



**PROFIL DISOLUSI DAN EVALUASI KAPSUL  
*MICROSPHERES* METFORMIN HIDROKLORIDA-ETIL  
SELULOSA**

**SKRIPSI**

Oleh

**Nur Khijatul Meiliah**

**NIM 132210101028**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2017**



**PROFIL DISOLUSI DAN EVALUASI KAPSUL  
MICROSPHERES METFORMIN HIDROKLORIDA-ETIL  
SELULOSA**

**SKRIPSI**

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

Oleh

**Nur Khijjatul Meiliyah**

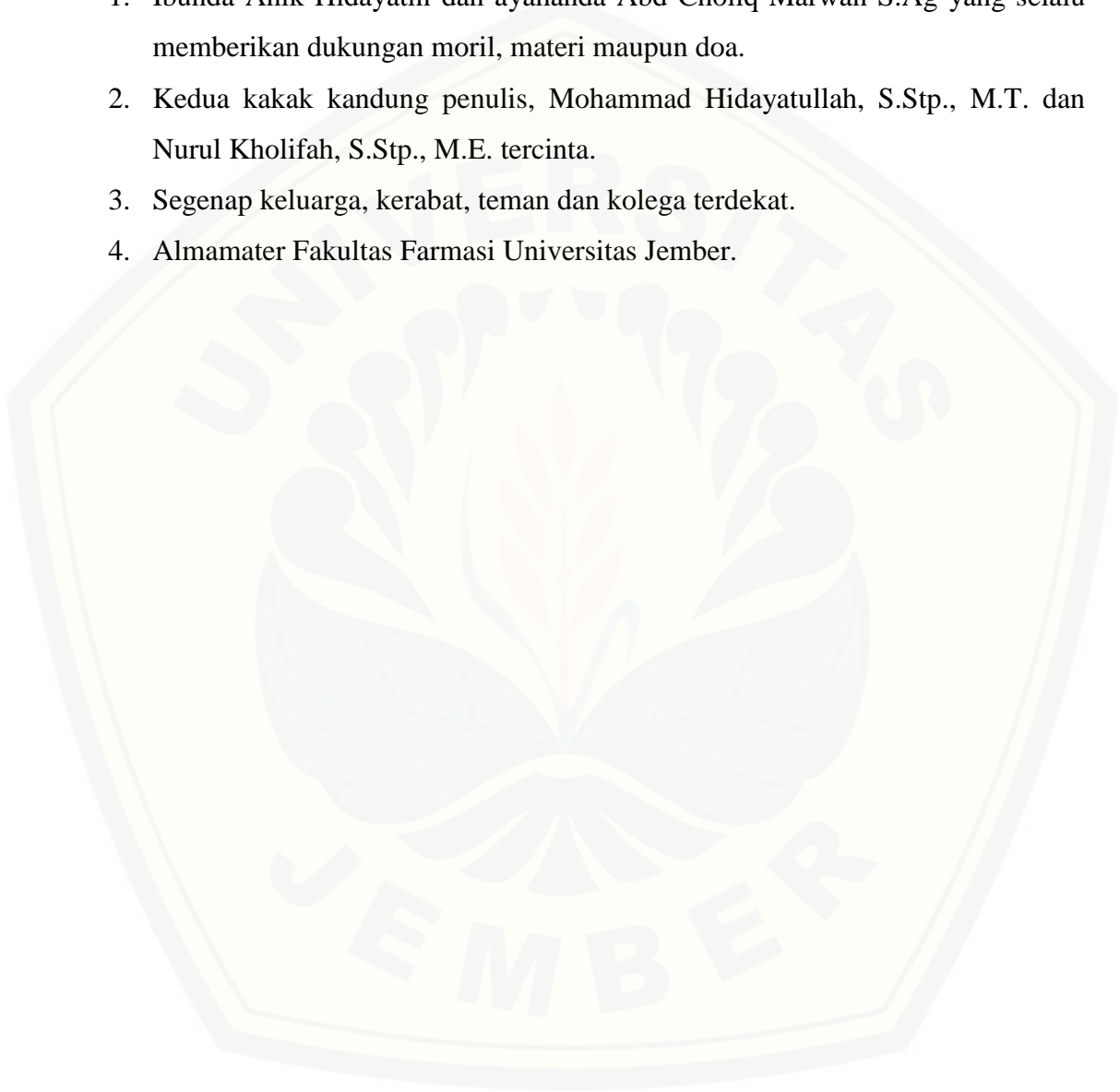
**NIM 132210101028**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2017**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Ibunda Anik Hidayatin dan ayahanda Abd Choliq Marwan S.Ag yang selalu memberikan dukungan moril, materi maupun doa.
2. Kedua kakak kandung penulis, Mohammad Hidayatullah, S.Stp., M.T. dan Nurul Kholifah, S.Stp., M.E. tercinta.
3. Segenap keluarga, kerabat, teman dan kolega terdekat.
4. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.



**MOTO**

“Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antara kamu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat.”  
(Q.S. Al-Mujadalah ayat 11)

“Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia turunkan untuk obatnya.”  
(HR. Al-Bukhari)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nur Khijjatul Meiliyah

NIM : 132210101028

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Profil Disolusi dan Evaluasi Kapsul Microspheres Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang telah saya sebutkan 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 adanya paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata kemudian hari tidak benar.

Jember, 16 Maret 2017

Yang menyatakan

Nur Khijjatul Meiliyah

NIM 132210101028

**SKRIPSI**

**PROFIL DISOLUSI DAN EVALUASI KAPSUL  
MICROSPHERES METFORMIN HIDROKLORIDA-ETIL  
SELULOSA**

Oleh

**Nur Khijatul Meiliyah**

**NIM 132210101028**

Pembimbing

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

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

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Profil Disolusi dan Evaluasi Kapsul *Microspheres* Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa” karya Nur Khijjatul Meiliyah telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : 10 April 2017

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,



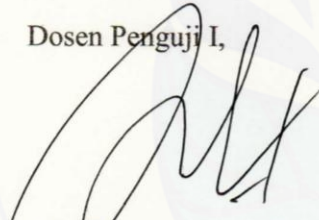
Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt  
NIP 197503092001 121001

Dosen Pembimbing Anggota,



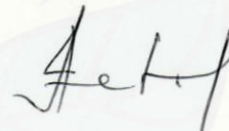
Lusia Oktora R. K.S, S.F., M.Sc., Apt.  
NIP 197910032003 122001

Dosen Penguji I,



Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.  
NIP 198401242008 011001

Dosen Penguji II,



Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm  
NIP 198004052005 012005

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember



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

NIP 197604142002 122001

## RINGKASAN

***Profil Disolusi dan Evaluasi Kapsul Microspheres Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa***; Nur Khijjatul Meiliyah; 96 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember

Metformin hidroklorida merupakan antidiabetik golongan biguanida yang digunakan dalam terapi diabetes melitus tipe 2. Metformin hidroklorida beredar di pasaran dalam bentuk tablet konvensional dengan dosis 500 mg untuk pemakaian 2-3 kali sehari atau 850 mg 1-2 kali sehari. Terapi dengan metformin hidroklorida memiliki berbagai permasalahan diantaranya membutuhkan dosis yang besar (1,5–2,0 g/hari), bioavailabilitas rendah (50%-60%) dan tingginya kasus gangguan saluran pencernaan (30%).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Fadila (2016); Susilowati (2016); dan Sukmaningrum (2016), metformin hidroklorida diformulasikan menjadi *microspheres* dengan polimer etil selulosa menggunakan metode *non-aqueous solvent evaporation*. *Microspheres* adalah partikel sferis kecil dengan diameter 1µm-1000µm yang merupakan sediaan *multiple* unit bersifat *biocompatible*, dapat meningkatkan bioavailabilitas suatu bahan aktif, dan menghasilkan partikel dalam ukuran mikron. Etil selulosa telah banyak diteliti sebagai polimer *microspheres*, polimer ini bersifat tidak larut dalam air, *nonbiodegradable*, *biocompatible*, tidak beracun, dan banyak digunakan dalam produk farmasi.

Formula *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa terpilih menghasilkan nilai *entrapment efficiency* sebesar 55,856-84,792%. Pada penelitian sebelumnya belum dilakukan uji disolusi terhadap formula terpilih. Uji disolusi menjadi bagian penting untuk menilai keberhasilan suatu formulasi sediaan, terutama untuk formulasi sediaan lepas lambat yang pengontrolan laju pelepasan obatnya menjadi tujuan utama formulasi. Pada uji disolusi yang akan dilakukan, *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa diformulasikan ke dalam bentuk sediaan kapsul. Preparasi *microspheres* pada sediaan kapsul bisa secara langsung diisikan ke dalam cangkang keras kapsul tanpa melalui proses pencetakan atau kempa yang dapat menyebabkan pecahnya mikropartikel sehingga pelepasan obat meningkat. Tujuan penelitian ini adalah untuk



mengetahui *dissolution efficiency* dari formula terpilih hasil penelitian sebelumnya dan mengetahui hubungan antara nilai *entrapment efficiency* dengan nilai pelepasan tiap formula.

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan *four blades propeller* 400 rpm atau 1000 rpm selama 2 jam atau 4 jam, dan spektrofotometer UV-Vis untuk melakukan pengukuran *entrapment efficiency* dan pelepasan metformin hidroklorida. Hasil nilai *entrapment efficiency* dan pelepasan yang diperoleh selanjutnya dibandingkan untuk mengetahui hubungan dari kedua nilai tersebut pada masing-masing formula.

Adanya peningkatan kecepatan dan lama pengadukan yang digunakan dalam suatu formula menghasilkan nilai *entrapment efficiency* cukup rendah dengan pelepasan obat yang tinggi. Dan sebaliknya, penggunaan kecepatan dan lama pengadukan yang rendah dalam suatu formula menghasilkan nilai *entrapment efficiency* cukup tinggi dengan pelepasan yang lambat.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai *entrapment efficiency microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa yang dipreparasi dengan kombinasi antara kecepatan dan lama pengadukan adalah  $54,768\% \pm 0,563$  -  $83,636\% \pm 0,681$ , dengan formula 1 > formula 2 > formula 3 > formula 4. *Microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa memenuhi evaluasi sifat alir dengan kategori sangat baik, dan juga memenuhi evaluasi kapsul meliputi keseragaman bobot, dan waktu hancur. Pelepasan metformin hdiroklorida selama 8 jam dari keempat formula sebesar  $31,41\% \pm 0,96$  -  $67,01\% \pm 0,20$  serta  $DE_{480}$   $26,95\% \pm 0,346$  -  $58,06\% \pm 0,165$ , dengan formula 3 > formula 1 > formula 4 > formula 2. Formula dengan nilai  $DE_{480}$  paling besar mengikuti kinetika pelepasan Korsmeyer Peppas dengan mekanisme difusi, dan rata-rata ukuran partikel yang didapatkan menggunakan SEM sebesar  $112 \mu\text{m} \pm 27,539$  dengan bentuk mendekati sferis. Hasil *entrapment efficiency* dari empat formula yang digunakan tidak memiliki hubungan yang linier dengan pelepasan obat.

## PRAKATA

Syukur alhamdulillah penulis panjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat, hidayah, inayah, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *Profil Disolusi dan Evaluasi Kapsul Microspheres Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa*. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program sarjana farmasi (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, motivasi, dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibunda dan ayahanda tercinta, ibu Anik Hidayatin dan bapak Abd. Choliq Marwan, S.Ag yang tidak pernah lupa memberikan semangat, motivasi, nasihat, dukungan, doa, dan cinta kasihnya.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari, S.Si, M.Farm., Apt. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora Ruma K.S, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota atas kesabaran untuk meluangkan waktu, pikiran, perhatian, dan saran kepada penulis selama penulisan skripsi ini.
4. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dosen Penguji II terima kasih atas kritik dan sarannya.
5. Kakak kandung saya Mohammad Hidayatullah S.Stp., M.T., dan Nurul Kholifah S.Stp., M.E., kakak ipar saya Ira Inggriani P. Amd.Keb., dan SERMA Amin Iskandar yang telah mendukung, memberikan semangat, serta senantiasa mendoakan penulis selama ini.
6. Saudari Nur Fatjria Susilowati, Amalia Fadila, dan Ninda Sukmaningrum yang sudah rela meluangkan waktunya untuk selalu memberikan informasi dengan sangat sabar mengenai *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa.

7. Stella Christa, Atika Sari dan Yuliantika Wahyuni yang telah bersama-sama dalam penelitian *microspheres* di laboratorium.
8. Kerabat terdekat saya Nindi Dipamela, Amirotu, Firda Ratna, Tiara Berlianti, Fatimah, Maharani, Fikriatul, Muhim, Nisa, dan Eunike yang telah menghibur penulis di laboratorium Farmasetika serta bersama-sama melakukan penelitian.
9. Ibu Itus, Mbak Titin, Ibu Wayan, Mbak Hani, dan Mbak Ike yang telah membantu penulis saat melakukan penelitian di Laboratorium.
10. Ayunda Nur, Fara Nur, Milly Farisa, Meylani Nur, Marsalita, Dita Isnaini, Mia Restu, dan Wahyu Kurnia yang telah menghibur dan menemani penulis selama di luar kampus.
11. Teman-teman seperjuangan dan seangkatan, FARMASETAMOL, terima kasih atas kebersamaannya selama 3 tahun 8 bulan tahun ini, semoga kekerabatan ini tetap terjalin.
12. Adik-adik kos “KALEM TUA”, terimakasih atas kekeluargaannya selama 3 tahun 8 bulan di tempat perantauan.
13. M. Syafrin Tanjung, Triantoro Adri Prabowo, Muksin, M. Cahyo Aji, serta Disma Kurnia Budi yang pernah mendampingi, memberikan hiburan, doa dan semangat terhadap penulis selama menimba ilmu di fakultas Farmasi universitas Jember.
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.  
Hanya doa dan ucapan terima kasih yang dapat penulis sampaikan atas semua kebaikan dan dukungan yang diberikan kepada penulis. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca dan sebagai pengembangan ilmu teknologi farmasi.

Jember, 16 Maret 2017

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN MOTO</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>PRAKATA</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvi
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	17
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	17
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	21
<b>1.3 Tujuan</b> .....	21
<b>1.4 Manfaat</b> .....	21
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	22
<b>2.1 <i>Microspheres</i></b> .....	22
2.1.1 Preparasi <i>Microspheres</i> .....	23
2.1.2 Metode <i>Non-Aqueous Solvent Evaporation</i> .....	25
2.1.3 Karakterisasi <i>Microspheres</i> .....	26
<b>2.2 Metformin Hidroklorida</b> .....	28
<b>2.3 Etil Selulosa</b> .....	29
<b>2.4 Kapsul</b> .....	30
2.4.1 Evaluasi Sediaan Kapsul .....	32
<b>2.5 Disolusi Obat</b> .....	35
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b> .....	39
<b>3.1 Rancangan Penelitian</b> .....	39
<b>3.2 Alat dan Bahan Penelitian</b> .....	39
3.2.1 Alat .....	39
3.2.2 Bahan .....	39
<b>3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian</b> .....	40
<b>3.4 Prosedur Penelitian</b> .....	43
3.4.1 Pemilihan Formula Optimum .....	43
3.4.2 Preparasi <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida .....	43
3.4.3 Karakterisasi <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida .....	44
3.4.4 Evaluasi <i>Microspheres</i> .....	45

3.4.5 Preparasi Kapsul .....	46
3.4.6 Evaluasi Kapsul <i>Microspheres</i> .....	46
3.4.7 Analisis Ukuran dan Morfologi <i>Microspheres</i> .....	48
<b>3.5 Analisis Data</b> .....	49
3.5.1 Analisis Hasil Uji Disolusi .....	49
3.5.2 Analisis Kinetika Pelepasan .....	49
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	51
<b>4.1 Hasil Pembuatan <i>Microspheres</i></b> .....	51
<b>4.2 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i></b> .....	52
4.2.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	52
4.2.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Akuades .....	53
4.2.3. Hasil Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	54
<b>4.3 Hasil Evaluasi <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida-Etil     Selulosa dan Preparasi Kapsul</b> .....	56
4.3.1 Hasil Evaluasi <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa .....	56
4.3.2 Preparasi Kapsul <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa.....	57
<b>4.4 Hasil Evaluasi Kapsul <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida     -Etil Selulosa</b> .....	57
4.4.1 Uji Keseragaman Bobot Kapsul <i>Microspheres</i> Metformin -Etil Selulosa .....	57
4.4.2 Hasil Uji Waktu Hancur Kapsul <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa .....	58
<b>4.5 Hasil Profil Disolusi dan Pelepasan <i>Microspheres</i> Metformin     Hidroklorida-Etil Selulosa</b> .....	59
4.5.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Metformin Hidroklorida dalam Pelarut Dapar Fosfat pH 6,8 .....	59
4.5.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Pelarut Dapar Fosfat pH 6,8 .....	60
4.5.3 Hasil Uji Disolusi Kapsul <i>Microspheres</i> Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa .....	61
4.5.4 Hasil Analisis Pelepasan Metformin Hdiroklorida dengan Konsep <i>Dissolution Efficiency</i> pada menit ke-480 (DE <sub>480</sub> ) .	63
4.5.5 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Metformin Hidroklorida..	65
<b>4.6 Hasil Analisis Ukuran dan Morfologi <i>Microspheres</i> dengan     <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)</b> .....	67
<b>4.7 Hubungan Nilai % <i>Entrapment Efficiency</i> dengan % Pelepasan     Kapsul <i>Microspeheres</i> Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa..</b>	69
<b>BAB 5. PENUTUP</b> .....	71
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	71
<b>5.2 Saran</b> .....	71

<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	72
<b>LAMPIRAN</b> .....	78



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Variasi kapasitas ukuran kapsul .....	31
2.2 Sudut diam dan kategorinya .....	32
2.3 Nilai indeks kompresibilitas dan kategorinya .....	33
2.4 Penetapan keseragaman bobot kapsul .....	34
3.1 Formula <i>microspheres</i> metformin hidroklorida-etil Selulosa .....	43
3.2 Preparasi <i>microspheres</i> metformin hidroklorida-etil Selulosa .....	44
3.3 Hubungan eksponen pelepasan ( $n$ ) dengan mekanisme pelepasan .....	50
4.1 Formula <i>microspheres</i> metformin hidroklorida-etil selulosa .....	51
4.2 Hasil pengujian <i>entrapment efficiency</i> .....	55
4.3 Hasil nilai sudut diam .....	57
4.4 Jumlah serbuk <i>microspheres</i> tiap formula dalam kapsul .....	57
4.5 Hasil nilai keseragaman bobot .....	58
4.6 Hasil uji waktu hancur kapsul .....	58
4.7 Hasil uji disolusi kapsul <i>microspheres</i> .....	61
4.8 Hasil pelepasan metformin hidroklorida dengan konsep DE .....	63
4.9 Hasil analisis kinetika pelepasan kapsul <i>microspheres</i> metformin hidroklorida-etil selulosa .....	67
4.10 Hasil nilai <i>entrapment efficiency</i> dan pelepasan .....	69

**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
2.1 Morfologi permukaan dan bentuk <i>microspheres</i> .....	22
2.2 Gambaran skematis proses teknik <i>solvent evaporation</i> .....	24
2.3 Struktur metformin hidroklorida.....	28
2.4 Struktur etil Selulosa.....	29
3.1 Langkah kerja penelitian.....	41
4.1 Hasil preparasi <i>microspheres</i> .....	52
4.2 Spektra panjang gelombang metformin hidroklorida dalam akuades .....	53
4.3 Kurva baku metformin hidroklorida dalam akuades pada $\lambda=233\text{nm}$ .....	54
4.4 Spektra panjang gelombang metformin hidroklorida dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 .....	59
4.5 Kurva baku metformin hidroklorida dalam dapar fosfat pH 6,8 .....	60
4.6 Profil pelepasan kapsul <i>microspheres</i> metformin hidroklorida-etil selulosa dalam dapar fosfat pH 6,8 .....	63
4.7 Garis regresi linier orde nol formula (3) .....	65
4.8 Garis regresi linier orde satu formula (3) .....	65
4.9 Garis regresi linier model Higuchi formula (3) .....	66
4.10 Garis regresi linier model Higuchi formula (3) .....	66
4.11 Hasil analisis morfologi permukaan dan bentuk <i>micorspheres</i> menggunakan SEM dengan perbesaran 500 kali .....	68
4.12 Kurva hubungan nilai <i>entrapment efficiency</i> dengan nilai pelepasan .....	70



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
4.1 <i>Certificate of Analysis</i> Metformin Hidroklorida.....	78
4.2 <i>Certificate of Analysis</i> Etil Selulosa.....	79
4.3 <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Metformin Hidroklorida dalam Akuades ....	80
4.4 Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Akuades .....	82
4.5 Contoh Perhitungan Persen <i>Entrapment Efficiency</i> .....	83
4.6 Hasil Uji ANOVA <i>Entrapment Efficiency</i> .....	83
4.7 Contoh Perhitungan Menentukan Berat Isi Kapsul.....	83
4.8 Perhitungan Nilai Sudut Diam ( $\alpha$ ) .....	84
4.9 Data Hasil Keseragaman Bobot .....	84
4.10 <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Metformin Hidroklorida dalam Dapar Fosfat pH 6,8 .....	87
4.11 Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Dapar Fosfat pH 6,8 .....	89
4.12 Hasil Uji Disolusi 4 Formula .....	90
4.12.1 Hasil Serapan Metformin Hidroklorida .....	90
4.12.2 Hasil Pelepasan Metformin Hidroklorida.....	90
4.12.3 Contoh Perhitungan Pelepasan Metformin Hidroklorida .....	91
4.13 Hasil <i>Dissolution Efficiency</i> menit ke-480 (DE <sub>480</sub> ) .....	92
4.13.1 Hasil Perhitungan DE <sub>480</sub> .....	92
4.13.2 Hasil uji ANOVA <i>Dissolution Efficiency</i> menit ke-480 (DE <sub>480</sub> ) ..	93
4.13.3 Contoh Perhitungan <i>Dissolution Efficiency</i> menit ke-480 (DE <sub>480</sub> )	93
4.14 Hasil Pengukuran Ukuran Menggunakan SEM .....	94
4.15 Dokumentasi Penelitian .....	96

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) atau penyakit kencing manis adalah salah satu penyakit degeneratif yang ditandai dengan tingginya kadar gula di dalam darah akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat terjadi karena defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta langerhans, kelenjar pankreas, atau berkurangnya respon sel-sel tubuh terhadap insulin (Depkes RI, 2006). Berdasarkan pencatatan dari IDF (*International Diabetes Federation*) teridentifikasi sebanyak 382 juta orang menderita diabetes pada tahun 2013 dan akan meningkat menjadi 592 juta pada tahun 2035 (Puratchikody *et al.*, 2015). Diabetes diklasifikasikan menjadi 3 tipe yaitu diabetes melitus tipe 1 (*Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*), diabetes melitus tipe 2 (*Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*), dan diabetes melitus gestasional. Antidiabetik adalah obat yang digunakan untuk mempertahankan keseimbangan kadar gula darah dan meminimalisir resiko komplikasi yang digunakan dalam jangka waktu yang panjang (Depkes RI, 2006).

Metformin hidroklorida merupakan antidiabetik golongan biguanida yang digunakan dalam terapi diabetes melitus tipe 2. Metformin hidroklorida memiliki mekanisme kerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin yang disekresi pada hepar dan jaringan perifer. Sediaan metformin hidroklorida beredar di pasaran dalam bentuk tablet konvensional dengan dosis sebesar 500 mg untuk pemakaian 2-3 kali sehari atau 850 mg 1-2 kali sehari. Metformin hidroklorida memiliki kelarutan yang baik dalam air, dengan harga pKa 12,4 dan log koefisien partisi (log P) sebesar -1,21 (Kumar dan Bansal, 2014). Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) metformin hidroklorida termasuk ke dalam kategori obat BCS kelas III yang memiliki kelarutan tinggi, namun permeabilitas rendah (Ravindra dan Kumar, 2013). Terapi dengan metformin hidroklorida memiliki berbagai permasalahan antara lain membutuhkan dosis yang besar (1,5–2,0 g/hari), bioavailabilitas rendah (50%-60%) dan tingginya kasus gangguan saluran pencernaan (30%) (Chandira *et al.*, 2010). Selain itu, sebagian sediaan tablet

konvensional tidak dapat menahan dan melokalisasi sediaan pada sistem *gastrointestinal* karena perbedaan gerakan lambung pada saat perut kosong dan terisi makanan yang mempengaruhi sistem penghantaran obat (Garg dan Gupta, 2008; Parmar *et al.*, 2010). Berdasarkan alasan tersebut, upaya peningkatan formulasi sediaan metformin hidroklorida dilakukan dalam rangka mencapai terapi yang optimum dan peningkatan kepatuhan pasien. Upaya ini utamanya berfokus pada pelepasan obat yang terkendali (Chandira *et al.*, 2010).

Sistem penghantaran obat terkendali pada target organ *gastrointestinal* (*Gastroretentive Drug Delivery System*) mulai banyak dikembangkan sebagai alternatif sistem penghantaran obat. Hal ini dapat terjadi karena sistem pelepasan obat terkendali menunjukkan pelepasan obat yang dapat ditentukan dan diprediksi. Obat yang diberikan secara per oral akan disimpan lebih lama di *gastrointestinal* untuk kemudian dilepaskan secara perlahan, sehingga dimungkinkan untuk memperlama kerja obat di saluran cerna bagian atas. Sistem pelepasan terkendali dapat meningkatkan durasi waktu paruh obat, mengurangi efek samping, dan mengurangi frekuensi pemberian dosis obat yang mendorong peningkatan kepatuhan pasien dalam terapi (Garg dan Gupta, 2008; Ami *et al.*, 2012).

*Microspheres* atau partikel mikro merupakan partikel sferis kecil dengan diameter 1 $\mu$ m-1000  $\mu$ m yang terdiri dari polimer dan bahan obat yang terdispersi secara molekuler atau makroskopis. *Microspheres* dapat dibuat dari bahan alam maupun sintetik (Kumar dan Manish, 2016). *Microspheres* adalah sediaan *multiple* unit yang bersifat *biocompatible*, dapat meningkatkan *bioavailabilitas* suatu bahan aktif, menghasilkan partikel dalam ukuran mikron dan mampu melepaskan bahan aktif secara perlahan melalui pori-pori yang berada pada permukaan partikel (Varde dan Pack, 2006; Vasir *et al.*, 2003; Sappidi *et al.*, 2014). Pada penelitian yang dilakukan Pandit *et al* (2013), metformin hidroklorida dalam formulasi *microspheres* menunjukkan terjadinya peningkatan waktu paruh metformin hidroklorida dari 4,5 $\pm$ 2,41 jam menjadi 14,12 $\pm$ 4,81 jam yang menyebabkan meningkatnya durasi aksi obat dalam tubuh.

Etil selulosa merupakan polimer *biocompatible*, tidak beracun, memiliki sifat mukoadhesif, dan banyak digunakan dalam formulasi produk farmasi. Etil selulosa telah banyak diteliti sebagai polimer enkapsulasi sediaan *sustained released* pada beberapa obat (Maji *et al.*, 2012), dan diketahui stabil terhadap cahaya, panas, oksigen ataupun kelembaban (Chowdary *et al.*, 2004; Bagul *et al.*, 2009; Rowe *et al.*, 2009). Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Garud dan Garud (2012) tentang preparasi dan evaluasi *in-vitro microspheres* metformin hidroklorida menunjukkan bahwa etil selulosa dapat digunakan sebagai polimer untuk sediaan *microspheres* metformin hidroklorida karena memiliki pelepasan obat paling stabil dan ukuran partikel yang dihasilkan paling kecil dibandingkan dengan penggunaan polimer lain seperti *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC), kitosan dan karbopol.

*Microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa dapat dipreparasikan menggunakan metode *non-aqueous solvent evaporation* (Garud dan Garud, 2012; Maji *et al.*, 2012). Metode *non-aqueous solvent evaporation* dipilih karena menggunakan alat-alat skala laboratorium sederhana, tidak menurunkan aktivitas dari bahan aktif, dan cocok untuk bahan obat yang bersifat larut air (hidrofil) seperti metformin hidroklorida. (Herrmann dan Bodmeier, 1998; Garud dan Garud, 2012; Patel *et al.*, 2013). Metode *non-aqueous solvent evaporation* dilakukan dengan melarutkan bahan aktif obat dan polimer ke dalam pelarut yang sesuai kemudian diemulsifikasi ke dalam fase eksternal yang bersifat lipofilik (O'Donnell dan McGinity, 1997). Pembuatan *microspheres* dengan metode *non-aqueous solvent evaporation* diharapkan dapat meningkatkan *bioavailabilitas* metformin hidroklorida melalui mekanisme difusi dan meminimalkan efek samping di saluran gastrointestinal (Maji *et al.*, 2012).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Fadila (2016); Susilowati (2016); dan Sukmaningrum (2016), formula *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa terpilih menghasilkan nilai *entrapment efficiency* sebesar 84,792%, 76,195%, 67,421% dan 55,856%. Pada penelitian tersebut belum dilakukan uji disolusi terhadap formula terpilih. Uji disolusi dilakukan untuk memberikan gambaran profil pelepasan obat saat berada di dalam tubuh. Hal ini menjadi

bagian penting untuk menilai keberhasilan suatu formulasi sediaan, terutama untuk formulasi sediaan lepas lambat yang pengontrolan laju pelepasan obatnya menjadi tujuan utama formulasi. Mengacu pada penjelasan tersebut, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui profil disolusi dari formula terpilih hasil penelitian sebelumnya.

Pada uji disolusi yang akan dilakukan, *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa akan diformulasikan ke dalam bentuk sediaan kapsul. Bentuk sediaan kapsul dipilih karena dapat menutupi rasa dan bau yang tidak enak dari bahan obat, mudah dalam preparasinya karena membutuhkan sedikit atau bahkan tidak sama sekali bahan tambahan. Preparasi *microspheres* pada sediaan kapsul bisa secara langsung diisikan ke dalam cangkang keras kapsul tanpa melalui proses pencetakan atau kempa seperti sediaan tablet. Proses pencetakan atau kempa dapat menyebabkan pecahnya mikropartikel yang mengakibatkan meningkatnya pelepasan obat dari mikropartikel (Rapaitrakul dan Whitworth, 1989). Selanjutnya dilakukan uji disolusi terhadap kapsul *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa, untuk membandingkan profil disolusi sediaan terhadap data nilai persen *entrapment efficiency* dari masing-masing formula.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, adapun permasalahan yang dapat dirumuskan adalah:

1. Bagaimanakah hasil evaluasi kapsul *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa?
2. Bagaimanakah *dissolution efficiency* kapsul *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa?
3. Bagaimanakah hubungan antara nilai % *entrapment efficiency* dengan % pelepasan kapsul *microspeheres* metformin hidroklorida-etil selulosa?

### 1.3 Tujuan

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui hasil evaluasi kapsul *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa.
2. Mengetahui *dissolution efficiency* kapsul *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa.
3. Mengetahui hubungan antara nilai % *entrapment efficiency* dengan % pelepasan kapsul *microspeheres* metformin hidroklorida-etil selulosa.

### 1.4 Manfaat

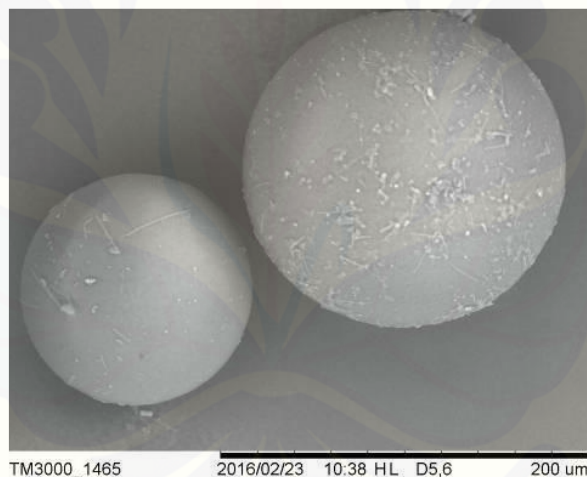
Hasil dari penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk:

1. Memberikan informasi terkait profil disolusi *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa yang diformulasikan ke dalam sediaan kapsul.
2. Data ilmiah yang dihasilkan, diharapkan dapat dipergunakan sebagai literatur dalam memodifikasi atau pengembangan produk obat metformin hidroklorida oleh perusahaan Farmasi dan perguruan tinggi Farmasi.
3. Dapat menerapkan ilmu pengetahuan dalam bidang farmasi yang diperoleh baik dari ruang kuliah maupun sumber lain.
4. Dapat menjadi sumber informasi ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan formulasi *microspheres* sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Microspheres*

*Microspheres* atau partikel mikro adalah partikel sferis kecil dengan diameter 1 $\mu$ m hingga 1000 $\mu$ m terdiri dari polimer dan bahan obat yang terdispersi secara molekuler. *Microspheres* merupakan sediaan *multiple unit* yang bersifat *biocompatible*, dapat meningkatkan bioavailabilitas suatu bahan aktif, dan menghasilkan partikel dalam ukuran mikron (Vasir *et al.*, 2003; Sappidi *et al.*, 2014). *Microspheres* dapat mengurangi resiko terjadinya iritasi lokal dibandingkan sediaan *single unit* karena tersebar lebih merata di saluran pencernaan yang menyebabkan penyerapan obat lebih *reproducible* (Hire dan Derle, 2014). Morfologi dan bentuk *microspheres* dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Morfologi permukaan dan bentuk *microspheres* dengan perbesaran 500x (Sumber: Fadila, 2016)

*Microspheres* memiliki kelebihan, diantaranya sebagai berikut:

- Efek terapi sediaan *microspheres* lebih lama dan konstan
- Konsentrasi obat yang tinggi dapat dikurangi pada organ selain organ dan jaringan target di dalam tubuh
- Dapat menghantarkan obat dalam jumlah kecil secara akurat
- Pelepasan zat aktif pada tempat yang spesifik di dalam tubuh sebagai sasaran pengobatan

- e. Melindungi obat yang tidak stabil sebelum dan setelah pemberian, sebelum sediaan mencapai tempat aksi
- f. Mengurangi frekuensi pemberian dosis sehingga akan meningkatkan kepatuhan pasien dalam menjalani terapi (Hire & Derle, 2014; Sahil *et al.*, 2011).

### 2.1.1 Preparasi *Microspheres*

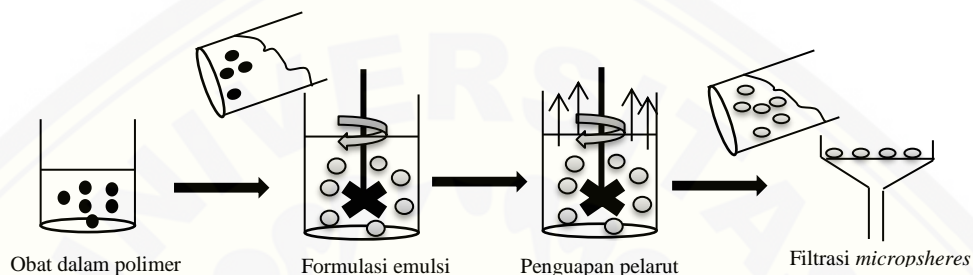
Metode yang dipilih dalam preparasi *microspheres* sangat ditentukan oleh karakter bahan aktif dan polimer yang digunakan (Prasanth *et al.*, 2011). Metode preparasi harus dapat menghasilkan *microspheres* yang memenuhi kriteria diantaranya memiliki kemampuan menjerap obat dengan konsentrasi tinggi, ukuran partikel yang terbentuk seragam, pelepasan bahan aktif terkontrol dengan baik pada skala waktu yang panjang, memiliki stabilitas yang dapat diterima secara klinis, serta biokompatibel dengan tubuh (Hemiata *et al.*, 2012).

Pembuatan *microspheres* dapat dilakukan dengan berbagai teknik seperti *emulsion solvent evaporation technique*, *sol gel technique*, *solvo thermal reaction*, *vibration technology*, *quasi-emulsion solvent diffusion technique* dan *multiple emulsion solvent extraction technique* (Muntha, 2014). Teknik *solvent evaporation* adalah teknik yang paling sering digunakan untuk pembuatan *microspheres* daripada teknik yang lain. Teknik ini dianggap paling sukses dalam pengaplikasiannya karena menghasilkan *entrapment efficiency* bahan aktif yang tinggi dalam partikel, dapat digunakan untuk bahan aktif obat yang memiliki sifat kelarutan baik atau buruk, mampu mengontrol ukuran partikel *microspheres*, mudah untuk diaplikasikan dan relatif lebih ekonomis karena menggunakan alat-alat gelas laboratorium sederhana seperti *beaker glass* dan batang pengaduk (Bodmeier dan McGinity, 1987; Naik *et al.*, 2012).

Pada pembuatan *microspheres* dengan teknik *solvent evaporation*, polimer dilarutkan dalam larutan organik, dan bahan obat dapat didispersikan pada larutan polimer atau dilarutkan terlebih dahulu dalam pelarut polar untuk selanjutnya dibuat emulsi larutan obat–larutan polimer organik. *Microspheres* akan terbentuk saat bahan obat tercampur dengan polimer *coating*. Proses emulsifikasi dilakukan



dengan pengadukan pada kecepatan dan waktu tertentu. *Solvent* yang memisah dengan *microspheres* dapat dihilangkan dengan penguapan. *Microspheres* yang dihasilkan dapat disaring dan dikeringkan untuk menghilangkan sisa pelarut (Alagusundaram *et al.*, 2009; Parmar *et al.*, 2010; Naik *et al.*, 2012). Preparasi *microspheres* dengan menggunakan metode *single emulsion solvent evaporation* dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Gambaran skematis proses utama preparasi *microspheres* dengan teknik *solvent evaporation* (Sumber: Muhaimin, 2013)

Teknik *solvent evaporation* memiliki dua metode emulsifikasi, yaitu metode *single emulsion solvent evaporation* dan metode *multiple emulsion solvent evaporation*. Metode *single emulsion solvent evaporation* digunakan untuk pembuatan *microspheres* dengan bahan obat yang bersifat hidrofil dan hidrofob, sedangkan metode *multiple emulsion solvent evaporation* digunakan untuk pembuatan *microspheres* dengan bahan obat yang larut peptida, protein ataupun makromolekul lainnya (Herrmann dan Bodmeier, 1998; Li *et al.*, 2008; Wise, 2000). Berdasarkan kelarutan bahan aktif, metode *single emulsion evaporation* memiliki dua tipe emulsi yang dapat dibuat yaitu emulsi minyak dalam air (*oil in water*) dan emulsi air dalam minyak (*water in oil*). Pada emulsi air dalam minyak, fase air sering digantikan dengan minyak sehingga disebut emulsi minyak dalam minyak (*oil in oil*) atau metode *non-aqueous solvent evaporation* (Wise, 2000; Li *et al.*, 2008). Tipe emulsi *oil in water* digunakan dalam pembuatan *microspheres* dengan bahan obat dan polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam pelarut organik. Pada metode ini polimer dilarutkan dalam pelarut organik, kemudian bahan obat dilarutkan pada campuran pelarut dan polimer, hasil dari fase minyaknya diemulsifikasikan ke dalam larutan *aqueous* yang mengandung

emulsifier. Pada tipe emulsi *oil in oil* atau metode *non-aqueous emulsion*, digunakan untuk pembuatan *microspheres* dengan bahan obat larut air (hidrofil). Tipe emulsi *oil in oil* dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan emulsi tipe *oil in water* yang memiliki efisiensi rendah untuk bahan larut air (Naik *et al.*, 2012). Metode *non-aqueous solvent evaporation* merupakan metode yang lebih disukai karena dapat digunakan untuk bahan obat larut air dengan *entrapment efficiency* hampir 100%, serta ukuran partikel yang sesuai antara 100-200  $\mu\text{m}$  (O'Donnell dan McGinity, 1997; Herrmann dan Bodmeier, 1998).

### 2.1.2 Metode *Non-Aqueous Solvent Evaporation*

Metode *non-aqueous solvent evaporation* adalah suatu metode yang dapat digunakan dalam pembuatan *microspheres* dengan bahan obat yang bersifat hidrofil (Wise, 2000). Bahan obat dan polimer dalam metode ini, dilarutkan dalam pelarut yang bersifat polar seperti aseton (Garud dan Garud, 2012), asetonitril (Naik *et al.*, 2012), atau kombinasi aseton dan metanol (Maji *et al.*, 2012). Selanjutnya campuran bahan obat polimer dan pelarut polar diemulsifikasikan ke dalam fase lipofilik seperti parafin cair (Pandit *et al.*, 2013), *cotton seed oil* (Herrmann dan Bodmeier, 1998), atau trigliserida (Naik *et al.*, 2012). Surfaktan lipofilik dapat ditambahkan untuk meningkatkan karakteristik *microspheres* dan membantu menurunkan tegangan permukaan antar cairan (Pachua dan Mazumder, 2009; Maji *et al.*, 2012).

Tahap selanjutnya adalah pengumpulan *microspheres* dengan cara filtrasi menggunakan kertas *Whatman* no 1 (Garud dan Garud, 2012). *Microspheres* yang terkumpul dibilas berulang kali menggunakan pelarut organik seperti petroleum eter suhu 40-60°C untuk menghilangkan fase minyak pada tahap emulsifikasi (Garud dan Garud, 2012; Patel *et al.*, 2006). *Microspheres* yang telah dicuci dikeringkan pada suhu ruang dan disimpan dalam desikator (Maji *et al.*, 2012).

### 2.1.3 Karakterisasi *Microspheres*

#### a. *Entrapment Efficiency* (EE)

*Entrapment efficiency* merupakan karakterisasi *microspheres* yang nilainya dapat digunakan untuk menunjukkan seberapa besar jumlah obat yang terjerap di dalam partikel *microspheres*. Dihitung dengan rasio konsentrasi obat hasil analisis dengan konsentrasi obat secara teoritis (Hemiata *et al.*, 2012). Analisis kandungan obat dalam *microspheres* dapat dilakukan dengan metode spektrofotometri (Garud dan Garud, 2012).

$$\% \text{ Entrapment Efficiency (EE)} = \frac{\text{konsentrasi obat sebenarnya}}{\text{konsentrasi obat teoritis}} \times 100\% \dots (1)$$

#### b. *Drug Loading*

*Drug loading* merupakan karakterisasi *microspheres* yang menggambarkan efisiensi dari formula yang digunakan. Nilai *drug loading* dapat dihitung dengan membandingkan berat obat yang terperangkap dalam *microspheres* dengan berat *microspheres* keseluruhan setelah proses pengeringan (Garud dan Garud, 2012).

$$\% \text{ Drug loading} = \frac{\%EE \times \text{berat bahan obat sebenarnya (mg)}}{\text{berat microspheres sebenarnya (mg)}} \times 100 \% \dots (2)$$

#### c. *Yield*

*Yield* merupakan karakteristik *microspheres* yang nilainya menunjukkan efisiensi dari metode preparasi yang digunakan dalam mendapatkan jumlah *microspheres* yang maksimal. Nilai *yield* membantu menentukan metode pembuatan *microspheres* yang tepat (Sappidi, *et al.*, 2014). Nilai % *yield* ditentukan dengan membandingkan hasil berat *microspheres* yang sebenarnya dengan berat *microspheres* teoritis (Garud dan Garud, 2012).

$$\% \text{ Yield} = \frac{\text{berat microspheres sebenarnya (mg)}}{\text{berat microspheres teoritis (mg)}} \times 100\% \dots (3)$$

d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

*Scanning electron microscopy* (SEM) digunakan untuk menganalisis ukuran, bentuk dan morfologi permukaan *microspheres* menggunakan sinar terfokus dan elektron berenergi tinggi. Ukuran partikel *microspheres* akan mempengaruhi laju degradasi, distribusi obat dalam tubuh, dan rasio antara luas permukaan dengan volume partikel suatu *microspheres*. Permukaan partikel yang lebih kecil akan menurunkan laju degradasi dari polimer yang tidak permeabel terhadap air. Ukuran partikel yang kecil akan mempercepat terbentuknya partikel yang lebih keras, hal ini disebabkan dari jarak yang lebih pendek untuk pelarut keluar dari droplet partikel sehingga distribusinya menjadi lebih seragam (Varde dan Pack, 2004).

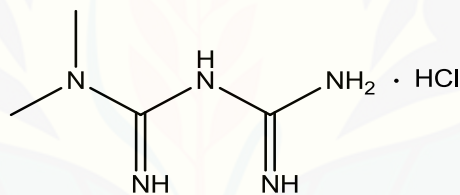
e. Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

*Fourier Transform Infrared* adalah suatu metode spektroskopi IR yang dapat mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa namun tidak dapat menentukan unsur-unsur penyusunnya (Kencana, 2009). Metode spektroskopi FT-IR dilakukan untuk menganalisis gugus fungsi *microspheres* dengan tujuan mengetahui ada tidaknya interaksi antara bahan aktif dengan polimer yang digunakan, serta mendeteksi identitas bahan aktif, polimer dan interaksi antara keduanya (Sappidi *et al.*, 2014). Pada spektroskopi IR, radiasi IR akan diserap oleh sampel sebagian sedangkan sebagian lainnya akan diteruskan. Apabila frekuensi dari suatu vibrasi sama dengan frekuensi adisi IR yang langsung menuju molekul, molekul akan menyerap radiasi tersebut. Hasil *output* dari FTIR adalah sebuah spektrum yang menggambarkan absorpsi dan transmisi membentuk sidik jari molekuler (Kencana, 2009).

## 2.2 Metformin Hidroklorida

Metformin hidroklorida ( $C_4H_{11}N_5HCl$ ) atau 1,1-dimetilbiguanida hidroklorida merupakan serbuk hablur putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, memiliki berat molekul 165,6 g/mol, mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter dan kloroform (Departemen Kesehatan

RI, 1995). Metformin hidroklorida adalah senyawa antihiperqlikemia oral golongan biguanida (*N-1,1- dimethylbiguanide*) untuk pasien diabetes melitus yang tidak memiliki ketergantungan terhadap insulin. Metformin hidroklorida diabsorpsi secara perlahan dan tidak sempurna dalam saluran cerna memiliki bioavaibilitas 50-60%, memiliki waktu paruh biologis yang pendek yaitu sekitar 4,5 jam, dengan konsentrasi puncak plasma terjadi setelah 1,5 hingga 4,5 jam. Metformin hidroklorida beraktivitas dengan memperbaiki sensitifitas hepatic dan periferal terhadap insulin tanpa menstimulasi sekresi insulin. Metformin hidroklorida menurunkan kadar glukosa darah dalam keadaan hiperqlikemia dan tidak menyebabkan hipoglikemi bila diberikan sebagai obat tunggal. Metformin hidroklorida dikonsumsi dengan makanan atau sesudah makan dalam dosis terbagi sebesar 500 mg 2-3 kali sehari atau 850 mg 1-2 kali sehari (Sweetman, 2009). Struktur molekul metformin hidroklorida dapat dilihat pada Gambar 2.3.



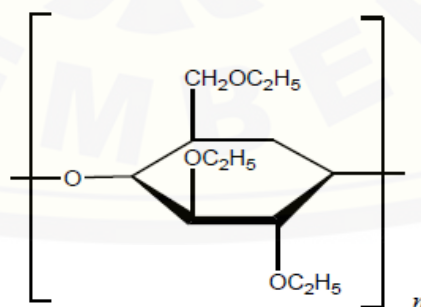
Gambar 2.3 Struktur metformin hiroklorida

Metformin hidroklorida memiliki efek penurunan glukosa darah dengan cara menekan pengeluaran glukosa hepar, bekerja sinergis bersama insulin dengan menghambat glukagon yang berperan dalam proses glukoneogenesis. Metformin hidroklorida memiliki kemampuan mereduksi glukoneogenesis sebesar 0,6 mg/kg permenit yang mengakibatkan penurunan 75% pengeluaran glukosa hepar (Setter *et al.*, 2003). Penggunaan metformin selama 3 bulan pada pasien diabetes tipe 2 dapat meningkatkan stimulasi insulin hingga 29%, yang mengakibatkan terjadinya penurunan konsentrasi gula darah pasien dan meningkatkan metabolisme glukosa non-oksidatif, termasuk pembentukan glikogen dan konversi glukosa menjadi laktat (Setter *et al.*, 2003).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Sharma (2010), metformin hidroklorida stabil pada suhu 30°C hingga 70°C. Dekomposisi metformin hidroklorida konstan dan tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada temperatur yang berbeda, antara lain 30°C, 40°C, 50°C, 60°C dan 70°C. Untuk laju degradasi dari metformin hidroklorida mengikuti kinetika reaksi orde nol (Kumar *et al.*, 2010).

### 2.3 Etil Selulosa

Etil selulosa ( $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n$ ) merupakan derivat selulosa yang mengandung beberapa grup hidroksil dengan pengulangan unit *anhydroglucose* yang dimodifikasi menjadi grup etil eter (Murtaza, 2012). Etil selulosa berupa serbuk berwarna putih atau hampir putih, mudah mengalir, praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air. Etil selulosa adalah polimer yang banyak digunakan pada berbagai sediaan lepas lambat untuk bahan aktif yang larut air (Pao *et al.*, 2003). Pada umumnya, etil selulosa banyak digunakan sebagai agen penyalut, pengikat tablet, pengisi tablet maupun agen peningkat viskositas. (Rowe *et al.*, 2009). Etil selulosa merupakan salah satu bahan penyusun matriks hidrofobik yang memiliki karakteristik tidak berasa, tidak berbau, tidak berwarna, dan bersifat inert. Laju disolusi dari etil selulosa rendah, kepadatan etil selulosa yang sangat tinggi membuat pelepasan obat bergantung pada porositas dari etil selulosa sebagai polimer hidrofobik (Murtaza, 2012).



Gambar 2.4 Struktur etil selulosa

Etil selulosa merupakan suatu polimer *non-biodegradable*, *biocompatible*, dan tidak *toxic* yang secara luas digunakan dalam formulasi produk sediaan

farmasi. Etil selulosa dipelajari secara ekstensif sebagai bahan enkapsulasi untuk sediaan lepas lambat dari berbagai obat. Peningkatan konsentrasi etil selulosa dapat meningkatkan viskositas fase internal yang mempengaruhi ukuran partikel dan *droplets* (Maji, 2012).

#### **2.4 Kapsul**

Kapsul merupakan salah satu sediaan oral padat yang terdiri dari obat serbuk maupun cair dalam cangkang keras maupun lunak yang dapat larut di dalam tubuh. Pada umumnya, cangkang yang digunakan terbuat dari gelatin, pati, atau bahan lain yang sesuai (Depkes RI, 1995). Sediaan kapsul memiliki keuntungan yaitu mudah untuk ditelan, dapat menutupi rasa dan bau yang tidak enak dari bahan obat, serta membutuhkan sedikit bahan tambahan sehingga lebih mudah dalam proses penyiapannya, bahan obat dapat terlindung dari cahaya dan kelembaban, dan dapat digunakan untuk menggabungkan beberapa jenis obat (Lachman, 1994; Augsburger, 2000).

Berdasarkan konsistensinya sediaan kapsul dibagi menjadi dua jenis yaitu kapsul keras dan kapsul lunak. Kapsul lunak biasanya diisi dengan cairan atau minyak, sedangkan kapsul gelatin keras dapat diisi dengan serbuk, butiran, atau granul (Departemen Kesehatan RI, 1995). Pada formulasi massa kapsul, bila dosis atau jumlah obat yang akan diisikan tidak memenuhi kapasitas kapsul, maka diperlukan penambahan bahan pengisi yang cocok dengan jumlah yang sesuai. Jika jumlah obat yang akan diisikan ke dalam satu kapsul cukup besar untuk mengisi penuh kapsul, maka tidak dibutuhkan lagi penambahan bahan pengisi (Ansel, 1989). Kapsul gelatin keras dapat digunakan untuk menampung isi berkisar 65 mg sampai 1000 mg bahan serbuk, termasuk bahan obat dan bahan pengencer lainnya. Adapun variasi kapasitas ukuran kapsul seperti yang tertera pada Tabel 2.1 (Augsburger, 2000).

Tabel 2.1 Variasi kapasitas ukuran kapsul

Ukuran kapsul	Volume (ml)	Bobot isi pada densitas 0,8 g/cm <sup>3</sup>
000	1,37	1,096
00	0,95	0,760
0	0,68	0,544
1	0,50	0,400
2	0,37	0,296
3	0,30	0,240
4	0,21	0,168
5	0,13	0,104

Sumber: Augsbuger, 2000

Beberapa bahan tambahan yang digunakan dalam formulasi massa kapsul antara lain (Lieberman *et al.*, 1989):

a. Bahan Pengisi

Bahan pengisi yang digunakan harus inert, tidak mempengaruhi secara biofarmasetik, sifat kimia zat aktif, maupun fisik sediaan. Bahan pengisi ditambahkan untuk mencukupkan massa kapsul sampai pada bobot yang sesuai pada kapsul untuk menghindari terjadinya kekosongan ruang pada kapsul. Bahan pengisi yang dapat ditambahkan misalnya amilum jagung, amilum pati, dan kalsium difosfat.

b. Adsorben

Adsorben digunakan untuk meningkatkan homogenitas, melindungi bahan obat dari pengaruh kelembaban, dan menghindari lembab akibat reaksi antar bahan. Adsorben yang dapat digunakan antara lain aerosil, Mg oksida, dan Mg karbonat.

c. Lubrikan dan Glidan.

Lubrikan digunakan untuk mengurangi gesekan antara serbuk dengan alat, dan glidan berfungsi untuk memperbaiki sifat alir serbuk atau granul dengan memperkecil gesekan antar partikel sehingga dapat meningkatkan aliran serbuk atau granul. Lubrikan dan glidan yang dapat digunakan misalnya talk, aerosil, dan Mg stearat.



### 2.4.1 Evaluasi Sediaan Kapsul

Evaluasi yang dilakukan untuk sediaan kapsul meliputi evaluasi yang dilakukan pada massa kapsul dan kapsul jadi. Evaluasi yang dilakukan pada massa kapsul dan kapsul jadi antara lain:

#### a. Sifat Alir

Sifat alir merupakan evaluasi massa sediaan kapsul, suatu serbuk pengisi kapsul perlu dilakukan pengujian sifat alir karena sifat alir akan mempengaruhi keseragaman berat dalam sediaan pasca dilakukan pengisian. Pengujian sifat alir serbuk dapat ditentukan berdasarkan sudut diam ( $\alpha$ ), dan *carr's compressibility index*. Sudut diam adalah sudut maksimal yang terbentuk antara alas dasar dengan ujung puncak serbuk. Perhitungan nilai sudut diam dilakukan dengan cara membagi tinggi kerucut ( $h$ ) dengan jari-jari kerucut ( $r$ ) sesuai dengan persamaan 4 (Kumar dan Bansal, 2014).

$$\text{Sudut diam } (\alpha) = \tan^{-1} \frac{h}{r} \dots (4)$$

Adapun besarnya nilai dan kategori sudut diam dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Sudut diam dan kategorinya

Sudut Diam ( $\alpha$ )	Keterangan
25° - 30°	Sangat Baik
31° - 35°	Baik
36° - 40°	Cukup Baik
41° - 45°	Agak Baik
46° - 55°	Buruk
56° - 65°	Sangat Buruk
>66°	Sangat Buruk Sekali

Sumber: Kumar dan Bansal, 2014

Nilai *Carr's compressibility index* dihitung berdasarkan nilai berat jenis nyata ( $\rho_b$ ) dan berat jenis mampatnya ( $\rho_t$ ) seperti pada persamaan 5. Pengujian ini dilakukan karena ukuran partikel dan kerapatan serbuk mempengaruhi volume serbuk (Kumar dan Bansal, 2014).

$$\text{Berat jenis nyata } (\rho_b) = \frac{m \text{ (massa sebelum pemampatan = 50 g)}}{V_1} \dots (5)$$

$$\text{Berat jenis mampat } (\rho_t) = \frac{m \text{ (massa setelah pemampatan = 50 g)}}{V_2} \dots (6)$$

$$\text{Carr's compressibility index } (\%) = \frac{(\rho_b - \rho_t)}{\rho_b} \times 100\% \dots (7)$$

Besarnya nilai indeks kompresibilitas dan kategorinya disajikan pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Nilai indeks kompresibilitas dan kategorinya

Indeks Kompresibilitas (%)	Keterangan
<10	Sangat Baik
11 – 15	Baik
16 – 20	Cukup Baik
21 – 25	Agak Baik
26 – 31	Buruk
32 – 37	Sangat Buruk
>38	Sangat Buruk Sekali

Sumber: Kumar dan Bansal, 2014

#### b. Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot merupakan salah satu evaluasi dari sediaan kapsul yang dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kesesuaian keseragaman bobot dari setiap kapsul yang dihasilkan dengan persyaratan keseragaman bobot dan kandungan dari Farmakope Indonesia Edisi III, sehingga tiap kapsul dapat memiliki kandungan bahan aktif yang sama. Keseragaman bobot kapsul dapat dilakukan dengan menetapkan perbedaan bobot isi tiap kapsul terhadap bobot rata-rata isi kapsul yang tidak boleh melebihi dari yang ditetapkan di kolom A, dan untuk setiap 2 kapsul tidak melebihi dari yang ditetapkan di kolom B pada Tabel 2.4 penetapan keseragaman bobot kapsul (Departemen Kesehatan RI, 1979).

### c. Waktu Hancur

Uji waktu hancur pada sediaan kapsul dilakukan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi. Hasil uji waktu hancur tidak menyatakan bahwa sediaan atau bahan aktifnya terlarut sempurna. Waktu yang diperlukan untuk menghancurkan kapsul kecuali dinyatakan lain adalah tidak boleh lebih dari 15 menit (Depkes RI, 1979).

Tabel 2.4 Penetapan keseragaman bobot kapsul

Bobot rata-rata isi kapsul	Perbedaan bobot isi kapsul	
	A (1 kapsul)	B (2 kapsul)
<120 mg	± 10%	± 20%
Lebih dari 120 mg	± 7,5%	± 15%

Sumber: Departemen Kesehatan RI, 1979

### d. Penetapan Kadar

Penetapan kadar dilakukan untuk memastikan kandungan zat aktif dalam kapsul telah memenuhi persyaratan dan sesuai dengan yang tertera pada etiket. Metode penetapan kadar yang digunakan sesuai dengan bahan aktif yang terkandung dalam kapsul.

## 2.5 Disolusi Obat

Disolusi adalah proses melarutnya suatu bahan aktif dari sediaan obat ke dalam suatu medium tertentu yang sesuai. Uji disolusi merupakan suatu metode fisika yang digunakan sebagai parameter dalam pengembangan mutu sediaan obat berdasarkan pengukuran kecepatan pelepasan dan pelarutan zat aktif dari sediaan. Tujuan dilakukan uji disolusi adalah membantu menetapkan bioekivalen obat, sebagai kontrol rutin setelah fabrikasi, dan sebagai salah satu parameter keberhasilan suatu formula baru pada proses optimasi formula dalam hal pengembangan obat baru (Lachman *et al.*, 1994).

Kondisi uji disolusi yang digunakan pada setiap obat tidak sama persis satu sama lain, hal ini disesuaikan dengan ketentuan yang tertera pada masing-masing monografi dalam farmakope berdasarkan kondisi tubuh yang sebenarnya agar dapat menggambarkan kondisi obat saat dicerna di dalam tubuh. Media uji yang digunakan disesuaikan dengan letak atau tempat obat akan mengalami disolusi. Pada umumnya media yang digunakan pada uji disolusi adalah cairan usus buatan pH 6,8, cairan lambung buatan pH 1,2, cairan dapar fosfat, ataupun cairan dapar fosfat salin. Cairan tersebut digunakan sebagai cairan simulasi yang mampu melarutkan obat secara perlahan. Waktu kelarutan obat pada uji disolusi akan dianggap sebagai waktu kelarutan obat di dalam tubuh (Rachdiati *et al.*, 2008).

Media disolusi yang telah mengandung obat terlarut diambil sebagai sampel pada interval waktu tertentu. Interval waktu yang digunakan disesuaikan dengan persyaratan pengambilan sampel obat yang dijelaskan di dalam farmakope pada masing-masing monografi. Lama pengujian pada uji disolusi juga sesuai dengan persyaratan uji disolusi untuk suatu obat pada farmakope. Pada tahap analisis dapat dilakukan menggunakan kromatografi atau spektroskopi. Laju disolusi diartikan sebagai sejumlah bahan obat dalam bentuk padatan terlarut dalam satuan unit waktu, yang diuji pada kondisi standar disolusi. Laju disolusi suatu obat dapat dijelaskan berdasarkan persamaan (8) Noyes dan Whitney.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C_t) \dots (8)$$

Keterangan :

- dc/dt = laju disolusi obat
- D = koefisien difusi
- S = luas permukaan zat padat yang melarut
- h = ketebalan lapisan difusi
- C<sub>s</sub> = konsentrasi obat dalam lapisan difusi (kelarutan)
- C<sub>t</sub> = konsentrasi obat pada medium disolusi pada waktu t

Dari persamaan 8, diketahui bahwa upaya yang efektif untuk meningkatkan laju disolusi adalah dengan meningkatkan luas permukaan zat padat yang melarut serta meningkatkan kelarutan obat. Kedua hal ini dapat dikontrol atau juga dimodifikasi, sehingga dapat diukur perubahan dan efek pengaruhnya terhadap laju disolusi.

Hasil uji disolusi yang masih berupa absorbansi dikonversikan menggunakan persamaan yang diperoleh dari kurva baku standar agar dapat ditentukan kadar sampel yang sebenarnya. Penentuan kadar sampel yang sebenarnya memerlukan faktor koreksi karena adanya pergantian cairan media disolusi setiap kali pengambilan sampel pada waktu yang ditentukan. Koreksi hasil uji disolusi dinyatakan menggunakan persamaan (9) Wuster (Anggraeni *et al.*, 2012).

$$C_n = C'_n + \frac{a}{b} \sum_{n=1}^{\infty} C_s \dots (9)$$

Keterangan :

$C_n$  : Kadar sebenarnya setelah dikoreksi (ppm)

$C'_n$  : kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai absorbansi sampel yang terbaca pada spektrofotometer) dalam ppm

$C_s$ : Kadar terbaca dari sampel sebelumnya.

$a$  : Volume sampel yang diambil

$b$  : Volume media

Kadar bahan aktif yang telah dikoreksi akan diakumulasikan sesuai dengan waktu sampling. Kadar akumulasi pada waktu tertentu selanjutnya diubah dalam bentuk persen terhadap kadar bahan aktif sebelum didisolusi. Persen akumulasi kadar bahan aktif tersebut yang akan dijadikan sebagai fungsi  $y$  dalam profil disolusi, sedangkan waktu sampling sebagai fungsi  $x$ -nya. Kurva profil disolusi yang terbentuk dari nilai  $x$  dan  $y$  akan memiliki persamaan seperti pada persamaan 10.

$$Y = bx + a \dots (10)$$

Interpretasi uji disolusi adalah kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, persyaratan uji disolusi terpenuhi jika jumlah zat yang terlarut dari sediaan yang diujikan sesuai dengan tabel penerimaan. Pengujian akan dilakukan lebih lanjut sampai tiga tahap, kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S1 atau S2. Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera dalam masing-masing monografi, dinyatakan dalam presentase kadar pada etiket, angka 5% dan 15% dalam tabel adalah presentase kadar pada etiket, Sehingga dapat dikatakan mempunyai arti yang sama dengan Q (Departemen Kesehatan RI, 1995)

Berdasarkan Farmakope Indonesia edisi IV, jenis alat uji disolusi yang sering digunakan dalam pengujian yaitu (Departemen Kesehatan RI, 1995) :

1) Alat 1 (Tipe Basket)

Alat tipe basket terdiri atas sebuah wadah tertutup berbahan kaca atau bahan transparan lain yang bersifat inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah tetap  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Pada bagian atas wadah ujungnya melebar, dan digunakan penutup yang pas untuk mencegah terjadinya penguapan. Batang logam berada pada posisi sedemikian rupa agar sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal wadah, berputar dengan halus dan tanpa menimbulkan guncangan yang berarti. Digunakan suatu alat pengatur kecepatan untuk menentukan kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dalam batas kurang lebih 4%. Sediaan dimasukkan ke dalam keranjang yang kering pada tiap awal pengujian. Jarak antara dasar bagian dalam wadah dan keranjang adalah  $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ m}$  selama pengujian berlangsung.

2) Alat 2 (Tipe Dayung)

Alat tipe 2 hampir sama dengan alat tipe 1, namun perbedaannya pada alat tipe 2 menggunakan dayung yang terdiri dari batang dan daun sebagai pengaduk.

Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai berputar. Untuk mencegah terjadinya mengapungnya sediaan, dapat digunakan sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral.



## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Jenis Penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi : (1) Pemilihan formula dengan nilai % *entrapment efficiency* yang tinggi dari penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya oleh Fadila (2016); Susilowati (2016); dan Sukmaningrum (2016), (2) Preparasi *microspheres* metformin hidroklorida sesuai dengan rancangan formula terpilih, (3) Penentuan % *entrapment efficiency* dan evaluasi sifat alir *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa (4) Evaluasi kapsul *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa (5) Uji disolusi dan analisis *dissolution efficiency* menit ke-480 ( $DE_{480}$ ) masing-masing formula, (6) Membandingkan hasil uji disolusi dengan nilai % *entrapment efficiency* masing-masing formula, dan (7) menganalisa kinetika pelepasan, ukuran dan morfologi dari formula dengan  $DE_{480}$  paling besar.

### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: *Scanning Electron Microscope* (Hitachi), alat uji disolusi tipe I (Logan), *four blades propeller* (IKA Labortechnik), spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10S, Thermo Scientific), pH meter (CP 502 Elmeiron), *disintegration tester* (Pharmeq), neraca analitik (Adventurer<sup>TM</sup> Ohaus), Oven (Mettler), desikator, kuvet, statif, corong, alat-alat gelas, alas, dan aplikasi SPSS versi 16.0.

#### 3.2.2 Bahan

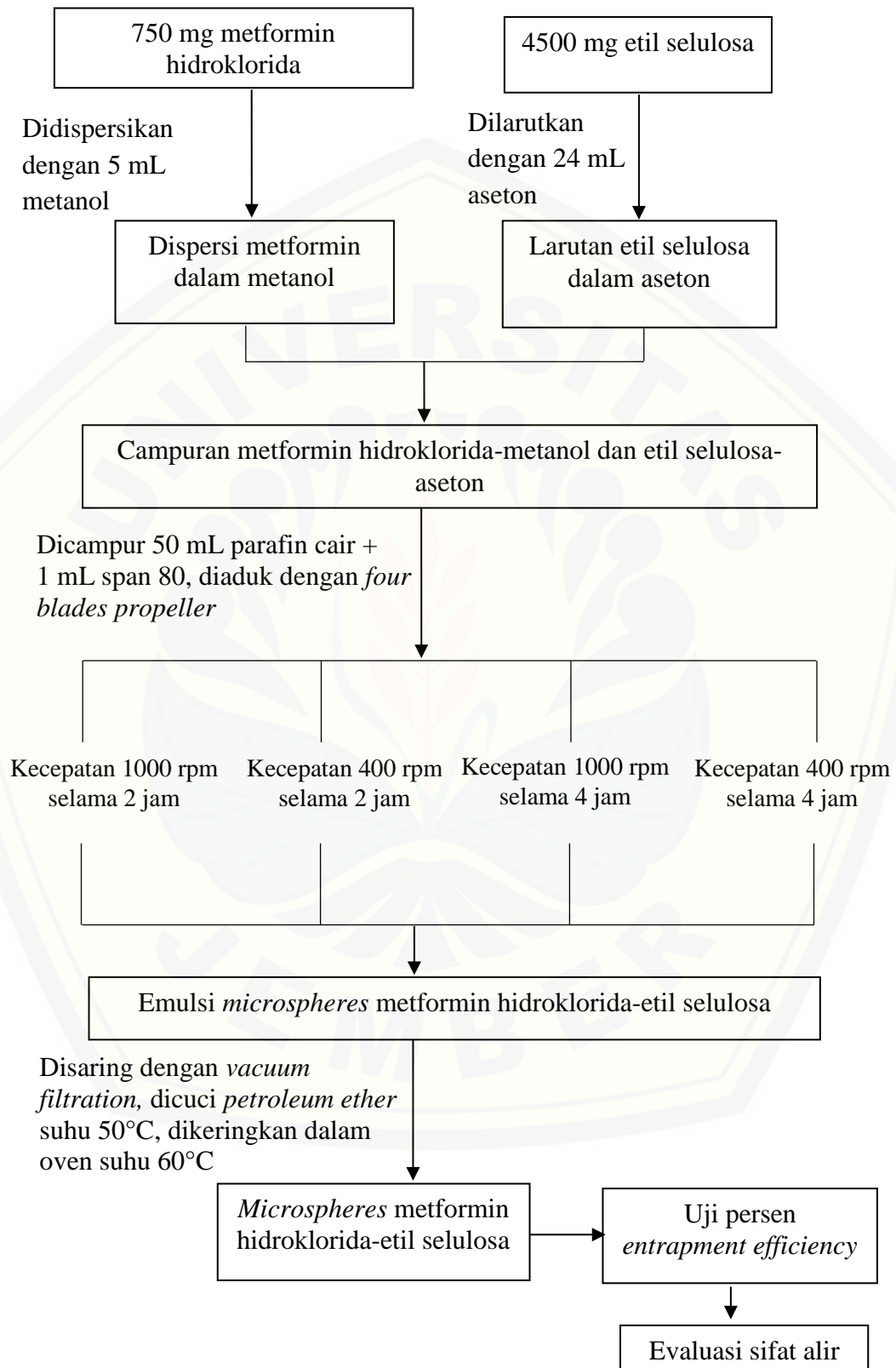
Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: metformin hidroklorida (Hildose), etil selulosa (PT Phapros), span 80 (PT Brataco Chemika), metanol (PT Brataco Chemika), aseton (CV Makmur Sejati), *light paraffin liquid* (PT Brataco Chemika), *light petroleum ether* (PT Brataco Chemika), akuademineralisata.

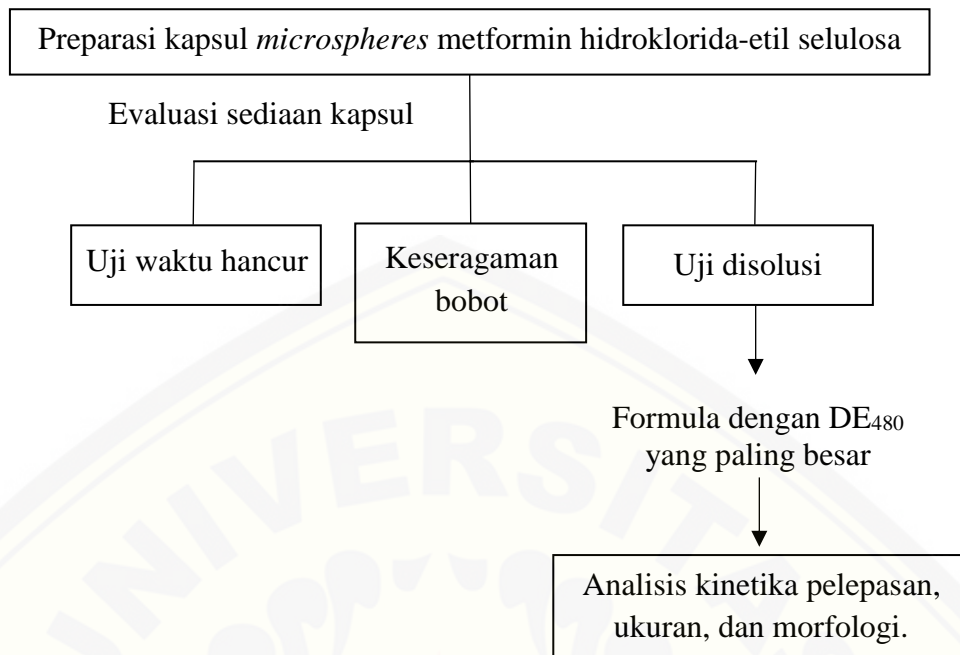


### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solid Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Desember 2016–Maret 2017.







Gambar 3.1 Skema langkah kerja

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Pemilihan Formula

Pada penelitian ini dipilih 4 formula berdasarkan besarnya nilai % *entrapment efficiency* dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Fadila (2016) tentang optimasi kecepatan dan lama pengadukan; Susilowati (2016) tentang optimasi konsentrasi span 80 dan lama pengadukan; serta Sukmaningrum (2016) tentang optimasi konsentrasi polimer dan lama pengadukan dalam preparasi *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa menggunakan metode *non-aqueous solvent evaporation*. Dari 4 formula terpilih yang membedakan dari masing-masing formula tersebut adalah kecepatan dan lama pengadukan menggunakan *four blades propeller* dalam pembentukan *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa. Adapun susunan formula *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa yang akan dilakukan uji disolusi seperti pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Formula *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa

Bahan	Jumlah yang digunakan	Fungsi
Metformin Hidroklorida	750 mg	Bahan aktif
Etil Selulosa	4500 mg	Polimer
Span 80	1 mL	Surfaktan
Metanol	5 mL	Fase internal
Aseton	24 mL	Fase internal
<i>Light paraffin liquid</i>	50 mL	Fase eksternal
<i>Petroleum ether</i>	30 mL	Agen pencuci

#### 3.4.2 Preparasi *Microspheres* Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa (Fadila, 2016)

*Microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa dipreparasi menggunakan teknik *nonaqueous solvent evaporation*, dengan komposisi bahan aktif metformin hidroklorida 750 mg, etil selulosa 4500 mg, span 80 1 mL dan *light paraffin liquid* 50 mL. Metformin hidroklorida didispersikan dalam metanol, dan etil selulosa dilarutkan dalam aseton. Kedua campuran tersebut dicampur menjadi satu, kemudian dituang secara perlahan ke dalam 50 mL larutan *light paraffin liquid* yang mengandung 1 mL span 80. Selanjutnya dilakukan

pengadukan menggunakan *four blades propeller* dengan kecepatan 400 rpm atau 1000 rpm pada suhu ruang selama 2 jam atau 4 jam. Pada formula 1 kecepatan pengadukan yang digunakan sebesar 1000 rpm selama 2 jam, formula 2 menggunakan kecepatan pengadukan sebesar 400 rpm selama 2 jam, formula 3 menggunakan kecepatan pengadukan sebesar 1000 rpm selama 4 jam, dan formula 4 menggunakan kecepatan pengadukan sebesar 400 rpm selama 4 jam. *Microspheres* yang terbentuk disaring dengan menggunakan kertas *Whatman* no 1 dan dicuci secara berulang menggunakan *petroleum ether* dengan suhu (40–60°C) untuk menghilangkan fase minyak pada *microspheres*. *Microspheres* yang diperoleh dikeringkan dalam suhu 60°C selama 1 jam kemudian disimpan dalam desikator. Preparasi *microspheres* secara ringkas dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Preparasi *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa

Formula	Metformin HCl (mg)	EC (mg)	Light Liquid Paraffin (mL)	Aseton (mL)	Span 80 (mL)	rpm	Lama pengadukan (jam)
1	750	4500	50	24	1	1000	2
2	750	4500	50	24	1	400	2
3	750	4500	50	24	1	1000	4
4	750	4500	50	24	1	400	4

### 3.4.3. Penentuan *Entrapment Efficiency Microspheres* Metformin Hidroklorida

#### a. Pembuatan Kurva Baku Metformin Hidroklorida

##### 1) Preparasi Kurva Baku Metformin hidroklorida dalam Akuades

Kurva baku metformin hidroklorida dibuat dengan penentuan absorbansi standar baku dari beberapa seri konsentrasi, yaitu 2, 4, 6, 8, dan 10 ppm pada panjang gelombang maksimumnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Larutan baku induk dibuat dari 25 mg metformin hidroklorida yang dilarutkan dalam 250 ml akuades (100 ppm), dikocok hingga larut. Larutan baku induk kemudian dipipet dan dibuat beberapa seri larutan dengan konsentrasi 2, 4, 6, 8, dan 10 ppm untuk standar baku.

## 2) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan cara *scanning* standar baku dengan konsentrasi tertentu pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar.

## 3) Pembuatan Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Akuades

Larutan baku induk 100 ppm digunakan untuk pengenceran baku standar 2, 4, 6, 8, dan 10 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum kemudian dibuat kurva baku dari hasil pengukuran tersebut.

### b. Pengukuran Nilai *Entrapment Efficiency* (Pandit *et al.*, 2013)

Nilai *entrapment efficiency* dapat menunjukkan seberapa besar jumlah obat yang terperangkap dalam *microspheres*. Sejumlah *microspheres* yang setara dengan 5 mg metformin hidroklorida ditimbang, selanjutnya *microspheres* tersebut dibilas dengan akuades untuk menghilangkan metformin hidroklorida bebas, kemudian digerus dalam mortir. Serbuk yang terbentuk disuspensikan menggunakan akuades ad 100 mL, kemudian disaring. Filtrat dipipet 2 mL dan ditambahkan akuades ad 10 mL, selanjutnya dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Perhitungan *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (1). Hasil *entrapment efficiency* dari keempat formula diuji statistik *one way anova* menggunakan aplikasi SPSS versi 16.0.

### 3.4.4. Evaluasi *Microspheres* Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa

#### a. Uji Sifat Alir Serbuk *Microspheres*

Serbuk *microspheres* perlu diuji sifat alirnya karena sifat alir akan mempengaruhi keseragaman berat dari sediaan setelah dilakukan pengisian. Pengujian sifat alir serbuk *microspheres* dapat ditentukan berdasarkan nilai sudut diam. Pengujian sudut diam dilakukan dengan menggunakan serangkaian alat uji yang terdiri dari corong, alas, dan statif. Alat uji dirangkai sedemikian rupa dan

diatur jarak dasar corong dengan alas 10 cm, ditimbang 10 gram serbuk *microspheres* kemudian diletakkan ke dalam corong yang sudah ditutup bagian dasarnya, setelah semua *microspheres* berada di corong, penutup dasar corong dibuka agar *microspheres* mengalir melewati corong. Kemudian dilakukan pengukuran terhadap tinggi kerucut ( $h$ ) dan jari-jari ( $r$ ) kerucut serbuk *microspheres*. Perhitungan sudut diam ( $\alpha$ ) dapat dihitung dengan cara membagi  $h$  dengan  $r$  (persamaan 4). Kategorinya disesuaikan berdasarkan nilainya pada tabel standar tangen seperti dalam Tabel 2.2 (Deb *et al.*, 2011; Kumar dan Bansal, 2014).

#### 3.4.5. Preparasi Kapsul yang mengandung *Microspheres* Metformin Hidroklorida-Polimer Etil Selulosa (Gerald *et al.*, 2014)

Serbuk *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa yang setara dengan 50 mg metformin hidroklorida diisikan ke dalam kapsul gelatin keras menggunakan bantuan tangan. Sejumlah cangkang kapsul gelatin keras kosong disiapkan dan tutup kapsul dibuka, serbuk *microspheres* diisikan ke badan kapsul hingga penuh, dan jika masih ada sisa diisikan juga ke dalam tutup kapsul hingga habis, selanjutnya badan dan tutup kapsul dipasang kembali.

#### 3.4.6 Evaluasi Kapsul *Microspheres* Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa

##### a. Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui bobot dari setiap kapsul seragam sehingga tiap kapsul dapat memiliki kandungan bahan aktif yang sama. Uji keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang secara seksama 20 kapsul, menimbang lagi kapsul satu persatu, kemudian semua isi kapsul dikeluarkan, dan ditimbang seluruh bagian cangkang kapsul. Bobot isi pada setiap kapsul dianggap sebagai bobot bersih yang didapatkan dari hasil perhitungan pengurangan bobot kotor kapsul dengan bobot kapsul kosong. Setelah dihitung bobot isi kapsul dan bobot rata-rata tiap isi kapsul, perbedaan bobot isi tiap kapsul terhadap bobot rata-rata tiap isi kapsul, tidak boleh melebihi dari yang

ditetapkan di kolom A dan untuk setiap 2 kapsul tidak lebih dari yang ditetapkan di kolom B (Depkes RI, 1979).

b. Uji Waktu Hancur Kapsul *Microspheres* Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa (USP, 2009)

Sebanyak 6 kapsul dimasukkan ke dalam masing-masing tabung pada keranjang yang di bawahnya terdapat kasa baja berukuran 10 *mesh*. Pengujian dilakukan pada media air dengan suhu  $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ . Dilakukan pencatatan terhadap waktu yang dibutuhkan sampai kapsul benar-benar hancur, kecuali bagian dari cangkang kapsul. Jika ada 1 atau 2 kapsul yang tidak hancur sepenuhnya, pengujian diulangi pada 12 kapsul lainnya, tidak kurang dari 16 kapsul yang diuji hancur sempurna.

c. Uji Disolusi In-vitro Kapsul *Microspheres* Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa (Rajesh, 2013).

1) Kondisi Uji Disolusi

Uji pelepasan *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa dari sediaan kapsul secara in-vitro dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe I (tipe basket). Alat uji disolusi diisi dengan media disolusi dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 mL selama 8 jam dengan suhu media dijaga tetap konstan  $37^{\circ}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . Untuk menjaga homogenitas media disolusi, dilakukan pengadukan dengan kecepatan 50 rpm. Panjang gelombang yang digunakan adalah 233 nm.

2) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Metformin Hidroklorida

Ditimbang standar metformin hidroklorida sebanyak 10 mg kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan larutan dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda, sehingga didapatkan larutan baku induk metformin hidroklorida konsentrasi 100 ppm. Dilakukan pengenceran larutan baku induk dengan memipet 1,0 mL larutan baku induk kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan ditambahkan larutan dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda, sehingga didapatkan larutan baku induk metformin hidroklorida konsentrasi 4 ppm. Dilakukan *scanning* panjang gelombang larutan baku 4 ppm pada panjang gelombang 200-



400 nm. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar.

### 3) Pembuatan Larutan Baku Kerja Metformin Hidroklorida

Dibuat pengenceran dari larutan baku induk metformin Hidroklorida dalam dapar fosfat pH 6,8 sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, dan 10 ppm. Selanjutnya ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva baku, serta persamaan regresi linear dari hasil pengukuran.

### 4) Prosedur Uji Disolusi

Dimasukkan 1 kapsul ke dalam *chamber*, dan alat segera dijalankan dengan kecepatan 50 rpm. Uji disolusi dilakukan selama 8 jam dan 5 mL larutan disolusi dari masing masing *chamber* diambil pada menit ke 0, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480. Pada setiap pengambilan 5 mL larutan disolusi diganti dengan memasukkan 5 mL larutan disolusi baru (dapar fosfat pH 6,8). 5 mL larutan disolusi yang diambil sebagai sampel selanjutnya disaring, filtratnya diambil untuk diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 233 nm. Uji disolusi dilakukan sebanyak tiga kali replikasi dan nilai rata-rata nya dinyatakan sebagai persen kumulatif pelepasan obat.

#### 3.4.7 Analisis Ukuran dan Morfologi *Microspheres* dengan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) (Sabitha *et al.*, 2010)

*Scanning electron microscopy* (SEM) digunakan untuk menganalisis ukuran, bentuk dan morfologi permukaan *microspheres* dari formula dengan nilai *dissolution efficiency* paling besar. Penentuan ukuran, bentuk dan morfologi permukaan *microspheres* dapat dilakukan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Sejumlah *microspheres* disebarakan pada bagian *double adhesive stub* dan ditempatkan di *scanning electron microscopy chamber*. Pemeriksaan menggunakan pembesaran yang berbeda-beda, maksimum 500 kali.

### 3.5 Analisis Data

#### 3.5.1 Analisis Hasil Uji Disolusi (Hadisoewignyo, 2013)

Hasil absorbansi dianalisis untuk mendapatkan % kumulatif metformin hidroklorida pada interval waktu tertentu. Perhitungan kadar metformin hidroklorida dihitung menggunakan persamaan yang didapatkan dari perhitungan kurva baku dan dibuat profil pelepasan metformin hidroklorida dengan memplotkan jumlah metformin hidroklorida yang terlepas (%) terhadap waktu. Kemudian dihitung AUC dari kurva profil dan dibagi dengan luas bidang 100% untuk menentukan *dissolution efficiency* (DE) pada waktu 480 menit (DE<sub>480</sub>) dari kapsul *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa. Kemudian hasil nilai DE<sub>480</sub> dari keempat formula diuji statistik *one way anova* menggunakan aplikasi SPSS versi 16.0.

#### 3.5.2 Analisis Kinetika Pelepasan

Hasil profil pelepasan kapsul *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa dengan DE<sub>480</sub> paling besar dianalisis kinetika pelepasannya dengan menggunakan persamaan orde nol, persamaan orde satu, persamaan model Higuchi, dan persamaan Korsmeyer-Peppas. Untuk menentukan kinetika pelepasannya, dapat dilihat berdasarkan besarnya nilai  $r^2$  dari hasil masing-masing persamaan regresi linier. Apabila  $r^2$  mendekati satu, maka dianggap kinetiknya mengikuti pelepasan dari persamaan regresi orde yang bersangkutan (Dash *et al.*, 2010).

##### a. Analisis kinetika pelepasan orde nol

Analisis kinetika pelepasan orde nol dilakukan dengan menggunakan persamaan (11).  $Mt/M_0$  adalah jumlah obat yang dilepaskan pada waktu  $t$  (%);  $K_0$  merupakan konstanta laju orde nol (konsentrasi/waktu); dan  $t$  merupakan waktu (menit). Hubungan linier untuk pelepasan orde nol ditunjukkan antara jumlah kumulatif obat terlepas terhadap waktu.

$$Mt/M_0 = K_0.t \dots (11)$$

b. Analisis kinetika pelepasan orde satu

Analisis kinetika pelepasan orde satu dilakukan dengan menggunakan persamaan (12).  $Mt/M_0$  adalah jumlah obat yang dilepaskan saat  $t$ ,  $K$  adalah konstanta pelepasan obat, dan  $t$  merupakan waktu (menit). Hubungan linier untuk pelepasan orde satu ditunjukkan antara logaritma persen kumulatif obat terhadap waktu.

$$\text{Log } (100-Mt/M_0) = \log 100 - Kt/2,303 \dots (12)$$

c. Analisis kinetika pelepasan model Higuchi

Analisis kinetika pelepasan model Higuchi dilakukan dengan menggunakan persamaan (13).  $Mt/M_0$  adalah jumlah obat yang dilepaskan saat  $t$ ,  $K$  adalah konstanta pelepasan obat dan  $t$  merupakan waktu (menit). Hubungan linier ditunjukkan antara persen kumulatif obat yang dilepaskan terhadap akar waktu.

$$Mt/M_0 = Kh. \sqrt{t} \dots (13)$$

d. Analisis kinetika pelepasan Korsmeyer-Peppas

Analisis kinetika pelepasan Korsmeyer-Peppas dilakukan dengan menggunakan persamaan (14).  $Mt/M_0$  adalah jumlah obat yang dilepaskan saat  $t$ ,  $K$  adalah konstanta pelepasan obat,  $t$  merupakan waktu (menit), dan  $n$  adalah eksponen pelepasan. Hubungan linier ditunjukkan antara logaritma presentase kumulatif obat yang dilepaskan dengan logaritma waktu.

$$\ln Mt/M_0 = \log k + n \log t \dots (14)$$

Pada persamaan Korsmeyer-Peppas perlu diperhatikan nilai  $n$  (eksponen pelepasan) yang menggambarkan mekanisme pelepasan. Hubungan  $n$  dengan mekanisme pelepasan dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Hubungan eksponen pelepasan ( $n$ ) dengan mekanisme pelepasan

<b><math>n</math> (eksponen pelepasan)</b>	<b>Mekanisme Pelepasan</b>
<0,45	<i>Fickian diffusion</i>
0,45 < $n$ < 0.89	<i>Anomalous (non-fickian) transport</i>
0,89	<i>Case-II Transport</i>
>0,89	<i>Super Case-II Transport</i>

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Kapsul *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa memenuhi evaluasi kapsul meliputi keseragaman bobot dan waktu hancur.
2. *Dissolution efficiency* keempat formula kapsul *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa selama 8 jam adalah formula 1 sebesar  $44,78\% \pm 0,248$ , formula 2 sebesar  $26,95\% \pm 0,346$ , formula 3 sebesar  $58,06\% \pm 0,165$ , dan formula 4 sebesar  $29,80\% \pm 0,405$ .
3. Nilai % *entrapment efficiency* memiliki hubungan yang tidak linier dengan % pelepasan terhadap empat formula yang digunakan pada penelitian ini.

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk menjamin mutu sediaan *microspheres*.
2. Perlu dilakukan uji bioavailabilitas untuk mengetahui profil bioavailabilitas *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa.
3. Perlu dilakukan analisis dan identifikasi terhadap obat bebas yang tidak terjerap ke dalam *microspheres*.
4. Perlu dilakukan *scale up* pada pembuatan *microspheres* dengan metode *non-aqueous solvent evaporation* untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency* yang sama pada preparasi skala besar.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Abdou, H. M. J. 1989. *Dissolution Bioavaibility and Bioequivalence*. Pennsylvania: Mach Publishing Company.
- Alagusundaram, M., S. Madhu, A. V. Umashankari, C. Lavanya, dan S. Ramakanth, 2009. Microsphere as a Novel Drug Delivery system- a review. *Int. J. ChemTech Res.* 1(3): 526-534.
- Allen, L. V. Jr., N. G. Popovich, dan H.C. Ansel. 2005. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System*. Eight Edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins.
- Ami, M., S. Krunal, P. Hejal, dan P. Yogi. 2012. Advancements in Controlled Release Gastroretentive Drug Delivery System: A Review. *Journal of Drug Deliv and Theraeutics*. 2(3): 12-21.
- Anggraeni, Y., E. Hendradi, dan T. Purwanti, 2012. Karakteristik Sedian dan Pelepasan Natrium Diklofenak dalam Sistem Niosom dengan Basis Gel Carbomer 940. *J. Pharm. Sci.*, 1(1): 1-15.
- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi 4. (Farida Ibrahim, Penerjemah). Jakarta : UI Press.
- Augsburger, L.L. 2000. *Modern Pharmaceutics : Hard and Soft Gels Capsules*. Ed 2. New York : Mercel Dekker
- Bagul, U., K. D. Gujar, K. Dhat, S. S. Aphale, dan M. Bhavsar. 2009. In Vitro Study of Mucoadhesive Strength of Polymers for Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *IJCPR.*, 1(1): 42-46.
- Banakar, U.V. 1992. Pharmaceutical Dissolution Testing. *Marcel Dekker Inc. New York*: 192-194.
- Bodmeier, R., dan J. W. McGinity. 1987. Polylactic acid microspheres containing quinidine base and quinidine sulphate prepared by the solvent evaporation technique II. Some process parameters influencing the preparation and properties of microspheres. *J. Microencap.* (4): 289-297.
- Chandira, M., B.S. Venkateswarlu, J. A. Shankarrao, D. Bhowmik, B. Jayakar, dan T.V. Narayana. 2010. Formulation and Evaluation of Extended Release Tablets containing Metformin HCl. *International Journal of ChemTech Research*. 2(2): 1320-1329.

- Chowdary, K. P. R., N.K. Rao, dan K. Malathi. 2004. Ethylcellulose Microspheres of Glipizide: Characterization, In Vitro and In Vivo Evaluation. *Int. J. Pharm*, 66(4): 412-416.
- Costa, P., dan J. S. Manuel. 2001. *Modelling and Comparison of Dissolution Profiles*. Elsevier. 13: 123-133.
- Dash, S., P. N. Murthy, L. Nath, dan P. Chowdhury. 2010. Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research*. 67(3): 217-223.
- Deb, J., B. S. Venkateswarlu, A. Ghosh, T. Choudhuri, P. Paul, M. Faizi. 2011. Formulation and Evaluation of Carbopol Microspheres of Metformin Hcl. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 1(2): 11-19.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi ke III. Jakarta : Departemen Kesehatan RI
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi ke IV. Jakarta : Departemen Kesehatan RI
- Departemen Kesehatan RI. 2006. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- Fadila, A. 2016. Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan Dalam Preparasi Microspheres Metformin Hidroklorida. *Skripsi*. Jember : Fakultas Farmasi Universitas Jember
- Garg, G., dan G. D. Gupta. 2008. Progress in Controlled Gastroretentive Delivery Systems. *Trop. J. Pharm*, 7(3): 1055-1066.
- Garud, N., dan A. Garud. 2012. Preparation and In-vitro Evaluation of Metformin Microspheres Using Non-Aqueous Solvent. *Topic. J. Pharm. Res. August*, 11: 577-583.
- Gerald, G. E. dan A. O. Brandon. 2014. Formulation Development and In vitro Evaluation of Oral Extended Release Capsules Containing Biodegradable Microspheres. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology* (5): 208.
- Gunn C., dan S. Carter. 1986. Cooper and Gunn's tutorial pharmacy. *CBS Publishers*, New Delhi, India.
- Hadisoewignyo, L., L. O. Dewi, F. Mellisa, dan T. Jojana. 2013. Liquisolid Technique for Ibuprofen Tablet. *International Research Journal of Pharmacy*. 4(9): 123-127.

- Hemiata, K., S. L. Harikumar., dan K. Amanpreet. 2012. Mucoadhesive Microspheres as carier in Drug Delivery system. *Int. J Drug Developmement and Research*. 4(2).
- Herrmann, J., dan R. Bodmeier. 1998. Biodegradable, Somatostatin Acetate Containing Microspheres Prepared by Various Aqueous and Non-Aqueous Solvent Evaporation Methods. *Europ. J. Pharm. Biopharm.: Off. J. Arbeitsgemeinschaft Für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 45(1): 75– 82.
- Hire, dan Derle. 2014. Microspheres as Drug Carrier: A Review. *Int. J. Adv. Res.*, 2(3): 901-913.
- Kencana, A. 2009. Perlakuan Sonikasi terhadap Kitosan: Viskositas dan Bobot Molekul Kitosan. *Skripsi*. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Kumar, V. S., V. Nautliyal, K. K. Goel, dan A. Sharma. 2010. Assesment of Thermal Stability of Metformin Hydroclorida. *Asian Journal of Chemistry*. 22(5): 2561-3566.
- Kumar, A., dan M. Bansal. 2014. Formulation and Evaluation of Antidiabetic Tablet: Effect of Absorbtion Enhancer. *WJPR*. Vol. 3(10): 1426-1445.
- Kumar, S. V., dan K. S. Manish. 2016. Microspheres: a review. *School of Pharmaceutical Sciences Jaipur National University: Jaipur (raj)*.
- Lachman L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri* (Ed. 3, Jilid2). (Siti Suyatmi, penerjemah), Depok : UI Press: 797 – 798, 831 – 834.
- Li, G., G. Liu, E. T. Kang, K. G. Neoh, dan X. Yang. 2008. pH-Responsive Hollow Polymeric Microspheres from Silica-Polymer Core Shell Microspheres. *Nankai University*. 24(16): 9050-9055.
- Lieberman, H. A., L. Lachman, dan J.B. Scwartz. 1989. *Pharmaceutical Forms (colume 1)*. New York : Marcel Dekker, Inc.
- Maji, R., S. Ray, B. Das, dan Nayak. 2012. Ethyl Cellulose Microparticles Containing Metformin HCl by Emulsification-Solvent Evaporation Technique: Effect of Formulation Variables. *ISRN Polymer Science*: 1-7.
- Muhaimin. 2013. Study of Microparticle Preparation By The Solvent Evaporation Method Using Focused Beam Reflectance Measurement (Fbrm). *Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)*. eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie. der Freien Universität Berlin vorgelegt von

- Muntha, P. 2014. Microspheres- Novel Drug Carriers. *RRJPPS*, 3(3): 83-86.
- Murtaza, G. 2012. Ethyl Cellulose Microparticles: A Review. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 69(1): 11-22.
- Naik, J. B., A. B. Lokhande, S. Mishra, dan R. D. Kulkarni. 2012. Development of Sustained Release Micro/Nano Particles Using Different Solvent Emulsification Techniques: A Review. *Int. J. Pharma and Bio Scie.* 3(4): 573-590.
- O'Donnell, P. B., dan J. W. McGinity. 1997. Preparation of Microspheres by The Solvent Evaporation Technique. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 28(1): 25-42.
- Pachua, L., dan B. Mazumder, 2009. A Study on the Effects of Different Surfactants on Ethylcellulose Microspheres. *Int. J. Pharmtech.* 1(4): 966-971.
- Pandit, V., R. S. Pai, V. Yadav, K. Devi, B. B. Surekha, M. N. Inamdar, dan S. Suresh. 2013. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Floating Microspheres of Metformin Hydrochloride. *Drug Develop. Ind. Pharm.* 39(1): 117-27.
- Pao, C. W., B. H. Yaw, I. C. Jui, J. T. Ming, dan H. T. Yi, 2003. Preparation and Evaluation of Sustained Release Microspheres of Potassium Chloride Prepared with Ethylcellulose. *Ijpharm*, 260: 115-121.
- Parmar, H., S. Bakliwal, N. Gujarathi, B. Rane, dan S. Pawar, 2010. Different Method of Formulation and Evaluation Of Mucoadhesive Microsphere. *Int. J Applied Biology and Pharmaceutical Technology.* 1(3): 1157-1167.
- Patel, A., S. Ray, dan R. A. M. S. Thakur. 2006. Invitro Evaluation and Optimization of Controlled Release Floating Drug Delivery System of Metformin Hydrochloride. *Daru.* 14(2): 57-64.
- Patel, Amit. 2012. Formulation and Evaluation of Floating Microspheres for Oedema. *IJPSR.* 3(12): 4997-5005
- Patel, S., T. Chand, dan M. Talsania. 2013. Formulation Development and Evaluation of Microspheres Containing Duloxetine Hydrochloride. *IJRPBS.* 4(2): 568-572
- Prapaitrakul, W., Dan W. Whitworth. 1989. Drug Development and Industrial Pharmacy. 15: 2049-2055.
- Prasanth, V.V., A. C. Moy, S. T. Mathew, dan R. Mathapan. 2011. Microspheres- An Overview. *J Pharm Biomed Sci.* 2(2).



- Puratchikody, A., A. Shanmugarathinam, P. G. Hari, N. F. Begam, dan G. Sridhar. 2015. Formulation and development of sustained release metformin hydrochloride tablet. *The Pharma Innovation Journal*. 4(2): 111-113.
- Rachdiati, H., P. R. Hutagaol, dan E. Rosdiana. 2008. Penentuan Waktu kelarutan Parasetamol Pada Uji Disolusi. *Nusa Kimia J.* 8 (1): 1-6.
- Rajesh M., B. K. Kumar, S. M. Sundaram, dan M. K. Pippala. 2013. Formulation and Evaluation of Metformin Hydrochloride Microspheres by Solvent Evaporation Method. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS)*. 2 (1): 121-127
- Rapaitrakul, W., dan W. Whitworth. 1989. Drug Development and Industrial Pharmacy. 15: 2049-2055.
- Rathod, U. C., A. K. Patel, dan D. A. Shah. 2012. Statistical Evaluation and Optimization of Influence of Stirring Speed and Polymer Concentration on Hollow Microspheres of Diltiazem HCl. *Schol. Res. Lib.* 4(3): 972-978
- Ravindra B. M., dan K. S. Kumar. 2013. Formulation and Absorption Enhancement of Metformin Oral Tablets. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 3 (10): 8273 – 8279.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quin. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient 6<sup>th</sup> ed.*, London: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Sabitha, P., J. V. Ratna, dan K. R. Reddy. 2010. Design and Evaluation of Controlled Release Chitosan-Calcium Alginate Microcapsule of Anti Tubercular Drugs for Oral Use. *Int J. Chem Tech Res.*, 2(1): 88-98.
- Sahil, K., M. Akanksha, S. Premjeet, A. Bilandi, dan B. Kapoor. 2011. Microsphere: A Review. *IJRPC*. 1 (4): 1184-1198.
- Sappidi, S., K. Thadkala, J. Kota, dan J. Aukunuru, 2014. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microspheres Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Schol. Res. Lib.* 6 (4): 213-226.
- Sharma, V. K., V. Nautiyal, K. K. Goel, A. Sharma. 2010. Assesment of Thermal Stability of Metformin Hydrochloride. *Asian J. Chem.* 22 (5): 3561-3566.
- Setter, S. M., J. L. Iltz, J. Thams, dan R. K. Campbell. 2003. Metformin Hydrochloride in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical

Review with A Focus on Dual Therapy. *Clinic Therap.* 25(12): 2991-3026.

Sukmaningrum, N. 2016. Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Microspheres Metformin Hidroklorida. *Skripsi*. Jember : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Susilowati, N.F. 2016. Optimasi Konsentrasi Span 80 dan Lama Pengadukan Dalam Preparasi Microspheres Metformin Hidroklorida-Etil Selulosa. *Skripsi*. Jember : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Sweetman, S. C. 2009. *Martindale 36 th edition*. USA: Pharmaceutical Press.

USP 32 – NF 27. 2009. *United States Pharmacpeia and The National Formulary*. Rockville (MD) : The United States Pharmacopeial Convention.

Varde, N. K., dan D. W. Pack. 2006. Microspheres for Controlled Release Drug Delivery. *Ashley Public*: 35–51.

Vasir, J. K., K. Tambwekar, dan S. Garg. 2003. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *Int. J. Pharm.*, 255 (1-2): 13–32.

Wise, D. L. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, NewYork: Marcel Dekker, Inc.

Lampiran 4.1 Certificate of Analysis Metformin Hidroklorida

# HILDOSE

SHIVAM CHAMBERS, 106/106, 1<sup>ST</sup> FLOOR, S.V. ROAD, GOREGAON (WEST), MUMBAI-400062 •  
 TEL NOS.91-22-26764099 / 26764172 / 73 • FAX NO. 91-22-26764054

DATE :- 08/07/2013 ISO:9001-2008  
CERTIFIED F/Q/02  
ISSUE NO.:- 01

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

ITEM : METFORMIN HCL BP (PARTICLE SIZE :- 100 MESH) ✓  
 MFG. DT. : JUNE 2013  
 EXP. DT. : MAY 2018 ✓  
 BATCH QTY. : 950 KGS.  
 BATCH NO. : H 0427 06 13-14 ✓

Test	Specifications	Results
Description	White or almost white crystals.	White crystals
Solubility	Freely soluble in water, slightly soluble in alcohol, practically insoluble in acetone and in methylene chloride	Freely soluble in water, slightly soluble in alcohol, practically insoluble in acetone and in methylene chloride ✓
Identification	A. MP:- 222°C to 226°C B. IR- complies with Metformin Hydrochloride RS C. TLC- The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, color and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution. D. A Pink color develops E. Chloride:- It gives reaction of chlorides	MP:- 223.9°C ✓ Complies with Metformin Hydrochloride RS The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, color and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution. A Pink color develops Chloride:- It gives reaction of chlorides
Appearance of solution	Solution S is clear and colorless.	Solution S is clear and colorless.
Related substances by HPLC	Impurity- A NMT 0.02% Any other impurity NMT 0.1% Total impurity NMT 0.3%	0.006% 0.053% 0.087%
Heavy metals	NMT 10 ppm	< 10 ppm
Sulphated Ash	NMT 0.1% w/w	0.03%
Loss on drying	NMT 0.5% w/w	0.24% ✓
Assay	Metformin Hydrochloride contains not less than 98.5% & not more than 101% of C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> .HCL, calculated with reference to the dried substance	Metformin Hydrochloride contains 99.93% of C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> .HCL, calculated with reference to the dried substance ✓
Particle size	NLT 95% passing through 100 mesh sieve	98.33% passing through 100 mesh sieve

**NOTE: THE ABOVE PRODUCT IS CONFORMING TO THE SPECIFIED LIMITS MENTIONED ABOVE.**

PREPARED BY :- <u>Shivam</u>	CHECKED BY :- <u>Shivam</u>
------------------------------	-----------------------------

Lampiran 4.2 Certificate Of Analysis Etil Selulosa

16/0118

ASHLAND

Page 1 of 2

Certificate of Analysis

PT HENSAN BERSAMA SUKSES BUSINESS PARK TANGERANG CITY BLOK E 15118 TANGERANG INDONESIA		Customer Order: 214-17924 OD  Shipped Quantity: 19.000 BAG Shipped From: ASI US HOPEWELL PLT Delivery Vehicle: 534488 Order Number: 7579445/000020 Delivery: 850952947/900002 Date Shipped: September 25, 2015 Sold To Number: 490172
AQUALON EC-N22 PHARM BAG 18.14KG Aqualon(TM) EC-N22 PHARM Ethylcellulose Ashland Material Number: 429930		Batch: 44145
Characteristics	Specification	Results
Loss on Drying, as Packaged, %	0.0 - 3.0	0.7
Assay, Ethoxyl, %	48.0 - 49.5	49.2
R.O.I. as Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , %	0.0 - 0.5	0.2
Visc. NF Method, 25 C., cps	18 - 24	24
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		July 10, 2015
Retest Date		July 09, 2017
Shipped Quantity		19.000 BAG

Notes

The quality of the above lot(s) conforms to the monograph for Ethylcellulose in the NF and Ph. Eur. current edition.

100% 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.

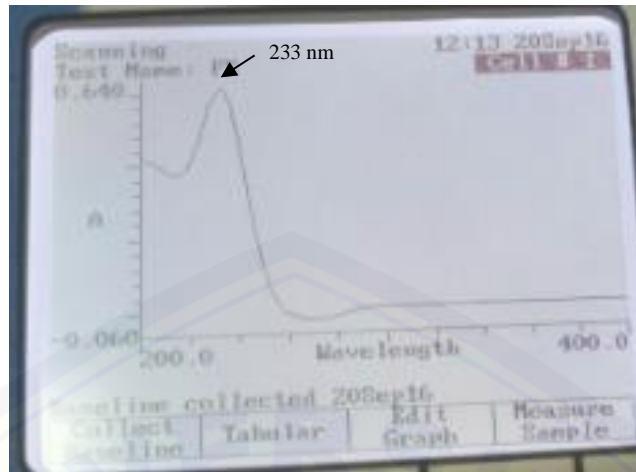
Data shown above are from actual lot(s) analyses.

PT HENSAN BERSAMA SUKSES  
 INDONESIA

**Lampiran 4.3 Scanning Panjang Gelombang Metformin Hidroklorida dalam Akuades**

Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
200	0,416	233	0,611	266	-0,020
201	0,418	234	0,609	267	-0,022
202	0,416	235	0,602	268	-0,023
203	0,412	236	0,589	269	-0,023
204	0,408	237	0,571	270	-0,024
205	0,405	238	0,546	271	-0,024
206	0,400	239	0,516	272	-0,024
207	0,398	240	0,482	273	-0,024
208	0,394	241	0,444	274	-0,023
209	0,390	242	0,404	275	-0,023
210	0,386	243	0,368	276	-0,022
211	0,382	244	0,332	277	-0,021
212	0,377	245	0,289	278	-0,020
213	0,376	246	0,244	279	-0,019
214	0,374	247	0,204	280	-0,017
215	0,375	248	0,177	281	-0,015
216	0,376	249	0,149	282	-0,014
217	0,379	250	0,122	283	-0,012
218	0,385	251	0,096	284	-0,010
219	0,392	252	0,075	285	-0,008
220	0,403	253	0,058	286	-0,006
221	0,415	254	0,045	287	-0,004
222	0,431	255	0,032	288	-0,002
223	0,450	256	0,019	289	0,000
224	0,468	257	0,011	290	0,002
225	0,491	258	0,004	291	0,003
226	0,513	259	-0,003	292	0,004
227	0,536	260	-0,007	293	0,005
228	0,557	261	-0,009	294	0,005
229	0,574	262	-0,012	295	0,006
230	0,586	263	-0,015	296	0,007
231	0,598	264	-0,017	297	0,007
232	0,607	265	-0,019	298	0,007

<b>Panjang Gelombang (nm)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Panjang Gelombang (nm)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Panjang Gelombang (nm)</b>	<b>Absorbansi</b>
299	0,007	333	0,008	367	0,007
300	0,007	334	0,009	368	0,007
301	0,008	335	0,008	369	0,006
302	0,008	336	0,007	370	0,007
303	0,008	337	0,008	371	0,007
304	0,008	338	0,007	372	0,007
305	0,008	339	0,008	373	0,007
306	0,008	340	0,008	374	0,007
307	0,008	341	0,007	375	0,007
308	0,008	342	0,008	376	0,007
309	0,007	343	0,007	377	0,007
310	0,008	344	0,008	378	0,007
311	0,007	345	0,008	379	0,007
312	0,008	346	0,008	380	0,007
313	0,008	347	0,008	381	0,007
314	0,007	348	0,008	382	0,007
315	0,007	349	0,007	383	0,007
316	0,007	350	0,007	384	0,007
317	0,007	351	0,007	385	0,007
318	0,008	352	0,007	386	0,007
319	0,008	353	0,007	387	0,006
320	0,007	354	0,008	388	0,006
321	0,007	355	0,008	389	0,007
322	0,008	356	0,007	390	0,006
323	0,008	357	0,006	391	0,007
324	0,008	358	0,007	392	0,007
325	0,007	359	0,007	393	0,007
326	0,008	360	0,007	394	0,007
327	0,008	361	0,007	395	0,007
328	0,008	362	0,007	396	0,007
329	0,008	363	0,007	397	0,007
330	0,008	364	0,007	398	0,007
331	0,008	365	0,007	399	0,006
332	0,008	366	0,007	400	0,007

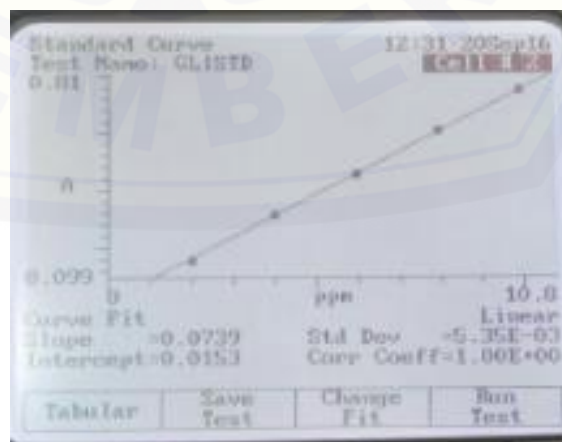


**Lampiran 4.4 Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Akuades**

Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi
2,00 ppm	0,158
4,00 ppm	0,317
6,00 ppm	0,459
8,00 ppm	0,610
10,00 ppm	0,751

Nilai a = 0,0153, b = 0,0739, dan r = 0,999

Persamaan Regresi Kurva Baku:  $y = 0,0739x + 0,0153$



**Lampiran 4.5 Contoh Perhitungan Persen *Entrapment Efficiency***

- Diketahui: Berat *microspheres* yang didapat = 4,8005 gram  
Kadar Hasil Pengamatan = 4,023 ppm
- Menimbang *microspheres* yang setara dengan 5 mg metformin hidroklorida
- $$\frac{\text{berat metformin HCl yang ditimbang}}{\text{berat microspheres yang didapat}} = \frac{0,005 \text{ gram}}{x}$$
  
$$\frac{0,750 \text{ gram}}{4,8005 \text{ gram}} \times 0,750 \text{ gram} = 5,030 \times 10^{-3} \text{ gram}$$
  
$$= 5,030 \text{ mg}$$
- Kadar metformin teoritis =  $\frac{5,030 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 50,30 \text{ ppm}$
- Kadar teoritis setelah pengenceran =  $\frac{50,30}{10} = 5,030 \text{ ppm}$
- Persen *entrapment efficiency* =  $\frac{4,023}{5,030} \times 100\% = 79,981\%$

**Lampiran 4.6 Hasil Uji ANOVA *Entrapment Efficiency*****Nilai EE *Microspheres***

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
<b>Between Groups</b>	1307,146	3	435,715,257	895,616	0,000
<b>Within Groups</b>	3,892	8	0,486		
<b>Total</b>	131,037	11			

**Lampiran 4.7 Contoh Perhitungan Menentukan Berat Isi Kapsul**

- Diketahui: berat *microspheres* yang didapat = 5,853 gram
- Menimbang *microspheres* yang setara dengan 50 mg metformin hidroklorida
- $$\frac{\text{berat microspheres (isi kapsul)}}{\text{berat microspheres yang didapat}} = \frac{0,05 \text{ gram}}{750 \text{ mg}}$$

$$\frac{x}{4,8005 \text{ gram}} \times \frac{0,05 \text{ gram}}{750 \text{ mg}} = 0,390 \text{ gram}$$

Berat *microspheres* sebagai isi kapsul = 390 mg



Lampiran 4.8 Perhitungan Nilai Sudut Diam ( $\alpha$ )

Formula	Replikasi	Tinggi (h) (cm)	Jari-jari (r) (cm)	$\tan \alpha = h/r$	Sudut diam ( $\alpha$ ) ( $^{\circ}$ )	Rata- rata sudut diam ( $\alpha$ ) ( $^{\circ} \pm SD$ )
1	1	1,9 cm	3,8 cm	0,50	26,57	26,26 $\pm 0,54$
	2	1,9 cm	4,0 cm	0,48	25,64	
	3	1,9 cm	3,8 cm	0,50	26,57	
2	1	1,7 cm	3,7 cm	0,46	24,70	24,70 $\pm 0,48$
	2	1,7 cm	3,8 cm	0,45	24,22	
	3	1,8 cm	3,8 cm	0,47	25,17	
3	1	2,0 cm	3,8 cm	0,53	27,92	28,22 $\pm ,51$
	2	2,2 cm	4,0 cm	0,55	28,81	
	3	2,1 cm	3,9 cm	0,53	27,92	
4	1	1,8 cm	3,8 cm	0,47	25,17	25,33 $\pm 0,27$
	2	1,8 cm	3,8 cm	0,47	25,17	
	3	1,9 cm	4,0 cm	0,48	25,64	

## Lampiran 4.9 Data Hasil Keseragaman Bobot

## Formula 1

Nomor kapsul	Berat isi tiap kapsul (g)	Rata-rata berat isi kapsul (g)	Perbedaan berat tiap kapsul terhadap bobot rata-rata isi kapsul (%)
1	0,3960	0,3917	1,0991
2	0,3936		0,4863
3	0,3933		0,4098
4	0,3933		0,4098
5	0,3915		0,050
6	0,3904		0,330
7	0,3904		0,330
8	0,3932		0,3842
9	0,3905		0,3052
10	0,3918		0,0268
11	0,3921		0,1034
12	0,3909		0,2026
13	0,3924		0,1780
14	0,3928		0,2821
15	0,3913		0,1010
16	0,3916		0,0243
17	0,3892		0,6370
18	0,3895		0,5604
19	0,3904		0,3306
20	0,3897		0,5093
<b>Rata-Rata (%) <math>\pm</math> SD</b>			<b>0,449 <math>\pm</math> 0,286</b>

**Formula 2**

Nomor kapsul	Berat isi tiap kapsul (g)	Rata-rata berat isi kapsul (g)	Perbedaan berat tiap kapsul terhadap bobot rata-rata isi kapsul (%)
1	0,3855		0,0039
2	0,3890		0,9118
3	0,3903		1,2491
4	0,3849		0,1517
5	0,3832		0,5928
6	0,3874		0,4968
7	0,3911		1,4567
8	0,3933		2,0273
9	0,3819		0,9300
10	0,3895	0,3855	1,0415
11	0,3927		1,8717
12	0,3856		0,0298
13	0,3821		0,8781
14	0,3855		0,0039
15	0,3829		0,6705
16	0,3806		1,2672
17	0,3834		0,5409
18	0,3817		0,9819
19	0,3794		1,5785
20	0,3797		1,5007
<b>Rata-rata (%) ± SD</b>			<b>0,975 ± 0,650</b>

**Formula 3**

Nomor kapsul	Berat isi tiap kapsul (g)	Rata-rata berat isi kapsul (g)	Perbedaan berat tiap kapsul terhadap bobot rata-rata isi kapsul (%)
1	0,3992		1,6449
2	0,3985		1,4666
3	0,3821		2,7091
4	0,3987		1,5175
5	0,3964		0,9319
6	0,3949		0,5450
7	0,3889		0,9778
8	0,3897		0,7741
9	0,3891	0,3927	0,9268
10	0,3863		1,6398
11	0,3897		0,7741
12	0,3964		0,9319
13	0,3925		0,0611
14	0,3937		0,2444
15	0,3924		0,0868
16	0,3946		0,4736
17	0,3922		0,1375

<b>18</b>	0,3930	0,0662
<b>19</b>	0,3927	0,0102
<b>20</b>	0,3938	0,2699
<b>Rata – rata (%) ± SD</b>		1,264 ± 0,615

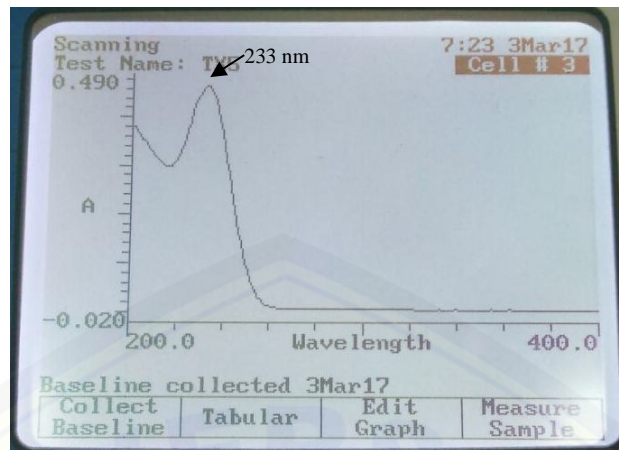
**Formula 4**

<b>Nomor kapsul</b>	<b>Berat isi tiap kapsul (g)</b>	<b>Rata-rata berat isi kapsul (g)</b>	<b>Perbedaan berat tiap kapsul terhadap bobot rata-rata isi kapsul (%)</b>
<b>1</b>	0,3859	0,38716	0,3254
<b>2</b>	0,3867		0,1188
<b>3</b>	0,3858		0,3513
<b>4</b>	0,3873		0,0362
<b>5</b>	0,3868		0,0923
<b>6</b>	0,3906		0,8885
<b>7</b>	0,3862		0,2479
<b>8</b>	0,3866		0,1446
<b>9</b>	0,3861		0,2738
<b>10</b>	0,3869		0,0672
<b>11</b>	0,3893		0,5527
<b>12</b>	0,3865		0,1705
<b>13</b>	0,3877		0,1395
<b>14</b>	0,3901		0,7594
<b>15</b>	0,3868		0,0929
<b>16</b>	0,3873		0,0362
<b>17</b>	0,3871		0,0155
<b>18</b>	0,3864		0,1963
<b>19</b>	0,3862		0,2479
<b>20</b>	0,3869		0,0672
<b>Rata-rata (%) ± SD</b>			0,282 ± 0,253

**Lampiran 4.10 Scanning Panjang Gelombang Metformin Hidroklorida  
dalam Dapar Fosfat pH 6,8**

Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
200	0,416	233	0,467	266	0,008
201	0,418	234	0,465	267	0,007
202	0,416	235	0,459	268	0,008
203	0,412	236	0,450	269	0,008
204	0,408	237	0,437	270	0,007
205	0,405	238	0,417	271	0,007
206	0,400	239	0,396	272	0,008
207	0,398	240	0,370	273	0,007
208	0,394	241	0,342	274	0,007
209	0,390	242	0,312	275	0,007
210	0,386	243	0,283	276	0,007
211	0,382	244	0,257	277	0,007
212	0,377	245	0,228	278	0,007
213	0,376	246	0,189	279	0,007
214	0,374	247	0,161	280	0,007
215	0,375	248	0,141	281	0,007
216	0,376	249	0,122	282	0,007
217	0,379	250	0,102	283	0,007
218	0,385	251	0,081	284	0,007
219	0,392	252	0,067	285	0,007
220	0,403	253	0,054	286	0,007
221	0,415	254	0,046	287	0,007
222	0,431	255	0,036	288	0,007
223	0,450	256	0,028	289	0,007
224	0,468	257	0,023	290	0,007
225	0,491	258	0,019	291	0,007
226	0,513	259	0,015	292	0,007
227	0,536	260	0,013	293	0,007
228	0,557	261	0,012	294	0,007
229	0,574	262	0,011	295	0,007
230	0,586	263	0,010	296	0,007
231	0,598	264	0,009	297	0,007
232	0,607	265	0,008	298	0,007

<b>Panjang Gelombang (nm)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Panjang Gelombang (nm)</b>	<b>Absorbansi</b>	<b>Panjang Gelombang (nm)</b>	<b>Absorbansi</b>
299	0,007	333	0,006	367	0,005
300	0,007	334	0,005	368	0,004
301	0,007	335	0,005	369	0,005
302	0,007	336	0,005	370	0,005
303	0,007	337	0,005	371	0,005
304	0,007	338	0,005	372	0,005
305	0,007	339	0,005	373	0,005
306	0,007	340	0,006	374	0,005
307	0,007	341	0,006	375	0,005
308	0,007	342	0,005	376	0,005
309	0,006	343	0,005	377	0,005
310	0,006	344	0,005	378	0,004
311	0,006	345	0,005	379	0,005
312	0,006	346	0,005	380	0,005
313	0,006	347	0,005	381	0,005
314	0,006	348	0,005	382	0,006
315	0,006	349	0,005	383	0,005
316	0,006	350	0,005	384	0,005
317	0,006	351	0,005	385	0,005
318	0,006	352	0,004	386	0,005
319	0,006	353	0,005	387	0,005
320	0,006	354	0,006	388	0,005
321	0,006	355	0,006	389	0,005
322	0,006	356	0,005	390	0,005
323	0,006	357	0,005	391	0,005
324	0,005	358	0,005	392	0,005
325	0,005	359	0,005	393	0,005
326	0,005	360	0,005	394	0,005
327	0,005	361	0,005	395	0,005
328	0,005	362	0,003	396	0,005
329	0,006	363	0,006	397	0,005
330	0,005	364	0,005	398	0,005
331	0,005	365	0,006	399	0,005
332	0,005	366	0,005	400	0,005

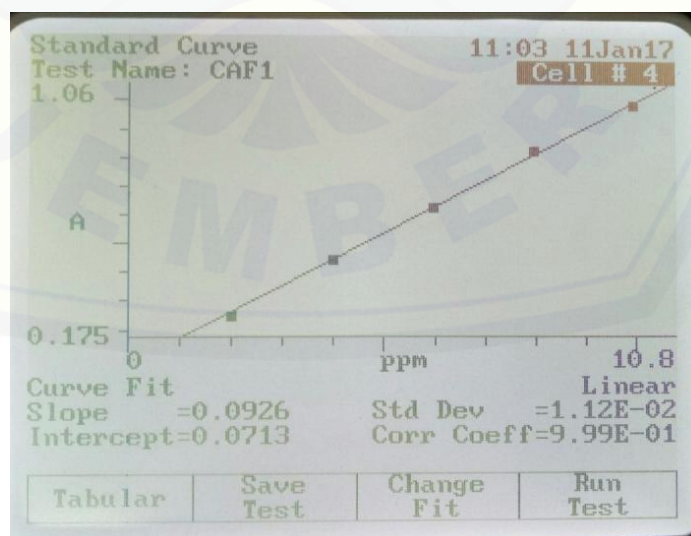


**Lampiran 4.11 Kurva Baku Metformin Hidroklorida dalam Dapar Fosfat pH 6,8**

Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi
2,00 ppm	0,249
4,00 ppm	0,446
6,00 ppm	0,630
8,00 ppm	0,825
10,00 ppm	0,986

Nilai a = 0,0713, b = 0,0926, dan r = 0,9989

Persamaan Regresi Kurva Baku:  $y = 0,0926x + 0,0713$



## Lampiran 4.12 Hasil Uji Disolusi 4 Formula

## 4.12.1 Hasil Serapan Metformin Hidroklorida

Waktu (menit)	Replikasi	Absorbansi			
		Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
15	1	0,324	0,274	0,386	0,291
	2	0,326	0,271	0,375	0,279
	3	0,325	0,279	0,383	0,280
30	1	0,369	0,281	0,452	0,296
	2	0,367	0,287	0,458	0,285
	3	0,368	0,291	0,453	0,288
45	1	0,418	0,309	0,581	0,301
	2	0,414	0,307	0,596	0,303
	3	0,416	0,304	0,592	0,306
60	1	0,459	0,323	0,636	0,315
	2	0,448	0,326	0,635	0,318
	3	0,449	0,324	0,638	0,325
120	1	0,489	0,330	0,647	0,343
	2	0,489	0,335	0,649	0,339
	3	0,484	0,335	0,641	0,337
180	1	0,517	0,335	0,654	0,373
	2	0,519	0,339	0,661	0,371
	3	0,516	0,34	0,675	0,367
240	1	0,533	0,339	0,67	0,386
	2	0,520	0,346	0,672	0,378
	3	0,529	0,347	0,679	0,372
300	1	0,542	0,341	0,686	0,389
	2	0,548	0,361	0,686	0,389
	3	0,555	0,352	0,687	0,389
360	1	0,587	0,367	0,710	0,423
	2	0,567	0,371	0,704	0,404
	3	0,571	0,361	0,707	0,414
420	1	0,619	0,372	0,716	0,428
	2	0,613	0,381	0,717	0,412
	3	0,615	0,366	0,716	0,420
480	1	0,641	0,377	0,728	0,447
	2	0,639	0,391	0,732	0,425
	3	0,646	0,372	0,729	0,436

## 4.12.2 Hasil Pelepasan Metformin Hidroklorida

Waktu (menit)	Replikasi	% pelepasan			
		Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
15	1	24,56	19,70	30,59	21,35
	2	24,75	19,41	29,52	20,19
	3	24,66	20,19	30,29	20,28
	Rata-rata±SD	24,66 ± 0,10	19,77 ± 0,39	29,91 ± 0,55	20,61 ± 0,65

30	1	29,07	20,70	37,17	21,91
	2	28,88	21,07	37,75	20,88
	3	28,97	21,47	37,27	21,17
	Rata-rata±SD	28,97 ± 0,10	21,08 ± 0,38	37,51 ± 0,34	21,32 ± 0,53
45	1	33,99	23,37	49,91	22,57
	2	33,60	23,13	51,37	22,75
	3	33,80	22,85	50,98	23,04
	Rata-rata±SD	33,80 ± 0,19	23,12 ± 0,26	51,18 ± 0,27	22,78 ± 0,24
60	1	38,17	24,86	55,54	24,05
	2	37,09	25,11	55,44	24,33
	3	37,19	24,92	55,73	25,01
	Rata-rata±SD	37,48 ± 0,59	24,96 ± 0,13	55,59 ± 0,21	24,46 ± 0,50
120	1	41,29	25,68	56,91	26,90
	2	41,28	26,12	57,11	26,50
	3	40,80	26,12	56,33	26,32
	Rata-rata±SD	41,12 ± 0,28	25,97 ± 0,26	56,72 ± 0,55	26,57 ± 0,30
180	1	44,24	26,30	57,90	29,97
	2	44,42	26,65	58,59	29,76
	3	44,13	26,75	59,94	29,38
	Rata-rata±SD	44,26 ± 0,15	26,57 ± 0,24	59,27 ± 0,96	29,70 ± 0,30
240	1	46,03	26,83	59,77	31,39
	2	44,76	27,47	59,97	30,60
	3	45,64	27,58	60,66	30,02
	Rata-rata±SD	45,48 ± 0,65	27,29 ± 0,40	60,32 ± 0,48	30,67 ± 0,69
300	1	47,16	27,17	61,65	31,85
	2	47,73	29,08	61,66	31,84
	3	48,41	28,21	61,76	31,84
	Rata-rata±SD	47,76 ± 0,63	28,15 ± 0,96	61,71 ± 0,07	31,84 ± 0,01
360	1	51,79	29,84	64,31	35,33
	2	49,83	30,21	63,74	33,47
	3	50,23	29,24	64,04	34,44
	Rata-rata±SD	50,61 ± 1,03	29,76 ± 0,49	63,89 ± 0,21	34,41 ± 0,93
420	1	55,17	30,49	65,24	36,01
	2	54,57	31,34	65,25	34,42
	3	54,77	29,88	65,26	35,21
	Rata-rata±SD	54,84 ± 0,31	30,57 ± 0,74	65,25 ± 0,01	35,21 ± 0,79
480	1	57,60	31,14	66,76	38,04
	2	57,39	32,48	67,15	35,87
	3	58,08	30,62	66,87	36,95
	Rata-rata±SD	57,69 ± 0,35	31,41 ± 0,96	67,01 ± 0,20	36,95 ± 1,09

#### 4.12.3 Contoh Perhitungan Pelepasan Metformin Hidroklorida

Diketahui absorbansi menit ke-30 = 0,369

Persamaan regresi:  $y = 0,0926x + 0,0713$

$$x = 3,215 \mu\text{g/mL}$$

Faktor pengenceran =  $3,215 \mu\text{g/mL} \times 5$



$$\begin{aligned}
 &= 16,075 \mu\text{g/mL} \\
 \text{C kumulatif} &= C_0 + C_{15} + C_{30} \\
 &= 0 + 13,645 + 16,075 \mu\text{g/mL} \\
 &= 29,719 \mu\text{g/mL} \\
 \text{Q (dalam media dapar fosfat pH 6,8 900 mL)} & \\
 &= 16,075 \mu\text{g/mL} \times 900 \text{ mL} \\
 &= 14467,062 \mu\text{g} \\
 \text{Fk (Faktor koreksi)} &= C_{\text{kumulatif}} \text{ menit sebelumnya} \times 5 \text{ mL} \\
 &= 13,645 \mu\text{g/mL} \times 5 \text{ mL} \\
 &= 68,225 \mu\text{g} \\
 \text{Q}_{\text{total}} &= Q + \text{Fk} \\
 &= 14467,062 \mu\text{g} + 68,225 \mu\text{g} \\
 &= 14535,287 \mu\text{g} \\
 &= 14,535 \text{ mg} \\
 \% \text{ pelepasan}_{30} &= (Q_{\text{total}} / 50 \text{ mg}) \times 100\% \\
 &= (14,535 \text{ mg} / 50 \text{ mg}) \times 100\% \\
 &= 29,07 \%
 \end{aligned}$$

#### Lampiran 4.13 Hasil *Dissolution Efficiency* menit ke-480 (DE<sub>480</sub>)

##### 4.13.1 Hasil Perhitungan DE<sub>480</sub>

Formula	DE <sub>480</sub> (%) ± SD
1	39,80 ± 0,22
2	23,96 ± 0,31
3	51,61 ± 0,15
4	26,48 ± 0,36

#### 4.13.2 ANOVA *Dissolution Efficiency* menit ke-480 (DE<sub>480</sub>)

Nilai DE<sub>480</sub>

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1869,771	3	623,257	6,688E3	0,000
Within Groups	0,746	8	0,93		
Total	1870,517	11			

#### 4.13.3 Contoh Perhitungan *Dissolution Efficiency* menit ke-480 (DE<sub>480</sub>)

pada pengambilan sampel formula (1) Replikasi 1

% pelepasan t <sub>15</sub> = 24,56	% pelepasan t <sub>30</sub> = 29,07
% pelepasan t <sub>45</sub> = 33,99	% pelepasan t <sub>60</sub> = 38,17
% pelepasan t <sub>120</sub> = 41,29	% pelepasan t <sub>180</sub> = 44,24
% pelepasan t <sub>240</sub> = 46,03	% pelepasan t <sub>300</sub> = 47,16
% pelepasan t <sub>360</sub> = 51,79	% pelepasan t <sub>420</sub> = 55,17
% pelepasan t <sub>480</sub> = 57,61	

$$AUC_{0-15} = 0,5 \times \% \text{pelepasan } 15' \times 15$$

$$AUC_{15-30} = 0,5 \times (\% \text{ pelepasan } 15 + \% \text{ pelepasan } 30) \times (30-15)$$

$$AUC_{30-45} = 0,5 \times (\% \text{ pelepasan } 30 + \% \text{ pelepasan } 45) \times (45-30)$$

$$AUC_{45-60} = 0,5 \times (\% \text{ pelepasan } 45 + \% \text{ pelepasan } 60) \times (60-45)$$

$$AUC_{60-120} = 0,5 \times (\% \text{ pelepasan } 60 + \% \text{ pelepasan } 120) \times (120-60)$$

$$AUC_{120-180} = 0,5 \times (\% \text{ pelepasan } 180 + \% \text{ pelepasan } 120) \times (180-120)$$

$$AUC_{180-240} = 0,5 \times (\% \text{ pelepasan } 180 + \% \text{ pelepasan } 240) \times (240-180)$$

$$AUC_{240-300} = 0,5 \times (\% \text{ pelepasan } 240 + \% \text{ pelepasan } 300) \times (300-240)$$

$$AUC_{300-360} = 0,5 \times (\% \text{ pelepasan } 300 + \% \text{ pelepasan } 360) \times (360-300)$$

$$AUC_{360-420} = 0,5 \times (\% \text{ pelepasan } 360 + \% \text{ pelepasan } 420) \times (420-360)$$

$$AUC_{420-480} = 0,5 \times (\% \text{ pelepasan } 420 + \% \text{ pelepasan } 480) \times (480-420)$$

$$AUC \text{ total} = AUC_{0-15} + AUC_{15-30} + AUC_{30-45} + AUC_{45-60} + AUC_{60-120} + AUC_{120-180} \\ + AUC_{180-240} + AUC_{240-300} + AUC_{300-360} + AUC_{360-420} + AUC_{420-480}$$

$$\text{AUC Total} = 184,20 + 402,23 + 472,98 + 541,19 + 2383,70 + 2565,86 + 2708,14 \\ + 2795,73 + 2968,29 + 3208,78 + 3383,46$$

$$\text{AUC Total} = 21614,59$$

$$\text{DE}_{480} = \frac{\text{AUC Total}}{\text{Luas segiempat 100\% disolusi}} \times 100\%$$

$$\text{Luas segiempat} = 480 \text{ menit} \times 100$$

$$\text{DE}_{480} = \frac{21614,59}{48000} \times 100\% = 45,03\%$$

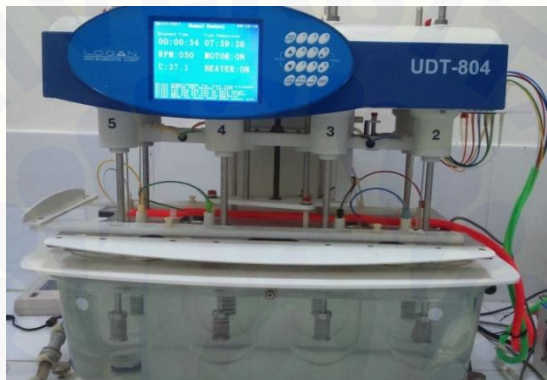
#### Lampiran 4.14 Hasil Pengukuran Ukuran Menggunakan SEM

Nomor Partikel	Ukuran Partikel	Nomor Partikel	Ukuran Partikel	Nomor Partikel	Ukuran Partikel
1.	110	51	150	100	160
2.	140	52	100	101	120
3.	120	53	70	102	100
4.	100	54	160	103	90
5.	120	55	140	104	140
6.	100	56	60	105	80
7.	140	57	50	106	70
8.	140	58	120	107	110
9.	80	59	90	108	110
10.	120	60	100	109	80
11.	160	61	140	110	90
12.	60	62	100	111	120
13.	120	63	90	112	140
14.	120	64	120	113	80
15.	100	65	140	114	160
16.	80	66	100	115	60
17.	100	67	100	116	140
18.	120	68	140	117	160
19.	140	69	120	118	80
20.	60	70	130	119	90
21.	160	71	110	120	100
22.	100	72	100	121	110
23.	140	73	140	122	100
24.	140	74	90	123	80
25.	120	75	100	124	160
26.	100	76	120	125	100
2.	80	77	80	126	160
28.	120	78	120	127	150
29.	80	79	60	128	100
30.	100	80	80	129	90
31.	40	81	100	130	120

<b>32</b>	140	<b>82</b>	80	<b>131</b>	100
<b>33</b>	120	<b>83</b>	160	<b>132</b>	80
<b>34</b>	100	<b>84</b>	100	<b>133</b>	100
<b>35</b>	100	<b>85</b>	120	<b>134</b>	120
<b>36</b>	140	<b>86</b>	120	<b>135</b>	140
<b>37</b>	120	<b>87</b>	140	<b>136</b>	140
<b>38</b>	140	<b>88</b>	160	<b>137</b>	160
<b>39</b>	160	<b>89</b>	100	<b>138</b>	120
<b>40</b>	80	<b>90</b>	80	<b>139</b>	120
<b>41</b>	100	<b>91</b>	100	<b>140</b>	140
<b>42</b>	140	<b>92</b>	160	<b>141</b>	140
<b>43</b>	140	<b>93</b>	80	<b>142</b>	120
<b>44</b>	80	<b>94</b>	100	<b>143</b>	100
<b>45</b>	110	<b>95</b>	100	<b>145</b>	140
<b>46</b>	110	<b>96</b>	160	<b>146</b>	80
<b>47</b>	120	<b>97</b>	120	<b>147</b>	100
<b>48</b>	100	<b>98</b>	120	<b>148</b>	70
<b>49</b>	100	<b>99</b>	130	<b>149</b>	120
<b>50</b>	120	<b>100</b>	80	<b>150</b>	100
<b>Rata-rata (<math>\mu\text{m}</math>) <math>\pm</math> SD</b>			<b>112 <math>\pm</math> 27,539</b>		

**Lampiran 4.15 Dokumentasi Penelitian**

Proses preparasi *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa ke dalam kapsul



Proses disolusi kapsul *microspheres* metformin hidroklorida-etil selulosa



Evaluasi sifat alir *microspheres* kapsul



Evaluasi uji waktu hancur kapsul