengapung di dalam saluran pencernaan dalam waktu lama. Saat sistem ini mengapung di dalam saluran pencernaan, obat akan dilepaskan secara perlahan pada tingkat yang diinginkan sistem. Sistem ini dapat mengendalikan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma menjadi lebih baik (Ganesan & Kanth, 2013).

Obat yang tinggal dalam waktu yang lama di saluran pencernaan dapat membantu mempertahankan pelepasan obat secara terkontrol. Pada sediaan obat dengan sistem pelepasan obat terkontrol, bentuk sediaan *multiple unit (hollow microspheres)* lebih menguntungkan daripada bentuk *single unit*. Bentuk *single unit* memiliki kelemahan dalam proses pelepasannya yaitu obat dapat terlepas seluruhnya atau tidak sama sekali. Bentuk *multiple unit* memiliki keunggulan yaitu pelepasan obat yang dapat dikendalikan, tidak terlokalisir pada satu titik dan seragam sepanjang saluran pencernaan. Oleh karena itu, sistem ini dapat mengurangi variabilitas penyerapan dari intersubjek dan resiko iritasi lokal dari penggunaan bentuk *single unit* (Patel *et al.*, 2011; Malik *et al.*, 2013). Bentuk sistem *multiple unit hollow microspheres* dapat dilihat pada Gambar 2.1.

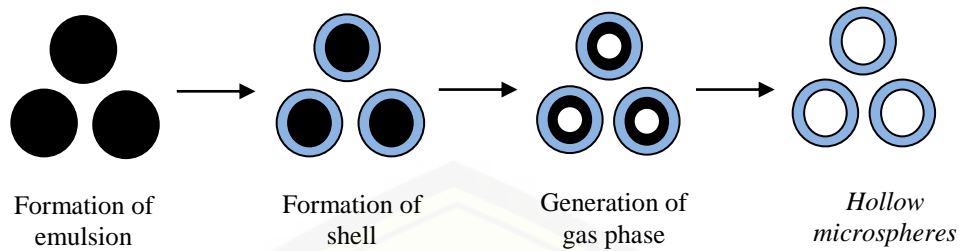
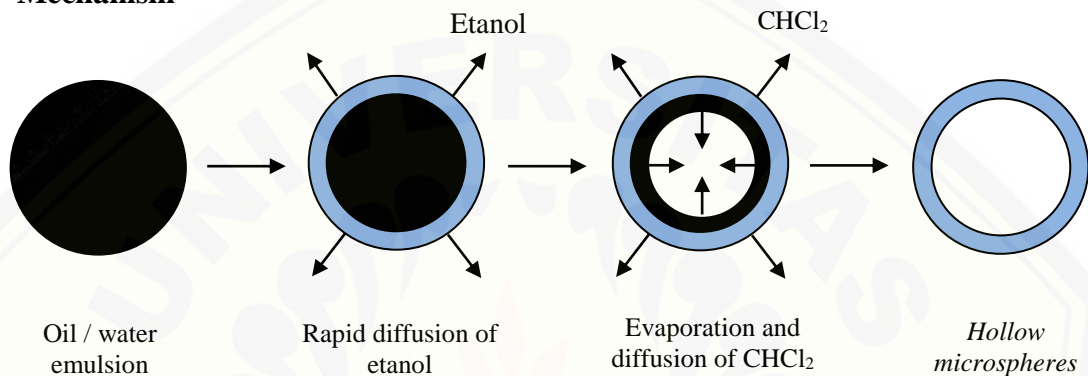


Gambar 2.1 *Hollow microspheres* (Shirolkar *et al.*, 2010)

2.2.2 Preparasi *Hollow Microspheres*

Pemilihan metode preparasi *hollow microspheres* pada sistem penghantaran obat terkontrol bergantung pada sifat polimer dan bahan aktif yang digunakan (Wise, 2000). Preparasi *hollow microspheres* dapat dilakukan dengan banyak metode seperti metode *emulsion solvent evaporation*, *emulsion cross linking*, *co-acervation*, *spray drying*, *emulsion-solvent diffusion*, *multiple emulsion* dan *ionic gelation* (Hire & Derle, 2014).

Metode yang paling sering digunakan pada preparasi *hollow microspheres* adalah metode *emulsion solvent evaporation*. Metode ini mudah untuk diaplikasikan karena menggunakan alat-alat laboratorium yang umum seperti *beaker glass* dan pengaduk, serta lebih ekonomis (Varde & Pack, 2006). Pada metode ini polimer dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan obat didispersikan atau dilarutkan ke dalam larutan yang mengandung polimer, kemudian larutan yang dihasilkan atau hasil dispersi diemulsifikasi dengan peneteskan perlahan pada fase *aqueous* yang mengandung emulsifier atau surfaktan untuk membentuk *droplet* emulsi *hollow microspheres*, proses ini diikuti oleh pengadukan dalam kecepatan dan waktu tertentu pada suhu pemanasan yang dibuat konstan. Selama proses berlangsung terjadi penguapan pelarut. Penguapan pelarut menyebabkan pengendapan pada antarmuka *oil/water* dari *droplet*, membentuk mikropartikel yang padat dengan rongga ditengahnya (*hollow microspheres*), kemudian dilakukan penyaringan dan pengeringan (O'Donnell & McGinity, 1997), lebih jelasnya dapat dilihat pada Gambar 2.2.

Process**Mechanism**

Gambar 2.2 Preparasi dan mekanisme pembentukan sistem *hollow microspheres* (Streubel *et al.*, 2006).

Pada metode *emulsion solvent evaporation* terdapat dua metode emulsifikasi yaitu *single emulsion solvent evaporation* dan *multiple emulsion solvent evaporation*. *Single emulsion solvent evaporation* merupakan teknik emulsifikasi yang dibagi menjadi emulsifikasi minyak dalam air (*oil in water*) dan emulsifikasi minyak dalam minyak (*oil in oil*), sedangkan *multiple emulsion solvent evaporation* merupakan emulsifikasi air dalam minyak dalam air (*water in oil in water*) (Wise, 2000).

Teknik *single emulsion oil in water emulsification* umumnya menggunakan air sebagai pelarut. Teknik ini digunakan untuk bahan obat dan polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam pelarut organik yang tidak larut air. 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 atau surfaktan. Teknik *oil in water emulsification* memiliki efisiensi enkapsulasi yang rendah untuk bahan larut air, sedangkan teknik *single emulsion oil in oil*

emulsification digunakan untuk mengkapsulasi bahan obat yang larut air kemudian diemulsifikasikan ke dalam fase lipofilik dengan menggunakan *light mineral oil* pada umumnya (Wise, 2000). Teknik *single emulsion oil in oil* sering disebut sebagai *non-aqueous solvent evaporation* karena ketiadaan penggunaan air dalam pelarut yang digunakan.

2.2.3 Karakteristik *Hollow Microspheres*

a. *Entrapment Efficiency*

Entrapment Efficiency adalah suatu karakterisasi *hollow microspheres* yang menggambarkan kandungan atau jumlah obat yang terjerap dalam bentuk *hollow microspheres*. *Entrapment Efficiency* digambarkan dengan hasil 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 (Garud & Garud, 2012):

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

b. *Buoyancy*

Buoyancy adalah suatu uji daya pengapungan sediaan yang dilakukan untuk mengetahui bagaimana perilaku pengapungan suatu bentuk *hollow microspheres* yang dipreparasi menggunakan kombinasi polimer HPMC dan etil selulosa di dalam saluran pencernaan. *Buoyancy percentage* dapat ditentukan menggunakan persamaan berikut (Raut *et al.*, 2013) :

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

c. *Yield*

Yield adalah suatu karakterisasi *hollow microspheres* yang menggambarkan seberapa efisien metode preparasi yang digunakan untuk menghasilkan bentuk *hollow microspheres* (Sappidi *et al.*, 2014). *Yield* dapat ditentukan melalui perbandingan berat *hollow microspheres* yang sebenarnya

didapatkan dengan berat *hollow microspheres* teoritis (Garud & Garud 2012), nilai *yield* dapat ditentukan menggunakan persamaan berikut:

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

d. *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 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. Pembentukan Kompleks

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 (Kencana, 2009). Pada spektroskopi IR, radiasi IR dilewatkan pada sampel. Sebagian dari radiasi akan diteruskan, namun jika frekuensi 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 (*finger print*) molekular suatu sampel (Kencana, 2009).

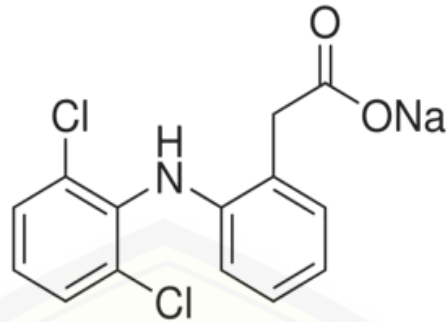
Pembentukan kompleks dapat dilihat dari adanya interaksi antara bahan aktif dengan polimer yang digunakan melalui daerah sidik jari (*finger print*). Jika pola spektra obat murni sama dan tidak berbeda secara signifikan dengan pola spektra sampel *hollow microspheres*, maka tidak terbentuk kompleks antara bahan aktif dengan polimer. Sebaliknya, jika pola spektra yang dihasilkan antara obat

murni dengan sampel *hollow microspheres* berbeda secara signifikan, maka terbentuk ikatan kompleks yang terlihat dari pola sidik jari (*finger print*) yang sudah berubah. Spektra FTIR dapat digunakan untuk mendeteksi identitas bahan aktif, polimer dan interaksi antara keduanya (Sappidi *et al.*, 2014).

2.3 Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak adalah obat golongan anti inflamasi non-steroid (AINS) derivat dari asam fenil asetat non selektif. Natrium diklofenak digunakan untuk mengobati nyeri akibat peradangan berbagai keadaan rematik dan kelainan degeneratif pada sistem rangka. Seperti obat AINS non-selektif lain, natrium diklofenak bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga menghambat pembentukan prostaglandin, tromboksan dan prostasiklin. Salah satu senyawa yang dihambat, yaitu prostaglandin yang berfungsi menghasilkan mukus lambung untuk melindungi dinding lambung terhadap asam lambung. 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 (Wilmana & Gunawan, 2007; Moffat *et al.*, 2011)

Natrium diklofenak merupakan obat yang bersifat lipofil dengan nilai koefisien partisi 13,4 (Hapsari *et al.*, 2012). Dosis natrium diklofenak per-oral sebesar 100–150 mg sehari terbagi menjadi dua atau tiga dosis. Kelarutan natrium diklofenak yaitu sukar larut dalam air, larut dalam metanol dan etanol (1: >24), dalam aseton (1:6), dalam asetonitril, sikloheksana dan HCl (1: <1), dan dalam dapar fosfat pH 7,2 (1:6) (Moffat *et al.*, 2011). Adapun struktur dari natrium diklofenak dapat dilihat pada Gambar 2.3.

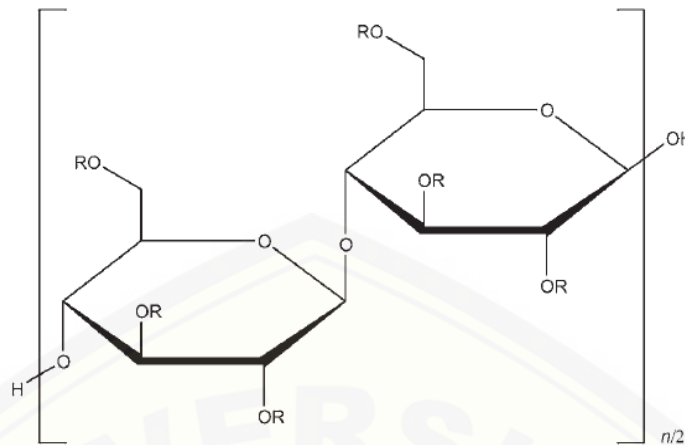


Gambar 2.3 Struktur natrium diklofenak (Thongchai *et al.*, 2006)

Natrium diklofenak cepat diserap dalam tubuh tetapi bioavailabilitas sistemiknya hanya 30-70% karena adanya metabolisme lintas pertama. Waktu paruh natrium diklofenak adalah 1-2 jam (Sweetman, 2009). Sifat-sifat natrium diklofenak yang tidak lama berada di dalam tubuh karena cepat terabsorpsi, waktu paruh yang singkat dan cepat tereliminasi, mengakibatkan dibutuhkan pemberian berulang untuk menjaga konsentrasi obat dalam plasma. Pemberian berulang dapat meningkatkan terjadinya iritasi lambung dan masalah kepatuhan pasien (Ansel, 1989). Natrium diklofenak mempunyai permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang rendah sehingga diklasifikasikan ke dalam obat golongan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II (Chuasuwana *et al.*, 2008).

2.4 Hidroksipropil Metilselulosa

Hidroksipropil metilselulosa atau yang biasa disebut HPMC, merupakan polimer hidrofilik yang kelarutannya tidak dipengaruhi oleh pH, mengandung gugus metoksi 19,0 - 24,0% dan hidroksipropil 4,0 - 12,0%. HPMC berbentuk serbuk granul atau serat, putih atau putih krem, tidak berbau, tidak berasa dan bersifat stabil meskipun higroskopis setelah pengeringan dan akan mengalami penurunan viskositas pada kenaikan temperatur yang tinggi. HPMC larut dalam air dingin membentuk larutan koloidal yang kental, tidak larut dalam alkohol, eter dan kloroform tetapi larut dalam campuran metil alkohol dan metilen klorida (Rowe *et al.*, 2009). Struktur HPMC dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Struktur HPMC (Rowe *et al.*, 2009)

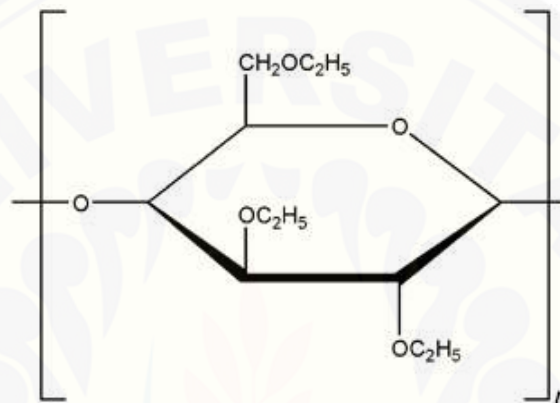
HPMC sering digunakan dalam pembuatan sediaan dengan mekanisme pelepasan terkontrol untuk menghambat pelepasan zat aktif dengan cara memperlama obat dalam saluran pencernaan. HPMC memiliki rantai polimer yang panjang sehingga pada waktu kontak dengan media disolusi akan terbentuk lapisan gel yang semakin tebal dengan bertambahnya waktu. Semakin panjang rantai polimer dapat menyebabkan pembentukan lapisan gel yang semakin tebal, sehingga penghalang yang harus dilewati zat aktif obat untuk berdifusi keluar dari matrik semakin sulit saat berinteraksi dengan medium disolusi. Jumlah HPMC yang digunakan untuk formulasi dari sediaan obat lepas lambat adalah 10-80% (Rowe *et al.*, 2009).

Beberapa alasan dapat diterimanya polimer ini antara lain :

- Kelarutannya yang khas dalam cairan lambung dan usus serta dalam pelarut organik dan pelarut air.
- Tidak berpengaruh terhadap kekerasan tablet dan pemakaian obat.
- Fleksibilitas, mengurangi resistensi, tidak memiliki rasa dan bau.
- Stabil terhadap cahaya, panas, udara dan dapat disesuaikan dengan tingkat kelembaban (Lachman *et al.*, 1994).
- Sifat HPMC sebagai *gelling agent* sehingga mampu mengontrol pelepasan obat (Siswanto & Soebagyo, 2006).

2.5 Etil Selulosa

Etil selulosa merupakan bahan yang digunakan secara luas dalam formulasi sediaan oral terutama sebagai polimer pembentuk matriks sediaan lepas lambat. Polimer ini biasa digunakan pada sediaan sistem *floating* (Devi & Chowdary, 2012). Polimer ini bersifat hidrofobik dan merupakan agen *wall-forming* yang baik (Avanço & Bruschi, 2008). Struktur Etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur etil selulosa (Rowe *et al.*, 2009)

Etil selulosa merupakan polimer semi-sintetik yang memiliki kelebihan dalam hal biokompatibilitas dan dapat didegradasi dalam tubuh menjadi materi non-toksik untuk kemudian diekskresikan (Avanço & Bruschi, 2008). Ketika etil selulosa digunakan sebagai polimer sediaan lepas lambat, polimer ini akan menurunkan laju pelepasan obat dari sediaan karena membentuk matriks yang kuat dan mengurangi porositas (Kar *et al.*, 2011). Etil selulosa berupa serbuk tidak berasa, mudah mengalir (*free flowing*), berwarna putih sampai coklat terang dengan densitas sekitar 0,4 gram/cm³. Bahan ini praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. Etil selulosa yang mengandung kurang dari 46,5% gugus etoksil mudah larut dalam kloroform, metal asetat, tetrahidrofuran dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol 95%. Etil selulosa yang mengandung tidak kurang dari 46,5% gugus etoksil mudah larut dalam kloroform, etanol, etil asetat dan toluena. Etil selulosa dapat digunakan sebagai matriks dalam tablet lepas lambat dengan konsentrasi 3,0 – 20,0% w/w (Rowe *et al.*, 2009).

2.6 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi, yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Desain faktorial digunakan dalam percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari beberapa faktor dan interaksinya yang signifikan (Bolton, 1997). Desain faktorial dua aras berarti ada dua faktor (misalnya A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada dua aras yang berbeda, yaitu aras rendah dan aras tinggi. Suatu percobaan dapat dirancang dengan desain faktorial untuk mengetahui faktor dominan yang berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon (Voigt, 1995). 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).

Desain faktorial mengandung beberapa pengertian, yaitu faktor, aras, efek, dan respon. Faktor merupakan setiap besaran yang mempengaruhi respon (Voigt, 1995). Aras merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Pada percobaan dengan desain faktorial perlu ditetapkan aras yang diteliti yang meliputi aras rendah dan aras tinggi (Bolton, 1997). Efek adalah perubahan respon yang disebabkan variasi tingkat dari faktor. Efek faktor atau interaksi merupakan rata-rata respon pada aras tinggi dikurangi rata-rata respon pada aras rendah. Respon merupakan sifat atau hasil percobaan yang diamati. Respon yang diukur harus dikuantitatifkan (Bolton, 1997). Persamaan umum dari desain faktorial yang menggunakan dua faktor adalah sebagai berikut :

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$$

Y = Respon hasil atau sifat yang diamati

X_A = Aras/ *level* A

X_B = Aras/ *level* B

b₀, b_a, b_b, b_{ab} = Koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan.

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorium. Tahapan penelitian meliputi: (1) Perancangan optimasi formula dengan rasio jumlah konsentrasi polimer HPMC dan etil selulosa sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *hollow microspheres* natrium diklofenak sesuai dengan rancangan formula; (3) Penetapan nilai *entrapment efficiency* masing-masing formula; (5) Penentuan formula optimum dengan *software design expert* versi *trial 9.0.6*; dan (6) Karakterisasi formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

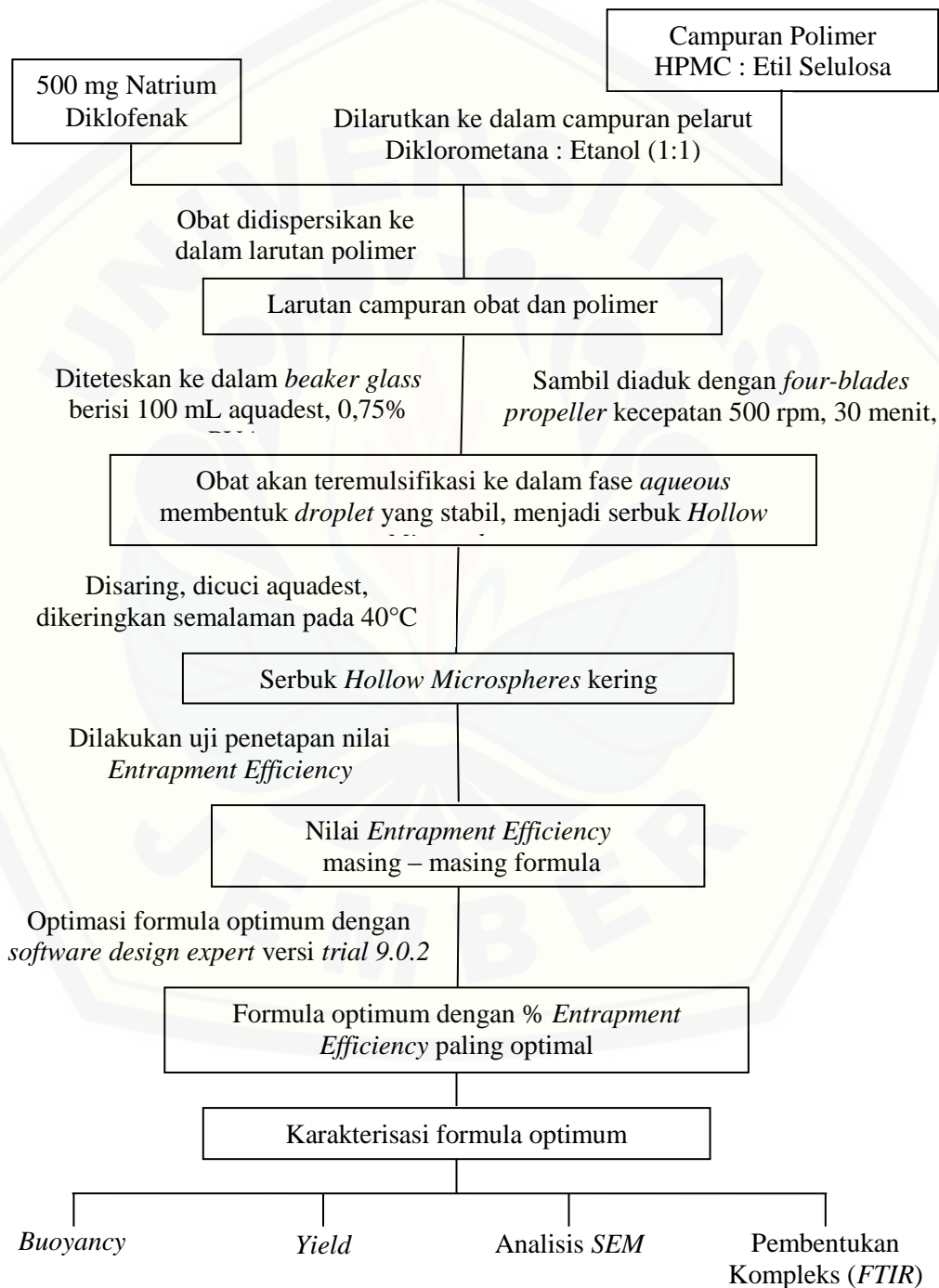
Scanning electron microscopy / SEM (*TM 3000 Hitachi*), Spektrofotometri UV-Vis (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), Spektroskopi FTIR (*Genesys 10S*), *Four-blades propeller* (*IKA Labortechnik, Germany*), Oven (*Memmert, Germany*), pH meter (*Elmetron CP-502*), Neraca analitik (*Adventurer™ Ohaus, USA*), *Hot plate*, Corong *buchner*, Alat-alat gelas, Mortir dan stamper, Desikator, *Stopwatch*, *Magnetic stirrer*, *Software design expert* versi *trial 9.0.6*.

3.2.2 Bahan

Natrium diklofenak (*Cheng Fong Chemical Co., Ltd., Taiwan*), HPMC (*Dow Chemical Company, Singapore*), Etil selulosa (*PT. Hensan Bersama Sukses, Indonesia*), Etanol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Polivinil alkohol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Diklorometana (*PT. Bratachem, Indonesia*), Aquadest (*PT. Bratachem, Indonesia*), Tween 80 (*PT. Bratachem, Indonesia*), KH_2PO_4 0,2 M, NaOH 0,2 N, HCl 0,1 N, Kertas saring, Kertas saring *whatmann* nomor 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*. Hal yang membedakan masing-masing formula adalah perbandingan konsentrasi polimer HPMC dan etil selulosa yang digunakan 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 :

- Variabel bebas : Perbandingan konsentrasi polimer HPMC dan etil selulosa.
- Variabel terkontrol : Perbandingan pelarut, konsentrasi surfaktan, suhu, kecepatan dan lama pengadukan.
- Variabel terikat : Nilai *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 HPMC dan etil selulosa yang menghasilkan nilai *entrapment efficiency* tertinggi dan mendapatkan karakteristik *hollow microspheres* yang diharapkan. 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 HPMC)	Faktor B (Konsentrasi Etil Selulosa)	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	<i>Level</i> Rendah (-1)	<i>Level</i> Tinggi (+1)
Konsentrasi HPMC	200 mg	600 mg
Konsentrasi Etil selulosa	400 mg	800 mg

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 / 600 mg	Polimer
Etil selulosa	400 mg / 800 mg	Polimer
Diklorometana	5 mL	Pelarut
Etanol	5 mL	Pelarut
PVA	0,75 gram	Surfaktan / <i>Emulsifier</i>
Aquadest	100 mL	Fase <i>aqueous</i> dan agen pencuci

3.4.2 Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak

Hollow microspheres natrium diklofenak dipreparasi menggunakan teknik *emulsion solvent evaporation*. Polimer HPMC dengan variasi konsentrasi 200 mg atau 600 mg dicampur dengan polimer etil selulosa dengan variasi konsentrasi 400 mg atau 800 mg, lalu campuran keduanya dicampurkan dengan campuran pelarut berisi diklorometana dan etanol masing-masing 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 tersebut diteteskan secara perlahan – lahan ke dalam fase *aqueous* yang mengandung polivinil alkohol (PVA) 0,75% sebagai surfaktan, maka akan terbentuk *droplet* (tetesan) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *four-blades propeller*. Pengadukan dilakukan selama 30 menit dengan kecepatan 500 rpm, pada suhu 40°C. Serbuk *hollow microspheres* yang terbentuk disaring dengan kertas saring *whatmann*. Hasil saringan dicuci dengan aquadest sebanyak tiga kali. Setelah itu, serbuk *hollow microspheres* dikeringkan semalaman pada suhu 40°C. Preparasi *hollow microspheres* natrium diklofenak secara ringkas dapat dilihat pada Tabel 3.4.

Tabel 3.4 Preparasi *hollow microspheres* natrium diklofenak

Formula	Na Diklo (mg)	Polimer (HPMC:EC) (mg)	Konsentrasi PVA (% b/v)	Pelarut (DCM:EtOH) (mL)	Suhu (°C)	Kec. & Lama Pengadukan
(1)	500	200 : 400	0,75	5 : 5	40°C	500 rpm, 30 menit
(A)	500	600 : 400	0,75	5 : 5	40°C	500 rpm, 30 menit
(B)	500	200 : 800	0,75	5 : 5	40°C	500 rpm, 30 menit
(AB)	500	600 : 800	0,75	5 : 5	40°C	500 rpm, 30 menit

3.4.3 Penetapan Nilai *Entrapment Efficiency*

a. Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak

1) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.

Larutan baku induk dibuat dari 50 mg natrium diklofenak yang dilarutkan dalam 100 mL larutan dapar fosfat pH 7,2 (500 ppm), dikocok hingga larut. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan *scanning* larutan standar baku konsentrasi 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 & Amin, 1998).

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 µg/mL – 30 µg/mL. Larutan standar yang dibuat yaitu dengan konsentrasi 10, 15, 20, 25, 30 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum kemudian didapatkan kurva baku dari hasil pengukuran tersebut (Gohel & Amin, 1998).

b. 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 tersebut ke dalam larutan dapar fosfat pH 7,2 sebanyak 100 mL (Chella *et al.*, 2010). Larutan kemudian disaring dan filtrat diambil 1 mL lalu ditambahkan larutan dapar fosfat 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).

3.4.4 Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data yang didapatkan menggunakan metode desain faktorial. Berdasarkan data hasil penelitian nilai *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak, didapatkan harga untuk masing-masing respon, 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} . Hasil perhitungan dari rumus tersebut digunakan untuk memperoleh *contour plot* dengan *software design expert 9.0.6 versi trial*. Pembuatan *contour plot* meliputi nilai *entrapment efficiency*, sehingga dapat diketahui efek masing-masing faktor terhadap respon serta efek interaksi faktor terhadap respon.

Contour plot digunakan untuk mengetahui komposisi optimum kombinasi konsentrasi HPMC dan etil selulosa terhadap nilai *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak. Nilai *entrapment efficiency* yang diharapkan adalah >50%, semakin tinggi nilai *entrapment efficiency*, maka formula tersebut dikatakan semakin optimum dan baik (Tripathi *et al.*, 2011).

3.4.5 Karakterisasi Formula Optimum

a. Penetapan Nilai *Buoyancy*

Serbuk *hollow microspheres* ditimbang sebanyak 100 mg. Serbuk dimasukkan ke dalam gelas beker berisi 300 mL HCl 0,1 N dengan pH 1,2 dan mengandung tween 80 (2%) pada suhu 37°C. Campuran kemudian diaduk dengan

kecepatan pengadukan 100 rpm selama ± 6 jam dan berat *hollow microspheres* yang mengapung ditimbang (Basavaraj *et al.*, 2008).

b. Penentuan Nilai *Yield*

Penentuan nilai *yield* dilakukan dengan cara membandingkan berat *hollow microspheres* sebenarnya dengan berat *hollow microspheres* teoritis lalu dikalikan seratus persen. Berat *hollow microspheres* sebenarnya didapatkan dari berat *hollow microspheres* yang dihasilkan pada preparasi, sedangkan berat *hollow microspheres* teoritis didapatkan dari penjumlahan berat bahan aktif dan berat polimer yang digunakan (Garud & Garud, 2012).

c. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

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 tegangan 20 kV (Sabitha *et al.*, 2010).

d. Identifikasi Pembentukan Kompleks

Identifikasi pembentukan kompleks dilakukan untuk melihat ada atau tidaknya pembentukan kompleks antara natrium diklofenak dengan HPMC dan etil selulosa. *Scanning* dilakukan menggunakan spektroskopi FTIR dengan resolusi 2 cm^{-1} dan rentang *scanning* $600 - 4000 \text{ cm}^{-1}$, masing-masing dilakukan pada natrium diklofenak, HPMC, etil selulosa dan kompleks natrium diklofenak – HPMC – etil selulosa (sampel *hollow microspheres*). Selanjutnya, masing-masing spektra bahan dibandingkan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi pada formula tersebut. Hasil yang dikehendaki adalah tidak ditemukan adanya interaksi pada kompleks *hollow microspheres* yang terbentuk antara obat dan polimer (Yadav & Jain, 2011).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Natrium diklofenak konsentrasi 500 mg dengan konsentrasi HPMC dan etil selulosa perbandingan 200 : 800 memiliki pengaruh dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency hollow microspheres* natrium diklofenak sebesar 80,480%, namun pengaruh konsentrasi etil selulosa lebih dominan dibandingkan HPMC dalam meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, sedangkan interaksi antara kedua faktor memiliki efek menurunkan nilai *entrapment efficiency* jika penggunaan kedua konsentrasi polimer melebihi penggunaan optimum.
2. Kombinasi optimum konsentrasi HPMC dan etil selulosa untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency* tertinggi pada sistem *hollow microspheres* natrium diklofenak masing-masing adalah 200 mg dan 800 mg.
3. *Hollow microspheres* natrium diklofenak yang terbentuk memiliki karakteristik berupa nilai *buoyancy* sebesar 86,713%, nilai *yield* sebesar 82,907%, ukuran partikel sebesar 110,334 μm dan tidak ada interaksi yang terjadi antara obat-polimer yang ditunjukkan tidak adanya perubahan spektra secara signifikan berdasarkan analisis menggunakan spektroskopi FTIR.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka disarankan :

1. Diperlukan adanya uji disolusi masing-masing formula dengan konsentrasi polimer HPMC dan etil selulosa yang berbeda-beda, untuk melihat profil dan kinetika pelepasan *hollow microspheres* natrium diklofenak.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai pengaruh rasio konsentrasi obat : polimer pada penggunaan kombinasi polimer HPMC dan etil selulosa dengan bahan aktif natrium diklofenak, untuk mengetahui pengaruh perbandingan kedua faktor tersebut terhadap kemampuan penjerapan *hollow microspheres* yang dihasilkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H. C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi Keempat. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Avanço, G. B. & Bruschi, M. L. 2008. Preparation and Characterisation of Ethyl Cellulose Microparticles Containing Propolis. *Rev. Ciênc. Farm. Básica. Apl.* Vol. 29(2): 129–135.
- Bandana, S., Jovita, K., Manisha, P. & Shubhini A, S. 2010. Formulation and Evaluation of Floating Microspheres of Famotidine. *Int. J. PharmTech. Res.* Vol. 2(2): 1415-1420.
- Basavaraj, B. V., Deveswaran, R., Bharath, S., Abraham, S., Furtado, S. & Madhavan, V. 2008. Hollow Microspheres of Diclofenac Sodium – A Gastroretentive Controlled Delivery System. *Pak. J. Pharm. & Sci.* Vol. 21(4): 451–454.
- Bhardwaj, P., Chaurasia, H., Chaurasia, D., Prajapati, S. K. & Singh, S. 2010. Formulation and In-Vitro Evaluation of Floating Microballoons of Indomethacin. *Acta Poloniae Pharm. Drug Res.* Vol. 67(3): 291-298.
- Bhoi, P., Dash, R. K. & Dalai, M. K. 2010. Formulation and In Vitro Evaluation of Oral Floating Matrix Tablets of Diclofenac Sodium. *Int. J. PharmTech. Res.* Vol.2(4): 2420-2428.
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Application*. Third 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): 884–888.
- Chuasuwana, B., Binjesoh, V., Polli, J. E., Zhang, H., Amidon, G. L., Junginger, H. E., Midha, K. K., Shah, V. P., Stavchansky, S., Dressman, J. B. & Barends, D. M. 2008. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Form: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium, *J. Pharm. Sci.* Vol. 98(4): 1209–1219.
- Devi, G. C. & Chowdary, K. P. R. 2012. Reclinical Pharmacokinetic Evaluation of Pioglitazone Floating Tablets Formulated Employing Cross-Linked Starch-Urea. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* Vol. 4(1): 104–106.

- Dhikav, V., Singh, S., Pande, S., Chawla, A. & Anand, K. S. 2003. Non-Steroidal Drug Induced Gastrointestinal Toxicity: Mechanisms and Management. *JACM*. Vol. 4(4): 315–322.
- Ding, C., Zhang, Min. & Li, G. 2015. Preparation and Characterization of Collagen/Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) Blend Film. *Carbohydrate Polymers*. Vol. 2015(119): 194-201.
- Es-haghi, H., Mirabedini, S. M., Imani, M. & Farnood, R. R. 2014. Preparation and Characterization of Pre-silane Modified Etyl Cellulose-Based Microcapsules Containing Linseed Oil. *Colloids and Surface A: Physicochem. Eng. Aspects*. Vol. 2014(447): 71-80.
- 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. & Drug Res*. Vol. 5(4): 141–145.
- Garg, R. & Gupta, G. D. 2010. Gastroretentive Floating Microspheres of Silymarin: Preparation and In Vitro Evaluation. *Trop. J. Pharm. Res*. Vol. 9(1): 59-66.
- Garud, N. & Garud, A. 2012. Preparation and In-vitro Evaluation of Metformin Microspheres Using Non-aqueous Solvent Evaporation Technique. *Trop. J. Pharm. Res*. Vol. 11(4): 577–583.
- Gohel, M. C. & Amin, A. F. 1998. Formulation Optimization of Controlled Release Diclofenac Sodium Microspheres Using Factorial Design. *J. Cont. Release*. Vol. 51(3): 115–122.
- Hapsari, M., Purwanti, T. & Rosita, N. 2012. Penetrasi Natrium Diklofenak Sistem Niosom Span 20–Kolesterol dalam Basis Gel HPMC 4000. *Pharm. Sci*. Vol. 1(2): 44–57.
- Hire, N. N. & Dr. Derle, D. V. 2014. Microspheres as Drug Carrier : A Review. *Int. J. Advan. Res*. Vol. 2(3): 901–913.
- Kar, S. K., Panigrahy, R. N. & Mahale, A. M. 2011. Design and Development of Indomethacin Matrix Tablet with pH Modulated Release Kinetics. *IJCP*. Vol. 2(1).
- Kamath K, S. S. & Kumar S K, S. 2012. Design and Evaluation of Floating Microspheres of Rabeprazole Sodium. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*. Vol. 4(3): 357-367.

- Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T. & Itoh, Y. 1992. Hollow Microspheres for Use as A Floating Controlled Drug Delivery System in the Stomach. *J. Pharm. Sci.* Vol 81(2): 135-140.
- Kencana, A. L. 2009. *Perlakuan Sonikasi Terhadap Kitosan : Viskositas dan Bobot Molekul Kitosan*. Bogor: Institut Pertanian Bogor Press.
- Kothari, C. R. 2004. *Research Methodology: Methods & Techniques*. Second Edition. New Delhi: New Age International.
- Kurniawan, D. W. & Sulaiman, T. N. S. 2009. *Teknologi Sediaan Farmasi*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Lachman, L., Lieberman, H. A. & Kanig, J. L. 1994. Terjemahan oleh Siti Suyatmi. *Teori dan Praktik Farmasi Industri, Jilid II*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Maji, R., Ray, S., Das, B. & Nayak, A. K. 2012. HCl by Emulsification-Solvent Evaporation Technique: Effect of Formulation Variables. *Int. Schol. Res. Net.* Vol. 2012.
- Malik, P., Nagaich, U., Malik, R. K. & Gulati, N. 2013. Pentoxifylline Loaded Floating Microballoons: Design, Development and Characterization. *J. Pharm.* Vol. 2013: 1-5.
- Modi, S. A., Gaikwad, P. D., Bankar, V. H. & Pawar, S. P. 2011. Sustained Release Drug Delivery System: A Review. *IJPRD*. Vol. 2(12): 147-160.
- Moffat, A., Osselton, D. & Widdop, B. 2011. *Clarke's Analysis of Drug and Poison*. Fourth Edition. Itali : Pharmaceutical Press.
- Murtaza, G., Ahmad, M. & Shahnaz, G. 2010. Microencapsulation of Diclofenac Sodium by Non-solvent Addition Technique. *Trop. J. Pharm. Res.* Vol. 9(2): 187-195.
- O'Donnell, P. B. & McGinity, J. W. 1997. Preparation of Microspheres by the Solvent Evaporation Technique. *Advan. Drug Deliv. Rev.* Vol. 28(1): 25-42.
- Patel, K., Jain, P. K., Baghel, R., Tagde, P. & Patil, A. 2011. Preparation and *In Vitro* Evaluation of A Microballoon Delivery System for Domperidone. *Der Pharm. Lettre.* Vol. 3(6): 131-141.
- Rajkumar, K., Goud, S., Sowjanya, S., Anusha, P., Adavi, L. & Reddy, E. R. 2012. Floating Microspheres: A Novel Approach In Drug Delivery. *J. Drug Deliv. Res.* Vol. 1(4): 1-20.

- Raut, N. S., Somvanshi, S., Jumde, A. B., Khandelwal, H. M., Umekar, M. J. & Kotagale, N. R. 2013. Ethyl Cellulose and Hydroxypropyl Methylcellulose Buoyant Microspheres of Metoprolol Succinate: Influence of pH Modifiers. *Int. J. Pharm. Investig.* Vol. 3(3): 163–170.
- Rowe, J. G., Sheskey, P. J. & Weller, P. J. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Editon. USA : Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical 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. Chem. Tech. Res.* Vol. 2(1): 88–98.
- Sappidi, S., Thadkala, K., Kota, J. & Aukunuru, J. 2014. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microspheres Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Der Pharm. Lettre.* Vol. 6(4): 213–226.
- Sato, Y., Kawashima, Y., Takeuchi, H. & Yamamoto, H. 2003. Physicochemical Properties to Determine The Buoyancy of Hollow Microspheres (Microballoons) Prepared by the Emulsion Solvent Diffusion Method. *Europ. J. Pharm. Biopharm.* Vol. 2003(55): 297-304.
- Shirolkar, S. V., Tawar, M. G., Gandhi, N. S. & Deore, N. B. 2010. Development and Evaluation of Floating Microspheres of Pioglitazone Hydrochloride Using Ethyl Cellulose. *Der Pharm. Lettre.* Vol. 2(5): 261–277.
- Siswanto, A. & Soebagyo, S. S. 2006. Optimasi Formula Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin dengan Bahan Matrik HPMC, Na CMC dan Xanthan Gum. *Majalah Farmasi Indonesia.* Vol. 17(3): 143–148.
- Streubel, A., Siepmann, J. & Bodmeier, R. 2006. Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Ex. Opin. Drug Deliv.* Vol. 3(2): 217–233.
- Sudoyo, A., Setiyohadi, K. S., Alwi, B., Simadibrata, W. & Setiadi, J. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III*. Edisi Kelima. Jakarta: Interna Publishing.
- Sundari, T. & Gaud, R. S. 2013. Formulation and Evaluation of Alcohol Resistant Dosage Form of Diclofenac Sodium. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* Vol. 5(3): 854–857.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale; The Complete Drug Reference*. USA : Pharmaceutical Press.

- Thongchai, W., Liawruangrath, B., Thongpoon, C. & Machan, T. 2006. High Performance Thin Layer Chromatographic Method for the Determination of Diclofenac Sodium In Pharmaceutical Formulations. *Chiang Mai J. Sci.* Vol. 33(1): 123–128.
- Tripathi, M., Radhika, P. R. & Sivakumar, T. 2011. Formulation and Evaluation of Glipizide Hollow Microballoons for Floating Drug Delivery. *Bul. Pharm. Res.* Vol 1(1): 67–74.
- Varde, N. K. & Pack, D. W. 2004. Microspheres for Controlled Release Drug Delivery. *Expert Opin. Biol. Ther.* Vol. 4(1): 35–51.
- Voigt, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Wilmana, P. F. & Gunawan, S. G. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi Kelima. Jakarta : Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Wise, D. L. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- 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): 101–112.

LAMPIRAN

A. Certificate of Analysis

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
<i>T. H. Chung</i> T. H. Chung	<i>Simon Wang</i> Simon Wang	<i>Dan Po Hsu</i> Dan Po Hsu

A2. Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

Pg. 1 of 1



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

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

Cust. P.O.: 7000051544 101562256 Divy Note: 72569526 10
 Material: METHOCEL* E6 Premium LV Spec: 00002395-S
 Hydroxypropyl Methylcellulose
 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 manufactured 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

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. ANS 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 Na ₂ SO ₄ , %	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.		

Certificate of Analysis		
PT. AN BERSAMA SUKSES BUSINESS PARK TANGERANG CITY BLOK E 118 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 Ethylecellulose Ashland Material Number: 429930		
		Batch: 43928
Characteristics	Specification	Results
Responsible Manufacturing Facility: Ashland Specialty Inc. Clients G.P. Affiliate of Ashland Inc. 111 HERCULES ROAD HOPEWELL VA 23860		
		Approved by:  LaTanya Winston Quality Manager
Phone: 877-546-2782 CUSTOMER SERVICE		

B. Bahan-bahan Penelitian

Natrium diklofenak, etil selulosa (EC), hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan polivinil alkohol (PVA) yang digunakan



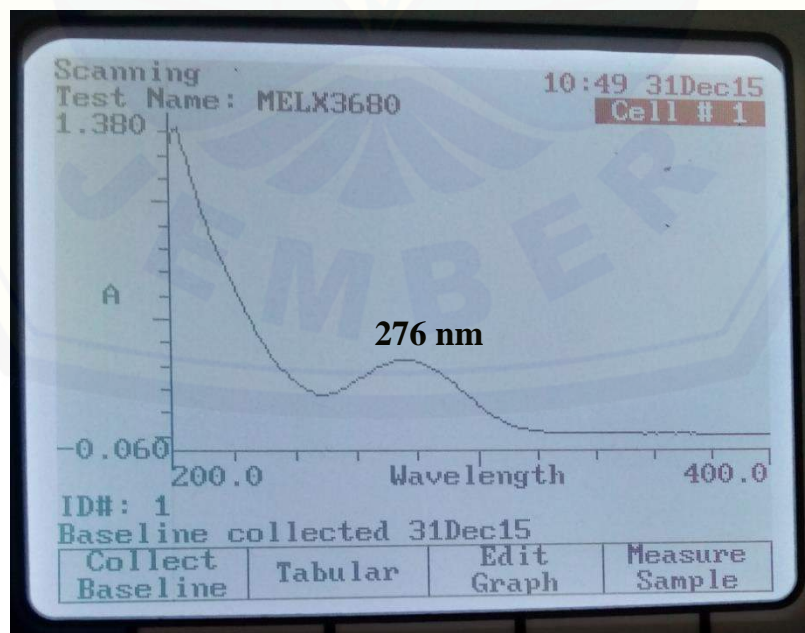
Etanol dan diklorometana yang digunakan

C. Scanning Panjang Gelombang Natrium Diklofenak

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
200	1,208	238	0,264
201	1,288	239	0,251
202	1,313	240	0,241
203	1,318	241	0,229
204	1,278	242	0,219
205	1,230	243	0,211
206	1,188	244	0,204
207	1,137	245	0,197
208	1,095	246	0,190
209	1,041	247	0,186
210	1,000	248	0,184
211	0,966	249	0,184
212	0,920	250	0,185
213	0,886	251	0,187
214	0,852	252	0,191
215	0,817	253	0,195
216	0,784	254	0,200
217	0,756	255	0,207
218	0,725	256	0,214
219	0,696	257	0,222
220	0,667	258	0,231
221	0,640	259	0,239
222	0,613	260	0,248
223	0,582	261	0,256
224	0,552	262	0,263
225	0,526	263	0,272
226	0,498	264	0,280
227	0,473	265	0,288
228	0,445	266	0,297
229	0,420	267	0,305
230	0,400	268	0,311
231	0,378	269	0,316
232	0,353	270	0,322
233	0,334	271	0,326
234	0,316	272	0,330
235	0,301	273	0,333
236	0,289	274	0,335
237	0,275	275	0,336

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
276	0,336	317	0,032
277	0,336	318	0,029
278	0,335	319	0,027
279	0,333	320	0,025
280	0,330	321	0,024
281	0,326	322	0,023
282	0,321	323	0,021
283	0,316	324	0,020
284	0,309	325	0,019
285	0,302	326	0,018
286	0,294	327	0,018
287	0,286	328	0,018
288	0,278	329	0,017
289	0,269	330	0,016
290	0,257	331	0,016
291	0,247	332	0,016
292	0,237	333	0,016
293	0,227	334	0,015
294	0,214	335	0,015
295	0,202	336	0,015
296	0,191	337	0,015
297	0,179	338	0,015
298	0,169	339	0,015
299	0,159	340	0,015
300	0,148	341	0,014
301	0,138	342	0,014
302	0,126	343	0,014
303	0,117	345	0,014
304	0,107	346	0,014
305	0,097	347	0,014
306	0,088	348	0,014
307	0,081	349	0,014
308	0,072	350	0,013
309	0,066	351	0,013
310	0,060	352	0,014
311	0,054	353	0,013
312	0,050	354	0,013
313	0,045	355	0,013
314	0,040	356	0,013
315	0,037	357	0,011

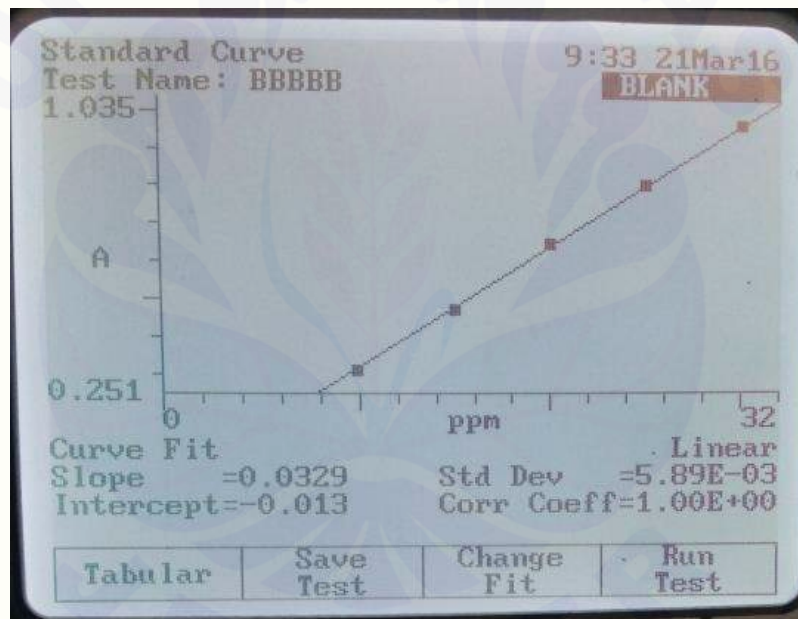
Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
316	0,035	358	0,013
359	0,013	380	0,012
360	0,013	381	0,012
361	0,011	382	0,012
362	0,013	383	0,012
363	0,013	384	0,012
364	0,013	385	0,012
365	0,013	386	0,012
366	0,013	387	0,012
367	0,013	388	0,011
368	0,012	389	0,012
369	0,013	390	0,011
370	0,013	391	0,010
371	0,013	392	0,012
372	0,013	393	0,012
373	0,012	394	0,011
374	0,013	395	0,012
375	0,012	396	0,012
376	0,012	397	0,011
377	0,012	398	0,012
378	0,012	399	0,011
379	0,012	400	0,011



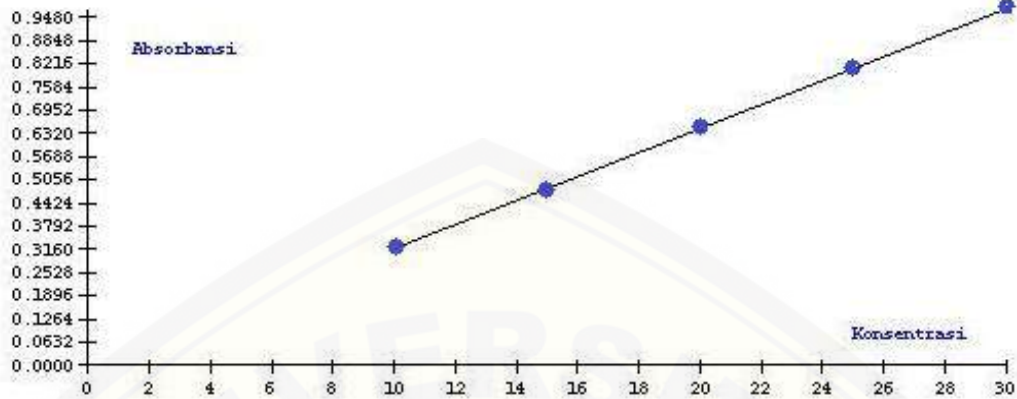
D. Kurva Baku Natrium Diklofenak dalam Dapar Fosfat pH 7,2

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	-0,0130
b	0,0328
r	0,9998
Persamaan	$y = 0,0328x - 0,0130$



E. Uji Linieritas Larutan Standar Natrium Diklofenak



Line equation : $Y = -0.01300003 + 0.03286000X$
Corelation coefficient : 0.99980770
Vx0 value : 0.89546670%

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 Corelation coefficient is fulfilled the requirement (> 0.99)

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

The Xp value is OK (< 10.00000000)

F. Hasil Analisis ANOVA dari Desain Faktorial

F1. 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%.

Entrap. effici percent

Signal (delta) = 3.00 Noise (sigma) = 0.75 Signal/Noise (delta/sigma) = 4.00

A	B
99.9 %	99.9 %

F2. Hasil Uji ANOVA

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	2418.22	3	806.07	1825.38	< 0.0001	Significant
A – Konsentrasi HPMC	312.22	1	312.22	707.04	< 0.0001	
B – Konsentrasi EC	775.22	1	775.22	1755.51	< 0.0001	
AB	1330.78	1	1330.78	3013.60	< 0.0001	
Pure Error	3.53	8	0.44			
Cor Total	2421.75	11				

The Model F-value of 1825.38 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.	0.66	R-Squared	0.9985
Mean	67.01	Adj R-Squared	0.9980
C.V. %	0.99	Pred R-Squared	0.9967
PRESS	7.95	Adeq Precision	96.795

The "Pred R-Squared" of 0.9967 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9980; 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 96.795 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	67.01	1	0.19	66.57	67.45	
A-Konsentrasi HPMC	5.10	1	0.19	4.66	5.54	1.00
B-Konsentrasi EC	8.04	1	0.19	7.60	8.48	1.00
AB	-10.53	1	0.19	-10.97	-10.09	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

Entrapment efficiency	=
+67.01	
+5.10	* A
+8.04	* B
-10.53	* AB

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	=
-30.48667	
+0.18347	* Konsentrasi HPMC
+0.14550	* Konsentrasi EC
-2.63271E-004	* Kons. HPMC * Kons. EC

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.

F3. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya Terhadap Persen

Entrapment Efficiency

$$\text{Efek faktor A} = \frac{(74,61 + 69,62)}{2} - \frac{(43,34 + 80,48)}{2} = 10,205$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{(80,48 + 69,62)}{2} - \frac{(43,34 + 74,61)}{2} = 16,075$$

$$\text{Efek faktor C} = \frac{(43,34 + 69,62)}{2} - \frac{(74,61 + 80,48)}{2} = - 21,065$$

F4. Constraints

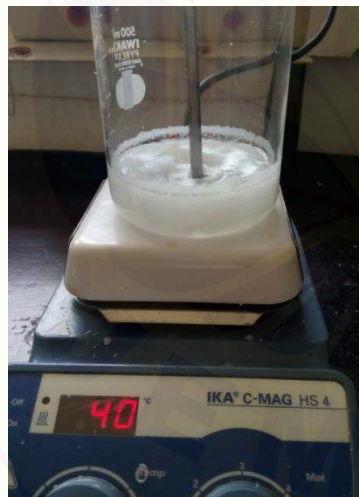
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:Konsentrasi HPMC	is in range	200	600	1	1	3
B:Konsentrasi EC	is in range	400	800	1	1	3
Entrapment efficiency	maximize	43.19	80.93	1	1	3

G. Pengukuran Ukuran Partikel *Hollow Microspheres* Menggunakan SEM

Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
70	70	100
70	70	90
70	80	80
80	90	80
80	100	70
100	100	70
100	140	70
100	140	80
120	160	90
140	160	100
140	90	100
140	100	90
100	100	120
80	140	160
70	200	160
80	200	90
80	160	140
90	100	160
100	100	200
200	140	200
200	140	140
200	100	200
180	200	120
160	200	100
140	160	100
100	100	120
100	80	140
90	80	160
80	70	160
80	70	120
70	80	80
70	80	70
70	90	70
100	70	70
80	80	80

100	70	70
140	70	70
160	80	90
160	100	100
200	100	100
200	100	100
180	70	120
180	80	90
160	80	100
160	70	90
140	100	80
120	70	70
100	70	70
80	90	100
80	100	140
Rata-rata = 117,8	Rata-rata = 105,8	Rata-rata = 107,4

H. Dokumentasi Proses Penelitian



Preparasi *hollow microspheres* natrium diklofenak menggunakan bantuan pengadukan *four blade propeller* dibawah pengaruh suhu 40°C



Hollow microspheres natrium diklofenak yang terbentuk dalam fase *aqueous*



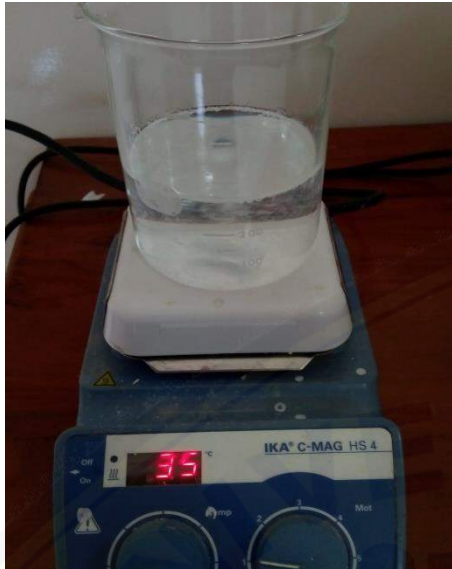
Proses penyaringan *hollow microspheres* natrium diklofenak yang terbentuk menggunakan *vacum filtration* dan corong buchner



Proses pengujian pH larutan dapar fosfat

ID#	Abs 276.0nm	Result ppm
1	0.520	16.22
2	0.522	16.28
3	0.525	16.37

Pengujian nilai *entrapment efficiency* formula optimum menggunakan Spektrofotometri UV-Vis



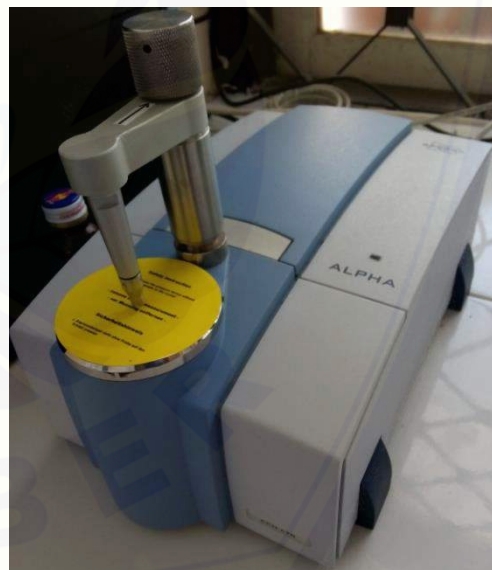
Proses uji daya pengapungan (*buoyancy*) formula optimum *hollow microspheres* natrium diklofenak



Proses pengeringan serbuk *hollow microspheres* menggunakan oven



Penentuan morfologi dan ukuran partikel *hollow microspheres* natrium diklofenak menggunakan SEM



Analisis identifikasi pembentukan kompleks menggunakan spektroskopi FTIR