



**OPTIMASI JUMLAH ETANOL DAN POLIVINIL ALKOHOL
DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
GLIBENKLAMID**

SKRIPSI

Oleh

**Desy Wulandari
NIM 142210101092**

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2018**



**OPTIMASI JUMLAH ETANOL DAN POLIVINIL ALKOHOL
DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
GLIBENKLAMID**

SKRIPSI

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

Oleh

Desy Wulandari
NIM 142210101092

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2018**

PERSEMBAHAN

Penulis mempersembahkan skripsi ini untuk:

1. Ayah Tukiman dan Ibu Satupah sebagai tanda bakti, rasa hormat, dan terima kasih atas segala doa, dukungan, semangat, serta pengorbanan yang telah dilakukan demi keberhasilan penulis.
2. Adik penulis Mutiara Dwi Puspitasari yang telah memberikan dukungan dan semangat dalam proses penulisan skripsi ini.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. dan Ibu Lidya Ameliana S.Si., Apt., M.Farm., yang telah berkenan membimbing penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Guru-guruku sejak di bangku Taman Kanak-Kanak hingga Sekolah Menengah Atas dan seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat bagi penulis.
5. Teman-teman Fakultas Farmasi Universitas Jember angkatan 2014 “PHARMAGEN” yang telah memberikan semangat dan dukungan serta pengalaman yang berharga selama masa perkuliahan.
6. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Kebahagiaan itu bergantung pada dirimu sendiri.” **(Aristoteles)**

*“Life is like riding a bicycle. To keep your balance,
you must keep moving.”*

(Albert Einstein)

“Kegagalan hanya terjadi bila kita menyerah.” **(Lessing)**

“Tugas kita bukanlah untuk berhasil, tugas kita adalah untuk mencoba,
karena di dalam mencoba itulah kita menemukan dan membangun kesempatan
untuk berhasil.” **(Mario Teguh)**

“Barangsiapa menginginkan kebahagiaan di dunia maka haruslah dengan ilmu,
barang siapa yang menginginkan kebahagiaan di akhirat haruslah dengan ilmu,
dan barang siapa yang menginginkan kebahagiaan pada keduanya
maka haruslah dengan ilmu.” **(HR. Ibnu Asakir)**

“Tidaklah ada pemberian dari orang tua kepada anaknya yang lebih utama
daripada budi pekerti yang baik.” **(HR. Tirmidzi)**

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Desy Wulandari

NIM : 142210101092

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: “*Optimasi Jumlah Etanol dan Polivinil Alkohol dalam Preparasi Hollow Microspheres Glibenklamid*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, Maret 2018

Yang menyatakan,



Desy Wulandari

NIM. 142210101092

SKRIPSI

**OPTIMASI JUMLAH ETANOL DAN POLIVINIL ALKOHOL
DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
GLIBENKLAMID**

Oleh

Desy Wulandari
NIM 142210101092

Pembimbing

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

Dosen pembimbing Anggota : Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M. Farm.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Optimasi Jumlah Etanol dan Polivinil Alkohol dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Glibenklamid" telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Selasa

Tanggal : 3 April 2018

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,



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

Dosen Pembimbing Anggota,



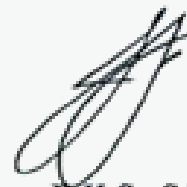
Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP. 198004052005012005

Dosen Penguji Utama,



Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 198608302009121007

Dosen Penguji Anggota,



Lusya Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt.
NIP. 197910032003122001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



Destyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Jumlah Etanol dan Polivinil Alkohol dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Glibenklamid; Desy Wulandari, 142210101092; 2018: 95 Halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit gangguan metabolisme yang timbul pada seseorang dengan adanya peningkatan kadar glukosa di dalam darah melebihi normal. Terapi penyakit DM dapat dilakukan dengan menggunakan obat golongan sulfonilurea generasi kedua, seperti glibenklamid. Glibenklamid umumnya digunakan untuk terapi DM tipe 2. Glibenklamid bekerja dengan memblok kanal kalium dan membuka kanal kalsium pada sel β pankreas, sehingga dapat meningkatkan produksi insulin.

Glibenklamid merupakan jenis obat dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi, sehingga obat ini digolongkan ke dalam obat golongan BCS kelas II. Kelarutan yang rendah dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat di dalam tubuh. Glibenklamid memiliki waktu paruh yang pendek sekitar 4-6 jam, sehingga frekuensi pemberian obat lebih sering untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma. Hal tersebut dapat menimbulkan ketidaknyamanan bagi pasien dan menurunkan kepatuhan pasien. Pemberian berulang tersebut juga dapat mengakibatkan terjadinya fluktuasi konsentrasi obat di dalam plasma. Pengembangan bentuk sediaan *sustained release system* dipilih sebagai salah satu cara yang tepat untuk mengatasi masalah tersebut.

Bentuk sediaan *sustained release system* dirancang dengan tujuan untuk mencapai efek terapeutik dengan terus melepaskan obat selama periode waktu tertentu setelah pemberian obat dosis tunggal. Pemilihan pengembangan bentuk sediaan ini merupakan salah satu cara untuk meningkatkan waktu tinggal obat di lambung, meningkatkan bioavailabilitas obat, dan mengurangi frekuensi pemberian sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien.

Hollow microspheres merupakan partikel berongga berbentuk bola kosong tanpa inti yang memiliki ukuran kurang dari 200 μm . *Hollow microspheres*

memiliki densitas yang lebih rendah daripada cairan lambung sehingga dapat mengapung dan tetap berada di dalam lambung dalam waktu yang lama, sehingga obat dalam bentuk *hollow microspheres* dapat bertahan lama di lambung dan frekuensi pemberian dosis obat tersebut akan berkurang.

Metode preparasi yang digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* adalah metode *emulsion solvent evaporation*, menggunakan campuran polimer antara HPMC dan EC, serta menggunakan campuran pelarut etanol dan diklorometana. *Emulsifier* yang digunakan dalam penelitian ini adalah polivinil alkohol.

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui komposisi terbaik dari jumlah etanol dan polivinil alkohol serta interaksinya menggunakan metode desain faktorial. Respon dari metode tersebut adalah nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*. Formula terpilih dengan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* tertinggi kemudian dilakukan karakterisasi meliputi nilai *yield*, analisis SEM, dan analisis FT-IR.

Hasil analisis menunjukkan bahwa kombinasi optimum antara jumlah etanol dan polivinil alkohol dalam preparasi *hollow microspheres* glibenklamid untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* tertinggi adalah 5 mL dan 500 mg. Nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* tertinggi adalah $85,775\% \pm 0,914$ dan $84,733\% \pm 0,502$. Jumlah etanol dan polivinil alkohol dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*, tetapi jumlah polivinil alkohol lebih dominan menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan jumlah etanol lebih dominan menurunkan *buoyancy*. Interaksi diantara kedua faktor tersebut dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan dapat menurunkan nilai *buoyancy*.

Hasil karakterisasi *hollow microspheres* glibenklamid yang dihasilkan memiliki nilai *yield* sebesar 81,422% dan ukuran partikel sebesar $167,86 \pm 1,110$ μm . Karakteristik kompleks pada formula optimum *hollow microspheres* glibenklamid yang diperoleh menunjukkan bahwa tidak terjadi interaksi antara bahan obat dengan polimer.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah S.W.T., atas segala rahmat, hidayah, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Optimasi Jumlah Etanol dan Polivinil Alkohol dalam Preparasi Hollow Microspheres Glibenklamid*”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan motivasi dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Orang tua terbaik yang Allah hadirkan, Bapak Tukiman dan Ibu Satupah, yang dalam setiap sujud panjangnya selalu mendoakan kebaikan bagi saya, yang dalam hari-harinya tak pernah berhenti menasehati, mendukung, dan menjadi alasan utama dari kegigihan penulis.
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
3. Ibu Afifah Machlaurin, S.Farm., Apt., M.Sc. dan Bapak Ari Satia Nugraha, S.F., GdipSc., MSc-Res., Ph.D., Apt., selaku Dosen Pembimbing Akademik atas arahan, motivasi dan bimbingan selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lidya Ameliana S.Si., Apt., M.Farm., selaku Dosen Pembimbing Anggota atas kesabaran dalam memberikan bimbingan dan arahan, meluangkan waktu dan pikiran serta perhatian selama penyusunan skripsi ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
5. Bapak Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt., selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lusya Oktora R. K. S, S.F., M.Sc., Apt., selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik dan saran untuk kemajuan skripsi ini.
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis serta staff karyawan yang telah

membantu dan memudahkan penulis selama studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

7. Ibu Solihatus Sallamah, Mbak Titin Nur Farida, Ibu Wayan, Mbak Hani, Mbak Indri, dan Mbak Dini, selaku teknisi Laboratorium Farmasetika, Kimia, dan Biomedik Fakultas Farmasi yang telah membantu kelancaran dalam proses penelitian penulis.
8. Adik penulis Mutiara Dwi Puspitasari, terima kasih telah mendampingi, memberikan keceriaan, dan semangat kepada penulis.
9. Sahabat, teman belajar, saudara terbaik selama menempuh kuliah di Fakultas Farmasi Universitas Jember, Desy Diana Sari, Alfiatur Rohmah, Mila Nur Azizah, dan Huuril Maula Ahdy. Terima kasih telah memberikan semangat, dukungan, dan keceriaan tersendiri, serta motivasi super di saat semangat mulai pudar dan perasaan mulai jenuh, kalian teristimewa.
10. Sahabat sekaligus partner terbaik, tim “*Hollow Microspheres*”, Frisda Savira Kusuma dan Novi Artha Liasari. Terima kasih telah menjadi salah satu alasan untuk tetap kuat, tetap maju, dan tetap tegak dalam berjuang menuju S.Farm.
11. Sahabat sekaligus saudara terbaik “Calon Pendamping Dokter (CPD Squad)”, Luna Ivanka D.E., Ulfatul Munawaroh, Cahyanti Dyah A.S.D., Devi Ayu Aprillia, Virgina Sekar, Catur Nindhita, Fanitika Imansari, dan Inasa Hazrina, yang selalu memberikan dukungan dan semangat kepada penulis.
12. Teman main sekaligus keluarga “MJEI”, Agus, Auda, Husni, Fadli, Faris, Farid, Rian, Devi, Nina, Ulfa, Cah, dan Alfia, yang selalu memberikan motivasi dan dukungan penuh, memberikan semangat dan juga keceriaan kepada penulis.
13. Keluarga “KKN UMD 21”, Dini, Ira, Seka, Zaki, Bela, Veri, Miko, Nia, dan Indah, yang menjadi keluarga terbaik, tempat mencurahkan segala keluh kesah, selalu memberikan kritik dan nasehat yang membangun, serta keseruan dan dukungan kepada penulis.
14. Sahabat terbaikku, Husni Fauziah dan Intan Faradella yang juga sedang berjuang dengan skripsinya masing-masing, terima kasih selalu memberi semangat dan dukungan penuh kepada penulis.

15. Teman-teman para pejuang skripsi di Laboratorium Farmasetika: Intan Putri, Feni, Dwi Ayu, Rizka, Vinsen, Devi Ayu Larasati, Intan Fahri, Desy Ayu, Cahyanti, Anjar, Novita, Tiara, Sri Respati, Tara, Indah, dan Joppy, yang memberikan canda tawa dan meramaikan suasana selama penelitian.
16. Keluarga “PHARMAGEN”, Farmasi angkatan 2014, terima kasih atas kebersamaan, pengalaman, dan seluruh kenangan terbaik selama perkuliahan yang tak terlupakan.
17. Keluarga besar UKM KARISMA dan FORISMA yang telah mengajarkan berbagai soft skill, memberikan pengalaman berorganisasi, serta keseruan dan canda tawa kepada penulis.
18. Keluarga kos “YAHOOD”, yang telah memberikan semangat dan rasa kebersamaan bagi penulis.

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

Jember, Maret 2018

Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|---------|
| HALAMAN JUDUL | ii |
| HALAMAN PERSEMBAHAN | iii |
| HALAMAN MOTTO | iv |
| HALAMAN PERNYATAAN | v |
| HALAMAN PEMBIMBINGAN | vi |
| HALAMAN PENGESAHAN | vii |
| RINGKASAN | viii |
| PRAKATA | x |
| DAFTAR ISI | xiii |
| DAFTAR TABEL | xvii |
| DAFTAR GAMBAR | xviii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xviii |
| BAB 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 4 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 5 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 6 |
| 2.1 Sistem Pelepasan Obat Terkendali | 6 |
| 2.2 <i>Hollow Microspheres</i> | 7 |
| 2.2.1 Manfaat <i>Hollow Microspheres</i> | 7 |
| 2.2.2 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> | 8 |
| 2.2.3 Karakterisasi <i>Hollow Microspheres</i> | 10 |
| 2.3 Glibenklamid | 12 |
| 2.4 Pelarut (<i>Solvent</i>) | 13 |
| 2.4.1 Etanol | 13 |
| 2.4.2 Diklorometana..... | 14 |

| | |
|--|-----------|
| 2.5 Emulsifier | 14 |
| 2.6 Desain Faktorial | 15 |
| BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN | 17 |
| 3.1 Rancangan Penelitian | 17 |
| 3.2 Alat dan Bahan Penelitian..... | 17 |
| 3.2.1 Alat..... | 17 |
| 3.2.2 Bahan | 17 |
| 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian..... | 18 |
| 3.4 Prosedur Penelitian..... | 20 |
| 3.4.1 Perancangan Optimasi Formula..... | 20 |
| 3.4.2 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid..... | 21 |
| 3.4.3 Penetapan <i>Entrapment Efficiency</i> | 22 |
| 3.4.4 Penetapan <i>Buoyancy</i> | 23 |
| 3.4.6 Karakterisasi Formula Optimum..... | 24 |
| BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 26 |
| 4.1 Hasil Pembuatan <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid | 26 |
| 4.2 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i> | 28 |
| 4.2.1 Pembuatan Kurva Baku Glibenklamid | 28 |
| 4.2.2 Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i> <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid..... | 30 |
| 4.3 Hasil Penentuan <i>Buoyancy</i> | 32 |
| 4.4 Hasil Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Formula Optimum | 34 |
| 4.4.1 Analisis Desain Faktorial pada Nilai <i>Entrapment Efficiency</i> | 34 |
| 4.4.2 Analisis Desain Faktorial pada Nilai <i>Buoyancy</i> | 38 |
| 4.4.3 <i>Overlay Plot</i> | 42 |
| 4.5 Karakterisasi <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid | 44 |
| 4.5.1 Penentuan <i>Yield</i> | 44 |
| 4.5.2 Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)..... | 45 |
| 4.5.3 Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FT-IR) | 46 |
| BAB 5. PENUTUP..... | 53 |
| 5.1 Kesimpulan..... | 53 |

| | |
|-----------------------------|----|
| 5.2 Saran | 53 |
| DAFTAR PUSTAKA | 54 |
| LAMPIRAN | 58 |



DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|--|---------|
| 3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua <i>level</i> | 20 |
| 3.2 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial | 21 |
| 3.3 Formula <i>hollow microspheres</i> glibenklamid..... | 21 |
| 3.4 Preparasi <i>hollow microspheres</i> glibenklamid | 22 |
| 4.1 Hasil organoleptis formula <i>hollow microspheres</i> glibenklamid | 28 |
| 4.2 Hasil penentuan <i>entrapment efficiency hollow microspheres</i> glibenklamid...31 | 31 |
| 4.3 Ukuran partikel <i>hollow microspheres</i> glibenklamid..... | 32 |
| 4.4 Hasil penentuan <i>buoyancy hollow microspheres</i> glibenklamid..... | 32 |
| 4.5 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap nilai <i>entrapment efficiency</i> ...34 | 34 |
| 4.6 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap nilai <i>buoyancy</i> | 39 |
| 4.7 Solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial..... | 43 |
| 4.8 Hasil penentuan <i>yield</i> dari formula optimum <i>hollow microspheres</i> glibenklamid..... | 45 |
| 4.9 Hasil studi FT-IR bilangan gelombang glibenklamid murni dan <i>hollow microspheres</i> glibenklamid..... | 52 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|---------|
| 2.1 Penampakan <i>hollow microspheres</i> | 7 |
| 2.2 Proses dan mekanisme pembentukan <i>hollow microspheres</i> | 9 |
| 2.3 Struktur kimia glibenklamid | 12 |
| 2.4 Struktur kimia etanol..... | 13 |
| 2.5 Struktur kimia diklorometana | 14 |
| 2.6 Struktur kimia polivinil alkohol | 14 |
| 3.1 Skema langkah kerja penelitian | 19 |
| 4.1 Hasil pembuatan empat formula <i>hollow microspheres</i> glibenklamid..... | 27 |
| 4.2 Spektra hasil pengukuran serapan glibenklamid dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 menggunakan Spektrofotometer UV | 29 |
| 4.3 Kurva baku glibenklamid dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 | 30 |
| 4.4 <i>Contour plot</i> 2D dari respon <i>entrapment efficiency</i> | 37 |
| 4.5 <i>Contour plot</i> 3D dari respon <i>entrapment efficiency</i> | 38 |
| 4.6 <i>Contour plot</i> 2D dari respon <i>buoyancy</i> | 41 |
| 4.7 <i>Contour plot</i> 3D dari respon <i>buoyancy</i> | 42 |
| 4.8 <i>Overlay plot</i> dari respon <i>entrapment efficiency</i> dan <i>buoyancy</i> | 43 |
| 4.9 Bentuk dan morfologi partikel <i>hollow microspheres</i> glibenklamid menggunakan <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)..... | 46 |
| 4.10 Spektra FT-IR glibenklamid murni | 47 |
| 4.11 Spektra hasil analisis FT-IR HPMC..... | 48 |
| 4.12 Spektra hasil analisis FT-IR etil selulosa | 49 |
| 4.13 Spektra hasil analisis FT-IR <i>hollow microspheres</i> glibenklamid | 50 |
| 4.14 Spektra hasil analisis FT-IR glibenklamid murni (biru) dan spektra hasil analisis <i>hollow microspheres</i> glibenklamid (orange) | 51 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|----|
| A. <i>Certificate of Analysis</i> Glibenklamid..... | 58 |
| B. Hasil <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid..... | 58 |
| C. Kurva Baku Glibenklamid dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4 | 61 |
| D. Hasil Uji Linieritas Larutan Standar Glibenklamid | 62 |
| E. Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i> | 63 |
| F. Penentuan Nilai <i>Buoyancy</i> | 64 |
| G. Hasil Analisis Desain Faktorial | 65 |
| H. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya..... | 70 |
| I. Hasil Karakterisasi Formula Optimum <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid | 71 |
| I1. Contoh Perhitungan <i>Yield</i> | 71 |
| I2. Hasil Pengukuran Partikel <i>Hollow Microspheres</i> Menggunakan SEM.. | 72 |
| J. Dokumentasi Penelitian | 74 |
| J1. Bahan yang Digunakan | 74 |
| J2. Proses Penelitian | 75 |



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolisme yang timbul pada seseorang karena adanya peningkatan kadar glukosa darah melebihi nilai normal. Secara umum, diabetes melitus dibagi menjadi dua tipe yaitu (1) DM tipe 1 (kerusakan sel β pankreas akibat reaksi autoimun, sehingga menyebabkan kekurangan insulin), (2) DM tipe 2 (karena resistensi insulin) (ADA, 2016). Prevalensi diabetes melitus mengalami peningkatan dari 1,1 persen (2007) menjadi 2,1 persen (2013). Proporsi penduduk ≥ 15 tahun dengan penyakit DM adalah 6,9 persen (Kemenkes, 2014). Menurut *International Diabetes Federation* (2015) Indonesia menempati urutan ke-7 dunia sebagai negara yang memiliki prevalensi DM tertinggi yaitu dengan penderita DM sejumlah 8,5 juta jiwa.

Glibenklamid dikenal sebagai *Glyburide* merupakan agen antidiabetes oral yang digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah pada pasien dengan DM tipe 2. Obat ini memiliki waktu paruh sekitar 4-6 jam. Waktu paruh biologis yang rendah (kurang dari 5 jam) mengakibatkan pemberian obat yang sering untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma (Brahmareddy *et al.*, 2016). Hal ini dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada pasien dan juga menyebabkan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Kumar *et al.*, 2013). Glibenklamid merupakan obat golongan sulfonilurea generasi kedua yang aktif secara oral. Pemberian obat secara per oral merupakan salah satu jenis rute pemberian obat yang banyak digunakan. Hal itu dikarenakan pemberian obat secara per oral lebih mudah untuk dilakukan (Taneja *et al.*, 2014). Selain itu, rute pemberian obat secara per oral dianggap paling aman dan nyaman (Ummadi *et al.*, 2013).

Bentuk sediaan konvensional memiliki beberapa kelemahan, diantaranya: (1) obat dengan waktu paruh yang pendek membutuhkan pemberian dosis secara berulang yang dapat menurunkan kepatuhan pasien, (2) konsentrasi obat dalam plasma dapat mengalami fluktuasi (Ummadi *et al.*, 2013). Terjadinya fluktuasi tersebut, dapat meningkatkan efek toksik apabila fluktuasi yang terjadi melebihi rentang terapeutik dan menjadi tidak efektif apabila fluktuasi yang terjadi tidak

mencapai rentang terapeutik (Taneja *et al.*, 2014).

Sustained Release System dirancang untuk mencapai efek terapeutik dengan terus melepaskan obat selama periode waktu tertentu setelah pemberian obat dosis tunggal (Brahmareddy *et al.*, 2016). Tujuan dalam merancang sistem penghantaran obat yang berkelanjutan atau terkontrol adalah untuk mengurangi frekuensi pemberian dosis, meningkatkan efektivitas obat, mengurangi dosis yang dibutuhkan, atau menyeragamkan dosis obat yang diberikan (Taneja *et al.*, 2014). Pengembangan bentuk sediaan ini dipilih sebagai salah satu cara untuk meningkatkan waktu tinggal obat di lambung, meningkatkan bioavailabilitas obat, dan mengurangi frekuensi pemberian sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Dixit *et al.*, 2013). Salah satu sistem yang dapat digunakan yaitu sistem mengapung (*floating system*). Sistem ini dirancang agar sediaan dapat mengapung dalam cairan lambung dan bahan aktif dilepaskan secara perlahan dengan laju yang diinginkan oleh sistem tersebut (Nayak *et al.*, 2010). Salah satu sediaan *multiple unit* dengan *floating system* adalah *hollow microspheres*.

Hollow microspheres merupakan partikel berongga (*microballoons*) berbentuk bola kosong tanpa inti yang memiliki ukuran kurang dari 200 μm . *Hollow microspheres* memiliki densitas yang lebih rendah daripada cairan lambung sehingga dapat mengapung dan tetap berada di dalam lambung dalam waktu yang lama, sehingga obat dalam bentuk *hollow microspheres* dapat bertahan lama di lambung dan frekuensi pemberian dosis obat tersebut akan berkurang. Seiring dengan mengapung, sistem ini juga melepaskan obat secara perlahan sehingga terjadi peningkatan retensi lambung dengan menurunkan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Kumar & Manish, 2013).

Polimer yang digunakan dalam formulasi *hollow microspheres* ini, yaitu Etil Selulosa (EC) dan Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC). Etil selulosa merupakan salah satu polimer yang tidak larut air yang umum digunakan sebagai polimer dalam formulasi sistem mikropartikel dengan pelepasan terkendali karena relatif murah dan toksisitasnya yang rendah (Kokardekar *et al.*, 2014). Etil selulosa merupakan selulosa etil eter dengan polimer rantai panjang dari unit β -anhidro-glukosa yang dihubungkan oleh ikatan asetal. Polimer ini dapat larut

dalam banyak pelarut organik (Rowe *et al.*, 2009). Polimer lainnya adalah Hidroksipropil metilselulosa yang merupakan polimer hidrofilik. Polimer ini mampu mengembang dan membentuk suatu gel di dalam air. Polimer ini banyak digunakan karena memiliki keuntungan diantaranya tidak beracun, relatif murah, dan mudah diperoleh (Rowe *et al.*, 2009). Penggunaan kombinasi polimer ini bertujuan untuk membentuk sistem *hollow microspheres* dengan pelepasan yang terkendali dalam saluran pencernaan selama waktu tertentu sesuai yang dikehendaki.

Campuran pelarut yang digunakan dalam penelitian ini adalah diklorometana dan etanol. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ganesan dan Kanth (2013), penggunaan pelarut diklorometana dan etanol dengan perbandingan 1 : 1 dapat menghasilkan sistem *hollow microspheres* dengan nilai *entrapment efficiency* yang optimum. Campuran pelarut ini bersifat non polar. Sifat non polar yang dihasilkan dari campuran pelarut tersebut sesuai untuk melarutkan glibenklamid yang secara praktis tidak dapat larut dalam air. Diklorometana memiliki sifat yang lebih non polar daripada etanol, sehingga diklorometana akan membutuhkan waktu yang lebih lama untuk berdifusi ke dalam fase air (Lee *et al.*, 2001). Perbedaan jumlah pelarut yang digunakan dapat berpengaruh pada *entrapment efficiency* dan *yield percentage* (Ganesan & Kanth, 2013). *Emulsifier* yang digunakan dalam penelitian ini adalah Polivinil Alkohol (PVA) karena *emulsifier* ini dapat membentuk suatu emulsi tipe o/w (*oil in water*). Selain itu, proses pembuatan emulsi tipe ini cukup sederhana (Faizi *et al.*, 2012). Penggunaan *emulsifier* yang berbeda dapat berpengaruh pada *entrapment efficiency* dan ukuran partikel. Semakin kecil jumlah *emulsifier*, maka ukuran *droplet* yang dihasilkan akan semakin besar dan nilai *entrapment efficiency* meningkat. Konsentrasi polivinil alkohol yang biasa digunakan dalam formulasi sistem *hollow microspheres* adalah 0,5% (Ekta *et al.*, 2015). Contoh *emulsifier* lain yang sering digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* adalah alkilarilester sulfat dan poligliserol ester asam lemak (Delgado, 1991; Kapoor *et al.*, 2010).

Metode pembuatan *hollow microspheres* yang sering digunakan, yaitu metode *emulsion solvent evaporation* dan *emulsion solvent diffusion* (Negi *et al.*, 2014). Metode preparasi *hollow microspheres* yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *emulsion solvent evaporation*. Metode ini dipilih karena kemudahannya dalam fabrikasi tanpa menurunkan aktivitas bahan aktif.

Berdasarkan penjelasan tersebut, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi jumlah pelarut dan *emulsifier* yang digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* glibenklamid yang optimum dengan menggunakan metode desain faktorial.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dari penelitian ini antara lain:

1. Bagaimana pengaruh jumlah etanol dan polivinil alkohol terhadap *entrapment efficiency* dan *buoyancy* pada pemilihan formula optimum *hollow microspheres* glibenklamid?
2. Berapa jumlah etanol dan polivinil alkohol yang menghasilkan sistem *hollow microspheres* glibenklamid dengan *entrapment efficiency* dan *buoyancy* yang optimum?
3. Bagaimana hasil karakterisasi (nilai *yield*, ukuran dan morfologi partikel, serta pembentukan kompleks) formula optimum sistem *hollow microspheres* glibenklamid yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

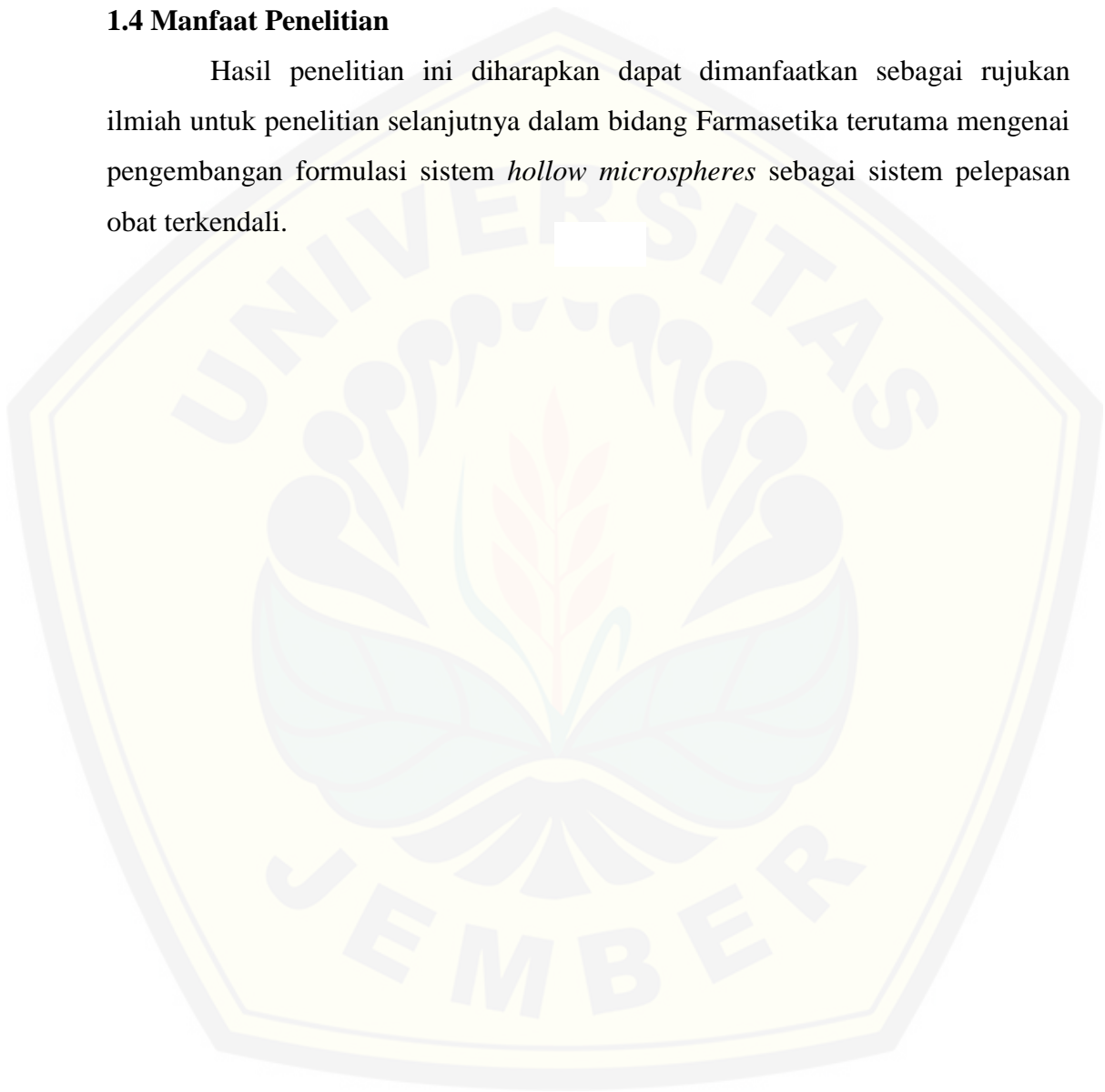
Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh jumlah etanol dan polivinil alkohol terhadap *entrapment efficiency* dan *buoyancy* pada pemilihan formula optimum *hollow microspheres* glibenklamid.
2. Mengetahui jumlah etanol dan polivinil alkohol yang menghasilkan sistem *hollow microspheres* glibenklamid dengan *entrapment efficiency* dan *buoyancy* yang optimum.

3. Mengetahui hasil karakterisasi (nilai *yield*, ukuran dan morfologi partikel, serta pembentukan kompleks) formula optimum sistem *hollow microspheres* glibenklamid yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai rujukan ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam bidang Farmasetika terutama mengenai pengembangan formulasi sistem *hollow microspheres* sebagai sistem pelepasan obat terkendali.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Pelepasan Obat Terkendali

Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS) merupakan sistem penghantaran obat yang di desain untuk memperpanjang waktu tinggal obat di lambung. Bentuk sediaan *gastroretentive* dapat tetap berada di lambung dalam jangka waktu yang lama, sehingga secara signifikan dapat memperpanjang waktu retensi obat di lambung. (Nayak *et al.*, 2010). Waktu retensi lambung yang lama dapat meningkatkan bioavailabilitas dan meningkatkan kelarutan obat yang kurang larut dalam pH tinggi. Beberapa pendekatan telah dikembangkan untuk meningkatkan waktu retensi lambung dari bentuk sediaan oral, seperti sistem dengan densitas tinggi, sistem *swelling* dan *expanding*, sistem terapung, sistem mukoadesif, serta sistem bioadesif (Taneja *et al.*, 2014).

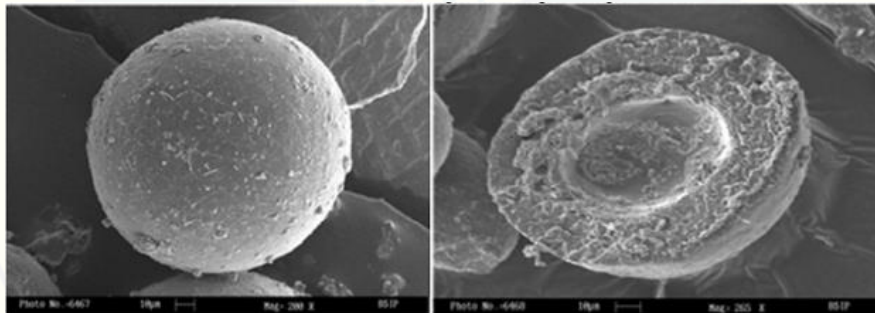
Sistem pelepasan obat terkendali merupakan salah satu modifikasi pada sistem penghantaran dan pelepasan obat. Sistem pelepasan ini dirancang untuk mencapai efek terapeutik dengan terus melepaskan obat selama periode waktu tertentu setelah pemberian obat dosis tunggal (Brahmareddy *et al.*, 2016). Sistem pelepasan obat terkendali merupakan sistem pelepasan obat yang didesain dapat mempertahankan sediaan obat dalam jangka waktu yang lama dalam saluran pencernaan. Sistem pelepasan obat ini membantu proses penyerapan obat dalam durasi waktu tertentu. Sistem ini dapat digunakan pada pelepasan bahan obat dalam dosis pemeliharaan yang akan menjaga kadar obat tetap konstan sampai obat tersebut diekskresikan (Taneja *et al.*, 2014).

Sistem pelepasan obat terkendali dapat memperbaiki kekurangan bentuk sediaan konvensional peroral yang dapat melepaskan bahan aktif obat secara cepat. Pelepasan bahan aktif yang cepat tersebut dapat mengakibatkan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma sehingga dapat menyebabkan *under dose* atau *over dose* (Taneja *et al.*, 2014). Tujuan lain dalam merancang sistem pelepasan obat terkendali adalah untuk mengurangi frekuensi pemberian dosis yang terlalu sering akibat waktu paruh yang pendek, meningkatkan kepatuhan pasien, meningkatkan efektivitas obat, mengurangi dosis yang dibutuhkan, atau menyeragamkan dosis

obat yang diberikan (Taneja *et al.*, 2014).

2.2 Hollow Microspheres

Hollow microspheres merupakan bagian dari *Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS) berdasarkan pendekatan *effervescent*. *Hollow microspheres* adalah sediaan dengan sistem *multiple unit*, berupa partikel berbentuk bola kosong tanpa inti. *Hollow microspheres* memiliki karakteristik yaitu berupa serbuk yang mudah mengalir yang terdiri dari protein atau polimer sintesis dan idealnya memiliki ukuran kurang dari 200 μm . *Hollow microspheres* merupakan *multiple unit floating system*, memiliki densitas yang lebih rendah dibandingkan dengan cairan lambung, sehingga *hollow microspheres* ini dapat mengapung di dalam lambung dalam jangka waktu yang lebih lama, tanpa mempengaruhi tingkat pengosongan lambung. Sistem *hollow microspheres* akan mengapung pada cairan lambung dan bahan obat yang terkandung di dalamnya akan dilepaskan secara perlahan dari sistem (Ganesan & Kanth, 2013). Penampakan *hollow microspheres* secara umum dapat dilihat pada Gambar 2.1.



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

2.2.1 Manfaat *Hollow Microspheres*

Bentuk sediaan *multiple unit* lebih menguntungkan daripada bentuk sediaan *single unit*. Kelemahan bentuk sediaan *single unit* antara lain: (1) dapat mengakibatkan perbedaan bioavailabilitas yang tinggi; (2) dapat menyebabkan terjadinya iritasi lokal karena adanya sejumlah obat yang hanya berada pada satu tempat di saluran pencernaan; (3) pelepasan obat di dalam saluran cerna

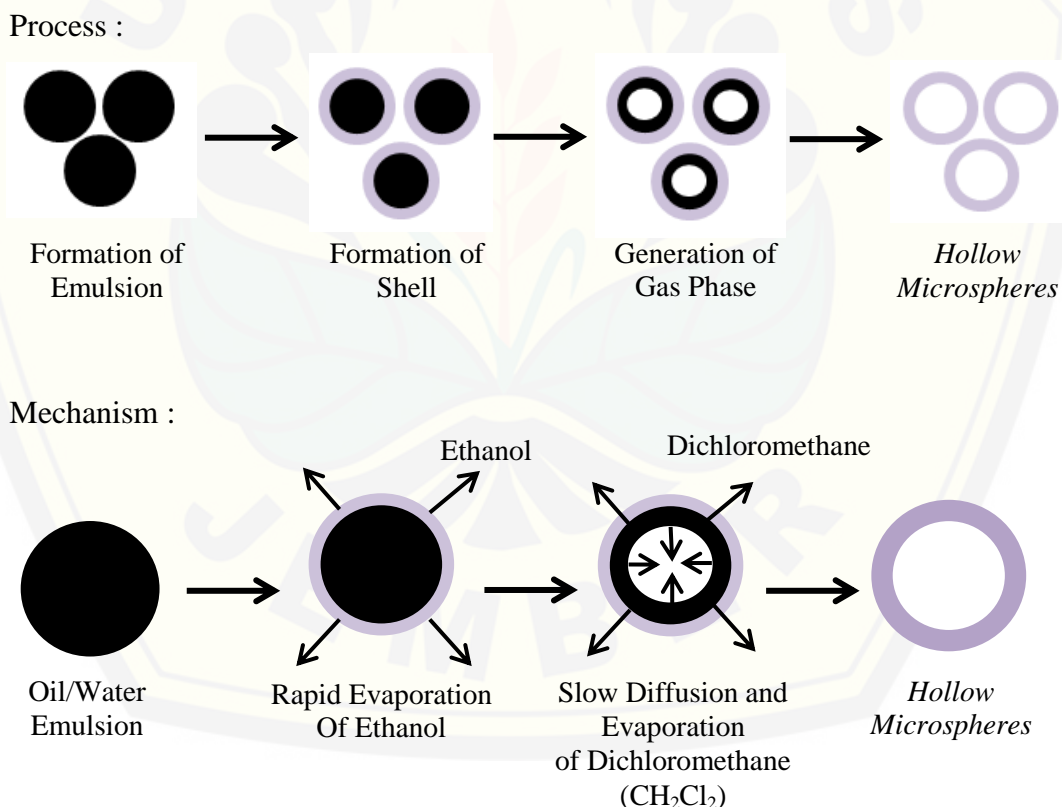
bervariasi, sehingga bentuk sediaan *single unit* tidak cocok apabila digunakan untuk formulasi dengan pelepasan obat terkendali (Goyal *et al.*, 2011; Narang, 2011).

Sistem penghantaran sediaan *multiple unit* seperti *hollow microspheres* dapat tersebar secara merata di saluran pencernaan dengan ukuran partikel yang kecil. Hal ini dapat meningkatkan penyerapan obat, sehingga dapat meningkatkan ketersediaan obat dalam tubuh dan dapat mengurangi efek samping seperti iritasi obat akibat adanya distribusi obat yang tidak merata di dalam saluran pencernaan (Goyal *et al.*, 2011). Keuntungan lain dari penggunaan *hollow microspheres* antara lain: (1) meningkatkan bioavailabilitas obat dan mengurangi terjadinya *adverse effect* serta *first pass metabolism*, karena fluktuasi konsentrasi obat di dalam plasma dapat dicegah, dan konsentrasi obat dalam plasma dapat dipertahankan melalui pelepasan obat yang terjadi secara perlahan dan kontinu; (2) pelepasan obat dapat dikontrol sehingga dapat memperpanjang waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan; (3) mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien; (4) meningkatkan efek terapi pada obat yang memiliki waktu paruh yang pendek; dan (5) menghindari terjadinya iritasi pada saluran pencernaan (Kumar & Manish, 2013).

2.2.2 Preparasi *Hollow Microspheres*

Metode yang digunakan untuk preparasi *hollow microspheres* bervariasi tergantung pada ukuran partikel, rute pemberian, durasi pelepasan obat, dan sebagainya. Beberapa metode tersebut antara lain metode *emulsion solvent evaporation*, *emulsion cross linking*, *co-acervation*, *spray drying*, *emulsion-solvent diffusion*, *multiple emulsion*, dan *ionic gelation* (Hire & Derle, 2014). Metode yang paling sering digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* adalah metode *emulsion solvent evaporation*. Metode ini dipilih karena memiliki kelebihan seperti teknik preparasi yang mudah; alat yang digunakan sederhana yaitu berupa alat-alat skala laboratorium, seperti *beakerglass* dan *stirrer*; serta tidak membutuhkan biaya yang besar (Naik *et al.*, 2012).

Metode *emulsion solvent evaporation* melibatkan proses emulsifikasi polimer dan obat yang terlarut dalam campuran pelarut yang diemulsifikasikan ke dalam sejumlah fase air dengan bantuan *emulsifier*. Konsentrasi *emulsifier* yang digunakan dapat mempengaruhi bentuk dan ukuran partikel *hollow microspheres*. Campuran obat, polimer, dan pelarut diteteskan pada fase air dengan bantuan pengadukan dan pemanasan. Penguapan pelarut dilakukan dengan menggunakan laju pengadukan dan suhu yang tepat. Penghilangan pelarut dapat menyebabkan terjadinya pengendapan antarmuka *oil/water* dari *droplet*, sehingga membentuk rongga dan sistem dapat mengapung. Mikropartikel dapat diperoleh melalui penyaringan, lipofilisasi, atau sentrifugasi (Faizi *et al.*, 2012). Proses dan mekanisme pembentukan *hollow microspheres* dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Proses dan Mekanisme Pembentukan *Hollow Microspheres*
(Kumar & Manish, 2013)

Pada metode *emulsion solvent evaporation* terdapat dua macam metode emulsifikasi, yaitu *single emulsion solvent evaporation* dan *multiple emulsion*

solvent evaporation. *Single emulsion solvent evaporation* merupakan metode emulsifikasi yang dibagi menjadi emulsifikasi minyak dalam air (*oil in water*) dan emulsifikasi minyak dalam minyak (*oil in oil*), sedangkan *multiple emulsion solvent evaporation* adalah metode emulsifikasi air dalam minyak dalam air (*water in oil in water*) (Wise, 2010; Naik *et al.*, 2012).

Pada umumnya metode emulsifikasi *single emulsion oil in water* menggunakan air sebagai pelarut. Metode ini digunakan untuk bahan obat dan polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam pelarut organik yang tidak larut dalam air. Pada metode ini, polimer dilarutkan terlebih dahulu ke dalam pelarut organik, kemudian bahan obat dilarutkan ke dalam campuran pelarut dan polimer. Hasil yang diperoleh dari fase minyak diemulsifikasikan pada larutan *aqueous* yang mengandung surfaktan atau *emulsifier* (Wise, 2010; Naik *et al.*, 2012).

2.2.3 Karakterisasi *Hollow Microspheres*

a. *Entrapment Efficiency*

Entrapment Efficiency adalah suatu karakterisasi sistem *hollow microspheres* yang menggambarkan kandungan atau jumlah obat yang terjebak di dalam sistem *hollow microspheres*. *Entrapment Efficiency* digambarkan sebagai rasio perbandingan antara kandungan obat sebenarnya (hasil analisis) dengan kandungan obat secara teoritis (Hire & Derle, 2014). Metode yang dapat digunakan adalah metode spektrofotometri dengan menggunakan persamaan berikut (Garud & Garud, 2012):

$$\text{Entrapment Efficiency (\%)} = \frac{\text{Konsentrasi obat hasil analisis}}{\text{Konsentrasi obat teoritis}} \times 100\% \dots (1)$$

b. *Buoyancy*

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

$$\text{Bouyancy (\%)} = \frac{\text{Berat hollow microspheres yang mengapung}}{\text{Total berat hollow microspheres}} \times 100\% \dots (2)$$

c. Yield

Yield adalah suatu karakterisasi *hollow microspheres* yang menggambarkan seberapa efisien metode preparasi yang digunakan untuk menghasilkan sistem *hollow microspheres*. Nilai *yield* dapat ditentukan melalui perbandingan berat *hollow microspheres* yang sebenarnya (hasil analisis) dengan berat *hollow microspheres* teoritis (Garud & Garud, 2012), seperti persamaan berikut:

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

d. Analisis Scanning Electron Microscope (SEM)

Analisis SEM digunakan untuk menentukan bentuk, ukuran, dan morfologi partikel. Ukuran partikel dari suatu *hollow microspheres* mempengaruhi laju pelepasan bahan aktif. Penurunan ukuran partikel dapat berpengaruh terhadap peningkatan rasio antara luas permukaan dengan volume partikel *hollow microspheres*. Peningkatan ini umumnya diikuti dengan peningkatan difusi obat dari sistem (*hollow microspheres*) ke lingkungan dan peningkatan *fluks* bahan aktif. Ukuran partikel yang lebih kecil akan lebih cepat membentuk partikel yang lebih keras karena memiliki jarak yang lebih pendek untuk pelarut keluar dari *droplet* partikel, sehingga distribusinya lebih seragam. Ukuran *hollow microspheres* berpengaruh langsung terhadap peningkatan degradasi atau laju erosi dan distribusi obat yang tidak seragam (Varde & Pack, 2004).

e. Pembentukan Kompleks

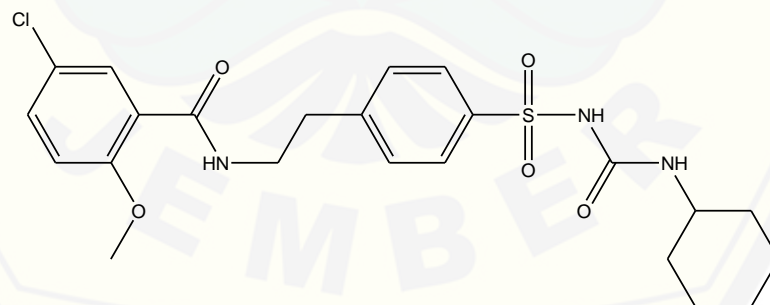
Fourier Transform Infrared (FTIR) merupakan metode spektroskopi infrared (IR) yang digunakan untuk mengidentifikasi adanya gugus kompleks dalam suatu senyawa, tetapi metode ini tidak dapat digunakan untuk menentukan unsur-unsur penyusun senyawa tersebut (Kencana, 2009). Pembentukan kompleks

dapat dilihat dari adanya 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 dilewatkan pada sampel. Radiasi akan diteruskan, apabila frekuensi dari vibrasi sama dengan frekuensi radiasi IR yang langsung menuju molekul, maka molekul sampel akan menyerap radiasi tersebut, sehingga akan dihasilkan spektrum yang menggambarkan absorpsi dan transmisi molekular membentuk sidik jari molekular suatu sampel (Kencana, 2009).

2.3 Glibenklamid

Glibenklamid atau *glyburide* merupakan salah satu obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang digunakan untuk terapi penyakit DM tipe 2. Mekanisme kerja dari glibenklamid adalah dengan menghambat ATP yang sensitif terhadap kanal kalsium yang terdapat di dalam sel beta pankreas. Adanya penghambatan ini mengakibatkan terjadinya depolarisasi membran sel, sehingga akan membuka *voltage dependent* dalam kanal kalsium. Terbukanya kanal kalsium akan mengakibatkan peningkatan kadar kalsium intraseluler di dalam sel beta pankreas, sehingga akan merangsang pelepasan insulin (Dhillon *et al.*, 2015). Struktur glibenklamid dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Struktur Kimia Glibenklamid

Nama IUPAC dari glibenklamid adalah 1-[[4-[2-(5-kloro-2-metoksi-benzamido)etil]benzenasulfonil]-3-sikloheksilurea. Glibenklamid memiliki rumus molekul $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ dan berat molekul (BM) yaitu 494,0. Glibenklamid merupakan serbuk hablur putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak

berbau. Glibenklamid memiliki titik lebur sekitar 172°-174°. Kelarutan dari glibenklamid yaitu praktis tidak larut dalam air dan dalam eter, sukar larut dalam etanol dan metanol, serta larut sebagian dalam kloroform (Depkes RI, 1995).

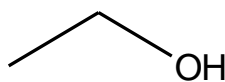
Glibenklamid bersifat asam lemah dengan pKa sekitar 5,3. Sifat asam lemah tersebut mengakibatkan glibenklamid lebih banyak diabsorpsi di lambung daripada di usus. Usus memiliki kondisi basa, sehingga obat yang bersifat asam lemah akan terionisasi dan sukar untuk diabsorpsi, sedangkan di dalam lambung yang memiliki kondisi asam, obat yang bersifat asam lemah akan lebih mudah diabsorpsi (Gitawati, 2008).

Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), glibenklamid termasuk dalam obat golongan BCS kelas II yang berarti memiliki permeabilitas tinggi dengan kelarutan yang rendah (Bachhav *et al.*, 2009). Kelarutan dari glibenklamid dipengaruhi oleh pH. Kelarutan glibenklamid sangat kecil dalam kondisi pH asam dan netral pada suhu 37°C, yaitu <0,004 mg/ml, sedangkan dalam kondisi pH basa kelarutannya mengalami sedikit peningkatan yaitu 0,02 mg/mL (Dhillon *et al.*, 2015).

2.4 Pelarut (*Solvent*)

2.4.1 Etanol

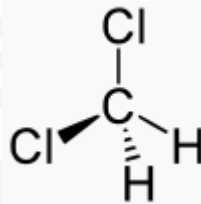
Etanol merupakan pelarut organik dengan nama lain etil alkohol. Etanol memiliki rumus molekul C₂H₆O dan berat molekul (BM) yaitu 46,07. Pemerian etanol yaitu berupa cairan yang mudah menguap, jernih, dan tidak berwarna. Etanol memiliki bau yang khas dan dapat menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Etanol merupakan bahan yang mudah menguap walaupun pada suhu rendah dan dapat mendidih pada suhu 78°C, selain itu etanol juga bersifat mudah terbakar (Depkes RI, 1995).



Gambar 2.4 Struktur Kimia Etanol

2.4.2 Diklorometana

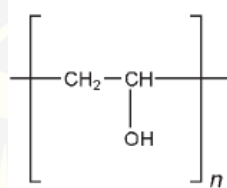
Diklorometana merupakan pelarut organik dengan rumus molekul CH_2Cl_2 dan berat molekul (BM) yaitu 84,93. Diklorometana memiliki pemerian berupa cairan tidak berwarna dan berbau seperti kloroform. Selain itu, diklorometana memiliki kelarutan dalam air pada suhu 30°C sebesar 15,8 g/L, larut dalam etil asetat, alkohol, heksana, benzena, dan dietil eter (USP 29 NF 24, 2006).



Gambar 2.5 Struktur Kimia Diklorometana

2.5 Emulsifier

Jenis dan konsentrasi *emulsifier* memiliki peranan penting dalam pembentukan *hollow microspheres*. Penambahan *emulsifier* dapat membantu terbentuknya *hollow microspheres*. Pada penelitian ini digunakan *emulsifier* non ionik yaitu polivinil alkohol (PVA) (Ekta *et al.*, 2015). *Emulsifier* ini sering digunakan dalam membuat sediaan *sustained release* dan biasanya juga digunakan dalam pembuatan sistem *microspheres* (Rowe *et al.*, 2009).



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

Polivinil alkohol memiliki rumus molekul $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$ dengan berat molekul sebesar 20.000-200.000. Polivinil alcohol merupakan polimer sintesis non toksik yang larut air, memiliki pemerian yaitu berupa serbuk granul berwarna putih sampai kecoklatan dan tidak berbau. Jenis *emulsifier* ini memiliki pH sekitar 5,0-8,0 dengan kelarutan dalam air, agak larut dalam etanol 95%, dan tidak larut

dalam pelarut organik. Polivinil alkohol sering digunakan dalam bidang farmasi antara lain sebagai agen penstabil emulsi, sediaan transdermal, dan zat tambahan dalam preparasi *microspheres*. Konsentrasi polivinil alkohol sebagai *emulsifier* adalah 0,5% (Rowe *et al.*, 2009).

2.6 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan desain yang menggunakan dua atau lebih variabel bebas secara bersamaan dalam satu percobaan. Metode ini digunakan untuk mengetahui efek dari beberapa faktor beserta interaksinya (Bolton & Bon, 2004). Desain faktorial terdiri atas dua jenis, yaitu *simple factorial design* dan *complex factorial design*. *Simple factorial design* disebut juga dengan desain faktorial yang menggunakan dua faktor, sedangkan *complex factorial design* dikenal sebagai desain faktorial multi faktor (Kothari, 2004).

Beberapa istilah yang terdapat dalam desain faktorial diantaranya adalah faktor, *level*, efek, dan interaksi. Faktor merupakan variabel yang ditentukan, yang dapat memberikan pengaruh terhadap efek. *Level* adalah suatu besaran dari faktor, dimana terdapat *level* tinggi dan *level* rendah. Efek merupakan respon yang dapat berubah dengan adanya perbedaan *level* dari faktor. Interaksi merupakan suatu respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton & Bon, 2004).

Persamaan umum dari desain faktorial yang menggunakan dua faktor adalah sebagai berikut:

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

Y = efek respon yang diamati

X_A = *level* A

X_B = *level* B

b_0, b_1, b_2, b_{12} = koefisien (dapat dihitung dalam percobaan)

Desain faktorial memiliki keuntungan antara lain: (1) dapat menentukan efek utama dari dua faktor hanya dengan satu penelitian tunggal, (2) menghemat biaya dibandingkan melakukan penelitian tunggal untuk mendapat tingkat

ketelitian yang sama, (3) memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama apabila tidak terjadi interaksi dan dapat menentukan interaksi dari beberapa faktor yang digunakan yang umumnya tidak bisa diperoleh pada satu penelitian tunggal, dan (4) hasil kesimpulan dari penelitian dapat digunakan dalam berbagai kondisi (Bolton & Bon, 2004; Kothari, 2004).



BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: (1) Perancangan optimasi formula dengan jumlah etanol dan Polivinil Alkohol (PVA) sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *hollow microspheres* glibenklamid sesuai dengan rancangan formula; (3) Penetapan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* dari masing-masing formula; (4) Penentuan formula optimum menggunakan *Design Expert 10.0.0 versi Trial*; (5) Karakterisasi formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

Scanning Electron Microscopy/SEM (TM 3000 Hitachi), Spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S, Thermo Scientific*), FTIR (*Alpha Bruker*), *Four-blades propeller (IKA Labortechnik)*, *Magnetic stirrer, Hot plate*, Neraca analitik (*Adventurer TM Ohaus*), Oven (*Memmert*), pH meter, Corong *Buchner*, *Stopwatch*, Alat-alat gelas, Mortir dan stamper, *Software Design Expert 10.0.0 versi Trial.*, Desikator.

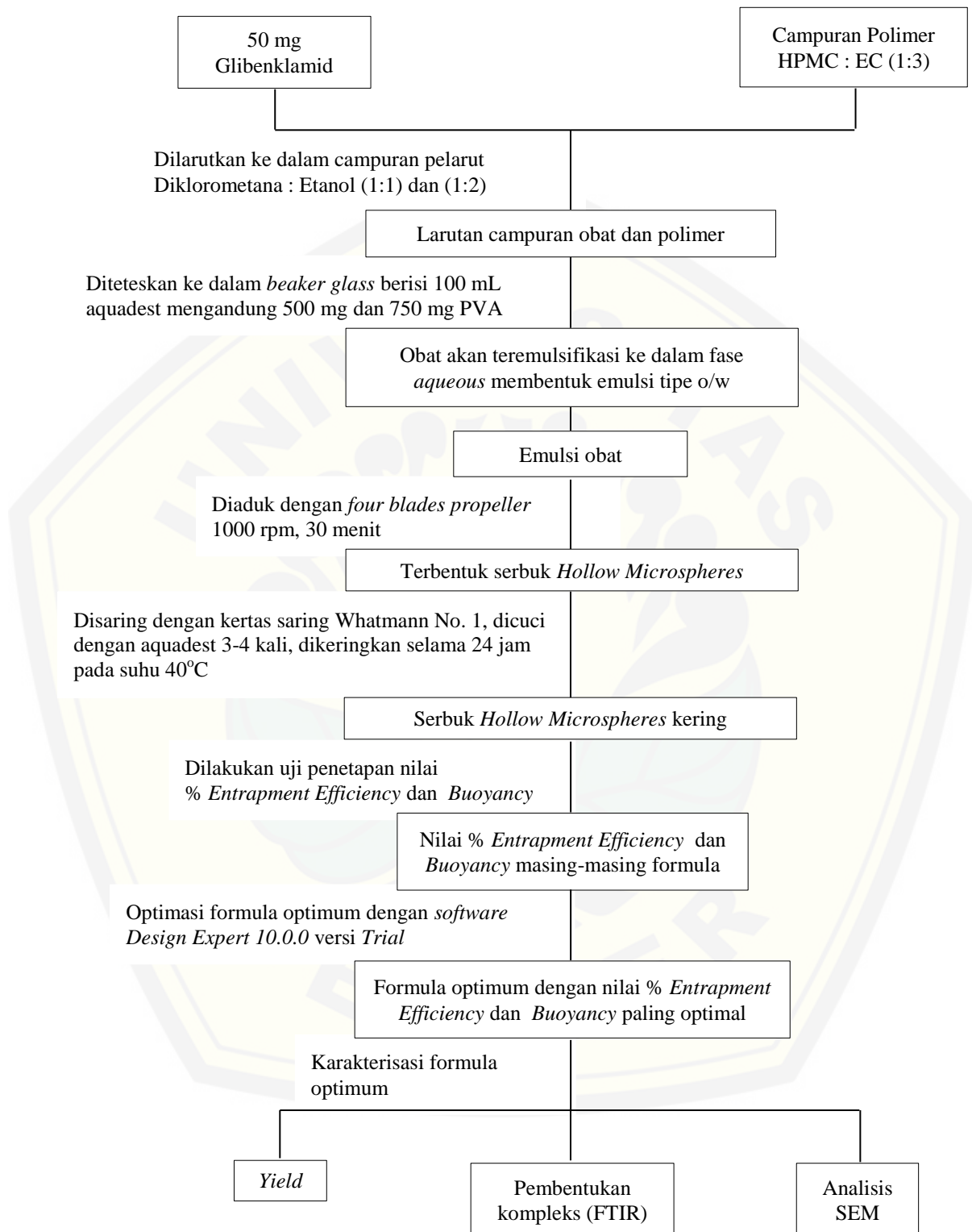
3.2.2 Bahan

Glibenklamid (*CoA. Phapros Indonesia*), HPMC K4M (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), Etil selulosa N50 (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), Etanol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Polivinil alkohol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Diklorometana (*PT. Bratachem, Indonesia*), Aquadestilata (*PT. Bratachem, Indonesia*), Larutan dapar fosfat pH 7,4, *Tween 80*, Kertas saring, Kertas saring *Whatmann* nomor 1.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Oktober 2017 – Maret 2018. Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1





Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Perancangan Optimasi Formula

Pada penelitian ini dibuat empat macam formula *hollow microspheres* glibenklamid. Dalam rancangan formula tersebut yang membedakan formula satu dengan yang lainnya adalah perbandingan jumlah etanol dan Polivinil Alkohol (PVA) yang digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* glibenklamid.

Pada penelitian ini digunakan metode desain faktorial dua *level* dua faktor dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut :

- a. Variabel bebas : Jumlah pelarut etanol dan Polivinil Alkohol (PVA).
- b. Variabel terkontrol : Perbandingan polimer Etil Selulosa (EC) dan Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC), pelarut diklorometana, suhu, kecepatan dan lama pengadukan.
- c. Variabel terikat : % *Entrapment Efficiency* dan *Buoyancy*.

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Hal ini bertujuan untuk mengetahui jumlah etanol dan Polivinil Alkohol (PVA) yang optimum untuk memperoleh karakteristik formula *hollow microspheres* glibenklamid yang terbaik. Berikut Tabel 3.1 untuk dua faktor dan dua *level* :

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua *level*

| Formula | Faktor A (Jumlah Etanol) | Faktor B (Jumlah PVA) | Interaksi A dan B |
|---------|-----------------------------|--------------------------|----------------------|
| (1) | -1 | -1 | +1 |
| A | +1 | -1 | -1 |
| B | -1 | +1 | -1 |
| AB | +1 | +1 | +1 |

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

Tabel 3.2 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

| Faktor | <i>Level</i> Rendah (-1) | <i>Level</i> Tinggi (+1) |
|---------------|--------------------------|--------------------------|
| Jumlah Etanol | 5 ml | 10 ml |
| Jumlah PVA | 500 mg | 750 mg |

Adapun susunan formula *hollow microspheres* glibenklamid yang akan diteliti dapat dilihat pada Tabel 3.3 berikut :

Tabel 3.3 Formula *hollow microspheres* glibenklamid

| Bahan | Jumlah | Fungsi Bahan |
|----------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Glibenklamid | 50 mg | Bahan Aktif |
| HPMC | 100 mg | Polimer |
| Etil Selulosa | 300 mg | Polimer |
| Diklorometana | 5 ml | Pelarut |
| Etanol | 5 ml/10 ml | Pelarut |
| PVA | 500 mg / 750 mg | Emulsifier |
| <i>Aquadestilata</i> | 100 ml | Fase <i>aqueous</i> dan Agen Pencuci |

3.4.2 Preparasi *Hollow Microspheres* Glibenklamid

Preparasi *hollow microspheres* glibenklamid menggunakan metode *solvent evaporation*. Sebanyak 100 mg polimer HPMC dicampur dengan 300 mg polimer etil selulosa. Campuran tersebut dilarutkan ke dalam campuran variasi pelarut yang berisi diklorometana 5 mL dan etanol 5 mL dan yang lainnya berisi diklorometana 5 mL dan etanol 10 mL untuk membentuk suatu larutan polimer. Glibenklamid sebagai bahan aktif ditimbang sebanyak 50 mg, kemudian dimasukkan dan didispersikan ke dalam larutan polimer. Larutan campuran obat

dan polimer yang terbentuk ditetaskan secara perlahan ke dalam fase *aqueous* dengan variasi Polivinil Alkohol (PVA) 500 mg dan 750 mg dan akan terbentuk suatu tetesan (*droplet*) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *four blades propeller* dengan kecepatan 1000 rpm selama 30 menit. Serbuk *hollow microspheres* yang terbentuk disaring menggunakan kertas *Whatmann* nomor 1. Hasil saringan yang diperoleh dicuci menggunakan *aquadest* tiga sampai empat kali, kemudian serbuk *hollow microspheres* dikeringkan pada suhu 40°C selama 24 jam. Preparasi *hollow microspheres* glibenklamid secara ringkas dapat dilihat pada Tabel 3.4.

Tabel 3.4 Preparasi *hollow microspheres* glibenklamid

| Formula | Glibenklamid (mg) | Polimer (HPMC:EC) (mg) | Emulsifier PVA (mg) | Diklorometana (ml) | Etanol (ml) |
|---------|-------------------|------------------------|---------------------|--------------------|-------------|
| (1) | 50 | 100 : 300 | 500 | 5 | 5 |
| A | 50 | 100 : 300 | 500 | 5 | 10 |
| B | 50 | 100 : 300 | 750 | 5 | 5 |
| AB | 50 | 100 : 300 | 750 | 5 | 10 |

3.4.3 Penetapan *Entrapment Efficiency*

Penetapan *Entrapment Efficiency* dapat dilakukan sebagai berikut :

a. Pembuatan Kurva Baku Glibenklamid

1) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan baku induk dibuat dari ± 10 mg glibenklamid dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan sedikit larutan etanol dan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ sampai tanda batas, sehingga diperoleh konsentrasi 100 ppm. Serapan larutan diamati dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 200-400 nm, sehingga dapat ditentukan panjang gelombang maksimum glibenklamid.

2) Preparasi Kurva Baku

Pembuatan kurva baku glibenklamid diawali dengan pembuatan 2 larutan induk. Larutan induk 1 dibuat dengan melarutkan 10 mg glibenklamid dalam etanol sebanyak 10 mL dan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ hingga mencapai

volume 100 mL dan akan diperoleh larutan baku induk 100 ppm. Larutan induk 2 dibuat dengan melarutkan 20 mg glibenklamid dalam etanol sebanyak 20 mL dan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ hingga mencapai volume 100 mL dan akan diperoleh larutan baku induk 200 ppm. Dari larutan baku induk tersebut, dilakukan pengenceran dengan memipet sejumlah tertentu larutan kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak volume tertentu, sehingga diperoleh konsentrasi 70; 100; 140; 160; dan 180 ppm (Patil *et al.*, 2013).

b. Pengukuran *Entrapment Efficiency*

Entrapment efficiency ditentukan dengan mendispersikan sejumlah tertentu *hollow microspheres* yang setara dengan 20 mg glibenklamid ke dalam 10 mL etanol, diikuti dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* selama sekitar 30 menit untuk melarutkan polimer dan untuk mengekstrak obat tersebut. Setelah itu, dilakukan penyaringan, kemudian dilakukan pengenceran dengan mengambil sebanyak 0,5 mL filtrat dan ditambahkan etanol hingga 10 mL. Konsentrasi obat dalam fase etanol yang dihasilkan kemudian dianalisis pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Taneja *et al.*, 2014). Selanjutnya akan diperoleh nilai absorbansi dan dapat digunakan untuk menentukan konsentrasi obat.

3.4.4 Penetapan *Buoyancy*

Sebanyak 50 mg *hollow microspheres* ditimbang dan dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang berisi 300 mL HCl 0,1 N (pH 1,2) dan mengandung *Tween 80* (0,01 %b/v) pada suhu 37°C (Taneja *et al.*, 2014). Campuran kemudian diaduk dengan kecepatan pengadukan 100 rpm selama ± 12 jam. Setelah itu, berat *hollow microspheres* glibenklamid yang mengapung ditimbang (Basavaraj *et al.*, 2008).

3.4.5 Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data yang diperoleh menggunakan metode desain faktorial. Dari data hasil penelitian nilai

entrapment efficiency dan *buoyancy hollow microspheres* glibenklamid, diperoleh harga untuk masing-masing respon, sehingga diperoleh persamaan umum hubungan antara faktor dan respon.

Berdasarkan rumus $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$, dapat dihitung harga koefisien b_0 , b_a , b_b , dan b_{ab} . Dari hasil perhitungan menggunakan rumus di atas, dapat dibuat *countour plot* dengan menggunakan *software Design Expert 10.0.0* versi *Trial*.

Pembuatan *countour plot* meliputi nilai persen *entrapment efficiency* dan *buoyancy*, sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek interaksi faktor terhadap respon. Dari *countour plot* tersebut dapat diketahui komposisi optimum kombinasi pelarut diklorometana dan etanol serta konsentrasi Polivinil Alkohol (PVA) terhadap nilai persen *entrapment efficiency* dan *buoyancy hollow microspheres* glibenklamid (Tripathi *et al.*, 2011).

3.4.6 Karakterisasi Formula Optimum

a. Penentuan *Yield*

Penentuan *yield* dilakukan dengan membandingkan berat *hollow microspheres* sebenarnya dengan berat *hollow microspheres* teoritis. Berat *hollow microspheres* teoritis diperoleh dari penjumlahan berat bahan aktif dan berat polimer yang digunakan (Garud & Garud, 2012).

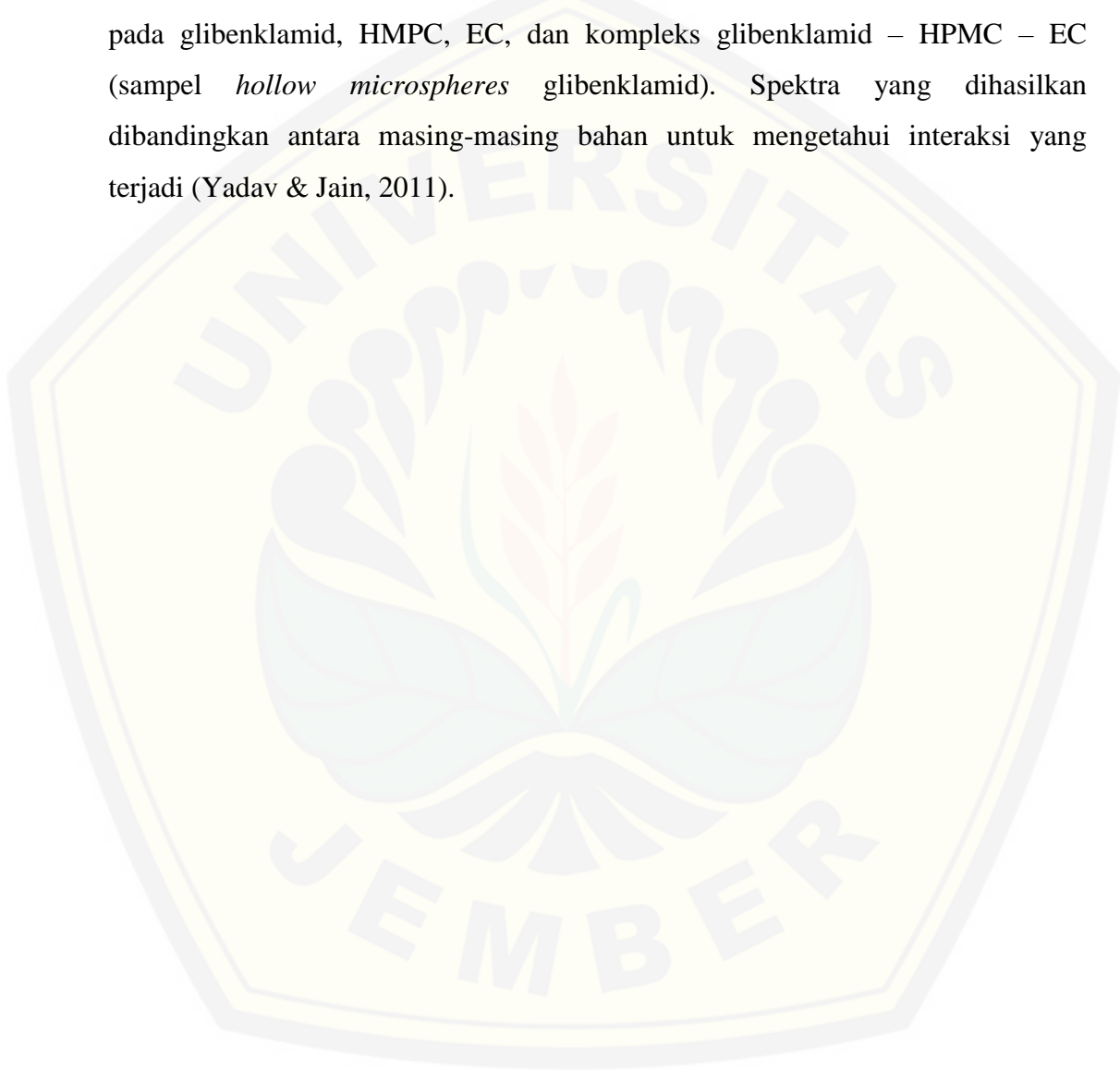
Pada perhitungan *yield*, *hollow microspheres* yang diperoleh dikeringkan dahulu menggunakan oven dengan suhu 40°C hingga diperoleh berat konstan *hollow microspheres* yang sebenarnya (Basavaraj *et al.*, 2008).

b. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Penentuan ukuran partikel *hollow microspheres* glibenklamid dilakukan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dengan perbesaran 800 kali. Sebanyak 50 partikel *hollow microspheres* glibenklamid diletakkan pada *specimen tube*, kemudian ditempatkan pada *Scanning Electron Microscope Chamber*. Kondisi *chamber* yang digunakan disesuaikan yaitu dengan tekanan 0,1 mmHg dan dengan tegangan 20 kV (Sabitha *et al.*, 2010).

c. Identifikasi Pembentukan Kompleks

Untuk melihat pembentukan kompleks antara glibenklamid dengan HPMC dan Etil selulosa, maka dilakukan *scanning* menggunakan Spektroskopi FTIR dengan resolusi 2 cm^{-1} dan rentang *scanning* $400 - 4000\text{ cm}^{-1}$. *Scanning* dilakukan pada glibenklamid, HMPC, EC, dan kompleks glibenklamid – HPMC – EC (sampel *hollow microspheres* glibenklamid). Spektra yang dihasilkan dibandingkan antara masing-masing bahan untuk mengetahui interaksi yang terjadi (Yadav & Jain, 2011).



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Jumlah etanol dan polivinil alkohol dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*, tetapi jumlah polivinil alkohol lebih dominan menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan jumlah etanol lebih dominan menurunkan *buoyancy*. Interaksi diantara kedua faktor tersebut dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan dapat menurunkan nilai *buoyancy*.
2. Kombinasi optimum antara jumlah etanol dan polivinil alkohol dalam preparasi *hollow microspheres* glibenklamid untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* tertinggi adalah 5 mL dan 500 mg.
3. *Hollow microspheres* glibenklamid yang dihasilkan memiliki nilai *yield* sebesar 81,422% dan ukuran partikel sebesar $166,26 \pm 1,110 \mu\text{m}$. Karakteristik kompleks pada formula optimum *hollow microspheres* glibenklamid yang diperoleh menunjukkan bahwa tidak terjadi interaksi antara bahan obat dengan polimer.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk menjamin mutu sediaan *hollow microspheres* glibenklamid.
2. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan obat dan melihat keberhasilan sistem *hollow microspheres* yang dihasilkan sebagai sistem penghantaran obat terkendali.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. 2016. Standards of Medical Care in Diabetes. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education* Volume 39.
- Avanco, G. B. & M. L. Bruschi. 2008. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microparticles Containing Propolis. *Rev.Ciênc.Farm.Básica*. Vol. 29 (2): 129 – 135.
- Bachhav, Y. G. dan V. B. Patravale. 2009. SMEDDS of Glyburide: Formulation, In Vitro Evaluation, and Stability Studies. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. Vol. 10(2).
- Bhardwaj, P., H. Chaurasia, D. Chaurasia, S. K. Prajapati, dan S. Singh. 2010. Formulation and In-Vitro Evaluation of Floating Microballoons of Indomethacin. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*. Vol. 67 No. 3 pp. 291-298.
- Basavaraj B. V., Deveswaran R., Barath S., S. Abraham, S. Furtado, dan Madavan V. 2008. Hollow Microspheres of Diclofenac Sodium – A Gastroretentive Controlled Delivery System. *J. Pharm. Sci*. Vol.21. No.4, pp.451-454.
- Bolton, S. dan Bon, C. 2004. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Application Fourth Edition*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Brahmareddy D. R., P. R. Kumar, dan G. V. Kumar. 2016. Formulation and Evaluation of Microspheres of Glibenclamide in Pharmaceutical Dosage Forms. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Letters*. Vol. 6 (2).
- Delgado, J. 1991. Hollow Acrylate Polymer Microspheres. *US Patent*.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Depkes RI.
- Dhillon, B., N. K. Goyal, dan P. K. Sharma. 2014. Formulation and Evaluation of Glibenclamide Solid Dispersion Using Different Methods. *Global Journal of Pharmacology*. Vol. 8 (4): 551-556.
- Dhillon N., K. Midha, M. Nagpal, dan R. Pahwa. 2015. Formulation, Optimization and Characterization of Solid Dispersion of Glibenclamide. *Pharm Methods*. Vol. 6(2): 72-81.
- Ding, C., M. Zhang, dan G. Li. 2015. Preparation and Characterization of Collagen/Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) Blend Film. *Carbohydrate Polymers*. Vol. 119, pp. 194–201.

- Dixit, N., S. D. Maurya, dan B. P. S. Sagar. 2013. Sustained Release Drug Delivery System. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*. Vol. 1(3).
- Ekta G., J. Rahul, dan J. Aviral. 2015. Preparation and Characterization of Gastroretentive Floating Microballoons of Acrycoat S-100 Bearing Carvedilol. *Asian Journal of Pharmaceutics*.
- Elkarib, S. Y. 2006. Development, Optimization, and Evaluation of Glibenclamide Gastroretentive Tablet Formulation.
- Es-haghi, H., S. M. Mirabedini, M. Imani, dan R. R. Farnood. 2014. Preparation and Characterization of Pre-Silane Modified Ethylcellulose-Based Microcapsules Containing Linseed Oil. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. Vol. 447, pp. 71–80.
- Faizi, S.M., P. N. Rathi, S. V. Tajane, R. M. Burghate, dan S. R. Wasankar. 2012. Drug Delivery to Absorption Window through Floating Microspheres: A Review. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology*. Vol. 4(3):135-142.
- Ganesan, V., dan V. S. V. S. P. K. Kanth. 2013. Preparation and In Vitro Evaluation of Microballoon Drug Delivery System of Telmisartan. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. Vol. 5(4): 141-145.
- Garud, N. dan A. Garud. 2012. Preparation and In-vitro Evaluation of Metformin Microspheres Using Non Aqueous Solvent Evaporation Technique. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. Vol. 11(4): 577-583.
- Gitawati, R. 2008. Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya. *Media litbang Kesehatan*. Vol. 18(4).
- Goyal P., S. Gill, U. D. Gupta, G. Rath, R. K. Narang, dan A. K. Goyal. 2011. Development and Characterization of Rifampicin Loaded Floating Microspheres. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, Vol. 39: 330–334.
- Hire, N. N. dan Dr. Derle D. V. 2014. Microsphere as Drug Carrier: A Review. *International Journal of Advanced Research*. Volume 2, Issue 3, 901-913.
- IDF. 2015. *IDF Diabetes Atlas*. Seventh Edition. Brussesl, Belgium.
- Kapoor, M. P., A. Vinu, W. Fujii, T. Kimura, Q. Yang, Y. Kasama, M. Yanagi, dan L. R. Juneja. 2010. Self-Assembly of Mesoporous Silicas Hollow Microspheres via Food Grade Emulsifiers for Delivery Systems. *Microporous and Mesoporous Materials*. Vol. 128, Issues 1-3, 187-193.

- Kemenkes. 2014. *Situasi dan Analisis Diabetes*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi.
- Kencana, A. L. 2009. *Perlakuan Sonikasi terhadap Kitosan: Viskositas dan Bobot Molekul Kitosan*. Bogor: Institut Pertanian Bogor Press.
- Kokardekar R. R., Y. S. Chaudhari, S. D. Kumavat, dan H. A. Pawar. 2014. Development and Evaluation of Sustained Release Microspheres of Glibenclamide by Emulsion Solvent Evaporation Method. *Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics*. Vol. 4.
- Kothari, C. R. 2004. *Research Methodology: Methods and Techniques Second Edition*. New Delhi: New Age International.
- Kumar, J. V. dan J. Manish. 2013. Microballons Drug Delivery System : A Review. *AJPRD*. Volume 1(1).
- Kumar B. P., I. S. Chandiran, dan K. N. Jayaveera. 2013. Formulation Development and Evaluation of Glibenclamide Loaded Eudragit RLPO Microparticles. *International Current Pharmaceutical Journal*. Vol. 2(12): 196-201.
- Lee, J. H., T. G. Park, Y. B. Lee, S. C. Shin, dan H. K. Choi. 2001. Effect of Adding Non-Volatile Oil as A Core Material for The Floating Microspheres Prepared by Emulsion Solvent Diffusion Method. *J. Microencapsulation*. Vol. 18. No. 1, 65 – 75.
- 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. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. Volume 3(4): (P) 573 – 590.
- Narang, N. 2011. An Updated Review on: Floating Drug Delivery System (FDDS). *International Journal of Applied Pharmaceutics*. Vol 3(1).
- Nayak, A. K., R. Maji, dan B. Das. 2010. Gastroretentive Drug Delivery Systems: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Vol.3 Issue 1.
- Negi, R., L. Goswami, dan P. Kothiyal. 2014. Microballoons: A Better Approach for Gastroretention. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research (IJPBR)*. Vol. 2(2):100-107.
- O'Donnell, P. B. dan J. W. McGinity. 1997. Preparation of Microspheres by the Solvent Evaporation Technique. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 28(1), pp.25-42.

- Patil, S. M., R. N. Chilkawar, dan V. Panchal. 2013. Validated Simple and Sensitive UV Spectrophotometric Method for Estimation of Glibenclamide in Bulk and Pharmaceutical Formulations. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol. 2, Issue 5, 2627-2634.
- Raut, N. S., S. Somvanshi, A. B. Jumde, H. M. Kandhelwal, M. J. Umekar, dan N. R. Kotagale. 2013. Ethyl Cellulose and Hydroxypropyl Methyl Cellulose Buoyant Microspheres of Metoprolol Succinate: Influence of pH Modifiers. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. Vol. 3 Issue 3.
- Sabitha, P., J. V. Ratna, dan K. R. Reddy. 2010. Design and Evaluation of Controlled Release Chitosan-Calcium Alginate Microcapsules of Anti Tubercular Drugs for Oral Use. *International Journal of ChemTech Research*. Vol.2. No.1, pp 88-98.
- Sappidi, Thadkala, Kota, dan Aukunuru. 2014. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microspheres Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Der Pharm. Lettre*. Vol 6(4): 213-226.
- Taneja R., Kataria M.K., dan Bilandi A. 2014. Formulation and Evaluation of Floating Microspheres of Glibenclamide. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS)*. V-3, I-2.
- Tripathi, M., P. R. Radhika, dan T. Sivakumar. 2011. Formulation and Evaluation of Glipizide Hollow Microballoons for Floating Drug Delivery. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. Vol. 1(1):67-74.
- Ummadi, S., B. Shravani, N. G. R. Rao, M. S. Reddy, dan B. S. Nayak. 2013. Overview on Controlled Release Dosage Form. *International Journal of Pharma Sciences*. Vol. 3, No. 4 (2013): 258-269.
- USP 29-NF 24. 2004. *United States Pharmacopeia and The National Formulary*. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.
- Varde, N. K., dan D. W. Pack. 2004. Microspheres for Controlled Release Drug Delivery. *Expert Opinion*. Vol 4(1).
- Verma N. K., Alam G., Mishra J. N., dan Vishwakarma D. K. 2015. Formulation and Characterization of Floating Microspheres of Ibuprofen. *International Journal of Research in Pharmacy and Science*. Vol. 5(1), pp. 18 – 22.
- Wise, D. L. 2010. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Yadav, A. dan D. K. Jain. 2011. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Microballoons of Anti Diabetic Drug. *Asian Journal of Pharmacy & Life Science*. Vol. 1 (2).

LAMPIRAN

A. Certificate of Analysis Glibenklamid

xypfpx.p4-
Page: 1

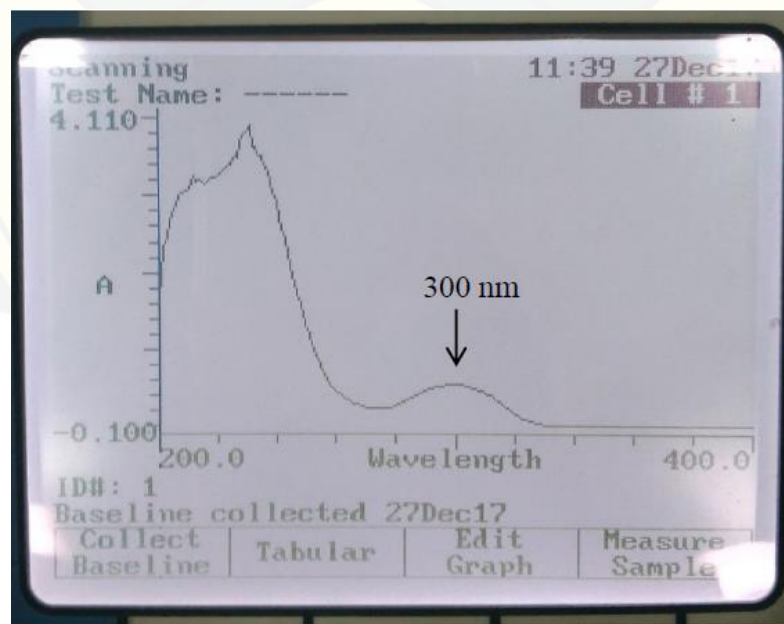
37.8.6 Test Result Report Modif
PT. Phagras Tbk

Date: 26/10/17
Time: 10:20:13

| Quality Order | Batch | Item Number | Insp | Loc | Location | Procedure | Qty Pending | Qty Accepted | Qty Rejected | Order Date | Due Date | Eff Date | SP |
|---------------|--------|--------------------------------|------|-----|----------|-------------------|-------------|--------------|--------------|------------|----------|----------|----|
| HR.15/1042 | 102081 | 14307151 GLIBENCLAMIDE PINE | PM | GRR | | Pemeriksaan BR/BE | 25,000.0 | 25,000.0 | 0.0 | 30/11/15 | 05/12/15 | 07/12/15 | 0 |

| Op Number | Characteristic | Actual Results | Specification | Measure | Pass |
|-----------|-----------------------------|----------------|---------------|---------|------|
| 203 01 | PEMERIKAN | SESUAI | SESUAI | | yes |
| 02 | KRIJAGUTAN | SESUAI | SESUAI | | yes |
| 03 | IDENTIFIKASI | SESUAI | SESUAI | | yes |
| 04 | SUDU LEBUR 172.8 - 173.4 | 173.4 | 172;174 | °C | yes |
| 05 | LOGAM BERRAP ≤20 | 20 | ≤20 | PPM | yes |
| 06 | SUDUT PENGERTINGAN | 0 | ≤1.0 | PERSEN | yes |
| 07 | SISA PENYIJARAN | 0.0797 | ≤0.1 | PERSEN | yes |
| 08 | KADAR | 100.485 | 99.0 101.0 | PERSEN | yes |
| 09 | PETUGAS SAMPLING | WF | * | | yes |
| 10 | PEMERIKSA | AV | * | | yes |
| 101 | CATATAN | - | * | | yes |

B. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid



| Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|
| 200 | 1,638 |
| 201 | 1,949 |
| 202 | 2,343 |
| 203 | 2,468 |
| 204 | 2,662 |
| 205 | 2,743 |
| 206 | 2,905 |
| 207 | 2,972 |
| 208 | 3,036 |
| 209 | 3,054 |
| 210 | 3,058 |
| 211 | 3,104 |
| 212 | 3,254 |
| 213 | 3,169 |
| 214 | 3,193 |
| 215 | 3,177 |
| 216 | 3,154 |
| 217 | 3,198 |
| 218 | 3,242 |
| 219 | 3,234 |
| 220 | 3,248 |
| 221 | 3,296 |
| 222 | 3,308 |
| 223 | 3,378 |
| 224 | 3,406 |
| 225 | 3,391 |
| 226 | 3,506 |
| 227 | 3,502 |
| 228 | 3,682 |
| 229 | 3,796 |
| 230 | 3,822 |
| 231 | 3,916 |
| 232 | 3,625 |
| 233 | 3,631 |
| 234 | 3,515 |
| 235 | 3,508 |
| 236 | 3,391 |
| 237 | 3,317 |
| 238 | 3,179 |
| 239 | 3,05 |
| 240 | 2,913 |
| 241 | 2,742 |
| 242 | 2,582 |

| Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|
| 243 | 2,437 |
| 244 | 2,268 |
| 245 | 2,078 |
| 246 | 1,873 |
| 247 | 1,727 |
| 248 | 1,608 |
| 249 | 1,483 |
| 250 | 1,35 |
| 251 | 1,207 |
| 252 | 1,085 |
| 253 | 0,996 |
| 254 | 0,898 |
| 255 | 0,799 |
| 256 | 0,721 |
| 257 | 0,644 |
| 258 | 0,579 |
| 259 | 0,515 |
| 260 | 0,473 |
| 261 | 0,446 |
| 262 | 0,419 |
| 263 | 0,387 |
| 264 | 0,356 |
| 265 | 0,328 |
| 266 | 0,301 |
| 267 | 0,283 |
| 268 | 0,272 |
| 269 | 0,26 |
| 270 | 0,249 |
| 271 | 0,241 |
| 272 | 0,241 |
| 273 | 0,248 |
| 274 | 0,253 |
| 275 | 0,251 |
| 276 | 0,246 |
| 277 | 0,247 |
| 278 | 0,252 |
| 279 | 0,264 |
| 280 | 0,278 |
| 281 | 0,296 |
| 282 | 0,315 |
| 283 | 0,332 |
| 284 | 0,351 |
| 285 | 0,371 |

| Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|
| 286 | 0,391 |
| 287 | 0,408 |
| 288 | 0,426 |
| 289 | 0,447 |
| 290 | 0,464 |
| 291 | 0,482 |
| 292 | 0,495 |
| 293 | 0,508 |
| 294 | 0,519 |
| 295 | 0,528 |
| 296 | 0,534 |
| 297 | 0,54 |
| 298 | 0,543 |
| 299 | 0,545 |
| 300 | 0,546 |
| 301 | 0,545 |
| 302 | 0,541 |
| 303 | 0,536 |
| 304 | 0,528 |
| 305 | 0,516 |
| 306 | 0,504 |
| 307 | 0,489 |
| 308 | 0,472 |
| 309 | 0,456 |
| 310 | 0,438 |
| 311 | 0,419 |
| 312 | 0,398 |
| 313 | 0,374 |
| 314 | 0,346 |
| 315 | 0,322 |
| 316 | 0,298 |
| 317 | 0,267 |
| 318 | 0,237 |
| 319 | 0,21 |
| 320 | 0,18 |
| 321 | 0,154 |
| 322 | 0,129 |
| 323 | 0,107 |
| 324 | 0,088 |
| 325 | 0,073 |
| 326 | 0,06 |
| 327 | 0,049 |
| 328 | 0,04 |

| Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|
| 329 | 0,032 |
| 330 | 0,027 |
| 331 | 0,022 |
| 332 | 0,019 |
| 333 | 0,017 |
| 334 | 0,015 |
| 335 | 0,014 |
| 336 | 0,013 |
| 337 | 0,012 |
| 338 | 0,012 |
| 339 | 0,012 |
| 340 | 0,01 |
| 341 | 0,01 |
| 342 | 0,01 |
| 343 | 0,01 |
| 344 | 0,01 |
| 345 | 0,01 |
| 346 | 0,01 |
| 347 | 0,01 |
| 348 | 0,01 |
| 349 | 0,01 |
| 350 | 0,01 |
| 351 | 0,01 |
| 352 | 0,01 |
| 353 | 0,01 |
| 354 | 0,01 |
| 355 | 0,01 |
| 356 | 0,01 |
| 357 | 0,01 |
| 358 | 0,01 |
| 359 | 0,01 |
| 360 | 0,009 |
| 361 | 0,008 |
| 362 | 0,01 |
| 363 | 0,01 |
| 364 | 0,009 |
| 365 | 0,009 |
| 366 | 0,01 |
| 367 | 0,009 |
| 368 | 0,009 |
| 369 | 0,009 |
| 370 | 0,009 |
| 371 | 0,009 |

| Panjang Gelombang | Absorbansi | Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| 372 | 0,01 | 387 | 0,008 |
| 373 | 0,01 | 388 | 0,009 |
| 374 | 0,01 | 389 | 0,009 |
| 375 | 0,008 | 390 | 0,009 |
| 376 | 0,009 | 391 | 0,009 |
| 377 | 0,009 | 392 | 0,008 |
| 378 | 0,01 | 393 | 0,008 |
| 379 | 0,009 | 394 | 0,008 |
| 380 | 0,009 | 395 | 0,008 |
| 381 | 0,01 | 396 | 0,008 |
| 382 | 0,009 | 397 | 0,011 |
| 383 | 0,009 | 398 | 0,008 |
| 384 | 0,009 | 399 | 0,009 |
| 385 | 0,009 | 400 | 0,008 |
| 386 | 0,009 | | |

C. Kurva Baku Glibenklamid dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

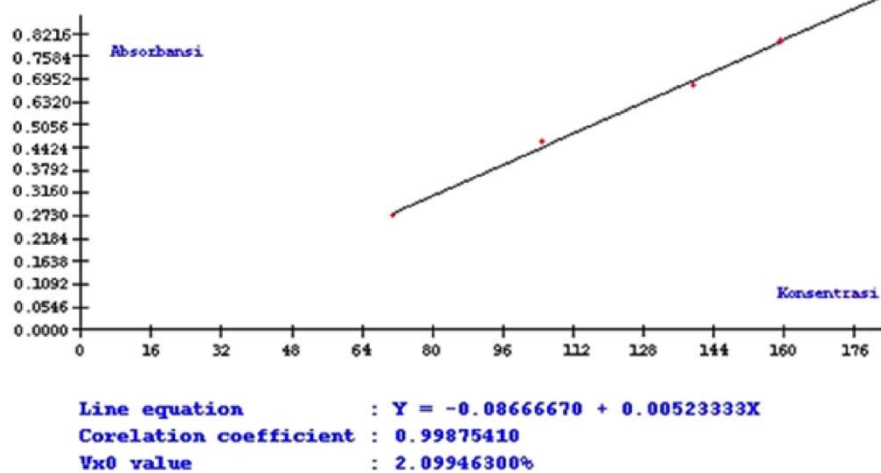
| Konsentrasi Standar (ppm) | Absorbansi |
|---------------------------|------------|
| 70,0 | 0,273 |
| 100,0 | 0,450 |
| 140,0 | 0,636 |
| 160,0 | 0,754 |
| 180,0 | 0,869 |

Persamaan Garis : $Y = 0,00523x - 0,0867$

Koefisien Korelasi : 0,9987

| Standard Curve | | | 11:40 8Feb18 | |
|-------------------------|---------|-------------|---------------------|--|
| Test Name: TWK | | | Cell # 2 | |
| Std # | Conc. C | Abs 300.0nm | | |
| 1 | 70.00 | 0.273 | | |
| 2 | 100.0 | 0.450 | | |
| 3 | 140.0 | 0.636 | | |
| 4 | 160.0 | 0.754 | | |
| 5 | 180.0 | 0.869 | | |
| Curve Fit | | | Linear | |
| Slope =0.00523 | | | Std Dev =1.29E-02 | |
| Intercept=-0.0867 | | | Corr Coeff=9.99E-01 | |
| Page 1, Standards 1 - 5 | | | | |
| View | Save | Edit | Run | |
| Graph | Test | Standards | Test | |

D. Hasil Uji Linieritas Larutan Standar Glibenklamid



| | |
|------------------------|-----------------------------------|
| Method | : Linearity |
| Probability | : 95% |
| Number of data | : 5 |
| Line equation | : $Y = -0.08666670 + 0.00523333X$ |
| Corelation coefficient | : 0.99875410 |
| Sy value | : 0.01290995 |
| Vx0 value | : 2.09946300% |
| Xp value | : 26.65767000 |

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

The V_{x0} value is fulfilled the requirement (0% to 5%)

The X_p value is OK (< 70.00000000)

E. Penentuan Nilai *Entrapment Efficiency*

Hasil Perhitungan Nilai *Entrapment Efficiency* Formula Optimum

| Formula | Replikasi | Absorbansi | Konsentrasi (ppm) | <i>Entrapment Efficiency</i> (%) | Rata-Rata <i>Entrapment Efficiency</i> (%) \pm SD |
|---------|-----------|------------|-------------------|----------------------------------|---|
| (1) | 1 | 0,406 | 86,375 | 86,375 | 85,775 \pm 0,914 |
| | 2 | 0,404 | 85,861 | 85,861 | |
| | 3 | 0,401 | 85,090 | 85,090 | |
| (A) | 1 | 0,330 | 66,838 | 66,838 | 67,780 \pm 0,848 |
| | 2 | 0,338 | 68,894 | 68,894 | |
| | 3 | 0,333 | 67,609 | 67,609 | |
| (B) | 1 | 0,378 | 79,177 | 79,177 | 79,606 \pm 0,392 |
| | 2 | 0,380 | 79,692 | 79,692 | |
| | 3 | 0,381 | 79,948 | 79,948 | |
| (AB) | 1 | 0,319 | 64,010 | 64,010 | 64,010 \pm 0,770 |
| | 2 | 0,322 | 64,781 | 64,781 | |
| | 3 | 0,316 | 63,239 | 63,239 | |

Contoh Perhitungan Nilai *Entrapment Efficiency*

Diketahui : berat *hollow microspheres* yang diperoleh 0,3712 gram

Ditimbang *hollow microspheres* yang mengandung 20 mg glibenklamid

$$\frac{50 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} = \frac{0,3712 \text{ g}}{X}$$

$$X = 0,1485 \text{ g}$$

Hasil penimbangan = 0,1485 g

Kadar teoritis :

$$\frac{50 \text{ mg}}{X} = \frac{0,3712 \text{ g}}{0,1485 \text{ g}} ; X = 20,0 \text{ mg}$$

Kadar glibenklamid dalam sampel *hollow microspheres* hasil analisis :

$$\frac{20 \text{ mg}}{10 \text{ ml}} \times 1000 = 2000 \text{ ppm} \rightarrow \text{distirer, kemudian disaring}$$

Hasil penyaringan diambil sebanyak 0,5 ml

$$\frac{0,5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 2000 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$$

Absorbansi hasil analisis = 0,406

$$Y = bx + a$$

$$Y = 0,00523x - 0,0867$$

$$0,406 = 0,00523x - 0,0867$$

$$x = 86,375 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Entrapment Efficiency} = \frac{\text{Konsentrasi obat hasil analisis}}{\text{Konsentrasi obat teoritis}} \times 100\%$$

$$\% \text{ Entrapment Efficiency} = \frac{86,375 \text{ ppm}}{100 \text{ ppm}} \times 100\% = 86,375\%$$

F. Penentuan Nilai *Buoyancy*



Hasil Perhitungan Nilai Buoyancy Formula Optimum

| Formula | Replikasi | Berat <i>Hollow Microspheres</i> Teoritis (gram) | Berat <i>Hollow Microspheres</i> yang Mengapung (gram) | Buoyancy (%) | Rata-Rata Buoyancy (%) ± SD |
|---------|-----------|--|--|--------------|-----------------------------|
| (1) | 1 | 0,0500 | 0,0421 | 84,200 | 84,733 ± 0,502 |
| | 2 | 0,0500 | 0,0426 | 85,200 | |
| | 3 | 0,0500 | 0,0424 | 84,800 | |
| (A) | 1 | 0,0500 | 0,0398 | 79,600 | 79,733 ± 0,610 |
| | 2 | 0,0500 | 0,0396 | 79,200 | |
| | 3 | 0,0500 | 0,0402 | 80,400 | |
| (B) | 1 | 0,0500 | 0,0410 | 82,000 | 82,000 ± 0,400 |
| | 2 | 0,0500 | 0,0408 | 81,600 | |
| | 3 | 0,0500 | 0,0412 | 82,400 | |
| (AB) | 1 | 0,0500 | 0,0373 | 74,600 | 74,133 ± 0,642 |
| | 2 | 0,0500 | 0,0372 | 74,400 | |
| | 3 | 0,0500 | 0,0367 | 73,400 | |

Contoh Perhitungan Nilai Buoyancy :

Berat *hollow microspheres* teoritis = 0,0500 gram

Berat *hollow microspheres* yang mengapung = 0,0421 gram

$$\begin{aligned}
 \text{Buoyancy} &= \frac{\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ yang mengapung}}{\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ teoritis}} \times 100\% \\
 &= \frac{0,0421 \text{ gram}}{0,0500 \text{ gram}} \times 100\% \\
 &= 84,2\%
 \end{aligned}$$

G. Hasil Analisis Desain Faktorial**Response 1 : Entrapment Efficiency**

ANOVA for selected factorial model

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

| Source | Sum of Squares | df | Mean Square | F Value | p-value Prob > F | |
|-----------------|----------------|----|-------------|---------|------------------|-------------|
| Model | 951.72 | 3 | 317.24 | 938.75 | < 0.0001 | significant |
| A-Jumlah Etanol | 880.17 | 1 | 880.17 | 2604.54 | < 0.0001 | |
| B-Jumlah PVA | 64.50 | 1 | 64.50 | 190.85 | < 0.0001 | |
| AB | 7.05 | 1 | 7.05 | 20.86 | 0.0018 | |
| Pure Error | 2.70 | 8 | 0.34 | | | |
| Cor Total | 954.42 | 11 | | | | |

The Model F-value of 938.75 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

"Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant. " In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

| | | | |
|-------------------|-------|---------------|--------|
| Std. Dev. | 0.58 | R-Squared | 0.9972 |
| Mean | 74.13 | Adj R-Squared | 0.9961 |
| C.V. % | 0.78 | Pred R-Square | 0.9936 |
| PRESS | 6.08 | Adeq Precisor | 64.850 |
| -2 Log Likelihood | 16.17 | BIC | 26.11 |
| | | AICc | 29.88 |

"The "Pred R-Squared" of 0.9936 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9961;" i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your "ratio of 64.850 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

| Factor | Coefficient | df | Standard | 95% CI | | VIF |
|-----------------|-------------|----|----------|--------|-------|------|
| | Estimate | | Error | Low | High | |
| Intercept | 74.13 | 1 | 0.17 | 73.74 | 74.51 | |
| A-Jumlah Etanol | -8.56 | 1 | 0.17 | -8.95 | -8.18 | 1.00 |
| B-Jumlah PVA | -2.32 | 1 | 0.17 | -2.71 | -1.93 | 1.00 |
| AB | 0.77 | 1 | 0.17 | 0.38 | 1.15 | 1.00 |

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +74.13 \\ & -8.56 * A \\ & -2.32 * B \\ & +0.77 * AB \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +122.90833 \\ & -4.95873 * \text{Jumlah Etanol} \\ & -0.036943 * \text{Jumlah PVA} \\ & +2.45280\text{E-}003 * \text{Jumlah Etanol} * \text{Jumlah PVA} \end{aligned}$$

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

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

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

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

Response 2 : Buoyancy

ANOVA for selected factorial model

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

| Source | Sum of Squares | df | Mean Square | F Value | p-value Prob > F | |
|------------------------|----------------|----|-------------|---------|------------------|-------------|
| Model | 182.41 | 3 | 60.80 | 202.68 | < 0.0001 | significant |
| <i>A-Jumlah Etanol</i> | 52.08 | 1 | 52.08 | 173.61 | < 0.0001 | |
| <i>B-Jumlah PVA</i> | 124.16 | 1 | 124.16 | 413.88 | < 0.0001 | |
| <i>AB</i> | 6.16 | 1 | 6.16 | 20.54 | 0.0019 | |
| Pure Error | 2.40 | 8 | 0.30 | | | |
| Cor Total | 184.81 | 11 | | | | |

The Model F-value of 202.68 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

| | | | |
|-------------------|-------|---------------|--------|
| Std. Dev. | 0.55 | R-Squared | 0.9870 |
| Mean | 80.15 | Adj R-Squared | 0.9821 |
| C.V. % | 0.68 | Pred R-Square | 0.9708 |
| PRESS | 5.40 | Adeq Precisor | 33.520 |
| -2 Log Likelihood | 14.74 | BIC | 24.68 |
| | | AICc | 28.46 |

"The "Pred R-Squared" of 0.9708 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9821;" i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your "ratio of 33.520 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

| Factor | Coefficient | df | Standard | 95% CI | | VIF |
|-----------------|-------------|----|----------|--------|-------|------|
| | Estimate | | Error | Low | High | |
| Intercept | 80.15 | 1 | 0.16 | 79.79 | 80.51 | |
| A-Jumlah Etanol | -2.08 | 1 | 0.16 | -2.45 | -1.72 | 1.00 |
| B-Jumlah PVA | -3.22 | 1 | 0.16 | -3.58 | -2.85 | 1.00 |
| AB | -0.72 | 1 | 0.16 | -1.08 | -0.35 | 1.00 |

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} = & \\ & +80.15 \\ & -2.08 * A \\ & -3.22 * B \\ & -0.72 * AB \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} = & \\ & +91.73333 \\ & +0.60000 * \text{Jumlah Etanol} \\ & -8.53333\text{E-}003 * \text{Jumlah PVA} \\ & -2.29333\text{E-}003 * \text{Jumlah Etanol} * \text{Jumlah PVA} \end{aligned}$$

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

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

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

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

Constraints

| Name | Goal | Lower Limit | Upper Limit | Lower Weight | Upper Weight | Importance |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|------------|
| A:Jumlah Etanol | is in range | 5 | 10 | 1 | 1 | 3 |
| B:Jumlah PVA | is in range | 500 | 750 | 1 | 1 | 3 |
| Entrapment Efi | maximize | 63.239 | 86.375 | 1 | 1 | 3 |
| Buoyancy | maximize | 73.4 | 85.2 | 1 | 1 | 3 |

H. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya

• *Entrapment Efficiency*

| Formula | Faktor | | | Respon <i>Entrapment Efficiency</i> (%) |
|---------|----------|----------|-------------------|---|
| | Faktor A | Faktor B | Interaksi A dan B | |
| (1) | -1 | -1 | +1 | 85,775 |
| (A) | -1 | +1 | -1 | 67,780 |
| (B) | +1 | -1 | -1 | 79,606 |
| (AB) | +1 | +1 | +1 | 64,010 |

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{79,606 + 64,010}{2} - \frac{85,775 + 67,780}{2} = 71,8080 - 76,7775 = -4,9695$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{67,780 + 64,010}{2} - \frac{85,775 + 79,606}{2} = 65,8950 - 82,6905 = -16,7955$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{85,775+64,010}{2} - \frac{67,780+79,606}{2} = 74,8925 - 73,6930 = 1,1995$$

- **Buoyancy**

| Formula | Faktor | | | Respon <i>Buoyancy</i> (%) |
|---------|----------|----------|----------------------|----------------------------------|
| | Faktor A | Faktor B | Interaksi A dan B | |
| (1) | -1 | -1 | +1 | 84,733 |
| (A) | -1 | +1 | -1 | 82,000 |
| (B) | +1 | -1 | -1 | 79,733 |
| (AB) | +1 | +1 | +1 | 74,133 |

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{79,733 + 74,133}{2} - \frac{84,733 + 82,000}{2} = 76,9330 - 83,3665 = -6,4335$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{82,000+74,133}{2} - \frac{84,733+79,733}{2} = 78,0665 - 82,2330 = -4,1665$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{84,733+74,133}{2} - \frac{82,000+79,733}{2} = 79,4330 - 80,8665 = -1,4335$$

I. Hasil Karakterisasi Formula Optimum *Hollow Microspheres* Glibenklamid

II. Contoh Perhitungan *Yield*

Diketahui : Berat *hollow microspheres* yang diperoleh = 0,3712 gram

Berat *hollow microspheres* teoritis = 0,4500 gram

$$\text{Buoyancy} = \frac{\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ yang diperoleh}}{\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ teoritis}} \times 100\%$$

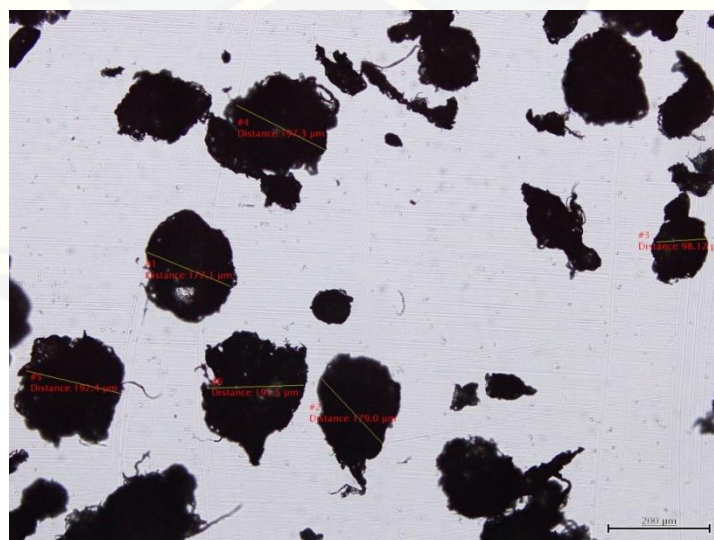
$$= \frac{0,3712 \text{ gram}}{0,4500 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 82,488\%$$

I2. Hasil Pengukuran Partikel *Hollow Microspheres* Glibenklamid Menggunakan SEM

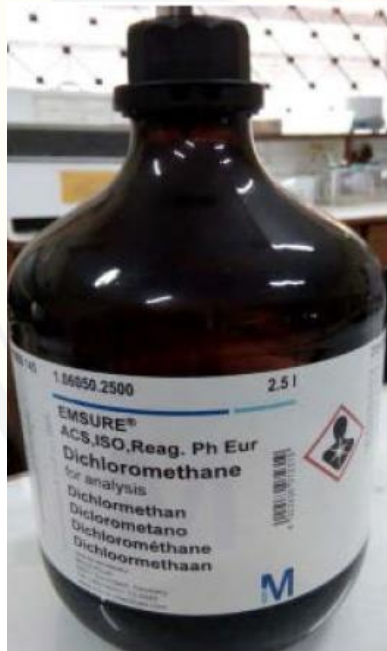
| Replikasi 1 (μm) | Replikasi 3 (μm) | Replikasi 3 (μm) |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 100 | 100 | 150 |
| 150 | 200 | 200 |
| 230 | 150 | 150 |
| 150 | 250 | 100 |
| 100 | 220 | 220 |
| 100 | 200 | 100 |
| 200 | 220 | 220 |
| 140 | 100 | 100 |
| 200 | 180 | 200 |
| 100 | 150 | 150 |
| 150 | 200 | 180 |
| 170 | 200 | 150 |
| 150 | 200 | 200 |
| 200 | 150 | 200 |
| 150 | 200 | 200 |
| 100 | 100 | 100 |
| 150 | 150 | 150 |
| 150 | 150 | 150 |
| 200 | 200 | 200 |
| 200 | 200 | 200 |
| 200 | 200 | 200 |
| 180 | 180 | 180 |
| 100 | 100 | 100 |
| 100 | 100 | 100 |
| 210 | 210 | 210 |
| 230 | 150 | 200 |
| 200 | 230 | 150 |
| 150 | 230 | 200 |
| 230 | 230 | 230 |
| 150 | 100 | 100 |
| 100 | 100 | 100 |

| | | |
|---|-------------------|-------------------|
| 150 | 100 | 150 |
| 200 | 200 | 200 |
| 150 | 150 | 150 |
| 100 | 100 | 100 |
| 200 | 200 | 200 |
| 150 | 150 | 150 |
| 150 | 150 | 150 |
| 200 | 200 | 200 |
| 150 | 150 | 150 |
| 150 | 150 | 150 |
| 200 | 220 | 200 |
| 220 | 220 | 200 |
| 100 | 100 | 100 |
| 100 | 100 | 100 |
| 250 | 200 | 200 |
| 250 | 250 | 250 |
| 100 | 200 | 230 |
| 160 | 220 | 210 |
| 180 | 100 | 150 |
| Rata-rata = 162 | Rata-rata = 170,2 | Rata-rata = 166,6 |
| Rata-rata ukuran partikel formula optimum \pm SD = 166,26 \pm 1,110 | | |



J. Dokumentasi Penelitian

J1. Bahan yang Digunakan

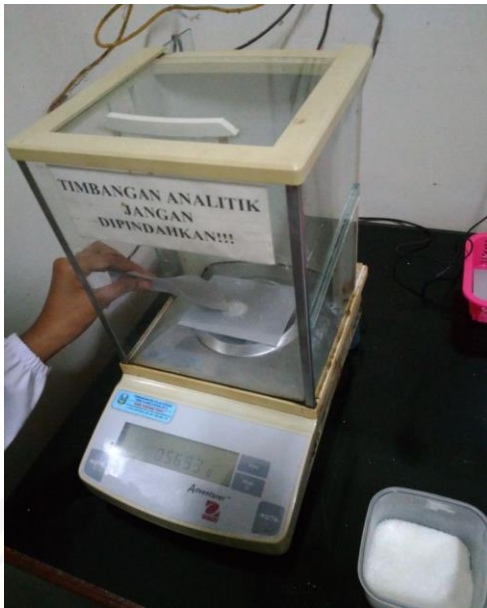


Diklorometana



Etanol

J2. Proses Penelitian



Penimbangan bahan



Pembentukan emulsi obat dengan pengadukan



Penyaringan menggunakan kertas saring Whatmann No. 1 dengan bantuan Corong *Buchner*



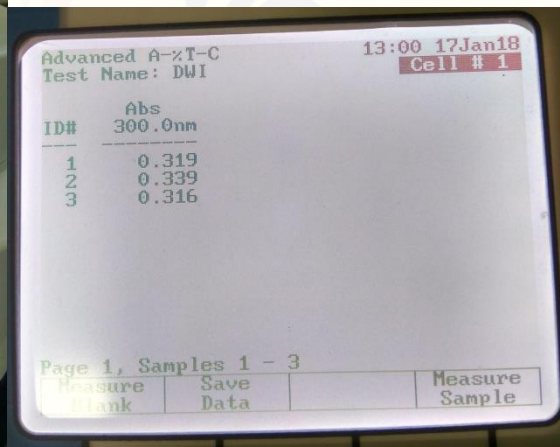
Pengeringan *hollow microspheres glibenklamid*



Pengukuran pH larutan Dapar Fosfat pH 7,4



Pengadukan *hollow microspheres* dengan bantuan *magnetic stirrer*



Penetapan nilai *entrapment efficiency*



Analisis ukuran, bentuk, dan morfologi partikel menggunakan SEM



Analisis pembentukan kompleks menggunakan FT-IR

