



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
GLIBENKLAMID**

SKRIPSI

Oleh

Novi Artha Liasari

NIM 142210101106

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2017



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN
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

Novi Artha Liasari

NIM 142210101106

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2017

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Ayah Bambang Sugiarto dan Ibu Supatmiati sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terima kasih atas segala doa dan dukungan serta jerih payah yang telah dilakukan demi kebahagiaan dan kesuksesan penulis.
2. Kakak penulis Sandy Suprayoga dan Adik penulis Roberto Pradana Shakti, terima kasih untuk doa, semangat dan dukungan kepada penulis.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis dan memberikan masukan lainnya hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Guru-guruku sejak Taman Kanak-Kanak hingga SMA serta seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang begitu berjasa memberi ilmu.
5. Teman-teman angkatan 2014 PHARMAGEN yang telah memberikan semangat, pengalaman dan bantuan selama masa perkuliahan.
6. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Awali dengan Bismillah, akhiri dengan Alhamdulillah”

“Dan orang-orang yang berjuang/bersungguh-sungguh dalam mencari keridhaan Kami niscaya akan Kami tunjukkan jalan Kami, dan sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang baik”. (QS. Al-Ankabut 69)

“Lakukan yang terbaik, sehingga aku tak akan menyalahkan diriku sendiri atas segalanya”. (Magdalena Neuner)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Novi Artha Liasari

NIM : 142210101106

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

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

Jember, Januari 2018

Yang menyatakan,

Novi Artha Liasari

142210101106

SKRIPSI

**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN DALAM
PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES* GLIBENKLAMID**

Oleh

Novi Artha Liasari

NIM 142210101106

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Glibenklamid” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

Hari : Senin

Tanggal : 22 Januari 2018

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 197530092001121001

NIP. 198401242008011001

Dosen Penguji 1,

Dosen Penguji 2,

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

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

NIP. 198608302009121007

NIP.198004052005012005

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Glibenklamid; Novi Artha Liasari, 142210101106; 2018: 100 Halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Diabetes Melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) dan disertai gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya. Salah satu obat diabetes melitus yang biasa digunakan adalah glibenklamid. Glibenklamid merupakan turunan sulfonilurea yang digunakan dalam pengobatan DM tipe 2. Glibenklamid bekerja dengan menghambat kanal potasium di sel β pankreas sehingga dapat meningkatkan pelepasan insulin.

Glibenklamid termasuk dalam BCS kelas II, yaitu bahan obat yang memiliki permeabilitas baik namun nilai kelarutannya rendah. Kelarutan yang rendah ini mengarah kepada disolusi yang buruk dan bioavailabilitas yang tidak dapat diprediksi. Glibenklamid mempunyai waktu paruh yang rendah yaitu 4-6 jam, sehingga menyebabkan frekuensi pemberian yang lebih sering untuk mencapai konsentrasi plasma yaitu memiliki rejimen dosis tiga kali sehari. Pemberian berulang dalam sehari dapat menyebabkan ketidakpatuhan pasien, ketidaknyamanan pada pasien dan juga meningkatkan fluktuasi pada konsentrasi plasma yang menyebabkan efek terapi inferior atau efek toksik. Pengembangan sistem pelepasan obat terkontrol atau berkelanjutan dapat mengatasi hal – hal tersebut seperti *hollow microspheres*.

Sistem pelepasan berkelanjutan ini dirancang untuk mengurangi atau meningkatkan frekuensi pemberian dosis, meningkatkan efektivitas obat dengan lokalisasi pada tempat aksi, mengurangi dosis yang dibutuhkan, atau memberikan pemberian obat yang seragam.

Hollow microspheres adalah suatu partikel berbentuk sferis berongga tanpa inti yang dapat mengapung di saluran pencernaan dalam waktu yang lama sehingga obat dilepaskan secara perlahan-lahan dan mengakibatkan peningkatan retensi lambung dengan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma. *Hollow microsphere* memiliki ukuran partikel kurang dari 200 μm dan memiliki densitas yang lebih rendah dibandingkan dengan cairan saluran pencernaan.

Metode yang digunakan pada preparasi *hollow microspheres* ini adalah metode *emulsion solvent evaporation*. Metode *solvent evaporation* memiliki kemudahan dalam fabrikasi, mudah dikontrol dan tidak menurunkan aktivitas dari bahan aktif. Formula *hollow microspheres* ini menggunakan 2 polimer yaitu Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dan Etil Selulosa (EC). Pemilihan kedua polimer ini bertujuan agar pelepasan obat terjadi secara perlahan dan mengurangi efek samping yang ditimbulkan.

Variabel pada proses preparasi seert kecepatan dan lama pengadukan memiliki pengaruh terhadap *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan *yield*. Metode optimasi yang digunakan adalah desain faktorial untuk mengetahui komposisi kecepatan dan lama pengadukan serta interaksi keduanya dalam memberikan nilai respon.

Hasil analisis menunjukkan bahwa kecepatan pengadukan sebesar 1000 rpm selama 30 menit memberikan hasil yang optimum dengan nilai persen *entrapment efficiency* $90,752\% \pm 1,530$, persen *buoyancy* $88\% \pm 0,601$ dan persen *yield* $80,016\% \pm 0,2712$. Partikel *hollow microspheres* glibenklamid memiliki morfologi permukaan yang tidak rata serta bentuknya mendekati sferis (bulat) dengan rongga didalamnya. Ukuran partikel *hollow microspheres* glibenklamid sebesar $177,6\ \mu\text{m} \pm 0,812\ \mu\text{m}$. Hasil analisis FT-IR menunjukkan tidak adanya interaksi yang mengakibatkan perubahan gugus fungsi pada glibenklamid sebagai bahan aktif.

PRAKATA

Segala puji bagi Allah SWT atas segala rahmat, hidayah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparas Hollow Microspheres Glibenklamid*. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

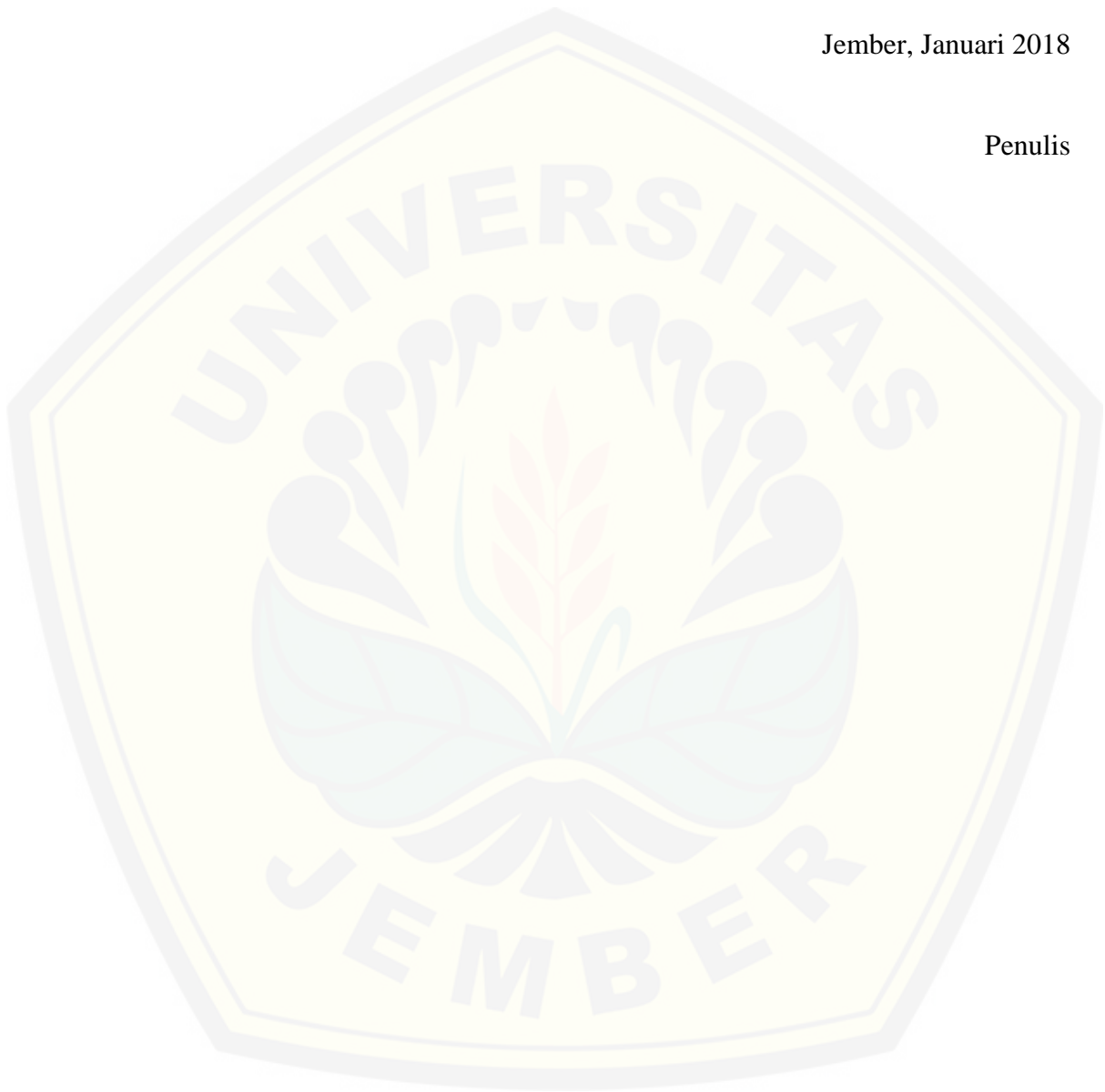
1. Ayah dan Ibu tercinta, Bambang Sugiarto dan Supatmiati yang telah memberikan kasih sayang, dukungan, doa serta segala pengorbanannya demi mengiringi kesuksesan penulis.
2. Kakak dan Adik tercinta, Sandy Suprayoga dan Roberto Pradana Shakti yang selalu menyemangati serta mendukung penulis serta seluruh keluarga lainnya.
3. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc, Apt. dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan dukungan serta meluangkan waktu, pikiran dan perhatian kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
5. Bapak Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji 1 dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dosen Penguji 2 yang telah memberikan kritik dan saran untuk kemajuan skripsi ini.
6. Bapak Dian Agung P, S.Farm., M.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan arahan dan bimbingan kepada penulis selama menempuh perkuliahan
7. Pahlawan tanpa tanda jasa para Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmunya kepada penulis.

8. Ibu Itus, Mbak Titin, Ibu Wayan dan Mbak Hani yang telah membantu penulis saat melakukan penelitian di laboratorium.
9. Sahabat seperjuangan *hollow microspheres*, Frisda Savira dan Desy Wulandari yang telah bekerja keras bersama dalam penelitian ini dan menjadi tim terbaik, terima kasih atas kebahagiaan, keseruan, semangat, dukungan dan canda tawa yang selalu kalian berikan.
10. Teman-Teman di Laboratorium Farmasetika yaitu tim *microspheres muchoadehsive* Dwi Ayu dan Rizka Okta, tim *microcapsule* Intan Putri, Vinsen dan Iped, tim pati Anjar, Intan Fahri, Desy, tim *buccal film* cahyanti serta teman-teman seperjuangan lainnya yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah berbagi keseruan dan meramaikan suasana laboratorium.
11. Kakak-kakak di Laboratoium Farmasetika yaitu mbak Dinda, mbak Estu, mbak Ghasiyah, mbak Lupi, mas Deni, mbak Lisa, mbak Atika, mbak Kyky yang telah memberikan ilmu dan pengalaman dalam melakukan penelitian dan dengan sabar memberikan contoh kepada penulis.
12. Sahabatku Vivi, Alfita, Mace, Cimol, Ratih, Lisa, Sheila, Disty, Vita, Sarah, Putu, Usi, Ket, Laili, Mia atas semangat dan doa yang diberikan kepada penulis serta seluruh keceriaan dan keseruan selama perkuliahan.
13. Keluarga PHARMAGEN, terima kasih atas semangat dan kebersamannya selama ini, penulis mendapat berbagai pengalaman dan kenangan yang tak bisa terlupakan.
14. Keluarga YUDYA RESIDENCE, Farda, Rini, Fara, Cani, Okta, Azha, Amel, Tiara, Finola, Leilani, Nia, Nanda, Mbak Siska, Ibu kantin, Mbak Ima yang telah memberikan kebersamaan dan semangat kepada penulis.
15. Kelurga besar MPM dan BPMF yang telah memberikan pengalaman non akademik, pembelajaran dalam organisasi dan keceriaan serta kebersamaan kepada penulis.

Hanya ucapan terima kasih dan doa yang dapat penulis sampaikan atas segala kebaikan dan dukungan yang telah diberikan. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca dan dapat digunakan untuk menyempurnakan karya-karya selanjutnya.

Jember, Januari 2018

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBING	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 <i>Microspheres</i>	6
2.2 <i>Hollow Microspheres</i>	7
2.3 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i>	9
2.4 Karakteristik <i>Hollow Microspheres</i>	11
2.5 Glibenklamid	12
2.6 Hidroksipropil Metilselulosa	14
2.7 Etil Selulosa	15
2.4 Desain Faktorial	16

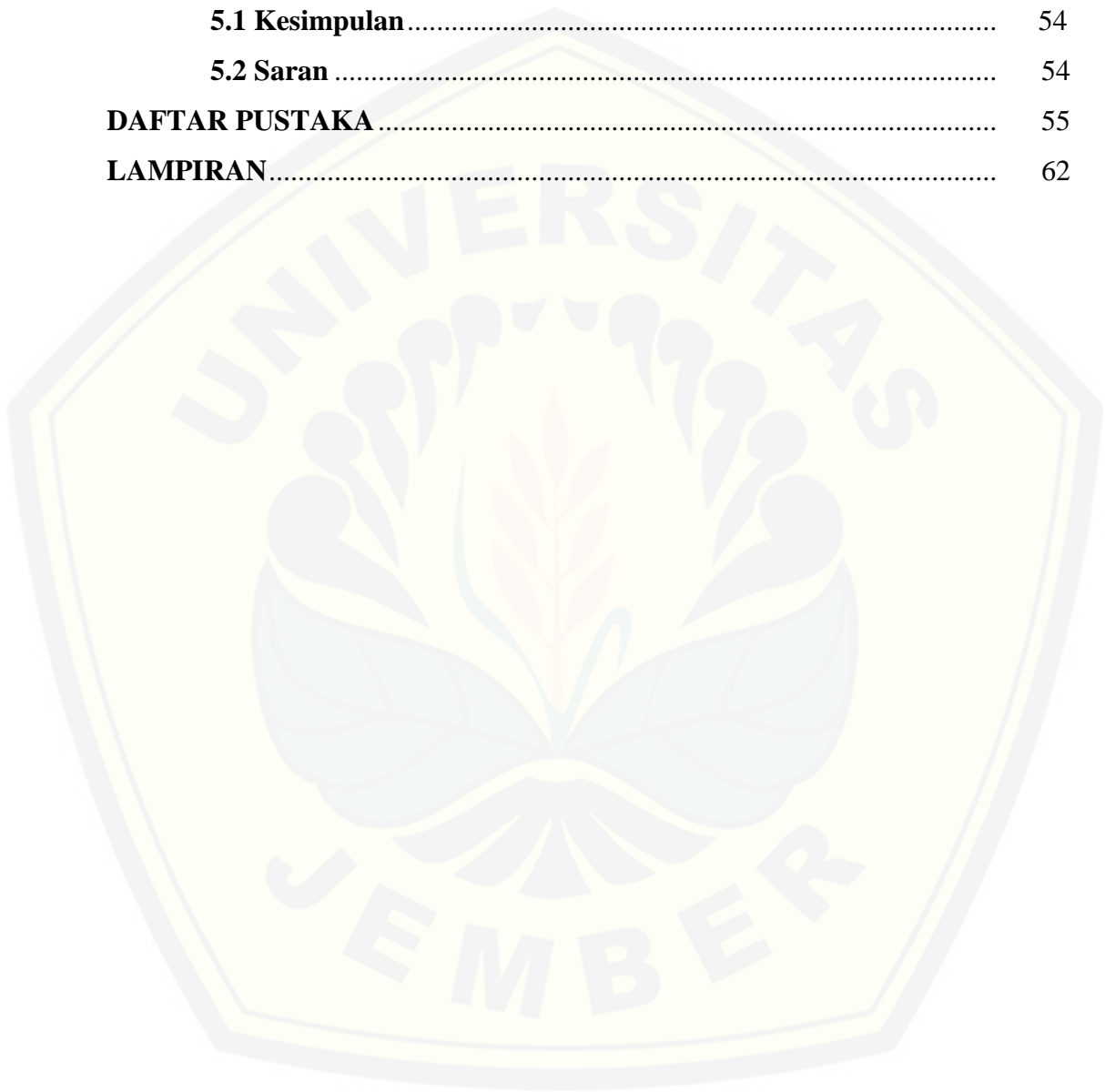
BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian	18
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	18
3.2.1 Alat.....	18
3.2.2 Bahan	18
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	18
3.4 Prosedur Penelitian.....	19
3.4.1 Perancangan Optimasi Formula.....	19
3.4.2 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid.....	21
3.4.3 Penetapan persen <i>Entrapment Efficiency</i>	22
3.4.3.1 Pembuatan Kurva Baku Glibenklamid.....	22
3.4.3.2 Pengukuran <i>Entrapment Efficiency</i>	23
3.4.4 Penetapan Daya Pengapungan (<i>Buoyancy</i>).....	23
3.4.5 Penetapan <i>Yield</i>	23
3.4.6 Penentuan Formula Optimum	24
3.4.7 Karakteristik Formula Optimum.....	24
3.4.7.1 Penetapan Ukuran Partikel	24
3.4.7.2 Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FT-IR).....	25

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

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 Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	29
4.3 Hasil Penentuan <i>Buoyancy</i>	31
4.4 Hasil Penetapan <i>Yield</i>	32
4.5 Hasil Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Formula Optimum.....	34
4.5.1 Analisis Desain Faktorial pada <i>Entrapment Efficiency</i>	34
4.5.2 Analisis Desain Faktorial pada <i>Buoyancy</i>	37
4.5.3 Analisis Desain Faktorial pada <i>Yield</i>	40
4.5.4 <i>Overlay Plot</i>	44

4.6 Karakterisasi <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid	46
4.6.1 Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	46
4.6.2 Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FT-IR)	47
BAB 5. PENUTUP	
5.1 Kesimpulan	54
5.2 Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	62



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 Pengujian <i>Entrapment Efficiency</i>	30
4.2 Hasil Pengujian <i>Buoyancy</i>	31
4.3 Hasil Pengujian <i>Yield</i>	33
4.4 Nilai Efek Faktor Kecepatan dan Lama Pengadukan serta Interaksi keduanya terhadap <i>Entrapment Efficiency</i>	34
4.5 Nilai Efek Faktor Kecepatan dan Lama Pengadukan serta Interaksi keduanya terhadap <i>Buoyancy</i>	37
4.6 Nilai Efek Faktor Kecepatan dan Lama Pengadukan serta Interaksi keduanya terhadap <i>Yield</i>	46
4.7 Solusi yang ditawarkan Desain Faktorial.....	45
4.8 Hasil Pengujian FT-IR	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 <i>Hollow Microspheres</i>	8
2.2 Preparasi dan mekanisme pembentukan sistem <i>hollow microspheres</i> .	10
2.3 Struktur Kimia Glibenklamid	13
2.4 Struktur Kimia HPMC	15
2.5 Struktur Kimia Etil Selulosa	16
3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian	19
4.1 Serbuk <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid.....	27
4.2 Spektra Panjang Gelombang Glibenklamid	28
4.3 Kurva Baku Glibenklamid	29
4.4 <i>Countour plot</i> 2D untuk respon <i>entrapment efficiency</i>	36
4.5 <i>Countour plot</i> 3D untuk respon <i>entrapment efficiency</i>	37
4.6 <i>Countour plot</i> 2D untuk respon <i>buoyancy</i>	39
4.7 <i>Countour plot</i> 3D untuk respon <i>buoyancy</i>	39
4.8 <i>Countour plot</i> 2D untuk respon <i>yield</i>	42
4.9 <i>Countour plot</i> 3D untuk respon <i>yield</i>	42
4.10 <i>Overlay Plot</i>	45
4.11 Hasil Morfologi Permukaan dan Bentuk <i>Hollow Microspheres</i>	47
4.12 Spektra FT-IR Glibenklamid.....	48
4.13 Spektra FT-IR HPMC	49
4.14 Spektra FT-IR EC.....	50
4.15 Spektra FT-IR sampel <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid.....	51
4.16 Spektra FT-IR Sampel <i>Hollow Microspheres</i> Glibenklamid dan Glibenklamid murni	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of Analysis</i> Glibenklamid	62
B. Scanning Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid.....	62
C Kurva Baku Glibenklamid	67
D Uji Linieritas	66
E Hasil Analisis ANOVA dari Desain Faktorial	67
F. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya	73
G. Data Perhitungan Ukuran Partikel.....	74
H. Dokumentasi Penelitian.....	75

BAB 1 . PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) dan disertai gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya (ADA, 2016). Menurut *Internasional of Diabetic Ferderation* (IDF, 2015) tingkat prevalensi global penderita DM pada tahun 2014 sebesar 8,3% dari keseluruhan penduduk di dunia dan mengalami peningkatan pada tahun 2014 menjadi 387 juta kasus. Indonesia merupakan negara yang menempati urutan ke-7 dengan penderita DM sejumlah 8,5 juta penderita. Angka kejadian DM menurut data Riskesdas (2013) terjadi peningkatan dari 1,1 % di tahun 2007 meningkat menjadi 2,1 % di tahun 2013 dari keseluruhan penduduk sebanyak 250 juta jiwa (Kemenkes RI, 2014) .

Terapi dalam tata laksana penyakit diabetes dapat digolongkan menjadi dua yaitu terapi tanpa menggunakan obat yang dilakukan dengan pengaturan diet dan olahraga, serta terapi dengan obat yang dapat dilakukan dengan insulin atau obat hipoglikemik oral ataupun kombinasi keduanya. Salah satu obat hipoglikemik oral yang biasa digunakan adalah glibenklamid. Glibenklamid merupakan turunan sulfonilurea yang digunakan dalam pengobatan DM tipe 2. Glibenklamid bekerja dengan menghambat kanal potasium di sel β pankreas sehingga dapat meningkatkan pelepasan insulin (Feldman, 1985). Obat ini selain meningkatkan sekresi insulin juga mengurangi resistensi insulin dengan menurunkan kelebihan glukosa. Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), glibenklamid termasuk dalam BCS kelas II, yaitu bahan obat yang memiliki permeabilitas baik namun nilai kelarutannya rendah. Kelarutan yang rendah ini mengarah kepada disolusi yang buruk dan bioavailabilitas yang tidak dapat diprediksi. Glibenklamid mempunyai waktu paruh yang rendah yaitu 4-6 jam, sehingga menyebabkan frekuensi pemberian yang lebih sering untuk mencapai konsentrasi plasma (Kumar, 2013). Glibenklamid dalam bentuk dosis

oral konvensional memiliki rejimen dosis tiga kali sehari. Pemberian berulang dalam sehari dapat menyebabkan ketidakpatuhan pasien (Sacks, 2008; Dash, 2012). Beberapa hal tersebut menyebabkan ketidaknyamanan pada pasien dan juga meningkatkan fluktuasi pada konsentrasi plasma yang menyebabkan efek terapi inferior atau efek toksik. Pengembangan sistem pelepasan obat terkontrol atau berkelanjutan dapat mengatasi hal – hal tersebut.

Kendala utama dalam pemberian obat konvensional secara oral adalah bahwa tidak semua kandidat obat diserap secara merata di seluruh saluran Gastrointestinal (GIT). Bentuk sediaan oral ini mempunyai proses yang bervariasi dan membutuhkan waktu yang lama di dalam saluran cerna (Kawatra M, 2013). Tujuan dalam merancang sistem pengiriman yang berkelanjutan atau terkontrol adalah untuk mengurangi atau meningkatkan frekuensi pemberian dosis, meningkatkan efektivitas obat dengan lokalisasi pada tempat aksi, mengurangi dosis yang dibutuhkan, atau memberikan pemberian obat yang seragam. Sistem pemberian obat GRDDS yaitu sistem yang berada di dalam lambung selama beberapa jam dalam waktu yang lama dan secara signifikan akan meningkatkan bioavailabilitasnya, mengurangi ekskresi obat, dan meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam pH tinggi (Phawa R, 2010). Sistem pelepasan berkelanjutan ini dirancang untuk mencapai efek terapeutik yang terus menerus dengan terus melepaskan obat selama periode waktu tertentu setelah pemberian obat dosis tunggal serta pemakaian obat dengan konsentrasi konstan dalam darah untuk jangka waktu lama. Salah satu bentuk sediaan sistem pelepasan obat berkelanjutan adalah *hollow microspheres* (Taneja, 2014).

Hollow microspheres telah memainkan peran penting dalam pengembangan sistem pengiriman obat pelepasan terkontrol/berkelanjutan (Kartasmita & Rahmana Emran, 2002). *Hollow microspheres* adalah suatu partikel berbentuk sferis berongga tanpa inti yang dapat mengapung di saluran pencernaan dalam waktu yang lama sehingga obat dilepaskan secara perlahan-lahan dan mengakibatkan peningkatan retensi lambung dengan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Ganesan *et al.*, 2013). *Hollow microspheres* merupakan bentuk sediaan *multiple unit* yang memiliki beberapa

keunggulan dibandingkan sistem *single unit* yaitu pelepasan obat yang dapat dikendalikan, tidak terlokalisir pada satu titik dan seragam sepanjang saluran pencernaan (Patel et al., 2011; Malik et al., 2013; Goyal et al., 2011). *Hollow microsphere* memiliki ukuran partikel kurang dari 200 μm dan memiliki densitas yang lebih rendah dibandingkan dengan cairan saluran pencernaan (Joshi & Jaimini, 2013).

Metode yang paling sering digunakan pada preparasi *hollow microspheres* adalah metode *emulsion solvent evaporation* terbagi dalam dua bentuk emulsifikasi yaitu *oil in water (o/w)* dan *oil in oil (o/o)* (Negi et al., 2014). Metode *solvent evaporation* memiliki kemudahan dalam fabrikasi, mudah dikontrol dan tidak menurunkan aktivitas dari bahan aktif (Garud & Garud, 2012). Preparasi menggunakan suhu yang lebih tinggi dari suhu ruang sehingga proses preparasinya akan berlangsung lebih cepat.

Formula *microspheres* ini menggunakan 2 polimer yaitu Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dan Etil Selulosa (EC). HPMC merupakan salah satu polimer hidrofilik yang paling sering digunakan sebagai matriks tablet dengan pelepasan terkendali (Noval et al., 2012). Etil selulosa berperan sebagai agen hidrofobik dan larut dalam banyak pelarut organik yang digunakan sebagai barier penahan (Rowe et al., 2009). Pemilihan kedua polimer ini bertujuan agar pelepasan obat terjadi secara perlahan dan mengurangi efek samping yang ditimbulkan. Kombinasi keduanya juga mampu mencegah terjadinya ledakan dosis dan membantu mengontrol pelepasan obat terutama obat- obat golongan Biopharmaceutics Classification System (BCS) kelas II yang memiliki sifat kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi seperti glibenklamid (Chuasuwana, 2009; Pawar et al., 2013). Respon yang akan diamati adalah *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan *yield*.

Faktor yang mempengaruhi *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan *yield hollow microspheres* berbasis etil selulosa dan HPMC seperti rasio etil selulosa dan HPMC, rasio obat polimer, rasio pelarut, kecepatan dan lama pengadukan (Yadav & Jain, 2012). Efek variabel pada proses preparasi seperti kecepatan pengadukan dan lama pengadukan berpengaruh pada beberapa aspek seperti

bentuk, ukuran, *yield*, *entrapment efficiency*, dan *buoyancy* yang dimiliki oleh *hollow microspheres* itu sendiri (Gandhi *et al.*, 2012; Jain *et al.*, 2014; Varshosaz *et al.*, 2007; Yadav & Jain, 2012). Kecepatan putar yang tinggi membuat ukuran partikel akan berkurang dan cenderung mempertahankan karakteristik morfologinya, sedangkan dengan kecepatan putar yang lambat tidak cukup untuk membentuk tetesan emulsi yang stabil sehingga akan terbentuk tetesan besar yang agregat, sehingga perlu diteliti kecepatan putar yang optimal (Yadav A, 2012).

Berdasarkan penjelasan tersebut sangat diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi kecepatan pengadukan dan lama pengadukan guna memperoleh formula *hollow microspheres* glibenklamid yang optimum.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh kecepatan dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan *yield hollow microspheres* glibenklamid ?
2. Berapa kecepatan dan lama pengadukan yang menghasilkan *hollow microspheres* glibenklamid dengan *entrapment efficiency* , *buoyancy* dan *yield* yang optimum ?
3. Bagaimana karakteristik (ukuran partikel dan analisis FT-IR) formula optimum *hollow micropsheres* glibenklamid yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

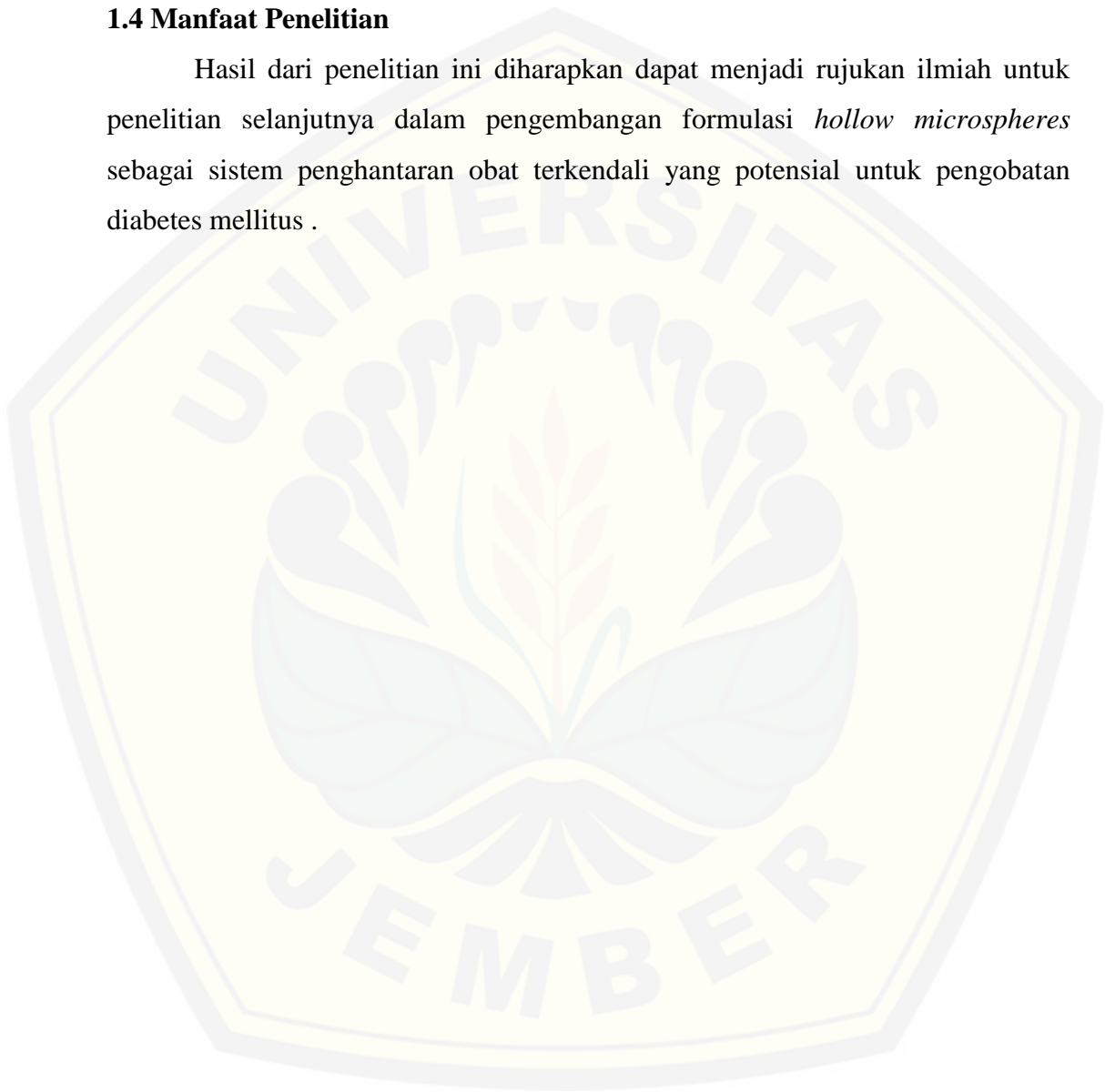
Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh kecepatan dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan *yield hollow microspheres* glibenklamid.
2. Mengetahui kecepatan dan lama pengadukan yang menghasilkan *hollow microspheres* glibenklamid dengan *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan *yield* yang optimum.

3. Mengetahui karakteristik (ukuran partikel dan analisis FT-IR) formula optimum *hollow microspheres* glibenklamid yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

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



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Microspheres*

Microspheres merupakan suatu sediaan mikropartikel dengan ukuran partikel 1-1000 μm , digunakan secara luas sebagai pembawa obat yang bertujuan untuk sistem pelepasan obat terkontrol. Obat dalam sediaan *microspheres* umumnya dapat meningkatkan kualitas pengobatan pada pasien dengan cara melokalisasi senyawa aktif obat pada daerah aksi dengan memperpanjang waktu pelepasan obat (Wise, 2000).

Menurut Hire & Derle tahun 2014, *microspheres* mempunyai beberapa macam tipe yang telah dikembangkan untuk berbagai tujuan, antara lain :

a. *Microspheres* bioadesif

Adhesi dapat didefinisikan sebagai melekatnya obat pada membran dengan menggunakan polimer larut air yang memiliki daya lekat, jadi *microspheres* bioadesif merupakan *microspheres* yang dapat melekat pada membran mukosa menggunakan bahan polimer larut air yang juga dapat menempel. Jenis *microspheres* ini akan menempel dan memiliki waktu tinggal yang lama pada tempat aksi dan memberikan aksi terapeutik yang lebih baik .

b. *Microspheres* magnetik

Microspheres magnetik merupakan *carier* yang membawa obat pada tempat aksi dan memberikan efek lokal pada penyakit tertentu. *Microspheres* magnetik dapat digunakan untuk agen penghantaran seperti obat kemoterapi pada tumor.

c. *Microspheres* radioaktif

Microspheres radioaktif menggunakan mobilisasi radio dengan ukuran 10-30 nm lebih besar dari kapiler. *Microspheres* akan diinjeksikan melalui arteri dan akan langsung menuju area target/tumor dan memberikan radiasi yang tinggi ke daerah target tanpa merusak jaringan normal di sekitarnya. Aktifitas radioaktif pada *microspheres* ini tidak dilepaskan, tetapi bekerja dari dalam sediaan sebagai suatu radioisotop emisi α , β dan γ .

d. *Microspheres* polimerik

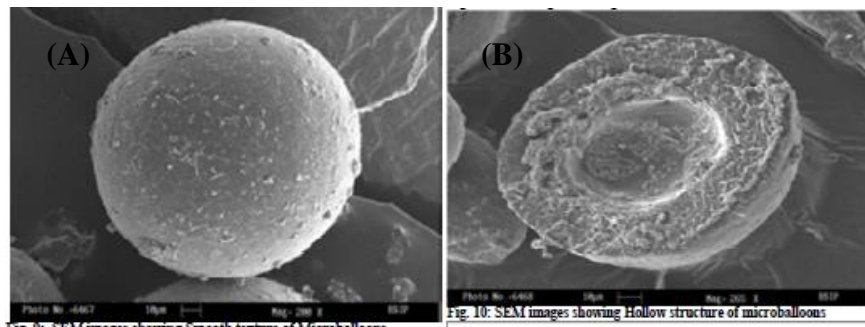
Microspheres polimerik terdapat 2 macam tipe yaitu *microspheres* polimerik biodegradasi dan *microspheres* polimerik sintetik. Biodegradasi polimerik terdiri dari polimerik *biodegradable* dan biokompatibel, sedangkan sintetik *microsphere* sbanyak digunakan untuk aplikasi klinik, *bulking agent* dan pengisi yang terbukti aman serta biokompatibel. *Biodgradable* polimerik *microspheres* memiliki kemampuan mengembang ketika kontak dengan cairan saluran cerna serta dapat membentuk gel sehingga memperpanjang waktu tinggal di sistem saluran cerna.

e. *Floating microspheres (Hollow microspheres)*

Floating microspheres memiliki berat jenis yang lebih rendah dari cairan lambung, sehingga dapat mengapung pada waktu yang lama di dalam lambung dan akan memperpanjang efek terapi tanpa mempengaruhi laju pengosongan lambung. Cara kerja tersebut dapat mereduksi frekuensi pemberian dosis karena obat akan lebih lama tinggal di lambung. *Floating microspheres* juga sering disebut *hollow microspheres*.

2.2 *Hollow microspheres*

Hollow microspheres merupakan partikel berbentuk sferis berongga tanpa inti dengan karakteristik berupa serbuk mudah mengalir yang terdiri dari protein atau polimer sintesis dan idealnya memiliki ukuran kurang dari 200 μm (Akhilesh *et al.*, 2011). *Hollow microspheres* memiliki berat jenis lebih rendah dari cairan yang ada di pencernaan, sehingga dapat tetap mengapung didalam saluran pencernaan. Sistem ini mengapung di dalam saluran gastrointestinal, obat akan dilepaskan secara perlahan pada tingkat yang diinginkan dari sistem. Sistem tersebut dapat mengendalikan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma menjadi lebih baik (Ganesan & Kanth., 2013).



Gambar 2.1 *Hollow microspheres* (A) *Hollow microspheres* utuh; (B) terbentuk rongga pada *hollow microspheres* (Ganesan & Kanth, 2013)

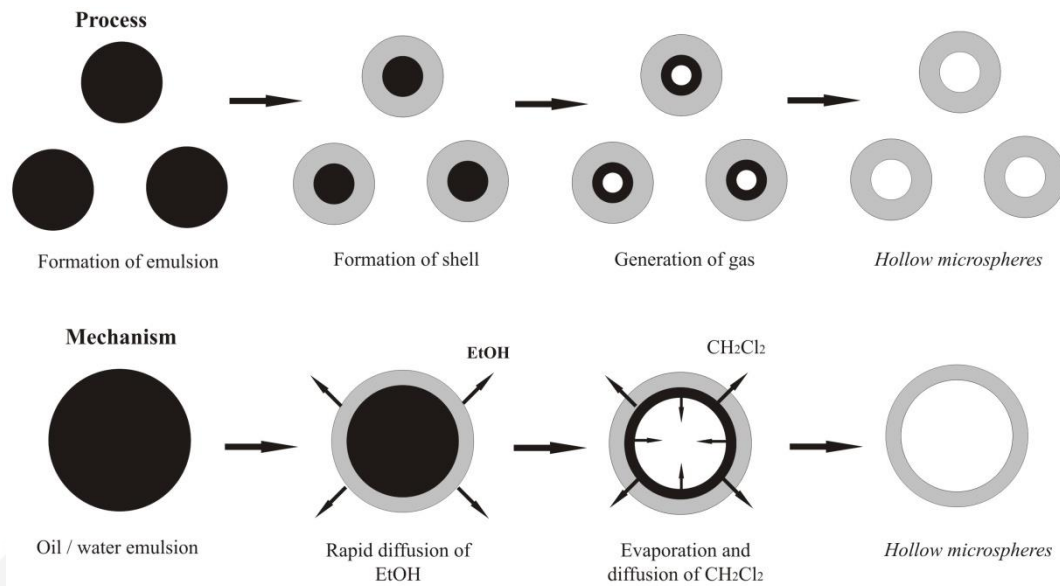
Hollow microspheres merupakan bentuk sediaan *multiple unit* yang memiliki beberapa keunggulan dibandingkan sistem *single unit* yaitu pelepasan obat yang dapat dikendalikan, tidak terlokalisasi pada satu titik dan seragam sepanjang saluran pencernaan. Sistem penghantaran *hollow microspheres* dengan ukuran partikel kecil dan tersebar lebih merata di saluran pencernaan, hal ini akan meningkatkan penyerapan obat dan dapat mengurangi variabilitas penyerapan dari intrasubjek dan resiko iritasi lokal dari penggunaan bentuk *single unit* (Patel *et al.*, 2011; Malik *et al.*, 2013; Goyal *et al.*, 2011)

Hollow microspheres sangat efektif untuk pelepasan obat terkontrol sehingga dapat menurunkan efek samping mayor dari iritasi GIT. Beberapa manfaat penggunaan *hollow microspheres* sendiri adalah: (1) mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien, (2) baik untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dan mengurangi insiden atau intensitas dari *adverse effects* dan *first pass effect*, karena fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma dapat dicegah dan konsentrasi obat dalam plasma dapat dipertahankan melalui pelepasan obat terus - menerus, (3) menghindari iritasi pada GIT karena memiliki efek *sustained release*, (4) pelepasan obat dapat dikontrol untuk memperpanjang waktu tinggal dalam GIT, (5) meningkatkan efek terapi pada obat - obat yang memiliki waktu paruh pendek (Kumar & Manish, 2013).

2.3 Preparasi *hollow microspheres*

Pemilihan teknik preparasi dari *hollow microspheres* pada sistem *sustained release* bergantung pada sifat polimer dan bahan aktif yang digunakan (Wise, 2000). *Hollow microspheres* dapat dipreparasi dengan banyak metode seperti metode *emulsion solvent evaporation*, *emulsion solvent diffusion* dan *ionic gelation* (Hire & Derle, 2014). Ada dua macam metode yang paling sering digunakan dalam pembuatan *hollow microspheres*, yaitu metode *emulsion solvent evaporation* (penguapan pelarut) dan *emulsion solvent diffusion* (penyebaran pelarut dalam bentuk emulsi) (Gholap *et al.*, 2010; Negi, 2014).

Metode yang paling sering digunakan pada preparasi *hollow microsphere* adalah metode *solvent evaporation*. Metode ini mudah untuk diaplikasikan karena menggunakan alat-alat laboratorium yang umum seperti *beaker glass* dan pengaduk, serta lebih ekonomis (Verde & Pack, 2006). Prinsip metode *solvent evaporation* yaitu emulsifikasi menggunakan pelarut organik mengandung bahan polimer dan bahan aktif obat yang terdispersi pada fase eksternal menggunakan bantuan pengaduk (Wise, 2000). Pada metode ini polimer dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan obat didispersikan atau dilarutkan ke dalam larutan yang mengandung polimer, kemudian larutan yang dihasilkan atau hasil dispersi diemulsifikasi dengan penetesan perlahan pada fase *aqueous* yang mengandung emulsifier atau surfaktan untuk membentuk *droplet* emulsi *hollow microspheres*, proses ini diikuti dengan pengadukan dalam kecepatan dan waktu tertentu pada suhu pemanasan yang dibuat konstan. Selama proses berlangsung terjadi penguapan pelarut, hal ini menyebabkan pengendapan pada antarmuka *oil/water* dari *droplet*, membentuk mikropartikel yang padat dengan rongga ditengahnya (*hollow microspheres*), kemudian dilakukan penyaringan dan pengeringan (O' Donnell & Mc Ginity, 1997) .



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

Pada metode *emulsion solvent evaporation* terdapat 2 metode emulsifikasi yaitu *single emulsion solvent evaporation* yang merupakan teknik emulsifikasi yang dibagi menjadi emulsifikasi minyak dalam air (*oil in water*) dan emulsifikasi minyak dalam minyak (*oil in oil*), serta metode *multiple emulsion solvent preparation* merupakan emulsifikasi air dalam minyak (*water in oil*) (Wise, 2000).

Teknik *single emulsion oil in water emulsification* umumnya menggunakan air sebagai pelarut. Teknik ini digunakan untuk bahan obat dan polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam pelarut organik yang tidak larut air. Pada metode ini polimer dilarutkan dalam pelarut organik, kemudian bahan obat dilarutkan pada campuran pelarut dan polimer, hasil dari fase minyak diemulsifikasikan pada larutan *aqueous* yang mengandung *emulsifier* atau surfaktan (Wise, 2000; Naik *et al.*, 2012).

2.4 Karakteristik *hollow microspheres*

a. *Entrapment Efficiency*

Entrapment Efficiency adalah suatu karakterisasi *microspheres* yang menggambarkan kandungan atau jumlah obat yang terperap di dalam *microspheres*. *Entrapment Efficiency* digambarkan dengan rasio perbandingan kandungan obat sebenarnya (hasil analisis) dengan kandungan obat secara teoritis (Hire & Derle, 2014). Metode yang dapat digunakan adalah metode spektrofotometri dengan 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 percentage adalah suatu uji daya pengapungansediaan yang dilakukan untuk menggambarkan perilaku pengapungan suatu bentuk *hollow microspheres* yang dipreparasi menggunakan kombinasi polimer HPMC dan etil selusosa di dalam lambung (Nagpal *et al.*, 2014). *Buoyancy* dapat ditentukan menggunakan persamaan berikut (Gandhi *et al.*, 2012) :

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

c. *Yield*

Yield adalah suatu karakterisasi *hollow microspheres* yang menggambarkan seberapa efisien metode preparasi yang digunakan untuk menghasilkan *hollow microspheres* (Sappidi *et al.*, 2014). *Yield* dapat ditentukan melalui persamaan berikut (Garud & Garud, 2012) :

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

d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Analisis SEM dapat digunakan untuk menentukan morfologi, bentuk dan ukuran partikel. Ukuran partikel suatu *microspheres* dapat mempengaruhi laju

pelepasan keluarnya obat dari *microspheres* dan peningkatan difusi obat dari *microspheres* ke lingkungan, hal ini dikarenakan penurunan ukuran partikel akan memberikan peningkatan luas permukaan partikel. Partikel yang memiliki ukuran lebih kecil menjadikan distribusi obat lebih seragam karena partikel lebih cepat menjadi partikel yg lebih keras dengan adanya jarak yang lebih pendek untuk pelarut keluar dari droplet partikel (Varde & Pack, 2004; Hire & Derle, 2014).

e. Analisis *Fourier Transform Infrared* (FT-IR)

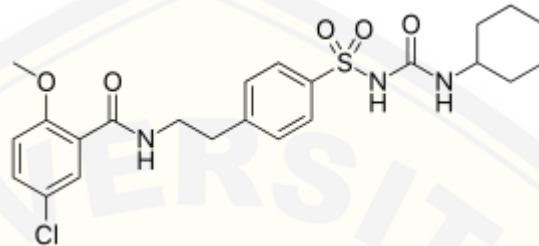
Fourier Transform Infrared (FT-IR) merupakan suatu metode spektroskopi infrared (IR) yang dapat mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa tetapi tidak dapat menentukan unsur penyusunnya (Kencana, 2009). Pada spektroskopi IR, radiasi IR akan dilewatkan pada sampel yang sebagaimana akan diteruskan.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

2.5 Glibenklamid

Glibenklamid merupakan senyawa obat golongan sulfonilurea yang digunakan sebagai antidiabetik oral dan merupakan pilihan pengobatan awal untuk diabetes melitus tipe II pada pasien dengan hiperglikemia. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) Glibenklamid termasuk dalam BCS Kelas II yang memiliki permeabilitas baik namun kelarutan yang rendah. Untuk golongan obat tipe ini, peningkatan kecepatan disolusi penting untuk mencapai bioavailabilitas yang diinginkan (Neal, 2015).

Glibenklamid atau (*5-chloro-N-[2-[4cyclohexylcarbamoylsulfamoyl]fenil]etil*)-2-methoxybenzamide merupakan obat hipoglikemik oral. Mekanisme kerja glibenklamid adalah menghambat kanal potasium yang sensitif terhadap ATP pada sel β pankreas. Mekanisme

penghambatan ini menyebabkan depolarisasi membran sel, sehingga menimbulkan tegangan dan kanal kalsium terbuka. Hal ini menyebabkan terjadi peningkatan jumlah kalsium di sel beta dan menstimulasi pelepasan insulin (Dhillon *et al.*, 2014).



Gambar 2.3 Struktur Kimia Glibenklamid (Abdul *et al.*, 2011)

Glibenklamid adalah serbuk hablur putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Glibenklamid mempunyai berat molekul sebesar 494,00. Titik lelehnya 169,50°C (Abdul *et al.*, 2011). Glibenklamid tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam metilen klorida, sukar larut dalam etanol dan metanol (Dirjen POM, 2014). Glibenklamid memiliki kelarutan dalam air sebesar 0,00206 mg/ml (Drugbank.com, 2017). Glibenklamid memiliki nilai pKa sebesar 5,3 dan bersifat asam lemah (Rohayati *et al.*, 2015).

Glibenklamid oral memiliki durasi kerja hingga 24 jam, sehingga memiliki durasi aksi yang relatif panjang, maka sebaiknya dihindari penggunaannya pada pasien lanjut usia. Efek samping glibenklamid adalah dapat menyebabkan *flushing* apabila berinteraksi dengan alkohol, yang paling sering dilaporkan adalah gangguan lambung seperti mual, muntah, anoreksia, dan nafsu makan meningkat setelah terapi oral. Insufisiensi ginjal dan hepar merupakan kontraindikasi penggunaan glibenklamid. Glibenklamid juga mengalami *first pass metabolism* (Mutalik, S, 2006; Mutalik, S *et al.*, 2011).

Glibenklamid dalam dosis konvensional oral memiliki rejimen dosis tiga kali sehari dengan waktu paruh yang pendek yaitu 5 jam (Sacks 2008 & Dash 2012). Waktu paruh yang rendah ini menyebabkan pemberian obat yang sering untuk mempertahankan konsentrasi plasma. Hal ini menyebabkan ketidak-

nyamanan pada pasien dan juga fluktuasi konsentrasi obat plasma yang dapat menyebabkan efek toksik (Brahmareddy *et al.* , 2016)

Dosis awal glibenklamid pada diabetes mellitus tipe 2 adalah 2,5- 5 mg sehari selama 7 hari kemudian ditingkatkan sampai 15 mg per hari. Dengan pemberian dosis lebih dari 10 mg per hari, diberikan dalam dua dosis terbagi (Sweetman, 2009).

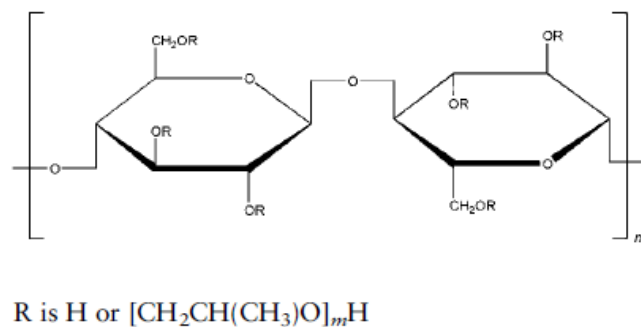
Glibenklamid termasuk dalam BCS kelas II, yaitu bahan obat yang memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutannya rendah. Kelarutan obat ini tergantung pada pH. Pada pH asam dan netral pada suhu 37°C kelarutan glibenklamid sangat kecil (<0,004 mg/ml) dan sedikit meningkat dalam keadaan basa (0,02 mg/ml) (Dhillon *et al.*, 2014). Hal ini menyebabkan bioavailabilitas glibenklamid rendah yaitu sekitar 45 % dari dosis obat per oral yang dapat diserap melalui saluran pencernaan (obaidat *et al.*, 2009). Glibenklamid diabsorpsi cepat dan baik, terikat dalam protein plasma sebesar 99%, dieliminasi sebanyak 50% di ginjal dan 50% di feses (Sukandar *et al.*, 2013) .

Glibenklamid bekerja dengan merangsang sekresi hormon insulin dari granula sel-sel β Langerhans pankreas. Interaksi dengan kanal ATP sensitif K pada membran sel-sel β yang menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca. Kanal Ca terbuka dan ion Ca^{2+} akan masuk sel β , merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin dengan jumlah yang ekuivalen dengan peptida-C (Suherman,2007). Pada penggunaan dosis yang besar dapat menyebabkan hipoglikemia. Glibenklamid lebih efektif diminum 30 menit sebelum makan agar mencapai kadar optimal di plasma (Suherman,2007).

2.6 Hidroksipropil Metilselulosa

Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) merupakan polimer hidrofilik, merupakan derivat selulosa yang berbentuk serbuk tidak berbau, tidak berasa, berwarna putih, mengandung gugus metoksi 19,0-24,0 % dan hidroksipropil 4,0 - 12,0% dan kelarutannya yang tidak dipengaruhi oleh pH. HPMC sering digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan dengan mekanisme pelepasan terkendali untuk

menghambat pelepasan zat aktif. Konsentrasi HPMC sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat yang biasa digunakan yaitu 10 – 80 %. HPMC ini larut dalam air dingin dan praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter (Lachman *et al.*, 1994 ; Rowe *et al.*, 2009) .



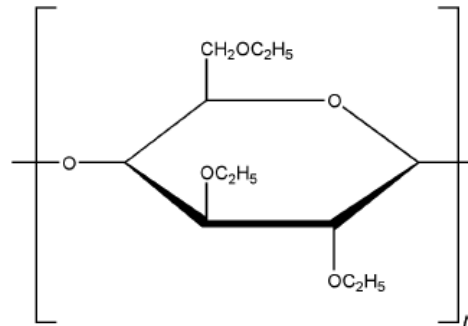
Gambar 2.4 Struktur Kimia HPMC (Rowe *et al* 2009)

HPMC sering digunakan dengan mekanisme pelepasan terkontrol untuk menghambat pelepasan zat aktif dengan cara memperlama obat dalam saluran pencernaan. HPMC memiliki rantai polimer yang panjang dan semakin panjang rantai polimer dapat membentuk lapisan gel yang semakin tebal. Rantai polimer panjang ini akan kontak dengan media disolusi dan membentuk lapisan gel yang tebal dengan bertambahnya waktu, menjadikan zat aktif obat yang berdifusi keluar dari matrik harus melewati penghalang sehingga semakin sulit dalam berinteraksi dengan medium disolusi (Rowe *et al.*, 2009).

2.7 Etil Selulosa

Etil selulosa merupakan polimer berbentuk serbuk berwarna putih , mudah mengalir (*free flowing*), tidak berasa , larut dalam pelarut organik atau campuran pelarut.(Rowe *et al.*, 2009). Etil selulosa bersifat hidrofobik dan biasa digunakan dalam sistem penghantaran obat terkendali (Grattard *et al.*, 2002). Etil selulosa secara luas digunakan sebagai polimer pembentuk matriks sediaan lepas lambat, terutama sistem *floating* (Devi & Chowdary, 2012). Etil selulosa sebagai polimer

bekerja dengan menurunkan laju pelepasan obat dari sediaan karena membentuk matriks yang kuat dan mengurangi porositas (Kar *et al.*,2011).



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

Etil selulosa mengandung tidak kurang dari 46,5 % gugus etoksil mudah larut kloroform, etanol, etil asetat dan toluena. Etil selulosa sebagai matriks dalam tablet lepas lambat biasa digunakan dengan konsentrasi 3,0 – 20,0 % w/w (Rowe *et al.*, 2009)

2.8 Desain Faktorial

Desain faktorial adalah desain yang menggunakan dua atau lebih variabel bebas secara bersamaan dalam satu percobaan, sehingga memungkinkan untuk pengujian efek interaksi dari dua atau lebih variabel bebas pada satu atau lebih variabel tergantung (Sapp, 2006). Metode ini digunakan dalam suatu penelitian untuk mengetahui efek dari beberapa faktor atau suatu kondisi dalam hasil suatu penelitian, dan juga untuk menentukan secara simulasi efek dari beberapa faktor dan interaksinya yang signifikan (Bolton & Bon, 2004).

Terdapat dua tipe dari desain faktorial yaitu *simple factorial design* yang menggunakan dua faktor dan *complex factorial design* menggunakan multi faktor (Kohtari, 2004). Desain faktorial mengandung beberapa pengertian yaitu faktor, *level*, efek dan respon. Faktor merupakan setiap besaran yang mempengaruhi respon (Voigt, 1995). Pemilihan faktor untuk dimasukkan dalam percobaan tergantung pada tujuan eksperimen dan dapat bersifat kualitatif atau kuantitatif. *Level* merupakan nilai atau tetapan faktor, yang dibagi menjadi *level* rendah dan

level tinggi (Bolton, 1997). Efek adalah perubahan respon sebagai hasil dari perbedaan level dari faktor. Interaksi adalah respon yang menunjukkan hubungan antara faktor (Bolton & Bon, 2010) .

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

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

Y = efek respon yang diamati

X_A = *level A*

X_B = *level B*

b_0, b_1, b_2, b_{12} = koefisien , dapat dihitung dari hasil percobaan

Desain faktorial memiliki beberapa keuntungan antara lain: (1) memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama, ketika ada interaksi, (2) dapat menghemat biaya dibandingkan melakukan penelitian tunggal untuk mendapat tingkat ketelitian yang sama, (3) memungkinkan kita untuk mengevaluasi efek lebih dari satu variabel bebas, secara terpisah dan dalam kombinasi, (4) hasil kesimpulan dari penelitian berlaku dalam berbagai kondisi, (5) apabila terdapat interaksi desain faktorial dapat mengungkapkan dan mengidentifikasi interaksi (Bolton & Bon, 2010; De muth, 2014).

BAB 3 . METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: (1) Perancangan optimasi formula dengan kecepatan pengadukan dan lama pengadukan sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *Hollow Microspheres* glibenklamid sesuai dengan rancangan formula; (3) Penetapan % *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan *yield* masing-masing formula; (4) Penentuan formula optimum dengan Design Expert 10 versi trial; dan (5) Karakterisasi formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

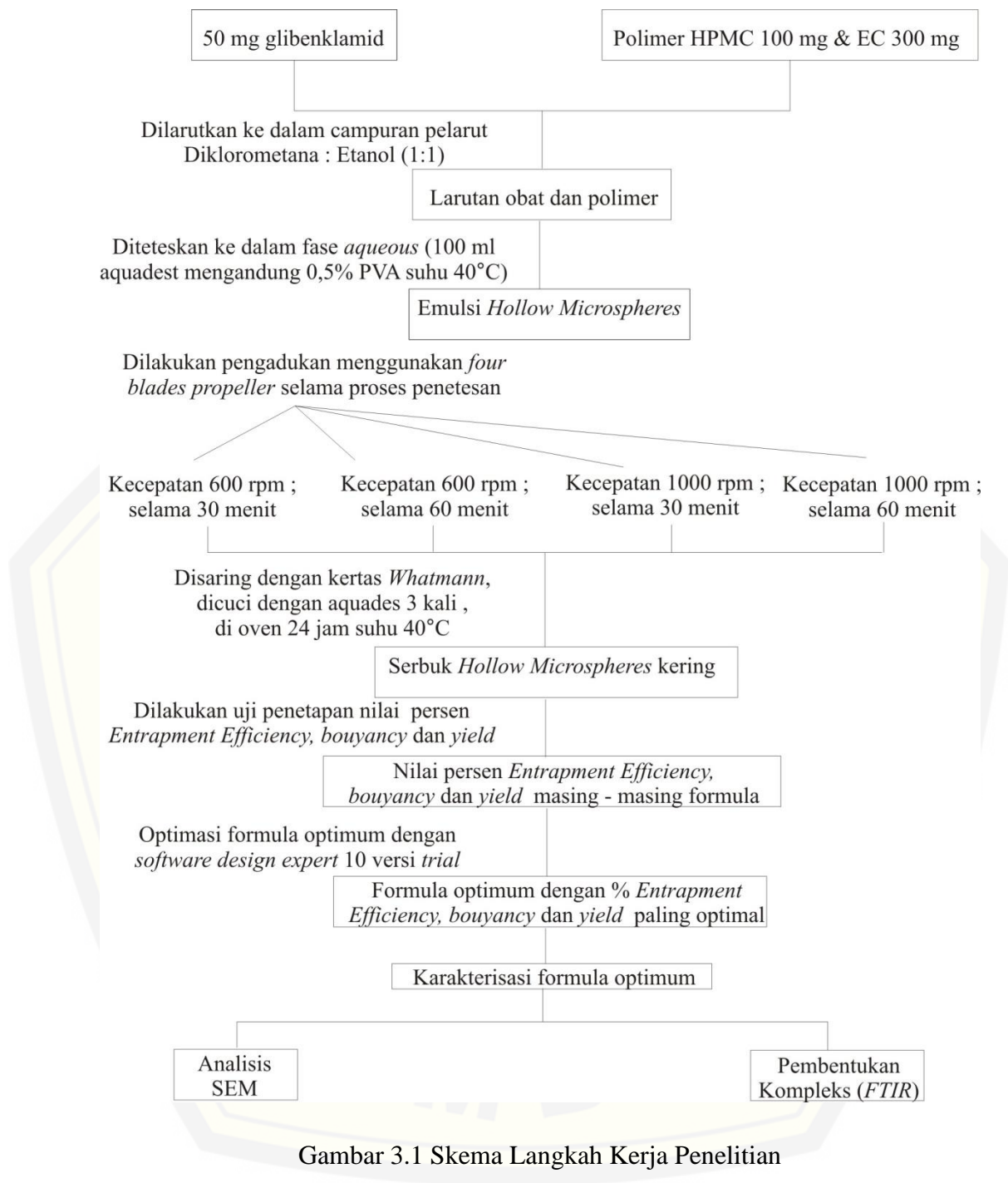
Scanning Electron Microscopy / SEM (TM 3000 Hitachi), *Four-blades Propeller (IKA Labortechnik, Germany)*, Spektrofotometri UV-Vis (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), Corong *Buchner*, pH meter (*Elmetron*), Oven (*Memmert, Germany*), *Hot Plate*, Desikator, *Magnetic stirrer*, *Stopwatch*, Alat-alat gelas, Mortir dan stemper, Kertas saring *Whatmann*, Kertas saring biasa.

3.2.2 Bahan

Glibenklamid (*CoA. Phapros Indonesia*), Etil Selulosa (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), HPMC (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), Etanol (*PT.Bratachem, Indonesia*), Diklorometana (*PT.Bratachem, Indonesia*), Polivinil alkohol (*PT.Bratachem, Indonesia*), Aquadestilata (*PT.Bratachem, Indonesia*), NaCl , KH_2PO_4 , HCL 0,1 N , Tween 80 .

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

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



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Perancangan Optimasi Formula

Penelitian ini dibuat empat macam formula *hollow microspheres* glibenklamid. Hal yang membedakan masing – masing formula adalah perlakuan mengenai kecepatan dan lama pengadukan yang digunakan pada proses

evaporation (penguapan) pelarut dalam pembentukan *hollow microspheres* glibenklamid.

Optimasi pada penelitian ini menggunakan desain faktorial dua faktor dua *level* dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut :

- a. Variabel bebas : Kecepatan dan Lama pengadukan
- b. Variabel terkontrol : Bahan aktif, polimer, pelarut dan surfaktan
- c. Variabel terikat : Porsen *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan *yield*

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

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

Formula	Faktor A (Kecepatan Pengadukan)	Faktor B (Lama Pengadukan)	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)
Kecepatan	600 rpm	1000 rpm
Pengadukan		
Lama Pengadukan	30 menit	60 menit

Formula *Hollow Microspheres* glibenklamid yang akan diteliti dapat dilihat pada tabel 3.3 berikut :

Tabel 3.3 Formula *Hollow Microspheres* Glibenklamid

Bahan	Jumlah yang digunakan	Fungsi Bahan
Glibenklamid	50 mg	Bahan aktif
HPMC	100 mg	Polimer
Etil selulosa	300 mg	Polimer
Diklorometana	5 ml	Pelarut
Etanol	5 ml	Pelarut
PVA	0,5 g	Surfaktan / <i>emulsifier</i>
Aquadestilata	100 ml	Fase <i>aqueous</i> dan agent pencuci

3.4.2 Preparasi *Hollow Microspheres* Glibenklamid

Hollow Microspheres glibenklamid dipreparasi menggunakan teknik *solvent evaporation*. Glibenklamid ditimbang sebanyak 50 mg. Polimer HPMC 100 mg dicampur dengan polimer etil selulosa 300 mg, lalu keduanya dilarutkan dengan campuran pelarut berisi diklorometana 5 ml dan etanol 5 ml membentuk suatu larutan polimer. Bahan aktif glibenklamid yang sudah ditimbang dimasukkan ke dalam larutan polimer. Selanjutnya larutan campuran obat dan polimer tersebut diteteskan secara perlahan – lahan dalam fase *aqueous* dengan

polivinil alkohol (PVA) 0,5 %, maka akan terbentuk *droplet* (tetesan) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *Four-blades Propeller*. Kecepatan dan lama pengadukan yang digunakan akan berbeda- beda sesuai formula yang akan diuji. Formula (1) diaduk dengan kecepatan pengadukan 600 rpm dan lama pengadukan 30 menit, formula A diaduk dengan kecepatan pengadukan 1000 rpm dan lama pengadukan 30 menit, formula B diaduk dengan kecepatan pengadukan 600 rpm dan lama pengadukan 60 menit, formula AB diaduk dengan kecepatan pengadukan 1000 rpm dan lama pengadukan 60 menit. Serbuk *hollow microspheres* yang terbentuk disaring dengan kertas *Whatmann*, hasil saringan kemudian dicuci dengan aquadest sebanyak tiga kali. Setelah itu serbuk *hollow microspheres* dikeringkan semalaman pada suhu 40°C. Preparasi *hollow microspheres* glibenklamid dapat dilihat pada tabel 3.4 .

Tabel 3.4 Preparasi *Hollow Microspheres* Glibenklamid

Formula	Glibenklamid (mg)	Polimer (HPMC:EC) (mg)	Konsentrasi PVA (%b/v)	Pelarut (DCM:EtOH) (ml)	Suhu (°C)	Kec.&Lama Pengadukan
(1)	50	100 : 300	0,50	5 : 5	40	600 rpm, 30 menit
A	50	100 : 300	0,50	5 : 5	40	1000 rpm, 30 menit
B	50	100 : 300	0,50	5 : 5	40	600 rpm, 60 menit
AB	50	100 : 300	0,50	5 : 5	40	1000 rpm, 60 menit

3.4.3 Penetapan Persen *Entrapment Efficiency*

3.4.3.1 Pembuatan Kurva Baku Glibenklamid

a. Penentuan panjang gelombang maksimum

Larutan baku induk glibenklamid 100 ppm dan 200 ppm dibuat dengan melarutkan 10 mg dan 20 mg glibenklamid dalam 100 mL larutan dapar fosfat pH 7,4 yang mengandung 5% NaOH 0,1 N. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan membuat larutan dengan konsentrasi 120 ppm sebagai standar baku. Standar baku tersebut kemudian di *scanning* pada panjang gelombang 200-

400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar (Brahmareddy, 2016).

b. Preparasi kurva baku

Larutan baku dibuat dari pengenceran larutan baku induk I 100 ppm dan larutan baku induk II 200 ppm. Larutan baku yang dibuat yaitu konsentrasi 60 ppm, 80 ppm, 100 ppm, 160 ppm dan 180 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum kemudian didapatkan kurva baru dari hasil pengukuran tersebut (Brahmareddy, 2016).

3.4.3.2 Pengukuran *Entrapment Efficiency*

Pengukuran *entrapment efficiency* dilakukan dengan mendispersikan *hollow microspheres* yang mengandung glibenklamid 10 mg ke dalam etanol 100 mL. Selanjutnya di aduk sekitar 30 menit untuk melarutkannya dengan pengaduk magnet, lalu disaring dengan penyaring membran 5 μ m. Larutan dianalisis menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 300 nm. Penetapan % *Entrapment Efficiency* dapat menggunakan persamaan (1) (Taneja, 2014).

3.4.4 Penetapan Daya Pengapungan (*Buoyancy*)

50 mg *Hollow microspheres* glibenklamid didispersikan dalam 300 mL larutan HCL 0,1 N PH 1,2 yang mengandung Tween 80 sebanyak 0,02% w/v pada suhu 37°C. Campuran kemudian diaduk dengan kecepatan pengadukan 100 rpm selama ± 6 jam. Lapisan *hollow microspheres* yang mengapung dan *hollow microspheres* yang tenggelam disaring dan dipisahkan dengan metode filtrasi secara bersamaan. Kedua hasil *hollow microspheres* ini dikeringkan pada suhu 40°C selama satu malam. Setiap berat *hollow microspheres* tersebut ditimbang dan nilai *buoyancy* ditentukan oleh persamaan (2) (Basavaraj *et al.*, 2008).

3.4.5 Penetapan *Yield*

Penentuan persen *yield* dilakukan dengan membandingkan berat *hollow microspheres* sebenarnya dengan berat *hollow microspheres* teoritis. Berat *hollow microspheres* teoritis ini didapatkan dari penjumlahan berat bahan aktif dan berat polimer yang digunakan. Lebih jelasnya dapat menggunakan persamaan (3) (Garud & Garud, 2012).

3.4.6 Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data hasil penelitian yaitu nilai % *entrapment efficiency*, *boyancy* dan *yield* yang kemudian disebut dengan respon. Nilai % *entrapment efficiency*, *boyancy* dan *yield* di analisis menggunakan metode desain desain faktorial untuk melengkapi persamaan (4), sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon % *entrapment efficiency*, *boyancy* dan *yield*.

Berdasarkan persamaan (4) dapat ditentukan nilai dari koefisien b_0, b_1, b_2, b_{12} . Hasil perhitungan, dapat dibuat *countour plot* dengan menggunakan *software design expert 10 versi trial*. Pembuatannya meliputi % *entrapment efficiency*, *boyancy* dan *yield* agar dapat diketahui pengaruh kedua faktor (kecepatan dan lama pengadukan) serta interaksinya terhadap perubahan respon (Tripathi *et al.*, 2011).

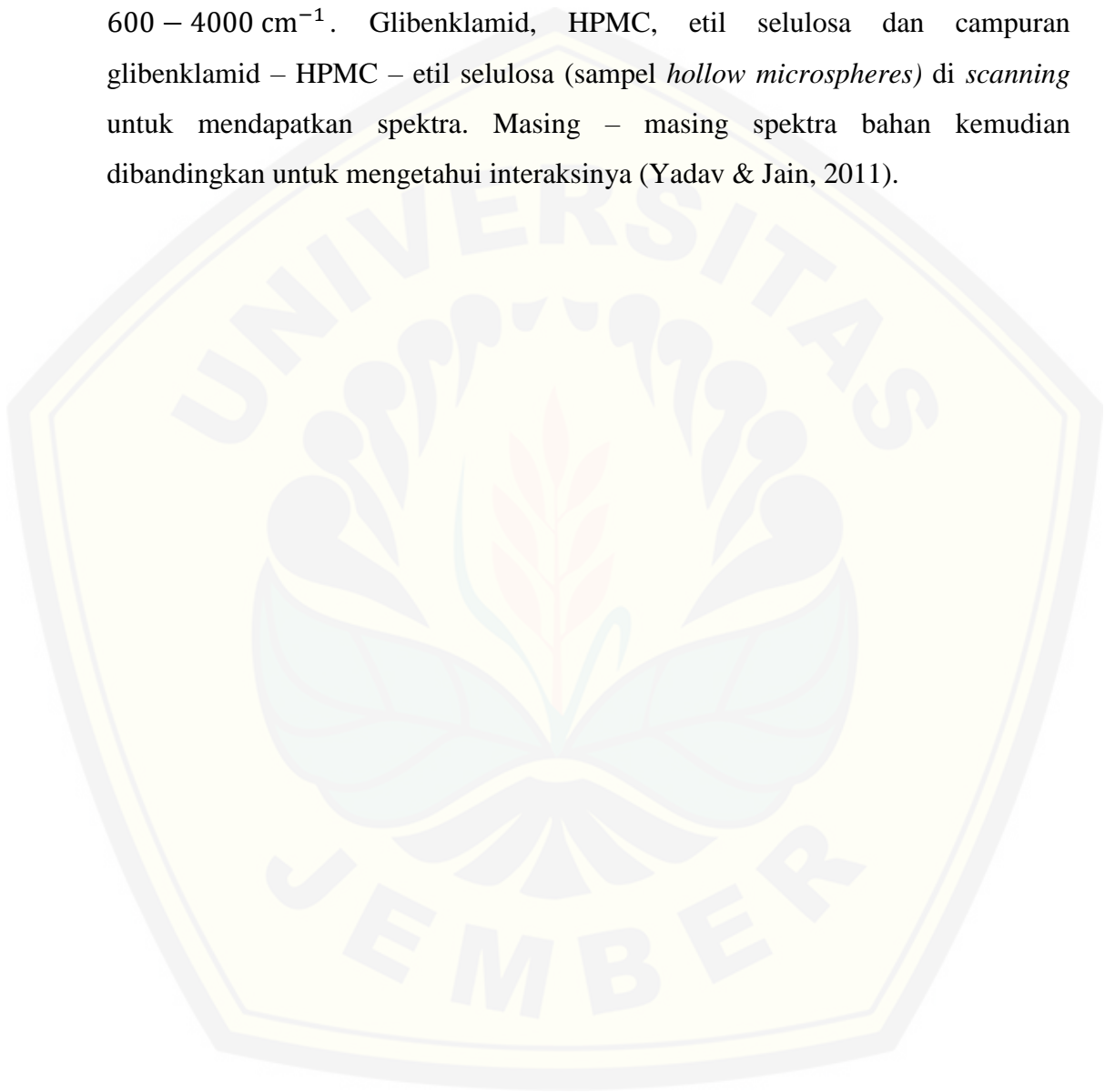
3.4.7 Karakteristik Formula Optimum

3.4.7.1 Penetapan Ukuran Partikel

Penentuan ukuran partikel dilakukan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dengan perbesaran 800 kali. Sejumlah *hollow microspheres* diletakkan secara tersebar pada *glass tub* lalu ditempatkan pada *Scanning Electron Microscope Chamber*. Kondisi *chamber* disesuaikan yaitu dengan tekanan 0,1mmHg dan dengan tegangan 20KV (Sabitha *et al.*, 2010).

3.4.7.2 Analisis *Fourier Transform Infrared* (FT-IR)

Analisis FT-IR untuk melihat ada atau tidak interaksinya antara glibenklamid dengan polimer HPMC dan etil selulosa, dilakukan *scanning* dengan spektroskopi FT-IR dengan resolusi 2 cm^{-1} dan rentang *scanning* $600 - 4000\text{ cm}^{-1}$. Glibenklamid, HPMC, etil selulosa dan campuran glibenklamid – HPMC – etil selulosa (sampel *hollow microspheres*) di *scanning* untuk mendapatkan spektra. Masing – masing spektra bahan kemudian dibandingkan untuk mengetahui interaksinya (Yadav & Jain, 2011).



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Kecepatan pengadukan memiliki pengaruh meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan *yield*, sedangkan lama pengadukan menurunkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan meningkatkan nilai *yield*. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki efek menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* namun pengaruh kecepatan pengadukan lebih dominan serta interaksi kedua faktor memiliki efek meningkatkan *yield* namun pengaruh kecepatan pengadukan lebih dominan.
2. Kombinasi optimum antara kecepatan dan lama pengadukan pada preparasi *hollow microspheres* glibenklamid untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan *yield* tertinggi adalah 1000 rpm dan 30 menit.
3. *Hollow microspheres* glibenklamid memiliki rata-rata ukuran partikel = $177,6 \pm 2,309 \mu\text{m}$. Analisis FT-IR pada formula optimum menunjukkan tidak adanya interaksi yang terjadi antara bahan aktif obat dengan polimer.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka disarankan:

1. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan dan melihat keberhasilan *hollow microspheres* sebagai penghantaran obat terkendali.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang pengaruh kecepatan dan lama pengadukan menggunakan polimer yang berbeda untuk mengetahui pengaruh penggunaan polimer lain terhadap kemampuan *hollow microspheres* untuk menjerap suatu bahan obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul, B.M., Swathimutyam, P., Padmanabha, R.A., Nalini,S., and Prakash,V.D., 2011. Development and Validation of Glibenclamide in Nanoemulsion Formulation by using RP-HPLC, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical science*,Vol. 8, 1.
- ADA (*American Diabetes Association*). 2016. *Standart of Medical Care in Diabetes*. Diabetes Care.
- Akhilesh, C., Shobhit, S., Prajapati, S.K. & Jain, S.K., 2011. Development and *In-Vitro/In-Vivo* Evaluation of Floating Microballoons of Flurbiprofen. *J.Pharm. Sci. & Tech.*, 3(10), pp.725-734.
- Bandana, S., Jovita, K., Manisha, P. & Shubhini A, S. 2010. Formulation and Evaluation of Floating Microspheres of Famotidine. *Int. J. PharmTech.Res.*, 2(2), pp.1415-1420
- Basavaraj, Deveswaran, Bharath, Sindhu, Furtado, & Madhavan. 2008. Hollow Microspheres of Diclofenac Natrium-Gastroretentive Controlled Delivery System. *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol.21 (4).
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications* Third Edition, New York : Marcel Dekker. Inc
- Bolton, S. & Bon, C. 2004. *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications* Fourth Edition, New York : Marcel Dekker. Inc.
- Bolton, S. & Bon, C. 2010. *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications* Fifth Edition, New York : Marcel Dekker. Inc.
- Bhardwaj, P., Chaurasia, H., Chaurasia, D., Prajapati, S.K. & Singh, S. 2010. Formulation and *IN-Vitro* Evaluation of Floating Microballoons of Indomethacin. *Acta Poloniae Pharm. Drug Res.*, 67(3), pp.291-298
- Brahmareddy *et al* . 2016 . Formulation and Evaluation of Microspheres of Glibenclamide in Phar-maceutical Dosage Forms . *International Journal of Pharmaceutical Sciences Letters* Vol. 6 (2)| 027-031
- Chuasuwana, B., Binjesoh, V., Polli, J.E. *et al* . 2009 . Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Form : Diclofenac Sodium and Diclofenac Pottasium. *J. Pharm. Sci.*, Vol. 98 (4)
- Dash, S.K., Khan, A.S., Das, S.R., Padhan, A., Rout, D. & Behera, B. C. 2012. Formulation and *In-Vitro* Evaluation of Sustained Released Glibenclamide Microspheres. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*,3(5), 1433-1443

- Dashora, A. & Jain, C.P., 2009. Development and Characterization of Pectin-Prednisolone Microspheres for Colon Targeted Delivery. *Int.J.ChemTech Res.*, 1(3), pp.751-757
- De Muth, J.E. 2014 . Basic Statistic and Pharmaceutical Statistical Applications Third Edi., New York : *CRC Press*.
- Devi, G.C., & Chowdary, K. P.R. 2012 . Reclinal Pharmacokinetic Evaluation of Pioglitazone Floating Tablet Formulated Employing Cross Linked Starch Urea. *Int, J. Pharm. Sci.*, Vol. 4(1)
- Dhillon B, Goyal N, Sharma P .2014 . Poorly water soluble drugs: change in solubility for improved dissolution characteristics a review. *Global J Pharmacol* 8(1): 26-35
- Dhillon B, Goyal N, Sharma P .2014 . Formulation and Evaluation of Glibenclamid Solid Diersion Using Different Method. *Global J Pharmacol* 8(4): 551-556
- Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan RI. 2014. Farmakope Indonesia, jilid V, *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*, Jakarta pp.753, 1523-1526.
- Dirjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Dapartemen Kesehatan Republik Indonesia
- Ding,C., Zhang., M. & Li, G., 2014. Preparation and Characterization of Collagen/Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) blend film. *Carbohydrate Polymers.*, 3(December), pp.194-201.
- Drugbank.com. 2017. Drugbank : Glyburide (DB01016), <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01016>, diakses tanggal 25 September 2017.
- Dutta, Sruti, Patra, & Rao. 2011. Floating Microspheres: Recent Trends in the Development of Gastroretentive Floating Drug Delivery System. *Int. J. Pharm.Sci. Nano Tech.*, Vol. 4(1).
- Ekta , Rahul & Aviral. 2015 . Preparation and Characterization of Gastroretentive Floating Microballoons of Acrycoat S-100 Bearing Carvedilol . *Asian Journal of Pharmaceutics* .
- Feldman, J. 1985. Review of Glyburide After One Year on the Market. *American Journal of Medicine*. 79(3):102-108.
- Gandhi, N.S., Shirolkar, S.V & Tawar, M.G., 2012. Development and Evaluation of Microballons of Pioglitazone Hydrochloride using Eudagrit S-100 . *Int. J . Pharm. Sci . Res.*, 3(1), pp.201-212.

- Ganesan, V., & Kanth, V. S. V. S. P. K. 2013. Preparation and In-vitro Evaluation of Microballon Drug Delivery System of Telmisartan. *Int. J. Pharm. Sci. & Res.*, Vol. 5(4).
- Garud, N., & Garud, A . 2012 . Preparation and In-Vitro Evaluation of Metformin Microspheres Using Non-aqueous Solvent . *Trop. J. Pharm. Res.*
- Gholap, S.B., Banarjee, S.K., Gaikwad, D.D., Jadhav, S.L., & Throat, R.M. 2010 . Hollow Microspheres : A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1(1) , 1-7.
- Goyal, P., Gill, S., Gupta, UD., Rath, G., Narang, R.K. & Goyal, A.K., 2011. Development and characterization of rifampicin loaded floating microspheres. *Art. Cells, blood subs. & biotech*, 39(5), pp.330-334).
- Grattard, Permin, Marty, Roudaut, Champion, LeMeste . 2002 . Study Of Release Kinetics Of Small And High Molecular Weight Substance Dispersed Into Spray-Dried Ethyl cellulose Microspheres. *J. Cont. Rel.*, Vol.84.
- Haghi, Es., Mirabedini, S.M., Imani, M. & Farnood, R.R., 2014. Preparation and Characterization of Pre-Silane Modified Ethyl Cellulose-Based Microcapsule Containing Linseed Oil. *Colloids and Surface A:Physicochem. Eng. Aspect.*, 24(January), pp.71-80.
- Hire, N.N. & Derle, D.V. 2014 . Microspheres As Drug Carrier : A Review. *Int. J. Advan. Res.*, Vol.2(3).
- Jain, A., Pandey, V., Ganeshpurkar, A., Dubey, N. & Bansal, D., 2014. Formulation and Characterization of Floaing Microballoons of Nizatidine for Effective Treatment of GASTRIC Ulcers in Murine Model. *Drug Delivery.*, 2(February), pp.1-6.
- Joshi, V.K., & Jaimini M. 2013 . Microballoons Drug Delivery System: A Review. *AJPRD.*, Vol.1(1).
- Kar, S.K., Panigrahy, R.N. & Mahale, A.M. 2011. Design and Development of Indomethacin Matrix Tablet with pH Modulated Release Kinetics. *IJCP.* Vol.2(1)
- Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T. & Itoh, Y. 1992. Hollow Microspheres for Use as A Floating Controlled Drug Delivery System in the Stomach. *J.Pharm. Sci.*, 81(2), pp.135-140.
- Kawatra, M., Jain, U., & Raman, A. 2013. Recent Advances in Floating Microspheres as Gastro-Retentive Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Recent Advances in Pharmaceutical Research*, 2(3), 5-23

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014. Infodatin : Situasi dan Analisis Diabetes. Jakarta.
- Kencana, A.L., 2009. Perlakuan Sonikasi terhadap Kitosan : Viskositas dan Bobot Molekul Kitosan. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam , Institut Pertanian Bogor.
- Kothari, C. R. 2004 . Research Methodology: Method & Techniques Second Edi., New Delhi : New Age International .
- Kumar, B.P., Chandiran I.S., Jayaveera K.N., 2013 . Formulation development and evaluation of Glibenclamide loaded Eudragit RLPO microparticles . *International Current Pharmaceutical Journal* . 2(12): 196-201
- Kumar, J.V. & Manish, J., 2013. Review Article : Microballoons for Drug Delivery. *Asian J.Pharm. Res. & Dev.*, 1(1), pp. 6-17
- Kumari, R., Verma, N., Chaundhary, N., Kumar, U. & Thakkar, N., 2015. Gastro Retentive Floating Microspheres a New trend of Drug Delivery System. *Int. J. Adv. Res. & Innov.*, 3(2),pp.459-467.
- Kumar, Raj, Datta, & Babu. 2014. Formulation and Evaluation of Metoprolol Tartrate Floating Microspheres. *World J.Pharm. Res.*, Vol.4(1).
- Lachman, L ., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L., 1994. Teori dan Praktik Farmasi Industri, Jilid II. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Mali, A.D., Bathe, R.S., & Patil, M.K., 2015. Floating Microspheres: A Novel Approach in Drug Delivery System. *GCCJ. Sci. Tech*, Vol. 1 (15).
- Malik, P., Nagaich, U., Mallik,R. K & Gulati, N.2013. Pentoxifylline Loaded Floating Microballons: Design, Development and Characterization. *J.Pharm.* Vol. 2013:1-5
- Mutalik S, Udupa N. 2006. Formulation development, in vitro and in vivo evaluation of membrane controlled transdermal systems of Glibenclamide. *J Pharm Pharm Sci* 2005;8:26-38.k
- Mutalik S, Udupa N, Kumar S, Agarwal S, Subramanian G, Ranjith AK. 2011 Glipizide matrix transdermal systems for diabetes mellitus: Preparation, in-vitro and preclinical studies. *Life Sci* 2006;79:1568-77.
- Nagpal, Arora, Rahar, Rageeb, & Swami. 2014 . Formulation and Evaluation of Sustained Release Floating Microballoons of Ketorolac Trometamol. *Bulletin Pharm. Res.*, Vol.4(2)
- Naik, J.B., Lokhande, A.B., Mishra, S. & Kulkarni, R.D., 2012. Development of sustained release micro/nanoparticles using different solvent emulsification technique: A review. *Int. J . Pharm. Bio. Sci*, 3(4), pp.573-590.

- Neal, M.J 2015. *At A Glance Farmakologi Medis edisi Kedelapan* . Jakarta : Penerbit Erlangga . Hal: 70-71
- Negi, R., Goswami, L., & Kothiyal, P. 2014 . Microballons : A better approach for gastro retention. *IJPBR*. Vol.2(2)
- Noval, Sporar, Baumgartner, & Vrecer. 2012 . Characterization of Physicochemical Properties of Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) Type 2208 and Their Influence on Prolonged Drug Release From Matrix Tablet . *J . Pharm. Bio. Analysis* , Vol.66
- Obeidat, W.M. 2009. Microencapsulation of Pharmaceuticals Using the Emulsion Solvent Removal Method . *Recent Patent on Drug Delivery and Formulation*, 3:178-192
- O'Donnell, P.B & McGinity, J.W., 1997. Preparation of Microspheres by the Solvent Evaporation Technique. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 28(1), pp.25-42.
- Patel, K., Jain, P.K., Baghel, R., Tagde, P. & Patil, A. 2011. Preparation and *In Vitro* Evaluation of A Microballoons Delivery System for Domperidone. *Der Pharm.Lettre*. Vol. 3(6) : 131-141
- Pawar , Shirwaikar, Shirwaikar, & Kumar . 2009 . Formulation and Evaluation of Sustained Release Microspheres of Rosin Containing Aceclofenac. *ARS Pharm*, Vol.50.
- Phawa, R., Bhagwan, S., Kumar, V., & Kohli, K. 2010. Floating Microspheres : An Innovative Approach for Gastric Retention. *Scholars Research library*, 2(4), 461-475
- Rai, G., Yadav, A.K., Jain, N.K, and Agrawal, GP., 2014. Eudragit-coated dextran microspheres of 5-fluorouracil for site-specific delivery to colon. *Drug delivery.*, 23(1), pp.328-337.
- Rai, G., Yadav, A.K., Jain, N.K, and Agrawal, GP., 2015. Enteric-Coated Epichlorohydrin Crosslinked Dextran Microspheres for Site-Specific Delivery to Colon. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, pp.1-11.
- Rathod, U.C., Patel, A.K., & Shah, D.A. 2012. Statistical Evaluation and Optimization of Influence of Stiring and Polymer Concentration on Hollow Microspheres of Diltiazem HCL. *Schol.Res. Lib.*, Vol.4(3)
- Rohayati, A., Hasanah, N.A., Saptarini, M.N., Aryanti, D.A., 2015, Optimasi Kondisi Pemisahan Glibenklamid Kombinasi Metformin dalam Plasma Darah Menggunakan KCKT, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Vol. 2, 101.

- Rowe, R. C., Sheskey, P.J., & Quinn, M. E. Eds., 2009 . *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed.*, London . Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Sabitha, P., Ratna, J.V. & Reddy, K.R. 2010 . Chitosan-Calsium Alginate Microcapsules Of Anti Tubercular Drugs for Oral Use. *Int . J . ChemTech Res.*, 2(1), pp.88-98
- Sacks, S., and Sacks, D. 2008. Oral hypoglycemic agents Sweet Success: Diabetes and Pregnancy. Newsletter. *CDAPP Regional Programs*, 6(3), 1-8
- Sapp, M., 2006 . Basic Psychological Measurement , Research Design and Statistics without Math. USA: *Charles Thomas Publisher, Ltd*
- Sappidi, S., Thadkala, Kota, & Aukunuru., 2014. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microspheres Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Schol. Res. Lib.*, Vol. 6(4), pp.213-226.
- Shirolkar, S.V., Tawae, M.G., Gandhi , N.S & Deore, N.B. 2010 Development and Evaluation of Floating Microspheres of Pioglitazone Hydrochloride Using Ethyl Cellulose. *Der Pharm. Lettre.*, 2(5), pp.261-277.
- Srivastava, A.K., D.N. Ridhurkar., S. Wadhwa. 2005. Floating microspheres of cimetidine: Formulation, characterization and in vitro evaluation. *Acta Pharm* 55. 227-285.
- Streubel, A., Siepmann, J. & Bodmeier, R. 2006. Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Ex. Opin. Drug Deliv.* Vol. 3(2):217-233
- Suherman, Suharti, K., Insulin dan Antidiabetik Oral, Dalam: Gunawan,S.G., R.Setiabudy, Nafradi, Elysabeth, 2007, Farmakologi dan Terapi , Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, p. 4.
- Sukandar, E.Y., Andrajati, R., Sigit, J. I., Adnyana, I. K., Setiadi, A.P & Kusnandar, 2008 , ISO Farmakoterapi, Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, Jakarta.
- Sweetman, S.C., 2009, Martindale The Complete Drug Reference, 36th ed., The Pharmaceutical Press, London, p.440.
- Taneja, R., Kataria MK., Bilandi A. 2014 . Formulation and Evaluation of Floating Microspheres of Glibenclamide . *International Journal of Pharmaceutical Research Scholars* . V-3 , I-2
- Tripathi, M., Radhika, P.R. & Sivakumar, T. 2011 . Formulation and Evaluation of Glipizide Hollow Microballons for Floating Drug Delivery . *Bulletin of Pharm. Res.*, 1(1), pp.67-74

- United States Pharmacopeial Convention, 2014, The United States Pharmacopeia, 28th edition, *United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville*, pp. 3161-3163
- Varde, N.K & Pack, D.W., 2004. Microspheres For Controlled Release Drug Delivery. *Ashley Public.*, 4(1), pp.35-51
- Varshosaz, J., Tabbakhian, M. & Zahrooni, M., 2007. Formulation and Characterization of Floating Microballons for Oral Delivery of Cinnarizine by a Factorial Design . *J. Microencapsulation.*, 24(3), pp.253-262
- Voight, R . 1995 . Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, Diterjemahkan oleh Soedani N.S., UGM Press, Yogyakarta
- Wadher, Nagarkar, Sahare, & Umekar. 2014. Influence of Different Formulation Variable on Sustained Release Ciprofloxacin Hydrochloride Microspheres. *Int. J. Pharm. Res.*, Vol.4(2)
- Wise, D.L ., 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, New York: Marcel Dekker , Inc .
- Yadav, A & Jain, D.K., 2011 . Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Hollow Microspheres of Anti diabetic drug. *Asian J. Pharm. & Life Sci.*, 11(4), pp.561-568
- Yadav, A. & Jain, D.K , 2012. Formulation and Characterization of Sustained Release Floating Microballons of Metformin Hydrochloride . *Trop . J . Pharm. Res .*, 11(4), pp.561-568.
- Zhou, Z.H., Huang, H.H., Xiang, L.J., et al., 2015. Morphology and Size Control of Gelatin/Hyaluronic Acid Composite Microspheres for Drug Delivery. *Materials Tech. Advan Performance Materials.*, 7(April), pp.1-9.

LAMPIRAN

A. Certificate of Analysis Glibenklamid

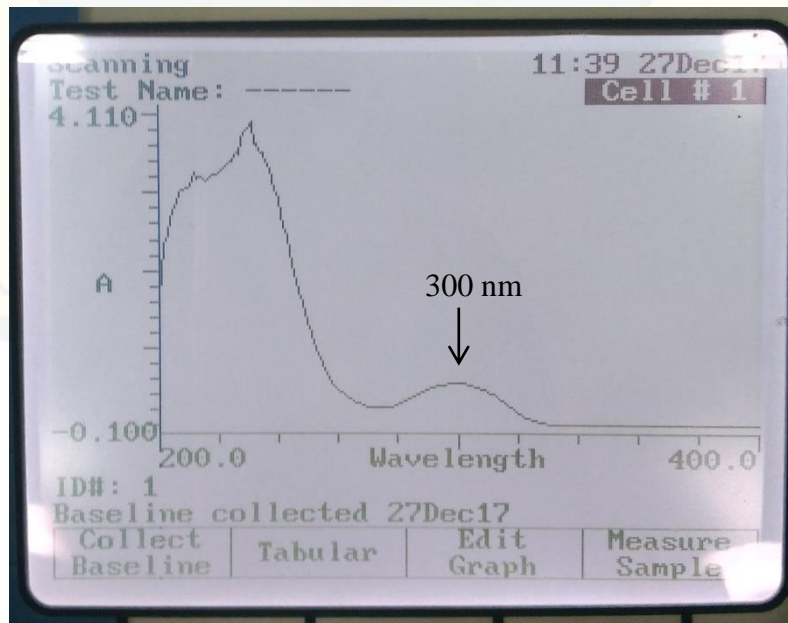
xxpfrpx.p.1+ Page: 1

37.8.6 Test Result Report Modif PT. Phapros 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	ST
BB.15/1042	102081	14307151 GLIBENCLAMIDE FINE	PM	GRB	Pemeriksaan BB/RK	25,000.0	25,000.0	0.0	30/11/15	05/12/15	02/12/15	C

Op Number	Characteristic	Actual Results	Specification	Measure	Pass
203 01	PERMERTAN	SESUAI	SESUAI		yes
02	KELARUTAN	SESUAI	SESUAI		yes
03	IDENTIFIKASI	SESUAI	SESUAI		yes
04	SUDU LABUUR 172.8 - 173.4	173.4	172 174	°C	yes
05	LOGAM BERAT <20	20	<=20	PPM	yes
06	SUSUT PENGKRIANGAN	0	<=1.0	PERSEN	yes
07	SISA PEMIJARAN	0.0797	<=0.1	PERSEN	yes
08	KADAR	100.485	99.0 101.0	PERSEN	yes
09	PETUGAS SAMPLING	WW	*		yes
10	PEMERIKSA	AV	*		yes
101	CATATAN	-	*		yes

B. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid

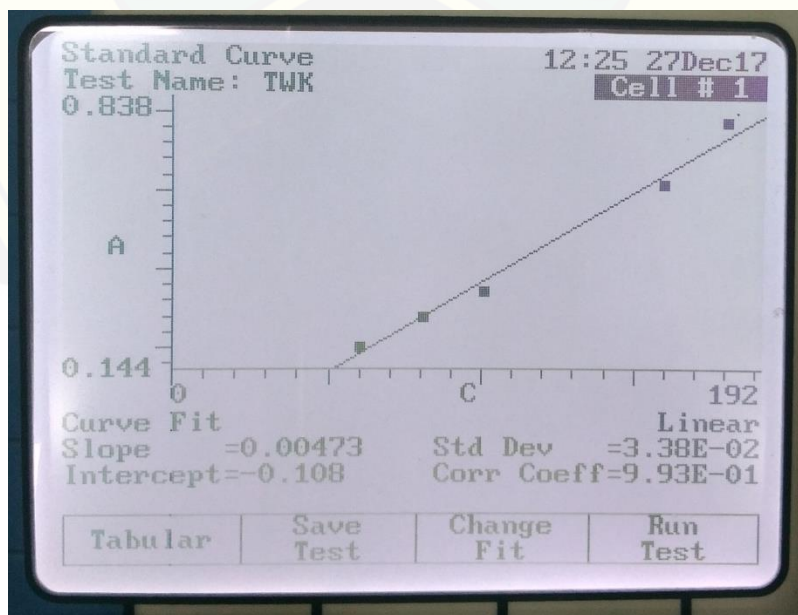


Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
200	1,638	241	2,742
201	1,949	242	2,582
202	2,343	243	2,437
203	2,468	244	2,268
204	2,662	245	2,078
205	2,743	246	1,873
206	2,905	247	1,727
207	2,972	248	1,608
208	3,036	249	1,483
209	3,054	250	1,35
210	3,058	251	1,207
211	3,104	252	1,085
212	3,254	253	0,996
213	3,169	254	0,898
214	3,193	255	0,799
215	3,177	256	0,721
216	3,154	257	0,644
217	3,198	258	0,579
218	3,242	259	0,515
219	3,234	260	0,473
220	3,248	261	0,446
221	3,296	262	0,419
222	3,308	263	0,387
223	3,378	264	0,356
224	3,406	265	0,328
225	3,391	266	0,301
226	3,506	267	0,283
227	3,502	268	0,272
228	3,682	269	0,26
229	3,796	270	0,249
230	3,822	271	0,241
231	3,916	272	0,241
232	3,625	273	0,248
233	3,631	274	0,253
234	3,515	275	0,251
235	3,508	276	0,246
236	3,391	277	0,247
237	3,317	278	0,252
238	3,179	279	0,264
239	3,05	280	0,278
240	2,913	281	0,296

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
282	0,315	321	0,154
283	0,332	322	0,129
284	0,351	323	0,107
285	0,372	324	0,088
286	0,391	325	0,073
287	0,408	326	0,06
288	0,426	327	0,049
289	0,447	328	0,04
290	0,464	329	0,032
291	0,482	330	0,027
292	0,495	331	0,022
293	0,508	332	0,019
294	0,519	333	0,017
295	0,528	334	0,015
296	0,534	335	0,014
297	0,54	336	0,013
298	0,543	337	0,012
299	0,545	338	0,012
300	0,546	339	0,012
301	0,545	340	0,01
302	0,541	342	0,01
303	0,536	343	0,01
304	0,528	344	0,01
305	0,516	345	0,01
306	0,504	346	0,01
307	0,489	347	0,01
308	0,472	348	0,01
309	0,456	349	0,01
310	0,438	350	0,01
311	0,419	351	0,01
312	0,398	352	0,01
313	0,374	353	0,01
314	0,346	354	0,01
315	0,322	355	0,01
316	0,298	356	0,01
317	0,267	357	0,01
318	0,237	358	0,01
319	0,21	359	0,01
320	0,18	360	0,009

Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
361	0,008	381	0,01
362	0,01	382	0,009
363	0,01	383	0,009
364	0,009	384	0,009
365	0,009	385	0,009
366	0,01	386	0,009
367	0,009	387	0,008
368	0,009	388	0,009
369	0,009	389	0,009
370	0,009	390	0,009
371	0,009	391	0,009
372	0,01	392	0,008
373	0,01	393	0,008
374	0,01	394	0,008
375	0,008	395	0,008
376	0,009	396	0,008
377	0,009	397	0,011
378	0,01	398	0,008
379	0,009	399	0,009
380	0,009	400	0,008

C. Kurva Baku Glibenklamid



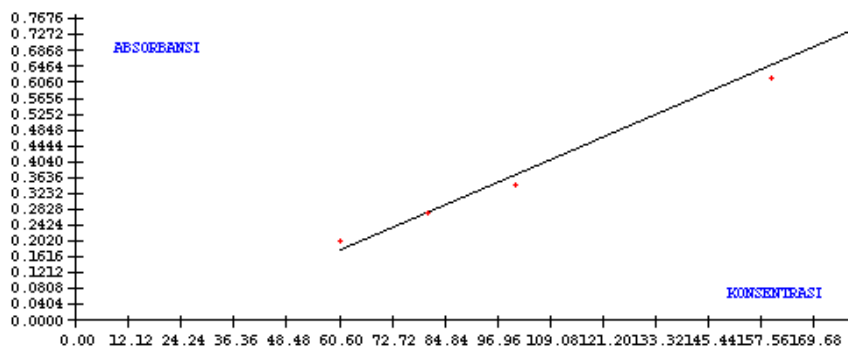
Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi
60,6	0,202
80,8	0,275
101	0,344
160,1	0,619
180,1	0,780

Persamaan Garis $y = 0,00473x - 0,108$

Koefisien korelasi $(r) = 0,993$

D. Uji Linieritas Larutan Standar Glibenklamid

GLIBENKLAMID



Line equation : $Y = -0.10759570 + 0.00473392X$
 Corelation coefficient : 0.99285570
 Vx0 value : 3.12669900%

Method : Linearity
 Probability : 95%
 Number of data : 5
 Line equation : $Y = -0.10759570 + 0.00473392X$
 Correlation coefficient : 0.99285570
 Sy value : 0.03379461
 Vx0 value : 3.12669900%
 Xp value : 47.10663000

The Correlation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

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

The Xp value is OK (< 60.60000000)

E. Hasil Analisis ANOVA dari Desain Faktorial

Response 1 Entrapment Efficiency

ANOVA for selected factorial model

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

	Sum of	Mean	F	p-value	
Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F
Model	356,07	3	118,69	115,99	< 0.0001 significant
<i>A-Kecepatan Pengadukan</i>	63,43	1	63,43	61,99	< 0.0001
<i>B-Lama Pengadukan</i>	292,54	1	292,54	285,89	< 0.0001
<i>AB</i>	0,11	1	0,11	0,10	0,7564
Pure Error	8,19	8	1,02		
Cor Total	364,26	11			

The Model F-value of 115,99 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 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.	1,01	R-Squared	0,9775
Mean	83,42	Adj R-Squared	0,9691
C.V. %	1,21	Pred R-Squared	0,9494
PRESS	18,42	Adeq Precision	24,781
-2 Log Likelihood	29,46	BIC	39,40
		AICc	43,18

The "Pred R-Squared" of 0,9494 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9691; 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 24,781 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	83,42	1	0,29	82,75	84,10	
A-Kecepatan Pengadukan	2,30	1	0,29	1,63	2,97	1,00
B-Lama Pengadukan	-4,94	1	0,29	-5,61	-4,26	1,00
AB	-0,094	1	0,29	-0,77	0,58	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +83,42 \\ & +2,30 * A \\ & -4,94 * B \\ & -0,094 * AB \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +87,91300 \\ & +0,012902 * \text{Kecepatan Pengadukan} \\ & -0,30416 * \text{Lama Pengadukan} \\ & +3,12500\text{E-}005 * \text{Kecepatan Pengadukan} * \text{Lama Pengadukan} \end{aligned}$$

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	109,90	3	36,63	52,18	< 0.0001	significant
<i>A-Kecepatan Pengadukan</i>	2,84	1	2,84	4,05	0,0790	
<i>B-Lama Pengadukan</i>	71,83	1	71,83	102,32	< 0.0001	
<i>AB</i>	35,22	1	35,22	50,17	0,0001	
Pure Error	5,62	8	0,70			
Cor Total	115,51	11				

The Model F-value of 52,18 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 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.	0,84	R-Squared	0,9514
Mean	83,35	Adj R-Squared	0,9331
C.V. %	1,01	Pred R-Squared	0,8906
PRESS	12,64	Adeq Precision	17,199
-2 Log Likelihood	24,94	BIC	34,88
		AICc	38,66

The "Pred R-Squared" of 0,8906 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9331; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 17,199 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	83,35	1	0,24	82,80	83,91	
A-Kecepatan Pengadukan	0,49	1	0,24	-0,071	1,04	1,00
B-Lama Pengadukan	-2,45	1	0,24	-3,00	-1,89	1,00
AB	-1,71	1	0,24	-2,27	-1,16	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Buoyancy} = & \\
 & +83,35 \\
 & +0,49 * A \\
 & -2,54 * B \\
 & -1,71 * AB
 \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} = & \\ & +68,18717 \\ & +0,028132 * \text{Kecepatan Pengadukan} \\ & +0,29376 * \text{Lama Pengadukan} \\ & -5,71083\text{E-}004 * \text{Kecepatan Pengadukan} * \text{Lama Pengadukan} \end{aligned}$$

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 3 Yield

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	
Model	246,91	3	82,30	409,42	< 0.0001	significant
<i>A-Kecepatan Pengadukan</i>	239,26	1	239,26	1190,19	< 0.0001	
<i>B-Lama Pengadukan</i>	7,39	1	7,39	36,75	0,0003	
<i>AB</i>	0,26	1	0,26	1,31	0,2862	
Pure Error	1,61	8	0,20			
Cor Total	248,52	11				

The Model F-value of 409,42 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 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.	0,45	R-Squared	0,9935
Mean	76,47	Adj R-Squared	0,9911
C.V. %	0,59	Pred R-Squared	0,9854
PRESS	3,62	Adeq Precision	40,561
-2 Log Likelihood	9,94	BIC	19,88
		AICc	23,65

The "Pred R-Squared" of 0,9854 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9911; 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 40,561 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	76,47	1	0,13	76,17	76,77	
A-Kecepatan Pengadukan	4,47	1	0,13	4,17	4,76	1,00
B-Lama Pengadukan	0,78	1	0,13	0,49	1,08	1,00
AB	0,15	1	0,13	-0,15	0,45	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Yield} = & \\ & +76,47 \\ & +4,47 * A \\ & +0,78 * B \\ & +0,15 * AB \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Yield} = & \\ & +58,02683 \\ & +0,020107 * \text{Kecepatan Pengadukan} \\ & +0,012861 * \text{Lama Pengadukan} \\ & +4,93056\text{E-}005 * \text{Kecepatan Pengadukan} * \text{Lama Pengadukan} \end{aligned}$$

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 Upper		Lower Upper		Importance
		Limit	Limit	Weight	Weight	
A:Kecepatan Pengadukan	is in range	600	1000	1	1	3
B:Lama Pengadukan	is in range	30	60	1	1	3
Entrapment Efficiency	maximize	75,053	91,92	1	1	3
<i>Buoyancy</i>	maximize	79,241	88,4	1	1	3
Yield	maximize	71,216	82,405	1	1	3

F. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya

- *Entrapment Efficiency*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{90,752+80,69}{2} - \frac{85,967+76,279}{2} = 4,598$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{76,279+80,69}{2} - \frac{85,967+90,752}{2} = -9,875$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{85,967+80,69}{2} - \frac{90,752+76,279}{2} = -0,187$$

- *Buoyancy*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{88+79,680}{2} - \frac{83,6+82,133}{2} = 0,9735$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{82,133+79,680}{2} - \frac{83,6+88}{2} = -4,893$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{83,6+79,680}{2} - \frac{88+82,133}{2} = -3,426$$

- *Yield*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{80,016+81,864}{2} - \frac{71,364+72,638}{2} = 8,939$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{72,638+81,864}{2} - \frac{71,364+80,016}{2} = 1,564$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{71,364+81,864}{2} - \frac{80,016+72,638}{2} = 0,287$$

G. Data Perhitungan Ukuran Partikel

No	Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
1	120	160	150
2	200	190	180
3	160	200	200
4	180	150	150
5	200	200	140
6	180	190	170
7	190	200	180
8	160	170	200
9	180	120	170
10	140	160	190
11	150	160	200
12	180	180	200
13	200	190	190
14	160	200	180
15	150	170	170
16	200	200	160

17	200	170	180
18	180	190	200
19	160	180	200
20	180	150	160
21	190	200	150
22	170	200	200
23	200	160	180
24	180	180	200
25	200	160	180
Rata- Rata	176,4	177,2	179,2

H. Dokumentasi Penelitian

- Bahan yang digunakan





- Proses Penelitian
- a. Penimbangan Bahan



b. Proses Pembentukan Emulsi



c. Penyaringan dengan *Buchner*



d. Pengeringan dengan Oven

e. Penentuan Nilai *Entrapment Efficiency*

Hasil perhitungan *Entrapment Efficiency* Formula Optimum

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	<i>Entrapment Efficiency</i> (%)	Rata-Rata (%) \pm SD
A	1	0,314	89,217	89,217	90.752 \pm 1,963
	2	0,327	91,966	91,920	
	3	0,323	91,120	91,120	

- Diketahui : Berat *hollow microspheres* yang didapatkan 0,3681 g
- Menimbang *hollow microspheres* yang mengandung 10 mg glibenklamid

- $\frac{50 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} = \frac{0,3681 \text{ g}}{x}$; $x = 0,0719 \text{ g}$
 - Hasil penimbangan = 0,0719 g
 - Kadar glibenklamid dalam sampel *hollow microspheres*
 $\frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 100 \text{ ppm}$ (teoritis)
 - Kadar glibenklamid dalam sampel *hollow microspheres* hasil spektro
 $y = 0,00473x - 0,108$
 $0,314 = 0,047x - 0,108$
 $x = 89,217 \text{ ppm}$ (hasil analisis)
 - Persen *Entrapment Efficiency*

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

$$\text{Entrapment Efficiency (\%)} = \frac{89,217 \text{ ppm}}{100 \text{ ppm}} \times 100 \%$$

$$\text{Entrapment Efficiency (\%)} = 89,217 \%$$
- f. Penentuan Nilai *Buoyancy*



Hasil perhitungan *Buoyancy* Formula Optimum

Formula	Replikasi	Penimbangan awal (g)	Berat yang mengapung (g)	<i>Buoyancy</i> (%)	Rata-Rata (%) \pm SD
A	1	0,0500	0,0442	88,4	88 \pm 0,748
	2	0,0500	0,0437	87,4	
	3	0,0500	0,0441	88,2	

- Hasil penimbangan *hollow microspheres* awal = 0,0500 g
- Berat *hollow microspheres* yang mengapung = 0,0442 g
- Nilai *Buoyancy* = $\frac{0,0442 \text{ g}}{0,0500 \text{ g}} \times 100 \% = 88,4 \%$

g. Penentuan Nilai *Yield*

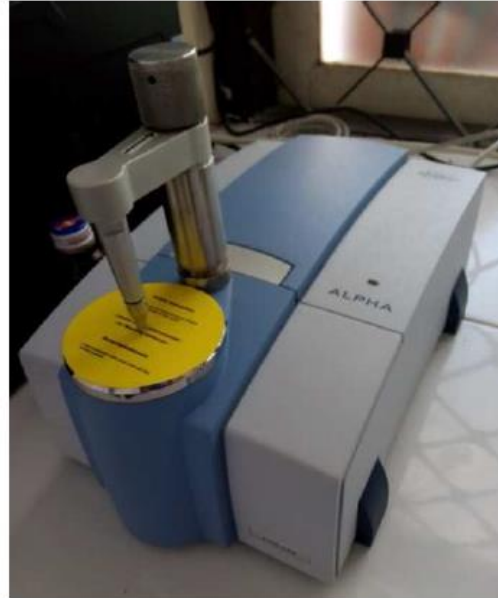
Formula	Replikasi	Berat didapat (g)	Berat teoritis (g)	<i>Yield</i> (%)	Rata-Rata (%) \pm SD
A	1	0,3598	0,4507	79,831	80,016 \pm 0,663
	2	0,3603	0,4508	79,924	
	3	0,3618	0,4506	80,293	

Hasil perhitungan *Yield* Formula Optimum

- Berat *hollow microspheres* yang didapat = 0,3598 g
- Berat *hollow microspheres* teoritis = 0,4507 g
- Nilai *Yield* = $\frac{0,3598 \text{ g}}{0,4507 \text{ g}} \times 100 \% = 79,831 \%$

h. Karakteristik Formula Optimum

- Analisis FT-IR



- Analisis SEM



