



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
RANITIDIN HIDROKLORIDA**

SKRIPSI

Oleh:

Riska Fauriyah

NIM 152210101040

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2019



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI HOLLOW MICROSPHERES
RANITIDIN HIDROKLORIDA**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Riska Fauriyah

NIM 152210101040

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2019

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas berkah dan rahmat-Nya serta segala kekuatan dan kemudahan yang telah diberikan.
2. Orang tua tercinta, ibu Subaida dan bapak Sofyan Hadi atas segala doa, dukungan, motivasi, kepercayaan, cinta dan kasih sayang yang telah diberikan selama ini;
3. Suamiku tercinta, Widiyantoro yang selalu memberikan motivasi, semangat dan dukungan penuh selama ini;
4. Adikku tersayang, Dian Salsa Bela yang selalu memberikan dukungan dan semangat selama ini;
5. Keluarga besar bani Massudi dimanapun kalian berada, terimakasih atas doa dan dukungannya selama ini;
6. Seluruh guru-guru tercinta yang telah mendidik saya selama dibangku SDN Banjarsengon 2, SMP N 7 Jember, SMA N 2 Jember, dosen dan segenap civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember;
7. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

Tidak ada kesuksesan melainkan dengan pertolongan Allah.

(Q.S. Huud : 88)

Jangan pergi mengikuti ke mana jalan akan berujung. Buat jalanmu sendiri dan tinggalkanlah jejak.

(Ralph Waldo Emerson)

Pengetahuan tidak hanya didasarkan pada kebenaran saja, tetapi juga kesalahan.

(Carl Gustav Jung)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama: Riska Fauriyah

NIM : 152210101040

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul "*Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Ranitidin Hidroklorida*" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 31 Mei 2019

Yang menyatakan,

Riska Fauriyah

NIM.152210101040

SKRIPSI

**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI HOLLOW MICROSPHERES
RANITIDIN HIDROKLORIDA**

Oleh:

Riska Fauriyah

NIM 152210101040

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Ranitidin Hidroklorida” karya Riska Fauriyah telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Jumat, 31 Mei 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

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

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

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* Ranitidin Hidroklorida; Riska Fauriyah; 152210101040; 2019; 102 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Ulkus peptikum adalah gangguan pada saluran gastrointestinal yang ditandai oleh kerusakan pada lapisan mukosa akibat sekresi pepsin dan asam lambung yang berlebih. Pengobatan yang dapat digunakan salah satunya yaitu ranitidin hidroklorida. Ranitidin hidroklorida merupakan obat golongan antagonis reseptor H-2 yang memiliki mekanisme kerja untuk menurunkan sekresi asam lambung. Ranitidin hidroklorida diabsorpsi baik di lambung, memiliki bioavailabilitas 50%, dan memiliki waktu paruh yang singkat yaitu sekitar 2-3 jam. Dosis ranitidin hidroklorida yang direkomendasikan adalah 150 mg dua kali sehari. Dosis konvensional 150 mg dapat menghambat sekresi asam lambung 5 hingga 10 jam. Alternatifnya dengan dosis 300 mg sekali sehari, namun penggunaan ranitidin hidroklorida dengan dosis 300 mg dapat meningkatkan fluktuasi kadar obat dalam plasma darah, sehingga diperlukan formulasi sediaan *controlled release* untuk mengontrol pelepasan obat.

Permasalahan obat ranitidin hidroklorida tersebut dapat diatasi dengan mengembangkan bentuk sediaan *controlled release* oral yang dapat mengendalikan pelepasan obat dalam *gastrointestinal track* (GIT), mempertahankan konsentrasi obat yang efektif dalam darah untuk periode waktu yang lebih lama serta memberikan bioavailabilitas yang lebih baik. *Hollow microspheres* merupakan salah satu bentuk sediaan *multiple unit*, berbentuk sferis berupa partikel berongga berbentuk bola kosong tanpa inti. Densitas yang lebih rendah daripada cairan lambung membuat *hollow microspheres* mengapung dan dapat tinggal lebih lama di dalam lambung. Seiring obat dalam bentuk *hollow microspheres* mengapung, obat dilepaskan secara perlahan sehingga menurunkan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma darah.

Pada penelitian ini dilakukan optimasi kecepatan dan lama pengadukan dalam preparasi *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida menggunakan metode *solvent evaporation*. *Hollow microspheres* dipreparasi menggunakan HPMC dan etil selulosa sebagai polimer, diklorometana dan etanol sebagai pelarut fase internal, span 80 sebagai surfaktan, parafin cair sebagai fase eksternal dan petroleum ether sebagai agen pencuci. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula optimum *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida dari faktor kecepatan dan lama pengadukan beserta interaksinya terhadap respon yang dipilih yaitu *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel. Formula optimum yang didapatkan selanjutnya dilakukan karakterisasi berupa *yield*, analisis SEM dan analisis FTIR.

Hasil dari penelitian yang dilakukan yaitu Kecepatan pengadukan memiliki pengaruh dalam meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* serta menurunkan ukuran partikel, sedangkan lama pengadukan memiliki pengaruh menurunkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel. Interaksi kedua faktor tersebut dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*, serta meningkatkan nilai ukuran partikel.

Pada penelitian ini diperoleh formula optimum *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida dengan kecepatan pengadukan 800 rpm dan lama pengadukan 2 jam. Formula optimum yang dihasilkan memiliki nilai *entrapment efficiency* sebesar $90,927 \% \pm 0,216$, nilai *buoyancy* sebesar $79,528\% \pm 0,906$ dan memiliki ukuran partikel sebesar $752,039 \mu\text{m} \pm 26,645$, serta nilai *yield* sebesar $92,335 \% \pm 1,464$. Hasil analisis SEM menunjukkan bahwa *hollow microspheres* yang dihasilkan memiliki bentuk yang sferis dengan rongga didalamnya. Hasil analisis FTIR menunjukkan tidak adanya interaksi yang terjadi antara bahan aktif obat dengan polimer. Hasil verifikasi formula optimum menghasilkan data yang tidak berbeda bermakna sehingga dapat disimpulkan bahwa desain yang digunakan tepat dan hasil prediksi desain dengan percobaan menghasilkan hasil yang sama.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Ranitidin Hidroklorida*”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Orang tuaku tercinta, ibu Subaida dan bapak Sofyan Hadi atas segala doa, dukungan, motivasi, kepercayaan, cinta dan kasih sayang yang telah diberikan selama ini;
2. Suamiku tercinta, Widiyantoro yang selalu memberikan motivasi, semangat dan dukungan penuh selama ini;
3. Adikku tersayang, Dian Salsa Bela yang selalu memberikan dukungan dan semangat selama ini;
4. Keluarga besar bani Massudi Musaffa dimanapun kalian berada, terimakasih atas doa dan dukungannya selama ini;
5. Ibu Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F., M.Sc., Apt. dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing dan memberikan masukan lainnya hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
6. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm dan Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen penguji atas waktu, kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini.
7. Ibu Solihatus Sallamah dan Ibu Titin Nur Farida selaku teknisi bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas segala bantuan yang diberikan untuk penyusunan skripsi ini.

8. Seluruh guru-guru tercinta yang telah mendidik saya selama dibangku SDN Banjarsengon 2, SMP N 7 Jember, SMA N 2 Jember, dosen dan segenap civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember;
9. Teman-teman angkatan 2015 Libitum yang telah memberikan semangat dan bantuan selama masa perkuliahan;
10. Sahabatku Ifa, Yanti, Fifi, Ainun, Hetty, Anis, Eril dan Wilda untuk doa, semangat, dukungan dan kebersamaan yang diberikan untuk penulis.
11. Tim Skripsweet “Hollow Bisa” Dwipa Noor Maulina Ulfa dan Dindha Pratiwi Setyaningrum yang selalu mendukung, memberi masukan, saran dan semangat untuk menyelesaikan skripsi;
12. KKN 83 Pujerbaru, Maesan, Bondowoso untuk kerja sama, pengalaman dan pelajaran berharga selama di tempat pengabdian.
13. Teman “Semangat S.Farm” yang selalu memberi bantuan dan semangat selama masa perkuliahan;
14. Seluruh civitas akademika Universitas Jember dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu.
15. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Hanya doa dan ucapan terima kasih yang dapat penulis sampaikan atas semua kebaikan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis juga menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi.

Jember, 31 Mei 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTO	iii
MOTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 <i>Microspheres</i>	5
2.2 <i>Hollow microspheres</i>.....	6
2.2.1. Manfaat <i>Hollow Microspheres</i>	7
2.2.2. Preparasi <i>Hollow Microspheres</i>	7
2.2.3. Metode <i>non-aqueous solvent evaporation</i>	8
2.2.4. Verifikasi Formula Optimum.....	9
2.2.5. Karakterisasi Formula Optimum.....	11
2.3 Ranitidin Hidroklorida.....	12
2.4 Polimer	13
2.5 Desain Faktorial	14
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	16

3.1 Rancangan Penelitian	16
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	16
3.2.1. Alat	16
3.2.2. Bahan.....	16
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	17
3.4 Prosedur Penelitian	19
3.4.1. Perancangan Optimasi Formula	19
3.4.2. Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida.....	20
3.4.3. Penetapan Persen <i>Entrapment Efficiency</i>	21
a. Pembuatan Kurva Baku Rantidin Hidroklorida	21
1) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	21
2) Preparasi Kurva Baku	21
b. Pengukuran <i>Entrapment Efficiency</i>	22
3.4.4. Penetapan nilai <i>buoyancy</i>	22
3.4.5. Penentuan ukuran partikel	23
3.4.6. Penentuan Formula Optimum	23
3.4.7. Verifikasi Formula Optimum.....	24
a. Penetapan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	24
b. Penetapan Nilai <i>Buoyancy</i>	24
c. Penentuan Ukuran Partikel	24
3.4.8. Karakterisasi Formula Optimum.....	24
a. Penetapan Nilai <i>Yield</i>	24
b. Analisis (<i>Scanning Electron Microscope</i>) SEM	25
c. Analisis FTIR	25
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	26
4.1 Hasil Pembuatan <i>Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida ...	26
4.2 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i>	28
4.2.1. Pembuatan Kurva Baku Ranitidin Hidroklorida	28
1) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	28
2) Pembuatan Kurva Baku Ranitidin Hidroklorida.....	29
4.2.2. Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	30
4.2.3. Analisis Desain Faktorial pada <i>Entrapment Efficiency</i>	31

4.3 Hasil Penentuan <i>Buoyancy</i>	35
4.3.1. Hasil Analisis Desain Faktorial pada <i>Buoyancy</i>	37
4.4 Hasil Penentuan Ukuran Partikel	40
4.4.1. Hasil Analisis Desain Faktorial pada Ukuran Partikel.....	42
4.5 <i>Overlay Plot</i>	45
4.6 Verifikasi <i>Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida	47
4.7 Karakterisasi <i>Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida	48
4.7.1. <i>Yield</i>	48
4.7.2. Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	48
4.7.3. Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	49
BAB 5. PENUTUP	54
5.1 Kesimpulan	54
5.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan Desain Faktorial untuk Dua Faktor dan Dua Level	19
3.2 Susunan Level Faktor berdasarkan Desain Faktorial	19
3.3 Formulasi <i>Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida.....	20
3.4 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida	21
3.5 Kriteria Parameter Linieritas	22
4.1 Organoleptis <i>Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida	28
4.2 Hasil Pengujian <i>Entrapment Efficiency</i> <i>Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida.....	30
4.3 Hasil Analisis Post Hoc (LSD) Nilai <i>Entrapment Efficiency</i> antar Formula	31
4.4 Nilai Efek Faktor Kecepatan dan Lama Pengadukan serta Interaksi Keduanya terhadap Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	34
4.5 Hasil Pengujian <i>Buoyancy</i> <i>Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida..	36
4.6 Hasil Analisis Post Hoc (LSD) Nilai <i>Buoyancy</i> antar Formula.....	36
4.7 Nilai Efek Faktor Kecepatan dan Lama Pengadukan serta Interaksi Keduanya terhadap <i>Buoyancy</i>	39
4.8 Hasil Pengujian Ukuran Partikel <i>Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida.....	40
4.9 Hasil Analisis Post Hoc (LSD) Nilai Ukuran Partikel antar Formula	41
4.10 Nilai Efek Faktor Kecepatan dan Lama Pengadukan serta Interaksi Keduanya terhadap Ukuran Partikel	45
4.11 Kriteria Respon dalam Penentuan Formula Optimum.....	45
4.12 Solusi yang ditawarkan oleh Desain Faktorial	46
4.13 Hasil Verifikasi Formula Optimum.....	47
4.14 Hasil Pengujian Yield Formula Optimum	48
4.15 Hasil Pengujian FTIR	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Penampakan <i>Hollow Microspheres</i>	6
2.2 Struktur Ranitidin Hidroklorida.....	12
2.3 Struktur HPMC.....	13
2.4 Struktur Etil selulosa.....	14
3.1 Skema langkah kerja penelitian	18
4.1 Serbuk <i>hollow microspheres</i> ranitidin hidroklorida	27
4.2 Spektra panjang gelombang ranitidin hidroklorida	28
4.3 Kurva baku ranitidin hidroklorida	29
4.4 <i>Countour plot</i> 2D untuk respon <i>entrapment efficiency</i>	33
4.5 <i>Countour plot</i> 3D untuk respon <i>entrapment efficiency</i>	33
4.6 <i>Countour Plot</i> 2D untuk Respon <i>Buoyancy</i>	38
4.7 <i>Countour Plot</i> 3D untuk Respon <i>Buoyancy</i>	39
4.8 Kurva distribusi ukuran partikel	42
4.9 <i>Countour Plot</i> 2D untuk Respon Ukuran Partikel.....	43
4.10 <i>Countour Plot</i> 3D untuk Respon Ukuran Partikel.....	44
4.11 <i>Overlay Plot Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida	46
4.12 Hasil Morfologi Permukaan dan Bentuk <i>Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida menggunakan SEM.....	49
4.13 Spektra FTIR Ranitidin Hidroklorida Murni.....	49
4.14 Spketra FTIR HPMC Murni	50
4.15 Spektra FTIR Etil Selulosa Murni	51
4.16 Hasil Spektra FTIR <i>Hollow Microspheres</i> Ranitidin Hidroklorida.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of Analysis</i> Bahan yang digunakan.....	62
B. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Ranitidin Hidroklorida.....	66
C. Kurva Baku Ranitidin Hidroklorida	69
D. Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i>	71
E. Perhitungan <i>Buoyancy</i>	72
F. Perhitungan Ukuran Partikel.....	73
G. Hasil Analisis SPSS.....	83
H. Hasil Analisis Desain Faktorial	86
I. Hasil Pengujian Formula Optimum.....	93
J. Hasil Analisis Uji t-Test	95
K. Perhitungan <i>Yield</i>	96
L. Dokumentasi Penelitian.....	97

BAB 1.PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulkus peptikum adalah gangguan pada saluran gastrointestinal yang ditandai oleh kerusakan pada lapisan mukosa akibat sekresi pepsin dan asam lambung yang berlebih (Ramakrishnan dan Salinas, 2014). Bila terjadi di antara kardia dan pilorus disebut ulkus gaster dan bila terjadi pada daerah setelah pilorus disebut ulkus duodenum (Spiro, 1977). Berdasarkan beberapa penelitian, prevalensi ulkus gaster di Indonesia ditemukan antara 6-15% terutama pada usia 20-65 tahun (Suyono, 2011). Pengobatan yang dapat digunakan salah satunya yaitu ranitidin hidroklorida.

Ranitidin hidroklorida merupakan antagonis reseptor H-2 yang memiliki mekanisme kerja untuk menurunkan sekresi asam lambung. Ranitidin hidroklorida diabsorpsi baik di lambung, memiliki bioavailabilitas 50%, dan memiliki waktu paruh yang singkat yaitu sekitar 2-3 jam. (Dave dkk., 2004; Irfan dkk., 2016). Ranitidin Hidroklorida diklasifikasikan ke dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas III karena memiliki kelarutan yang baik namun permeabilitasnya buruk (Kortejärvi dkk., 2005). Dosis ranitidin hidroklorida yang direkomendasikan adalah 150 mg dua kali sehari. Dosis konvensional 150 mg dapat menghambat sekresi asam lambung 5 hingga 10 jam. Alternatifnya dengan dosis 300 mg sekali sehari, namun penggunaan ranitidin hidroklorida dengan dosis 300 mg dapat meningkatkan fluktuasi kadar obat dalam plasma darah, sehingga diperlukan formulasi sediaan *controlled release* untuk mengontrol pelepasan obat (Dave dkk., 2004).

Permasalahan obat ranitidin hidroklorida tersebut dapat diatasi dengan mengembangkan bentuk sediaan *controlled release* oral yang dapat mengendalikan pelepasan obat dalam *gastrointestinal track* (GIT), mempertahankan konsentrasi obat yang efektif dalam darah untuk periode waktu yang lebih lama serta memberikan bioavailabilitas yang lebih baik sehingga dapat meningkatkan keberhasilan terapi, mengurangi frekuensi pemberian dosis obat

dan meningkatkan kepatuhan pasien dalam terapi. Sistem pelepasan terkendali oral juga dapat meningkatkan *gastro retention time* (GRT). Perpanjangan GRT dapat memperlama waktu sistem *controlled release* di lambung (Goyal dkk., 2011).

Hollow microspheres merupakan salah satu bentuk sediaan *multiple unit*, berbentuk sferis berupa partikel berongga berbentuk bola kosong tanpa inti (Gholap dkk., 2010). Densitas yang lebih rendah daripada cairan lambung membuat *hollow microspheres* mengapung dan dapat tinggal lebih lama di dalam lambung. Seiring obat dalam bentuk *hollow microspheres* mengapung, obat dilepaskan secara perlahan sehingga menurunkan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma darah (Kumar dkk., 2016). Formulasi *hollow microspheres* dalam penelitian ini menggunakan dua macam polimer yaitu hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan Etil selulosa (EC).

Metode yang paling sering digunakan dalam pembuatan *hollow microspheres* yaitu metode *emulsion solvent evaporation* dan *emulsion solvent diffusion* (Negi dkk., 2014). Metode preparasi yang digunakan pada penelitian ini yaitu metode *emulsion solvent evaporation* sedangkan metode optimasi menggunakan suatu desain eksperimental yang dikenal dengan desain faktorial. Respon yang akan diamati pada penelitian ini adalah nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel. Faktor yang mempengaruhi *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel dari *hollow microspheres* adalah komposisi polimer, rasio obat polimer, rasio pelarut, kecepatan dan lama pengadukan (Yadav dan Jain, 2012).

Telah diketahui bahwa kecepatan dan lama pengadukan merupakan faktor yang penting dalam pembentukan *hollow microspheres*. Kedua faktor tersebut dapat mempengaruhi karakterisasi *hollow microspheres* yang dihasilkan, diantaranya yaitu bentuk, ukuran, *yield* (efisiensi), *entrapment efficiency* (jumlah obat yang terjerap), dan *buoyancy* (jumlah obat yang mengapung) (Varshosaz dkk., 2007; Gandhi dkk., 2012; Yadav dan Jain, 2012; Jain dkk., 2015).

Kecepatan pengadukan yang digunakan yaitu 400 rpm dan 800 rpm serta lama pengadukan 2 jam dan 4 jam. Kecepatan pengadukan di bawah 400 rpm menghasilkan *microspheres* yang tidak berongga sedangkan kecepatan di atas 800 rpm memperkecil ukuran partikel. Lama pengadukan di bawah 2 jam akan menyebabkan reaksi belum terjadi secara sempurna sehingga *hollow microspheres* belum sepenuhnya terbentuk sedangkan pengadukan di atas 4 jam menghasilkan *hollow microspheres* berukuran kecil (Rathod dkk., 2012). Berdasarkan beberapa penjelasan diatas, penelitian lebih lanjut sangat diperlukan untuk mengoptimasi kecepatan dan lama pengadukan guna memperoleh formula *hollow microspheres* obat ranitidin hidroklorida 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 ukuran partikel *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida?
2. Berapa kecepatan dan lama pengadukan yang menghasilkan *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida dengan *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel tertinggi?
3. Bagaimana hasil verifikasi dan karakteristik (*entrapment efficiency*, *buoyancy*, ukuran partikel, analisis FTIR, SEM dan *yield*) formula optimum *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida 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 ukuran partikel *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida.

2. Mengetahui kecepatan dan lama pengadukan yang menghasilkan *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida dengan *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel tertinggi.
3. Mengetahui hasil verifikasi dan karakteristik (*entrapment efficiency*, *buoyancy*, ukuran partikel, analisis FTIR, SEM dan *yield*) formula optimum *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

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

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Microspheres*

Microspheres merupakan sistem *multiple unit* dalam sistem penghantaran obat terkontrol dan tertarget. Karakteristik *microspheres* yaitu berupa serbuk mudah mengalir yang terdiri dari protein atau polimer sintesis dan memiliki ukuran dengan rentang 1-1000 μ m (Jyothi, 2017). Obat dalam sediaan *microspheres* umumnya dapat meningkatkan kualitas pengobatan pasien dengan cara melokalisasi senyawa aktif obat pada daerah aksi dengan memperpanjang waktu pelepasan obat (Wise, 2000). *Microspheres* memiliki beberapa macam tipe diantaranya yakni bioadhesif, magnetik, floating, radioaktif dan polimerik *microspheres* (Hire dan Derle, 2014; Jyothi, 2017).

a. *Microspheres* bioadhesif

Adhesi dapat didefinisikan sebagai melekatnya obat pada membran dengan menggunakan sifat lekat dari polimer larut air. Sistem penghantaran obat pada membran mukosa seperti bukal, okular, rektal dan nasal merupakan contoh dari bioadhesife. *Microspheres* tipe ini dapat memperpanjang waktu tinggal pada tempat aksi dan memberikan aksi terapeutik yang lebih baik.

b. *Microspheres* magnetik

Microspheres magnetik merupakan *carrier* yang membawa obat ke tempat aksi. Dalam sistem ini obat dengan jumlah besar yang bersirkulasi secara bebas digantikan dengan obat yang ditargetkan secara magnetis dalam jumlah yang lebih kecil. Kitosan dan dextran merupakan contoh bahan yang digunakan dalam *Microspheres* magnetik.

c. *Floating Microspheres*

Floating Microspheres memiliki berat jenis yang lebih rendah daripada cairan lambung, sehingga dapat mengapung pada waktu yang lama di dalam lambung. Sistem ini dapat memperpanjang efek terapi dan mereduksi frekuensi pemberian dosis. *Floating microspheres* juga sering disebut *hollow microspheres*.

d. *Microspheres* radioaktif

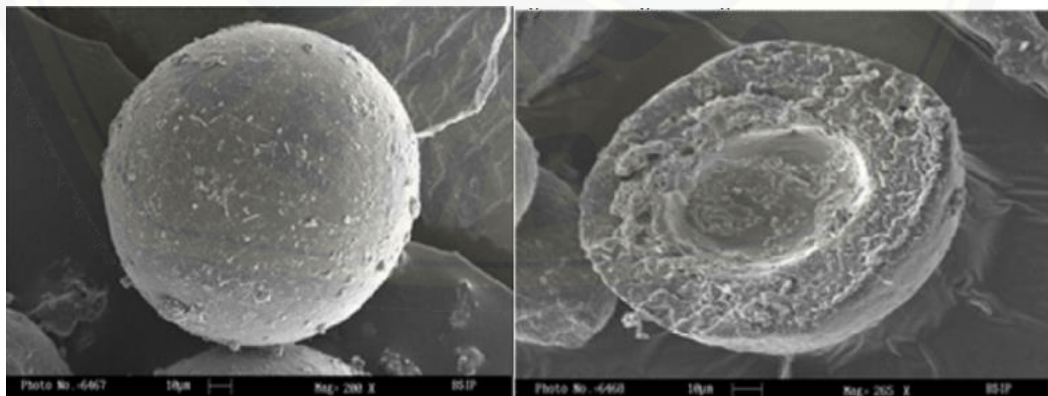
Microspheres yang digunakan untuk terapi redio embolisasi memiliki ukuran 10-30 nm. *Microspheres* akan diinjeksikan melalui arteri dan akan langsung menuju area target/tumor tanpa merusak jaringan normal yang mengelilinginya.

e. *Microspheres* polimerik

Microspheres polimerik memiliki dua macam tipe yaitu *microspheres* polimerik biodegradasi dan *microspheres* polimerik sintetik. Polimer sintetik banyak digunakan untuk aplikasi klinik serta dapat digunakan untuk *bulking agent* dan pengisi.

2.2 *Hollow microspheres*

Hollow microspheres merupakan (*microballons*) partikel berongga berbentuk bola kosong tanpa inti (Gholap dkk., 2010). Densitas yang lebih rendah daripada cairan lambung membuat *hollow microspheres* mengapung pada waktu yang lama di dalam lambung. Seiring obat dalam bentuk *hollow microspheres* mengapung, obat dilepaskan secara perlahan sehingga meningkatkan retensi lambung dengan menurunkan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Kumar dkk., 2016). Penampakan *hollow microspheres* dapat dilihat pada gambar 2.1



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

2.2.1. Manfaat *Hollow Microspheres*

Hollow Microspheres merupakan sistem penghantaran *multiple-unit* dengan ukuran partikel yang kecil sehingga mudah tersebar merata dalam gastrointestinal dan dapat tinggal dalam waktu yang lama dalam saluran pencernaan sehingga dapat membantu mempertahankan pelepasan obat secara terkendali (Kawashima dkk., 1992). Kelebihan penggunaan *hollow microspheres* itu sendiri antara lain : (1) dapat mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien; (2) baik untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dan mengurangi insiden atau intensitas dari *adverse effect* serta *first pass effect* karena fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma dapat dipertahankan melalui pelepasan obat yang terus-menerus; (3) pelepasan obat dapat dikontrol untuk memperpanjang waktu tinggal dalam saluran pencernaan; (4) dapat meningkatkan efek terapi pada obat-obat yang memiliki waktu paruh pendek (Kumar dan Manish, 2013).

Bentuk sediaan *multiple unit* lebih menguntungkan dibandingkan bentuk sediaan *single unit*. Sistem *single unit* memiliki kelemahan dalam proses pelepasannya yaitu obat dapat terlepas seluruhnya atau tidak sama sekali (*all or none*). Sistem penghantaran bentuk sediaan *multiple unit* memiliki keunggulan yaitu : (1) pelepasan obat yang seragam sepanjang saluran pencernaan sehingga absorpsi obat menjadi lebih baik, (2) mengurangi terjadi *dumpling dose*, (3) dapat lolos dari pengosongan lambung sehingga memberikan waktu pelepasan obat yang sesuai, (4) mengurangi resiko iritasi lokal (Patela dkk., 2011; Malik dkk., 2013).

2.2.2. Preparasi *Hollow Microspheres*

Ada dua macam metode yang paling sering digunakan pada preparasi *hollow microspheres*, diantaranya yaitu metode *emulsion solvent evaporation* dan *emulsion solvent diffusion* (Negi dkk., 2014). Metode *emulsion solvent evaporation* dipilih karena mudah dilakukan dan menggunakan alat-alat laboratorium yang umum seperti *beaker glass* dan pengaduk, serta lebih ekonomis

(Varde dan Pack, 2004). Prinsip metode *emulsion 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 *emulsion solvent evaporation* terdapat dua 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 *multiple emulsion solvent evaporation* merupakan emulsifikasi air dalam minyak dalam air (*water in oil in water*) (Wise, 2000).

Teknik *single emulsion oil in water emulsification* umumnya menggunakan air sebagai pelarut. Teknik ini digunakan untuk bahan obat dan polimer yang bersifat hidrofobik dan tidak larut air. Teknik *oil in water emulsification* memiliki efisiensi enkapsulasi yang rendah untuk bahan larut air. Teknik *single emulsion oil in oil emulsification* digunakan untuk mengenkapsulasi bahan obat yang larut air kemudian diemulsifikasikan ke dalam fase lipofilik dengan menggunakan *light mineral oil* pada umumnya (Wise, 2000; Naik dkk., 2012). Teknik *single emulsion oil in oil* sering disebut sebagai *non-aqueous solvent evaporation* karena tidak menggunakan air sebagai pelarutnya. Teknik *non-aqueous solvent evaporation* merupakan teknik yang banyak digunakan dan disukai karena dapat digunakan mengenkapsulasi bahan obat yang larut air dan menghasilkan nilai *entrapment efficiency* tinggi serta *hollow microspheres* dengan ukuran yang sesuai (O'Donnell dan McGinity, 1997; Herrmann dan Bodmeier, 1998).

2.2.3. Metode *non-aqueous solvent evaporation*

Teknik *non-aqueous solvent evaporation* merupakan proses pengembangan enkapsulasi untuk obat yang memiliki kelarutan yang baik dalam air dan menghasilkan *entrapment efficiency* hampir 100% (Herrmann dan Bodmeier, 1998).

Bahan obat dan polimer dalam teknik ini dilarutkan dalam suatu pelarut polar seperti etanol dan metanol, diklorometana dan kloroform atau diklorometana dan etanol (Koteswararao dan Srinivas, 2018). Setelah pencampuran bahan obat dan polimer dalam pelarut polar, kemudian dilakukan emulsifikasi ke dalam fase eksternal yang bersifat lipofilik seperti parafin cair (Pandit dkk., 2013), *mineral oil*, *cotton seed oil* (Herrmann dan Bodmeier, 1998) atau trigliserida (Naik dkk., 2012). Penambahan surfaktan seperti span 80 dilakukan untuk menghasilkan *oil-in-oil (non-aqueous)* emulsi yang stabil (Tsai dkk., 1986). Penelitian yang dilakukan Maji dkk., (2012) menggunakan span 80 dengan variasi konsentrasi 2%, 4% dan 6% v/v.

Proses emulsifikasi dilakukan dengan menggunakan bantuan pengaduk seperti *four-blades propeller* pada suhu 25°C. Beberapa preparasi dapat dilakukan dengan kecepatan pengadukan dan lama pengadukan yang bervariasi. Penelitian yang dilakukan oleh Mastiholimath (2008) proses emulsifikasi menggunakan bantuan *propeller* dengan variasi kecepatan 500 rpm selama waktu 2-3 jam, Saravanan dan Anupama (2011) menggunakan kecepatan 500 rpm selama 6 jam, Punitha (2010) menggunakan kecepatan 700-800 rpm selama 4-5 jam, sedangkan penelitian oleh Rathod (2012) menggunakan variasi kecepatan 400, 600, dan 800 rpm selama 2 jam.

Tahap selanjutnya, yaitu membersihkan produk akhir dari fase eksternal berupa minyak dengan menggunakan pelarut organik seperti *n-hexane* (Herrmann dan Bodmeier, 1998; Patel dkk., 2013) atau *petroleum ether* (Patel dkk., 2006; Garud dan Garud, 2012; Pandit dkk., 2013). Setelah itu produk akhir dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama 24 jam (Patela dkk., 2011).

2.2.4. Verifikasi Formula Optimum

Data pengujian yang diperoleh dibandingkan dengan persyaratan-persyaratan yang telah ditentukan. Selain itu, data juga dianalisis secara statistik dengan uji-t (*One sample T-test*) dengan membandingkan data prediksi formula optimum hasil desain faktorial dengan data verifikasi formula optimum dengan

taraf kepercayaan 95%. Data dikatakan tidak berbeda bermakna apabila tingkat signifikannya $\geq 0,05\%$ dan sebaliknya, data dikatakan berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya $\leq 0,05\%$ (Aufiya dkk., 2012)

a. *Entrapment Efficiency*

Entrapment Efficiency digunakan untuk menunjukkan seberapa besar kandungan atau jumlah obat yang terjerap di dalam *hollow microspheres* (Hire dan Derle, 2014). Metode yang dapat digunakan adalah metode spektrofotometri dengan menggunakan persamaan berikut (Perumandla dan Priya, 2014):

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

b. *Buoyancy*

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

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

c. Mikroskop Optik

Mikroskop optik digunakan untuk menentukan ukuran partikel *hollow microspheres*. Ukuran partikel akan berpengaruh terhadap rasio antara luas permukaan dengan volume partikel suatu *hollow microspheres* sehingga mempengaruhi pelepasan obat. Ukuran partikel yang lebih kecil lebih cepat untuk menjadi partikel yang lebih keras karena jarak yang lebih pendek untuk pelarut keluar dari droplet partikel sehingga distribusinya menjadi lebih seragam. Ukuran *hollow microspheres* dapat berpengaruh langsung pada peningkatan degradasi atau laju erosi dan distribusi obat yang tidak seragam (Varde dan Pack, 2004).

2.2.5. Karakterisasi Formula Optimum

a. *Yield*

Perhitungan *Yield* dilakukan untuk mengetahui seberapa efisien metode preparasi yang digunakan, sehingga membantu menentukan metode pembuatan *hollow microspheres* yang tepat (Metkari dkk., 2014). Perhitungan *yield* dilakukan menggunakan persamaan berikut :

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

b. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Analisis SEM dapat digunakan untuk menentukan bentuk dan morfologi suatu *hollow microspheres*. *Hollow microspheres* yang baik memiliki bentuk yang sferis (Ganesan dan Kanth, 2013).

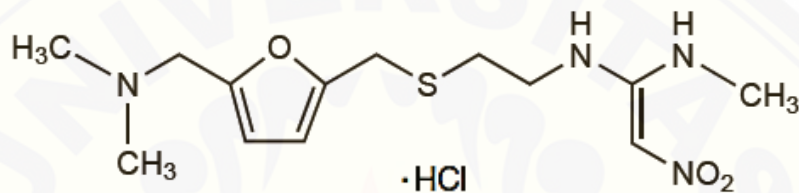
c. Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

Fourier Transform Infrared (FTIR) merupakan suatu metode spektroskopi infrared (IR) yang dapat mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa tetapi tidak dapat menentukan unsur-unsur penyusunnya (Kencana, 2009). Pada spektroskopi IR, radiasi IR dilewatkan pada sampel yang sebagian 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).

Spektra FTIR dapat digunakan untuk mendeteksi identitas bahan aktif, polimer dan interaksi antara keduanya. Interaksi obat dan polimer dapat dilihat dari adanya interaksi antara bahan aktif dengan polimer yang digunakan melalui daerah *finger print*. Jika pola spektra sampel *hollow microspheres* sama dan tidak berbeda secara signifikan dengan pola spektra obat murni, maka tidak ada interaksi yang terjadi antara bahan aktif dengan polimer. Apabila pola spektra yang dihasilkan antara sampel *hollow microspheres* dengan obat murni berbeda secara signifikan, maka terbentuk interaksi yang terlihat dari pola *finger print* yang sudah berubah (Sappidi dkk., 2014).

2.3 Ranitidin Hidroklorida

Ranitidin Hidroklorida ($C_{13}H_{23}N_4O_3S$) merupakan antagonis reseptor H-2 yang digunakan untuk pengobatan ulkus peptikum dan duodenum dengan atau tanpa infeksi *Helicobacter pylory* dan untuk penyakit gastro-esofageal (Kortejärvi dkk., 2005). Ranitidin hidroklorida berupa serbuk kristalin berwarna putih sampai kuning pucat, praktis tidak berbau, sangat mudah larut dalam air dan sedikit larut dalam alkohol (Sweetman, 2009). Struktur ranitidin hidroklorida dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar 2.2 Struktur Ranitidin Hidroklorida

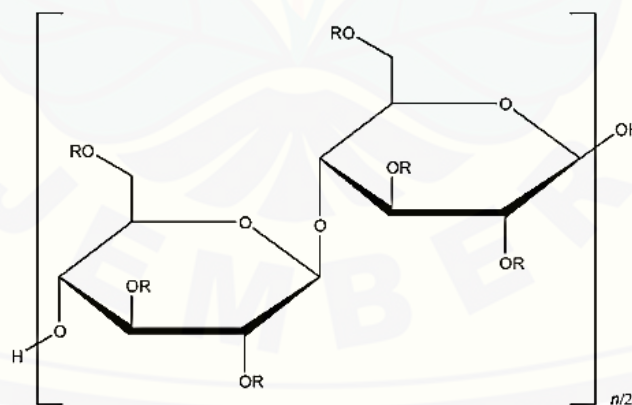
Ranitidin hidroklorida memiliki mekanisme kerja untuk menurunkan sekresi asam lambung dengan cara merangsang reseptor H₂. Ranitidin hidroklorida dapat menghambat sekresi asam lambung sampai 5 jam namun memiliki waktu paruh yang singkat yaitu sekitar 2-3 jam. Untuk memperpanjang efek, perlu dikembangkan sediaan lepas lambat yang dapat bertahan pada lambung dalam waktu yang lama, mengingat bahwa ranitidin hidroklorida hanya di absorpsi pada bagian awal dari usus halus, dan juga untuk mencegah metabolisme ranitidin hidroklorida di kolon (Langtry dkk., 1989; Basit dan Lacey, 2001).

Ranitidin hidroklorida memiliki bioavailabilitas 50%, diabsorpsi baik di lambung dan memiliki waktu paruh yang singkat yaitu 2-3 jam sehingga harus diberikan berulang kali (Dave dkk., 2004; Irfan dkk., 2016). Ranitidin Hidroklorida diklasifikasikan ke dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas III karena memiliki kelarutan yang baik namun permeabilitasnya buruk (Kortejärvi dkk., 2005). Dosis ranitidin hidroklorida yang direkomendasikan adalah 150 mg dua kali sehari. Dosis konvensional 150 mg

dapat menghambat sekresi asam lambung hingga 5 jam. Alternatifnya dengan dosis 300 mg sekali sehari, namun penggunaan ranitidin hidroklorida dengan dosis 300 mg dapat meningkatkan fluktuasi kadar obat dalam plasma darah (Dave dkk., 2004).

2.4 Polimer

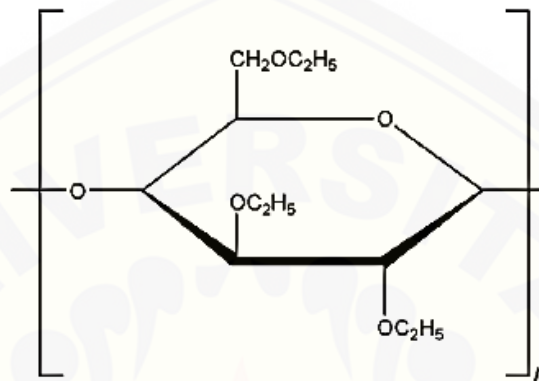
Hidroksiopropil metilselulosa (HPMC) merupakan derivat selulosa yang umumnya berserat atau serbuk granul berwarna putih atau krem, tidak berbau dan tidak berasa. HPMC larut dalam air dingin, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter, namun larut dalam campuran metanol dan diklorometana, campuran etanol dan diklorometana, campuran air dan alkohol. Konsentrasi HPMC yang biasanya digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat yaitu 10-80%. HPMC merupakan polimer hidrofilik yang paling sering digunakan sebagai matriks tablet dengan pelepasan terkendali. Polimer ini memiliki sifat gelling agent atau mampu mengembang membentuk gel di dalam air sehingga mampu mengontrol laju pelepasan obat (Rowe dkk., 2009; Devjak Novak dkk., 2012).



Gambar 2.3 Struktur HPMC

Etil selulosa (EC) merupakan polimer berbentuk serbuk berwarna putih yang tidak berasa serta praktis tidak larut dalam propilen glikol, gliserin dan air. Etil selulosa sering digunakan sebagai matriks dalam tablet lepas lambat dengan konsentrasi 3,0-20,0 % w/w (Rowe dkk., 2009). Etil selulosa merupakan polimer

yang bersifat hidrofobik yang banyak digunakan pada berbagai sediaan lepas lambat karena bersifat biokompatibel dan merupakan polimer selulosa yang non toksik (Maji dkk., 2012). Etil selulosa digunakan sebagai matriks untuk memperpanjang pelepasan obat yang larut dalam air maupun obat yang tidak larut dalam air (Mastiholimath dkk., 2008).



Gambar 2.4 Struktur Etil selulosa

2.5 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Desain faktorial digunakan dalam suatu percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari beberapa faktor dan interaksinya secara signifikan (Bolton dan Bon, 2004). Terdapat dua tipe dari desain faktorial, yaitu *simple factorial design* yaitu menggunakan dua faktor sedangkan *complex factorial design* menggunakan multi faktor (Kothari, 2004).

Desain faktorial memiliki beberapa istilah diantaranya adalah faktor, *level*, efek, interaksi. Faktor merupakan setiap besaran yang memberikan pengaruh pada efek. *Level* merupakan nilai atau tetapan untuk faktor, dimana terdapat *level* tinggi dan *level* rendah. Efek adalah perubahan pada respon akibat adanya variasi tingkat faktor. Interaksi adalah suatu respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton dan Bon, 2004). Persamaan umum dari desain faktorial yang menggunakan dua faktor adalah sebagai berikut:

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

Keterangan :

Y= respon hasil atau sifat 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 diantaranya; (1) desain faktorial memungkinkan kita untuk mengevaluasi efek lebih dari satu variabel bebas, secara terpisah dan dalam kombinasi; (2) memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama, ketika tidak ada interaksi; (3) apabila terdapat interaksi, desain faktorial dapat untuk mengungkap dan mengidentifikasi interaksi; (4) hasil kesimpulan dari penelitian berlaku untuk berbagai kondisi; (5) desain faktorial menguntungkan secara ekonomi dengan mengurangi jumlah pengamatan, yang akan diperlukan jika dua efek utama dievaluasi secara terpisah (Bolton dan Bon, 2004).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan 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* ranitidin hidroklorida sesuai dengan rancangan formula; (3) Penetapan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel ; (4) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert* versi 11; dan (5) Verifikasi dan 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*), Spektroskopi FTIR (*Genesys 10s*), Neraca analitik (*Adventurer™ Ohaus, USA*), Mikroskop digital (*Olympus Digital Microscope bx53f*) Corong *Buchner*, pH meter (*Elmetron*), Desikator, *Stopwatch*, Alat-alat gelas, Mortir dan Stamper, Kertas saring *Whatmann no.41*, Kertas saring biasa, *Software design expert* versi 11.

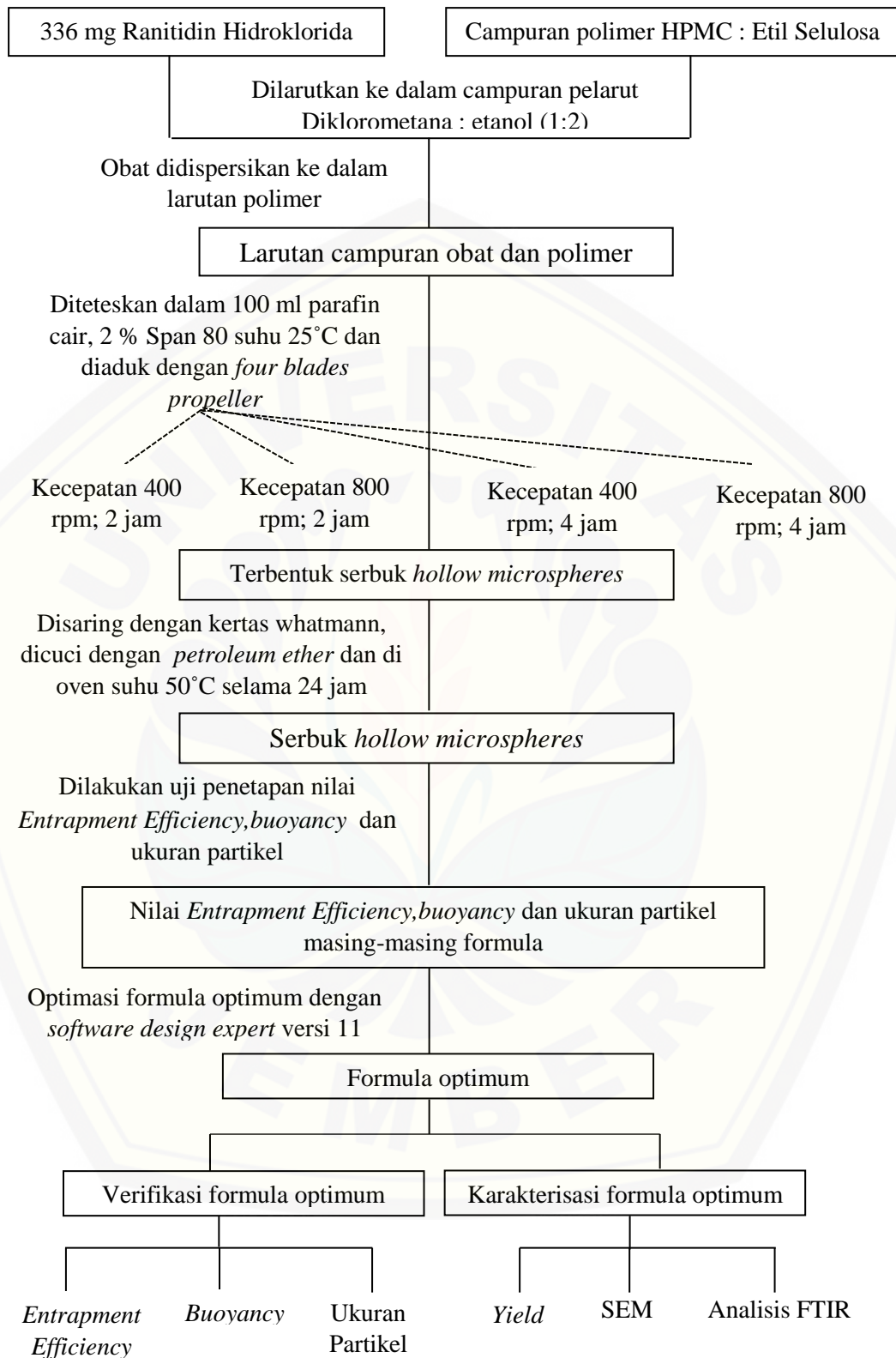
3.2.2. Bahan

Ranitidin Hidroklorida (Madhapur, Telangana State, India), HPMC (PT. *Phapros, Tbk* Indonesia), Etil Selulosa (PT. *Lawsim Zecha*, Indonesia), Span 80 (Croda Singapore Pta Ltd), Parafin Cair (PT. *Bratachem*, Indonesia), Etanol (PT. *Bratachem*, Indonesia), Diklorometana (PT. *Bratachem*, Indonesia), Petroleum ether, Aquadest, HCl 0,1 N, Tween 80.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Januari-Maret. 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* Ranitidin Hidroklorida. Perbedaan dari masing-masing formula adalah perlakuan mengenai kecepatan dan lama pengadukan yang digunakan pada proses *evaporation* (penguapan) pelarut dalam pembentukan *hollow microspheres* Ranitidin Hidroklorida.

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

- Variabel bebas : Kecepatan dan Lama Pengadukan.
- Variabel terkontrol : Bahan aktif, polimer, pelarut, surfaktan, suhu dan bentuk pengaduk *four blades propeller* aksial.
- Variabel terikat : *Entrapment efficiency, buoyancy* dan ukuran partikel.

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 Pengadukan	400 rpm	800 rpm
Lama Pengadukan	2 jam	4 jam

Adapun formula *Hollow Microspheres* Ranitidin Hidroklorida yang akan diteliti dapat dilihat pada tabel 3.3 berikut:

Tabel 3.3 Formulasi *Hollow Microspheres* Ranitidin Hidroklorida

Bahan	Jumlah yang digunakan	Fungsi Bahan
Ranitidin Hidroklorida	336 mg	Bahan aktif
HPMC	336 mg	Polimer
Etil Selulosa	800 mg	Polimer
Diklorometana	5 ml	Pelarut fase internal
Etanol	10 ml	Pelarut fase internal
Span 80	2 ml	Surfaktan
Parafin Liquid	100 ml	Fase eksternal
Petroleum ether	50 ml	Agen pencuci

3.4.2. Preparasi *Hollow Microspheres* Ranitidin Hidroklorida

Hollow Microspheres Ranitidin Hidroklorida dipreparasi menggunakan teknik *emulsion solvent evaporation*. Polimer HPMC konsentrasi 336 mg dicampur dengan polimer etil selulosa konsentrasi 800 mg, lalu keduanya dilarutkan dengan campuran pelarut berisi diklorometana 5 ml dan etanol 10 ml membentuk suatu larutan polimer. Bahan aktif ranitidin hidroklorida ditimbang sebanyak 336 mg lalu dimasukkan ke dalam larutan polimer. Selanjutnya larutan campuran obat dan polimer tersebut diteteskan secara perlahan-lahan ke dalam fase eksternal (parafin cair) yang mengandung 2% Span 80 sebagai surfaktan, 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, untuk formula (1) diaduk dengan kecepatan pengadukan 400 rpm dan lama pengadukannya adalah 2 jam, formula A diaduk dengan kecepatan pengadukan 800 rpm dan lama pengadukannya adalah 2 jam, formula B diaduk dengan kecepatan pengadukan 400 rpm dan lama pengadukan 4 jam, formula AB diaduk dengan kecepatan pengadukan 800 rpm dan lama pengadukan 4 jam, dari semua formula digunakan suhu 25°C. Selanjutnya *hollow microspheres* yang terbentuk disaring dengan kertas saring *Whatmann no. 41*. Kemudian hasil saringan dicuci dengan *petroleum*

ether 50 ml. Setelah itu, serbuk *hollow microspheres* dikeringkan dalam oven suhu 50°C selama 24 jam. Preparasi *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida secara ringkas dapat dilihat pada tabel 3.4

Tabel 3.4 Preparasi *Hollow Microspheres* Ranitidin Hidroklorida

Formula	RHCl (mg)	Polimer (HPMC:EC) (mg)	Konsentrasi Span 80 (ml)	Pelarut (DCM:EtOH) (ml)	Suhu (°C)	Kec.& Lama Pengadukan
(1)	336	336:800	2	5:10	25°C	400 rpm, 2 jam
A	336	336:800	2	5:10	25°C	800 rpm, 2 jam
B	336	336:800	2	5:10	25°C	400 rpm, 4 jam
AB	336	336:800	2	5:10	25°C	800 rpm, 4 jam

3.4.3. Penetapan Persen *Entrapment Efficiency*

a. Pembuatan Kurva Baku Ranitidin Hidroklorida

1) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan baku induk dibuat dari 100 mg ranitidin hidroklorida yang dilarutkan dalam 100 mL aqudest (1000 ppm), dikocok hingga larut. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan *scanning* larutan baku standar dengan konsentrasi 10 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar menggunakan spektrofotometri UV-Vis (Chandra dkk., 2016). Panjang gelombang maksimum ranitidin hidroklorida yaitu 313 nm.

2) Preparasi Kurva Baku

Larutan baku dibuat dari pengenceran larutan induk 1000 ppm dan 3000 ppm menjadi 100 ppm dan 300 ppm. Larutan baku yang dibuat yaitu konsentrasi 4, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, dan 15 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum kemudian didapatkan kurva baru dari hasil pengukuran tersebut (Chandra dkk., 2016). Kurva baku yang diperoleh selanjutnya diuji linieritasnya

menggunakan *software validation method of analysis*. Penerimaan linieritas dan kurva baku dilihat dari beberapa parameter yaitu koefisien korelasi (r) yang menunjukkan kuat tidaknya hubungan linier antar variabel, V_x0 yang merupakan koefisien variasi dari fungsi, dan nilai X_p (Harmita, 2004). Berikut beberapa kriteria parameter linieritas yang dapat dilihat pada tabel 3.5

Tabel 3.5 Kriteria Parameter Linieritas

No	Parameter	Kriteria
1	Koefisien korelasi (r)	$>0,99$
2	V_x0	0-5%
3	X_p	$<$ konsentrasi terendah larutan standar

b. Pengukuran *Entrapment Efficiency*

Pengukuran *entrapment efficiency* dilakukan dengan cara menimbang *hollow microspheres* yang mengandung ranitidin hidroklorida setara dengan 100 mg, kemudian larutkan dalam sebagian pelarut dalam labu ukur 100 ml aquadest. Di sonikasi selama 15 menit dan disaring dengan menggunakan kertas saring lalu tambahkan aquadest hingga tanda batas, kemudian dipipet 1 mL masukan ke dalam labu ukur 100 mL tambahkan pelarut hingga tanda batas lalu kocok hingga homogen. Kemudian diukur absorbansi dan luas daerah di bawah kurva dengan spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang maksimum ranitidin hidroklorida berdasarkan persamaan regresi linier ranitidin hidroklorida (Salve dkk., 2010)

3.4.4. Penetapan nilai *buoyancy*

Serbuk *hollow microspheres* ditimbang sebanyak 100 mg. kemudian serbuk dimasukkan ke dalam *beaker glass* berisi 300 mL HCl 0,1 N dengan pH 1,2 dan mengandung 2% b/v tween 80 pada suhu 35°C. Campuran kemudian diaduk dengan kecepatan pengadukan 100 rpm selama ± 6 jam dan berat *hollow microspheres* yang mengapung ditimbang (Basavaraj dkk., 2010).

3.4.5. Penentuan ukuran partikel

Ukuran partikel di evaluasi menggunakan mikroskop optik. Pada evaluasi ukuran partikel, sampel disebarakan pada kaca preparat kemudian di periksa di bawah mikroskop optik. Ukuran partikel *hollow microspheres* ditentukan dengan mengukur diameter partikel sejumlah 150 *hollow microspheres* secara acak dan ditentukan rata-ratanya (Sabitha dkk., 2010).

3.4.6. Penentuan Formula Optimum

Analisis data untuk memperoleh formula optimum dilakukan menggunakan metode desain faktorial. Dari data hasil pengujian persen *entrapment efficiency hollow microspheres* ranitidin hidroklorida didapatkan harga untuk masing-masing respon untuk melengkapi persamaan (4), sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (*entrapment efficiency*).

Berdasarkan persamaan $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dapat ditentukan nilai dari koefisien b_0, b_1, b_2, b_{12} . Dari hasil perhitungan, dapat dibuat *countour plot* dengan menggunakan *software design expert* versi 11. Pembuatan *countour plot* meliputi nilai persen *entrapment efficiency, buoyancy* dan ukuran partikel agar dapat diketahui pengaruh kedua faktor (kecepatan dan lama pengadukan) serta interaksinya terhadap perubahan respon.

Dari *countour plot* tersebut dapat diketahui kecepatan dan lama pengadukan optimum terhadap nilai *entrapment efficiency, buoyancy* dan ukuran partikel *hollow microspheres*. Nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy hollow microspheres* yang diharapkan >50%, semakin tinggi nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* maka formula tersebut dikatakan semakin baik dan optimum, sedangkan ukuran partikel diharapkan berada pada rentang 500 μ m-1000 μ m (Tripathi dkk., 2011).

3.4.7. Verifikasi Formula Optimum

Data pengujian yang diperoleh dibandingkan dengan persyaratan-persyaratan yang telah ditentukan. Selain itu, data juga dianalisis secara statistik dengan uji-t (*One sample T-test*) dengan membandingkan data prediksi formula optimum hasil desain faktorial dengan data verifikasi formula optimum dengan taraf kepercayaan 95%. Data dikatakan tidak berbeda bermakna apabila tingkat signifikannya $\geq 0,05\%$ dan sebaliknya, data dikatakan berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya $\leq 0,05\%$ (Aufiya dkk., 2012)

a. Penetapan Nilai *Entrapment Efficiency*

Metode penetapan nilai *entrapment efficiency* sama dengan yang tertera pada 3.4.3 di atas.

b. Penetapan Nilai *Buoyancy*

Metode penetapan nilai *buoyancy* sama dengan yang tertera pada 3.4.4 di atas.

c. Penentuan Ukuran Partikel

Metode penetapan nilai ukuran partikel sama dengan yang tertera pada 3.4.5 di atas.

3.4.8. Karakterisasi Formula Optimum

a. Penetapan Nilai *Yield*

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

b. Analisis (*Scanning Electron Microscope*) SEM

Bentuk partikel dan morfologi permukaan *hollow microspheres* ditentukan dengan menggunakan SEM. Pemeriksaan menggunakan SEM dilakukan dengan cara sejumlah *hollow microspheres* diletakkan pada *glass tub* secara tersebar lalu ditempatkan pada *Scanning Electron Microscope chamber*. Kondisi *chamber* disesuaikan dengan tekanan 0,1 mmHg dan tegangan 20kV. Pemeriksaan dilakukan pada pembesaran 100 kali (Sabitha dkk., 2010).

c. Analisis FTIR

Untuk melihat ada atau tidak interaksi antara bahan aktif ranitidin hidroklorida dengan polimer HPMC dan etil selulosa, maka dilakukan *scanning* menggunakan Spektroskopi FTIR dengan resolusi 2 cm^{-1} dan rentang *scanning* $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$. *Scanning* dilakukan pada ranitidin hidroklorida, HPMC, etil selulosa dan campuran ranitidin hidroklorida – HPMC – etil selulosa (sampel *hollow microspheres*). Spektra masing-masing bahan dibandingkan untuk mengetahui interaksinya (Yadav dan Jain, 2012)

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

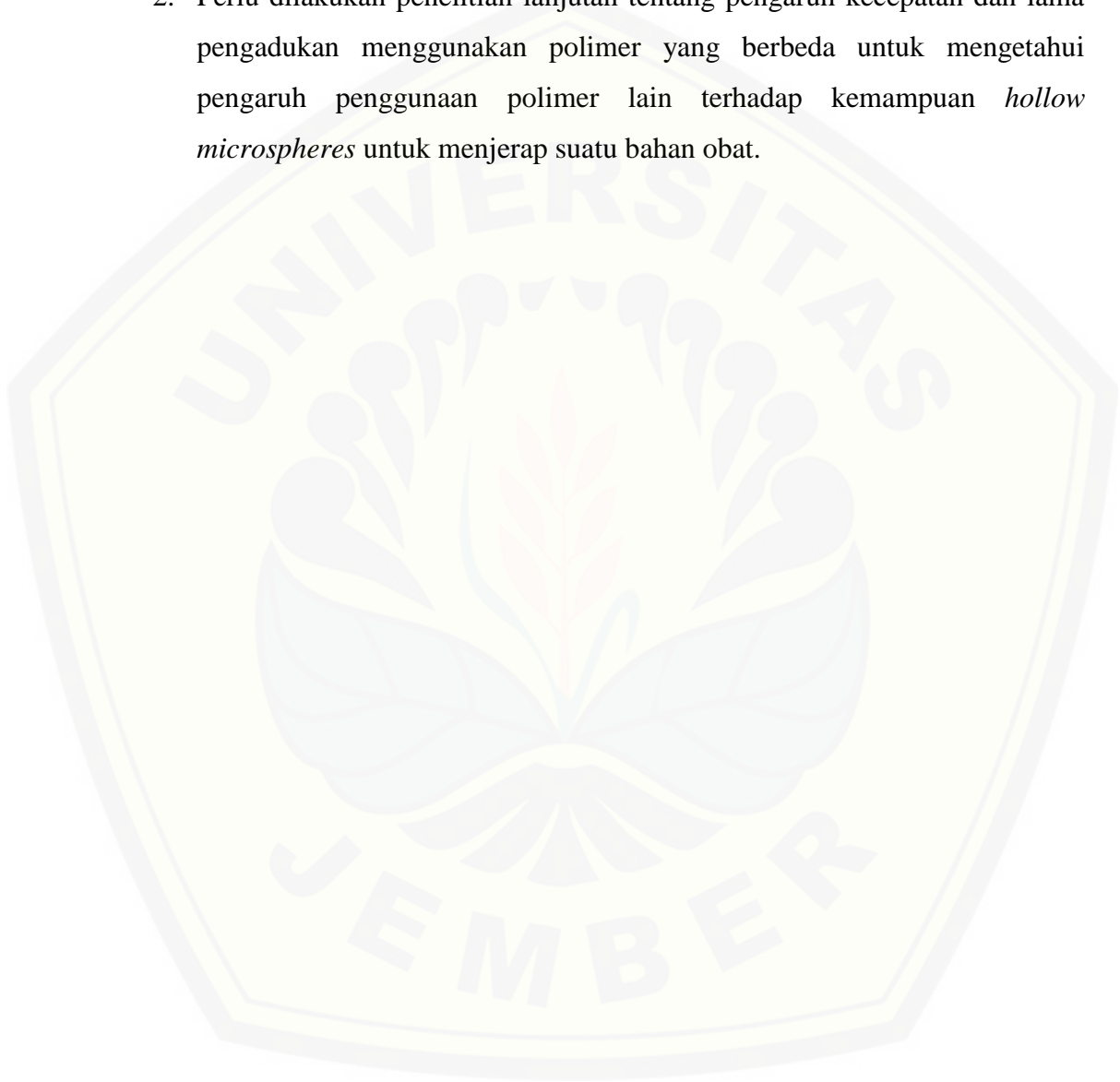
Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah :

1. Kecepatan pengadukan memiliki pengaruh dalam meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* serta menurunkan ukuran partikel, sedangkan lama pengadukan memiliki pengaruh menurunkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel. Interaksi kedua faktor tersebut dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*, serta meningkatkan nilai ukuran partikel.
2. Kombinasi optimum antara kecepatan dan lama pengadukan *four blades propeller* dalam preparasi *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida dengan metode *non-aqueous solvent evaporation* untuk mendapatkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel yang optimum adalah 800 rpm selama 2 jam.
3. Hasil verifikasi formula optimum *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida memiliki nilai *entrapment efficiency* sebesar $90,927 \% \pm 0,216$, nilai *buoyancy* sebesar $79,528\% \pm 0,906$ dan memiliki ukuran partikel sebesar $752,039 \mu\text{m} \pm 26,645$. Hasil karakterisasi formula optimum memiliki nilai *yield* sebesar $92,335 \% \pm 1,464$, analisis SEM menunjukkan bahwa *hollow microspheres* yang dihasilkan memiliki bentuk yang sferis dengan rongga didalamnya dan analisis FTIR menunjukkan tidak adanya interaksi yang terjadi antara bahan aktif obat dengan polimer. Hasil verifikasi menunjukkan bahwa data hasil prediksi tidak berbeda bermakna dengan data hasil percobaan.

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

- Aufiya, D., S. Pramono, dan Mufrod. 2012. Optimasi formula tablet hisap ekstrak rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* (L.) *stuntz*) dengan kombinasi bahan pemanis manitol dan sukrosa menggunakan metode simplex lattice design formula optimization of lozenges containing *Alpinia galanga* (L.) *stuntz*. *Majalah Obat Tradisional*. 17(3):39–46.
- Bandana, S., K. Jovita, P. Manisha, dan Shubini, S. A. 2010. Formulation and evaluation of floating microspheres of famotidine. *International Journal of PharmTech Research*. 2(2):1415–1420.
- Basavaraj, B. V, R. Deveswaran, S. Bharath, S. Abraham, S. Furtado, dan V. Madhavan. 2010. Hollow microspheres of diclofenac sodium-a gastroretentive controlled delivery system. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 11(1):107–110.
- Basit, A. W. dan L. F. Lacey. 2001. Colonic metabolism of ranitidine: implications for its delivery and absorption. *International Journal of Pharmaceutics*. 227(1–2):157–165.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2004. *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications*. Edisi ke-4. New York: Marcel Dekker Inc.
- Chandra, B., H. Rivai, dan Marianis. 2016. Pengembangan dan validasi metode analisis ranitidin hidroklorida tablet dengan metode absorbansi dan luas daerah di bawah kurva secara spektrofotometri ultraviolet. *Jurnal Farmasi Higea*. 8(2):96–108.
- Dave, B. S., A. F. Amin, dan M. M. Patel. 2004. Gastroretentive drug delivery system of ranitidine hydrochloride: formulation and in vitro evaluation. *AAPS PharmSciTech*. 5(2):1–6.
- Devjak N. S., E. Šporar, S. Baumgartner, dan F. Vrečer. 2012. Characterization of physicochemical properties of hydroxypropyl methylcellulose (hpmc) type 2208 and their influence on prolonged drug release from matrix tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 66:136–143.
- Ding, C., M. Zhang, dan G. Li. 2015. Preparation and characterization of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (hpmc) blend film. *Carbohydrate Polymers*. 119:194–201.
- Es-haghi, H., S. M. Mirabedini, M. Imani, dan R. R. Farnood. 2014. Colloids and surfaces a: physicochemical and engineering aspects preparation and characterization of pre-silane modified ethyl cellulose-based microcapsules containing linseed oil. *International Journal of Pharmaceutical*. 447:71–80.
- Gandhi, N. S., S. V. Shirolkar, dan M. G. Tawar. 2012. Development and

- evaluation of microballoons of pioglitazone hydrochloride using eudragit s-100. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 3(1):201–212.
- 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*. 5(4):141–145.
- Gao, L., D. Zhang, dan M. Chen. 2008. Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system. *Journal Nanopart Res*. 10:845–862.
- 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*. 11(4):577–583.
- Gholap, S. B., S. K. Banarjee, D. D. Gaikwad, S. L. Jadhav, dan R. M. Thorat. 2010. Hollow microsphere: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 1(1):74–79.
- 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*. 39(5):330–334.
- Harmita. 2004. Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 1(3):117–135.
- Herrmann, J. dan R. Bodmeier. 1998. Biodegradable, somatostatin acetate containing microspheres prepared by various aqueous and non-aqueous solvent evaporation methods. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 45(1):75–82.
- Hire dan Derle. 2014. Microsphere as drug carrier: a review. *International Journal of Advanced Research*. 2(3):901–913.
- Irfan, M., A. Akram, A. F. Zahoor, M. I. Qadir, A. Hussain, N. Abbas, A. Khan, M. S. Arshad, dan N. I. Khan. 2016. Formulation parameters affecting floating behaviour and drug release from extended release floating tablets of ranitidine hydrochloride. *Latin American Journal of Pharmacy*. 35(July):1206–1216.
- Jain, A., V. Pandey, A. Ganeshpurkar, N. Dubey, dan D. Bansal. 2015. Formulation and characterization of floating microballoons of nizatidine for effective treatment of gastric ulcers in murine model. *Drug Delivery Informa Healthcare*. 22(3):306–311.
- Jamrógiewicz, M. dan J. Lukasiak. 2009. Short term monitor of photodegradation processes in ranitidine short term monitor of photodegradation processes in ranitidine hydrochloride observed by ftir and atr-ftir. *Journal of Food and Drug Analysis*. 17(5):342–347.

- Jani, P., K. Vadalia, H. Bagdai, R. Dedania, dan P. Manseta. 2012. Formulation and evaluation of controlled release floating microspheres of tolperisone hydrochloride. *Asian Journal of Pharmaceutics*.6:7-190
- Jyothi, V. 2017. Microsphere as a novel drug delivery – a review. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 6(6):378–396.
- Kawashima, Y., T. Niwa, H. Takeuchi, T. Hino, dan Y. Itoh. 1992. Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 81(2):135–140.
- Kortejärvi, H., M. Yliperttula, J. B. Dressman, H. E. Junginger, K. K. Midha, V. P. Shah, dan D. M. Barends. 2005. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ranitidine hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 94(8):1617–1625.
- Kotagale, N., N. Raut, S. Somvanshi, M. Umekar, A. Jumde, dan H. Khandelwal. 2013. Ethyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose buoyant microspheres of metoprolol succinate: influence of ph modifiers. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 3(3):163.
- Koteswararao, K. R. dan L. Srinivas. 2018. A review on multi-particulate floating microspheres drug delivery system with solvent evaporation approach. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*. 6(3):2570–2578.
- Kothari, C. 2004. *Research Methodology: Methods & Techniques*. Edisi ke-2. New Delhi: New Age International.
- Kumar, J. V. dan J. Manish. 2013. Microballoons for drug delivery: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 1(1):7–17.
- Kumar, R., S. Kamboj, A. Chandra, P. K. Gautam, dan V. K. Sharma. 2016. Microballoons: an advance avenue for gastroretentive drug delivery system- a review. *UK Journal of Pharmaceutical Biosciences*. 4(4):29.
- Langtry, H. D., S. M. Grant, dan K. L. Goa. 1989. Ranitidine. an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *ADIS Drug Information Services*. 38(4):551–590.
- Maji, R., S. Ray, B. Das, dan A. K. Nayak. 2012. Ethyl cellulose microparticles containing metformin hcl by emulsification-solvent evaporation technique: effect of formulation variables. *ISRN Polymer Science*. 2012:1–7.
- Malik, P., U. Nagaich, R. K. Malik, dan N. Gulati. 2013. Pentoxifylline loaded floating microballoons: design, development and characterization. *Journal of Pharmaceutics*. 2013:2–6.
- Mastiholimath, V. S., P. M. Dandagi, A. P. Gadad, R. Mathews, dan A. R. Kulkarni. 2008. In vitro and in vivo evaluation of ranitidine hydrochloride

- ethyl cellulose floating microparticles. *Journal of Microencapsulation*. 25(5):307–314.
- Metkari, V. B., L. V Kulkarni, P. S. Patil, P. A. Jadhav, G. S. Bamane, dan C. M. Kumbhar. 2014. Microspheres - a new drug delivery system : a review. *Journal of Current Pharma Research*. 4(2):1128–1133.
- 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*. 3(4):573–590.
- O'Donnell, P. B. dan J. W. McGinity. 1997. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 28(1):25–42.
- Pandit, V., R. S. Pai, V. Yadav, K. Devi, B. B. Surekha, M. N. Inamdar, dan S. Suresh. 2013. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of floating microspheres of metformin hydrochloride. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 39(1):117–127.
- Patel, A., S. Ray, dan R. A. M. S. Thakur. 2006. Invitro evaluation and optimization of controlled release floating drug delivery system of metformin hydrochloride. *Drug Develop. Ind. Pharm*. 14(2):57–64.
- Patel, K. S., M. B. Patel, A. A. Ajmera, P. B. Patel, dan K. B. Rathod. 2013. Formulation and evaluation of nicorandil microspheres. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5(2):593–597.
- Patela, K., P. K. Jainb, R. Baghelb, P. Tagdea, dan A. Patila. 2011. Preparation and in vitro evaluation of a microballoon delivery system for domperidone. *Der Pharmacia Lettre*. 3(6):131–141.
- Pavia, D. L., G. M. Lampman, G. A. Kriz, dan J. R. Vyvyan. 2008. *Introduction Spectroscopy*. Edisi 5. United States of America: Brooks Cole.
- Perumandla, P. K. dan S. Priya. 2014. Formulation and in vitro evaluation of floating microspheres of dextromethorphan hydrobromide. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6(4):206–210.
- Punitha.K, Khadir.S, Ravichandiran.V, Umadevi.S.K, Vaijayanthi.V, PadmapriyaA.S, dan S. Kumar.S. 2010. Intragastric floating drug delivery system of ranitidine hydrochloride : formulation and evaluation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2(4):2–5.
- Rakhi Negi, Laxmi Goswami, P. K. 2014. Microballoons : a better approach for gastro retention. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research(IJPBR)*. 2(2):100–107.
- Ramakrishnan, K. dan R. C. Salinas. 2014. Peptic ulcer disease. *Paediatrics and Child Health*. 24(11):485–490.

- Rathod, U. C., A. K. Patel, dan D. A. Shah. 2012. Statistical evaluation and optimization of influence of stirring speed and polymer concentration on hollow microspheres of diltiazem hcl. *Der Pharmacia Lettre*. 4(3):972–978.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient Sixth Edition*. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Sabitha, P., J. Vijaya Ratna, dan K. Ravindra Reddy. 2010. Design and evaluation of controlled release chitosan-calcium alginate microcapsules of anti tubercular drugs for oral use. *International Journal of ChemTech Research*. 2(1):88–98.
- Salve, P., D. Gharge, R. Kirtawade, P. Dhabale, dan K. Burade. 2010. Simple validated spectroscopic method for estimation of ranitidine from tablet formulation. *International Journal of PharmTech Research*. 2(3):2071–2074.
- Sappidi, S., Thadkala, K., Kota, J. & Aukunuru, J. 2014. Preparation and characterization of ethyl cellulose microspheres encapsulating metformin hydrochloride and glipizide. *Der Pharm. Lettre*. 6(4):213–226.
- Saravanan, M. dan B. Anupama. 2011. Development and evaluation of ethylcellulose floating microspheres loaded with ranitidine hydrochloride by novel solvent evaporation-matrix erosion method. *Carbohydrate Polymers*. 85(3):592–598.
- Sean C Sweetman. 2009. *Martindale Thirty-Sixth Edition*. USA: Pharmaceutical Press.
- Spiro, H. 1977. *Clinical Gastro Enterology*. Edisi ke-2. New York: Macmillan Publishing co.,Inc.
- Suyono, S. 2011. *Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 3. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Tripathi, M., P. R. Radhika, dan T. Sivakumar. 2011. Formulation and evaluation of glipizide hollow microballoons for floating delivery. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. 1(1):67–74.
- Tsai, D. C., S. A. Howard, T. F. Hogan, C. J. Malanga, S. J. Kandzari, dan J. K. H. Mas. 1986. Preparation and inn vitro evaluation of polylactic acid-mitomycin c microcapsules. *Journal Microencapsulation*. 3(3):181–193.
- Varde, N. K. dan D. W. Pack. 2004. Microspheres for controlled release drug delivery. *Department of Chemical and Biomolecular Engineering*. 4(1):35–51.
- Varshosaz, J., M. Tabbakhian, dan M. Zahrooni. 2007. Development and characterization of floating microballoons for oral delivery of cinnarizine by a factorial design. *Journal of Microencapsulation*. 24(3):253–262.
- Viéville, J., M. Tanty, dan M. Delsuc. 2011. Polydispersity index of polymers revealed by DOSY NMR. *Journal of Magnetic Resonance*. 212:169–173.

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

Yadav, A. dan D. K. Jain. 2012. Formulation and characterization of sustained release floating microballoons of metformin hydrochloride. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11(4):561–568.




LAMPIRAN

A. Certificate of Analysis

A.1 Ranitidin Hidroklorida

REVIEWED
 By *Rs.aksari* at 4:42 pm, Jan 16, 2018



SARACA LABORATORIES LIMITED
MANUFACTURERS OF BASIC DRUGS & INTERMEDIATES
 Sy.No.10, Gaddapotharam (Vill.), Jinnaram (Moi.), Sangareddy (Dist), Telangana State, INDIA.
 Phone : +91-7792301723/1727, Fax : +91-8458-277189

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Format No: SLQC/FMT/GEN-004

Name of the Product	Ranitidine HCl (Form-II)	Reference	USP & Customer
Batch No	RH/12 2917 1638	Date of Manufacture	December - 2017
Dispatch Quantity	1250 kg	Date of Expiry	November - 2021
A R. No.	RH/17/12/1780	Date of Analysis	16-12-2017
Manufactured by	Saraca Laboratories Limited, Unit-I	Date of Report	06-01-2018

S.No.	TEST	SPECIFICATION	RESULT	
1.	Description	White to pale yellow, crystalline practically odorless powder is sensitive to light and moisture.	Pale yellow crystalline practically odorless powder is sensitive to light and moisture	
2.	Solubility	Very Soluble in water, sparingly soluble in alcohol.	Complies	
3.	Identification	a. IR absorption spectrum of the sample should match with the spectrum of working standard.	Positive	
		b. UV absorption spectrum: the respective absorptivities of 10 µg/ml sample solution in water at about 229 nm and 315 nm calculated on dried basis do not differ more than 3.0% when compared with a similar solution of working standard.	At 229 nm: 0.43 % At 315 nm: 0.00 %	
		c. Reaction of Chlorides: Solution of sample yields with silver nitrate TS a white, curdy precipitate, which is insoluble in nitric acid, but is soluble in slight excess of 6 N ammonium hydroxide.	Positive	
4.	Melting Point	Melts at about 140°C with decomposition	139.8°C	
5.	pH	4.5 to 6.0 (1%w/v aqueous solution)	5.28	
6.	Loss on drying at 60°C under vacuum for 3 hours	NMT 0.75% w/w	0.23 %w/w	
7.	Residue on ignition	NMT 0.1% w/w	0.028 % w/w	
8.	Chromatographic Purity (By HPLC)	Ranitidine bis Compound	NMT 0.3 %w/w	
		Any Other single impurity	NMT 0.1 %w/w	
		Total impurities	NMT 0.5 %w/w	
			0.21 % w/w	
9.	Residual solvents	Methanol	NMT 3000 ppm	
		Isopropyl alcohol	NMT 5000 ppm	
		Chloroform	NMT 60 ppm	
		Methyl isobutyl ketone	NMT 1000 ppm	
		Toluene	NMT 890 ppm	
		Other solvents likely to be present.		
		Isopropyl chloride	NMT 200 ppm	
		Isopropyl ether	NMT 100 ppm	
By product				
2-Methoxy propane		NMT 500 ppm		
10.	Assay on dried basis (HPLC)	97.5% w/w - 102.0% w/w	99.5 % w/w	
11.	Test for Polymorphic form	The test sample IR spectrum should show the presence of peak at 1045±2 Cm ⁻¹ representing the Form-II polymorphic form of Ranitidine HCl	Positive	
CUSTOMER SPECIFICATION				
12.	Color of 10%w/v aqueous solution at 430 nm	Not more than 0.200Abs	0.041 Abs	
13.	Appearance of solution	1 %w/v Solution should be clear and not more intensely colored than reference solution BY 5.	Complies	
14.	Bulk density	Un-tapped	For information only	
		Tapped	For information only	
			0.64 g/mL	
			0.78 g/mL	

Note:-ND: Not Detected, BDL: Below Detectable Limit, NMT: Not More Than, NLT: Not Less Than
 Opinion of analysis: The representative sample of above product complies/does not comply with the standards specified above.

Compiled by	<i>Sy</i>	Checked by	<i>K. m...</i>
Date	06/01/18	Date	06/01/18
Approved by	<i>ks</i>	Date	06/01/18

Office Address : Plot No. 320, East Avenue, 1st Floor, Swamy Ayyappa Co-Op. Housing Society Ltd., Madhapur, Telangana State.
 Hyderabad - 500 081, Phone : 91-40-23112689, 23112690 Fax : 91-40-23112691, E-mail : info@saraca.com

A.2 Polimer HPMC



Pg. 1 of 1

Certificate 6152392 The Dow Chemical Company Page 1
 Date: 20.05.2013 Certificate of Analysis Shipped: 20.05.2013

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

Cust P.O.: 7000008967 100731028 Dlvv Note: 71993412 30
 Material: METHOCCEL® K4M Premium CR Spec: 00002683-S

Batch: 2C26012N01 Mfgd: 26.03.2013 Retest Date: 25.03.2018
 Ship from: THE DOW CHEMICAL COMPANY BAY CITY MI UNITED STATES

It is hereby certified the material indicated above has been manufactured in accordance with the FDA cGMPs, Kosher guidelines, was inspected and tested in accordance with the conditions and the requirements of current USP, EP and JP for Hypromellose as well as the current specific purity criteria for the food additive Hydroxypropyl Methyl Cellulose (B464) and unless agreed otherwise conforms in all respects to the specification relevant thereto.

Feature	Units	Results		Limits		Method
		2C26012N01	Minimum	Maximum		
Apparent Viscosity	mPa.s	4,725	2,663	4,970	Current USP/EP/JP	
Brockfield						
2% in water, @ 20degC						
Loss on Drying	%	1.9	----	5.0	Current USP/EP/JP	
Residue on Ignition	%	0.7	----	1.5	Current USP/JP	
Ash, Sulfated	%	0.7	----	1.5	Current EP	
pH, 2% in Water	-	6.1	5.0	8.0	Current USP/EP/JP	
Appearance		Passes			Current EP	
Opalescence		Passes			Current EP	
Appearance		Passes			Current EP	
solution color						
Assay, Methoxyl	%	22.8	22.0	24.0	Current USP/EP/JP	
Assay, Hydroxypropoxy	%	8.7	7.5	9.5	Current USP/EP/JP	
Particle Size	µm	99.9	99.0	----	DOW 100669	
Thru 40 U. S. Std. Sieve						
Particle Size	µm	97.9	90.0	----	DOW 100669	
Thru 100 U. S. Std Sieve						
Particle Size	µm	58.5	50.0	80.0	DOW 100669	
Thru 230 U.S.Std. Sieve						

This Batch, based on audit testing and process control, is certified to be NMT 20 ppm heavy metals (as Pb) and also meets all specification requirements for harmonized identification tests, residual solvents and microbiological limits.

Batch (Lot) Number manufacture location (char 7-8): 2N = Midland, MI; ND = Bomlitz, Germany; 24 = Plaquemine, LA; 07 = Stade, Germany

Julie Wright

Julie Wright, FORTEFIBER, METHOCCEL Quality Systems Specialist
 For inquiries please contact Customer Service at 1-800-232-2436 (USA).

A.3 Polimer Etil Selulosa

HERCULES

page 1 of

Certificate of Analysis

PT LAWSIM ZECHA
JL. KAYU PUTIH RAYA NO.17
JAKARTA TIMUR
Indonesia

Date: 02/26/2008
Order Number: 2004295
Shipped From: HOPEWELL PLANT
Quantity: 1600 LBS
Container Identifier: 14626802 1 PLT
Customer Order: 1600
Delivery: 81088383
Date Shipped: 02/26/2008
Customer Number: 100006073

AQUALON® N22 PHARM ethylcellulose
Internal Material Description: EC-N22 PHARM 40 LB PRNT BAG
Delivery Line Quantity: 1600 LBS

105078

Characteristics	Specification		Lot / Batch 41939
	Min	Max	
Assay, % Ethoxyl	48.0	49.5	49.0
Visc. NF Method, cps, 25 C	18	24	19
R.O.I., %, as Na2SO4	0.0	0.5	0.3
Chlorides as NaCl, %	0.00	0.10	0.03
Loss on Drying, as Packaged, %	0.0	3.0	0.3
Heavy Metals, ppm	0	20	4
Lead, ppm	0	3	0
Acidity/Alkalinity, 1=P 0=F			1
Acetaldehyde, <100 ppm 1=Y 0=N	1		1
Date of manufacture			02/14/2008
Package Quantity:			40

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

NOTE: The viscosity unit of cps is equivalent to mPa.s.

Certified based on knowledge of the manufacturing process where there is no potential for the solvents listed in the USP/NF to be present and upon controlled handling & storage:

Organic Volatile Impurities: meets USP/NF requirements

The quality of the above lot(s) conforms to the NF, Ph.Eur., and JP current editions

OTHER IMPURITIES / RESIDUAL SOLVENTS (ICH Q3C): Solvent by products of the EC reaction include ethyl ether (diethyl ether) & ethyl alcohol (ethanol). Both are ICH Class 3 solvents; the ICH specification for a Class 3 solvent, for a final drug dose, is 5000 ppm

Reviewed By:

Aqualon Division / Site of Mfg.
1111 Hercules Road
Hopewell, VA (USA) 23860-0271
Customer Service: 1-(877)546-2782

ISO 9001:2000 certified
quality management system

[Signature]
O.C. Coordinator for D.A. Miltchem
O.C. Laboratory Supervisor

A.4 Span 80

CRODA

Certificate of Analysis

A quality management system registered to the international standard ISO 9001 was used to manufacture and test this material.

Certificate prepared at
Croda Singapore Pte Ltd
30 Seraya Avenue
Singapore 627884

Customer Ref. 294/13
Inspection Lot 040000471299
C of A Printed. 19.06.2013
Croda Order No. 1465099
Croda Del. No. 81599738
Quantity. 760.000 KG

Batch Details
Product Name: SPAN 80-LQ-(SG) Date of test: 05.06.2013
Product Code: SD81400/0190/8S02 Date of manufacture: 03.06.2013
Batch No: 26808 Retest date: 03.06.2015

Specification: REV. 04 03.10.2011

Quality Control Results

Analytical Test Method No.	Characteristic	Specification Limit		Value	Unit	Status
		Lower	Upper			
AS039010	Addendum 00	PASS OR FAIL		Pass	-	P
	APPEARANCE @ 25°C (CLARITY)	CLEAR		Pass	-	P
AS039010	APPEARANCE @ 25°C (COLOUR)	YELLOW		Pass	-	P
AS039010	APPEARANCE @ 25°C (STATE)	LIQUID		Pass	-	P
ES001010	ACID VALUE	5.5	7.5	6.4	mg KOH/g	P
AS006010	COLOUR (GARDNER)	0.0	7.0	3.5		P
ES010010	HYDROXYL VALUE	193.0	209.0	197.0	mg KOH/g	P
ES018010	SAPONIFICATION VALUE	149.0	160.0	152.4	mg KOH/g	P
FS022010	WATER CONTENT	0.00	1.00	0.17	%	P

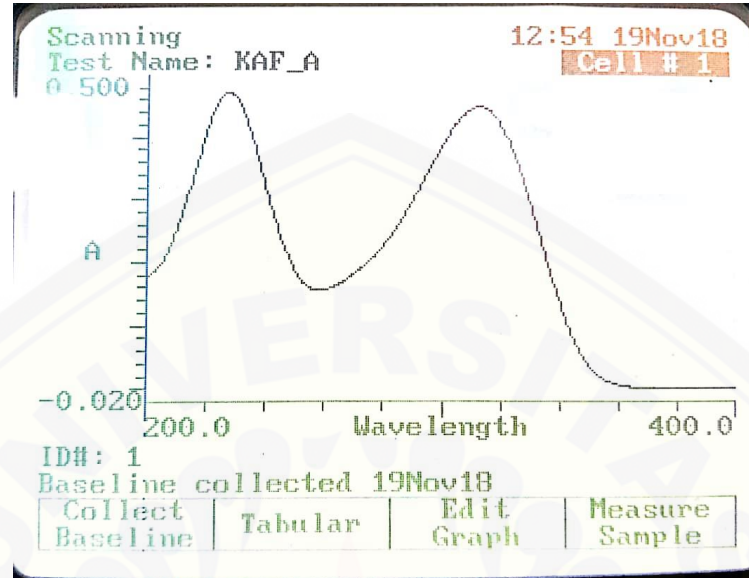
Batch Status: Pass

The quality tests on this batch are reported above. The tests carried out are those necessary to demonstrate compliance with our product specification and are not intended to guarantee the product as suitable for any application beyond those contained in the specification. We recommend you perform your own quality and or identification checks on receipt

The name printed at the end of this document is an electronic signature.

B. Scanning Panjang Gelombang Maksimum Ranitidin Hidroklorida

B.1 Kurva spektra panjang gelombang ranitidin hidroklorida



B.2 Tabulasi hasil absorbansi pada masing-masing panjang gelombang ranitidin hidroklorida

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
200	0,180	222	0,4311
201	0,181	223	0,443
202	0,183	224	0,453
203	0,187	225	0,462
204	0,192	226	0,467
205	0,198	227	0,471
206	0,205	228	0,472
207	0,214	229	0,470
208	0,224	230	0,468
209	0,235	231	0,462
210	0,247	232	0,453
211	0,260	233	0,443
212	0,274	234	0,429
213	0,289	235	0,416
214	0,306	236	0,401
215	0,320	237	0,386
216	0,337	238	0,368
217	0,354	239	0,350
218	0,369	240	0,331
219	0,386	241	0,314
220	0,402	242	0,298
221	0,418	243	0,283

244	0,269	288	0,277
245	0,252	289	0,286
246	0,233	290	0,295
247	0,222	291	0,302
248	0,212	292	0,311
249	0,202	293	0,319
250	0,191	294	0,329
251	0,181	295	0,337
252	0,174	296	0,346
253	0,170	297	0,354
254	0,165	298	0,363
255	0,161	299	0,371
256	0,159	300	0,379
257	0,157	301	0,388
258	0,157	302	0,396
259	0,157	303	0,404
260	0,158	304	0,412
261	0,158	305	0,418
262	0,160	306	0,425
263	0,161	307	0,431
264	0,164	308	0,436
265	0,166	309	0,441
266	0,169	310	0,444
267	0,172	311	0,447
268	0,174	312	0,449
269	0,177	313	0,450
270	0,181	314	0,450
271	0,185	315	0,450
272	0,188	316	0,448
273	0,192	317	0,443
274	0,196	318	0,440
275	0,200	319	0,435
276	0,205	320	0,429
277	0,209	321	0,421
278	0,214	322	0,408
279	0,219	323	0,403
280	0,225	324	0,394
281	0,231	325	0,382
282	0,237	326	0,369
283	0,243	327	0,357
284	0,249	328	0,344
285	0,257	329	0,328
286	0,264	330	0,313
287	0,270	331	0,297

332	0,280	376	0,000
333	0,265	377	0,000
334	0,250	378	0,000
335	0,233	379	0,000
336	0,214	380	0,000
337	0,197	381	0,000
338	0,182	382	0,000
339	0,165	383	0,000
340	0,150	384	0,000
341	0,134	385	0,000
342	0,119	386	0,000
343	0,100	387	0,000
344	0,094	388	0,000
345	0,082	389	0,000
346	0,072	390	0,000
347	0,063	391	0,000
348	0,053	392	0,000
349	0,045	393	0,000
350	0,038	394	0,000
351	0,032	395	0,000
352	0,027	396	0,000
353	0,022	397	0,000
354	0,019	398	0,000
355	0,015	399	0,000
356	0,013	400	0,000
357	0,011		
358	0,009		
359	0,008		
360	0,006		
361	0,005		
362	0,005		
363	0,003		
364	0,002		
365	0,002		
366	0,002		
367	0,002		
368	0,001		
369	0,001		
370	0,001		
371	0,001		
372	0,000		
373	0,000		
374	0,001		
375	0,001		

C. Kurva Baku Ranitidin Hidroklorida

C.1 Hasil absorbansi larutan baku ranitidin hidroklorida

Standard Curve
Test Name: SS
9:58 4Jan19
Cell # 1

Std #	Conc. C	Abs 313.0nm
1	4.000	0.176
2	6.000	0.265
3	8.000	0.352
4	10.00	0.445
5	12.00	0.535

Page 1, Standards 1 - 5

Measure Blank	Save Test	Edit Standards	Measure Standard
---------------	-----------	----------------	------------------

Standard Curve
Test Name: SS
10:00 4Jan19
Cell # 1

Std #	Conc. C	Abs 313.0nm
6	15.00	0.667

Curve Fit

Slope = 0.0448	Std Dev = 1.60E-03
Intercept = -0.00366	Corr Coeff = 1.00E+00

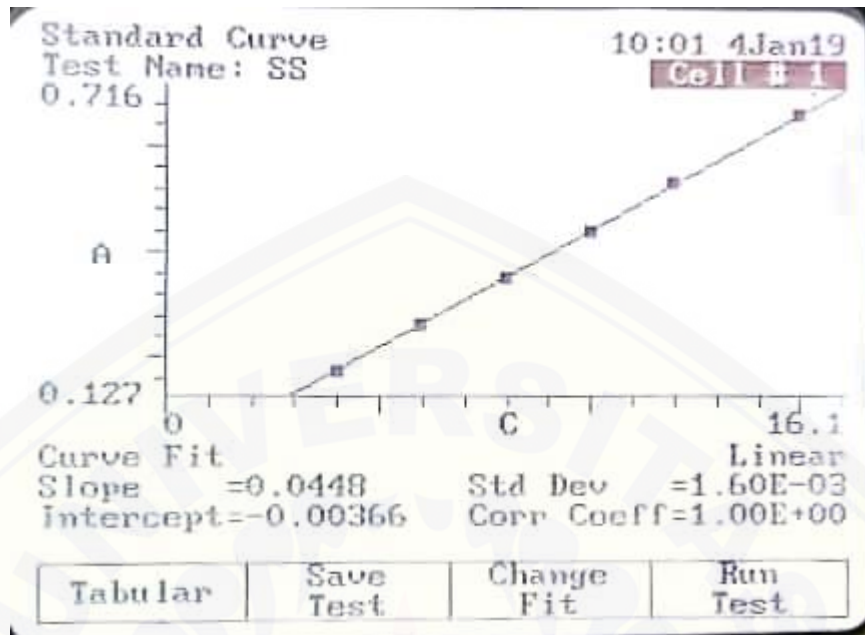
Page 2 of 2, Standard 6
Press ↑ or ↓ to view data

View Graph	Save Test	Edit Standards	Run Test
------------	-----------	----------------	----------

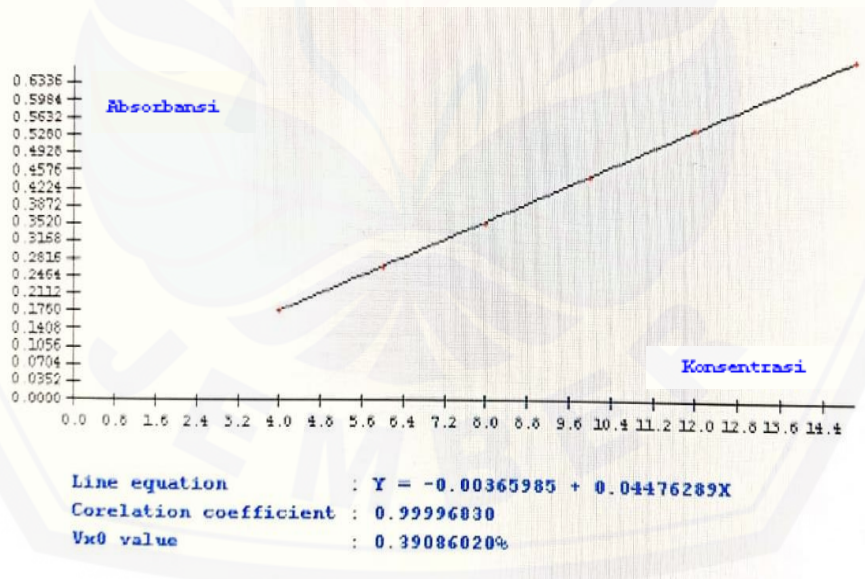
Persamaan garis $y = 0,0448x - 0,0037$

Koefisien korelasir = 0,9999

C.2 Kurva baku ranitidin hidroklorida



C.3 Hasil perhitungan linearitas kurva baku ranitidin hidroklorida



Method : Linearity
 Probability : 95%
 Number of data : 6
 Line equation : $Y = -0.00365985 + 0.04476209X$
 Corelation coefficient : 0.99996830
 Sy value : 0.00160380
 Vx0 value : 0.09086020%
 Xp value : 0.22560010

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)
 The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)
 The Xp value is OK (< 4.00000000)

D. Perhitungan *Entrapment Efficiency*

D.1 Tabulasi hasil *entrapment efficiency* pada masing-masing formula

Formula	Replikasi	HM yang didapat (gram)	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata ± SD (%)
1	1	1,7132	0,360	8,1183	10,0101	81,101	78,888 ± 1,935
	2	1,6108	0,344	7,7611	10,0124	77,515	
	3	1,7638	0,346	7,8058	10,0012	78,049	
A	1	1,4356	0,397	8,9442	10,0056	89,392	90,645 ± 1,410
	2	1,3842	0,410	9,2344	10,0056	92,292	
	3	1,4344	0,401	9,0335	10,0093	90,251	
B	1	1,4543	0,278	6,2879	10,0113	62,808	64,934 ± 1,960
	2	1,5494	0,289	6,5334	10,0014	65,325	
	3	1,5584	0,296	6,6693	10,0034	66,670	
AB	1	1,4712	0,310	7,0022	9,9994	70,026	70,759 ±1,896
	2	1,4720	0,323	7,2924	10,0015	72,913	
	3	1,4715	0,307	6,9353	10,0020	69,339	

D.2 Contoh perhitungan *entrapment efficiency*

Diketahui pada formula 1 replikasi 1

- a. Kadar sebenarnya

$$\text{Absorbansi (y)} = 0,360$$

$$y = 0,0448x - 0,0037$$

$$0,360 = 0,0448x - 0,0037$$

$$x = 8,1183 \text{ ppm}$$

b. Kadar teoritis

Berat *hollow microspheres* yang didapat = 1,7132 g

Ditimbang *hollow microspheres* setara dengan 100 mg ranitidin hidroklorida (RHCl)

$$\frac{\text{Kesetaraan RHCl}}{100 \text{ mg}} = \frac{\text{berat } \textit{hollow microspheres} \text{ yang didapat}}{x}$$

$$\frac{336 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} = \frac{1,7132 \text{ g}}{x}$$

$$x = 0,5098 \text{ mg}$$

yang ditimbang = 0,5104 g

$$\frac{336 \text{ mg}}{y} = \frac{1,7132 \text{ g}}{0,5104 \text{ g}}$$

$$y = 100,101 \text{ mg}$$

Kadar dalam 100 ml

$$\frac{100,101 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 1001,01 \text{ ppm}$$

Pengenceran

$$\frac{1 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 1001,01 = 10,0101 \text{ ppm}$$

$$\text{Jadi, } \textit{entrapment efficiency} = \frac{8,1183}{10,0101} \times 100 \% = 81,101 \%$$

E. Perhitungan *Buoyancy*

E.1 Tabulasi hasil *buoyancy* pada masing-masing formula

Formula	Replikasi	Berat <i>hollow microspheres</i> yang ditimbang (g)	Berat <i>hollow microspheres</i> yang mengapung (g)	<i>Buoyancy</i> (%)	Rata-rata <i>Buoyancy</i> (%) \pm SD
(1)	1	0,1023	0,0718	70.186	70,208 \pm 0,142
	2	0,1029	0,0724	70.360	

	3	0,1016	0,0712	70.079	
(A)	1	0,1008	0,0797	79.067	79,009 ± 0,863
	2	0,1007	0,0804	79.841	
	3	0,1010	0,0789	78.119	
(B)	1	0,1011	0,0591	58.457	59,433 ± 1,080
	2	0,1023	0,0599	59.248	
	3	0,1010	0,0612	60.594	
(AB)	1	0,1022	0,0522	51.076	51,354 ± 1,223
	2	0,1021	0,0538	52.693	
	3	0,1020	0,0513	50.294	

E.2 Contoh Perhitungan *Buoyancy*

Diketahui pada formula 1 replikasi 1

$$\text{Buoyancy} = \frac{\text{Berat hollow microspheres yang mengapung}}{\text{Berat hollow microspheres yang ditimbang}} \times 100\%$$

$$\text{Buoyancy} = \frac{0,0718 \text{ g}}{0,1023} \times 100\%$$

$$= 70,186\%$$

F. Perhitungan Ukuran Partikel

F.1 Formula (1)

Replikasi	Ukuran Partikel (µm)					Rata-rata	Rata-rata ± SD
1	1133	1123	1093	1139	1137	1131,02 ± 26,520	1126,667 ± 25,856
	1158	1109	1149	1101	1085		
	1140	1130	1111	1174	1082		
	1162	1117	1113	1153	1118		
	1141	1107	1108	1143	1108		
	1123	1149	1131	1122	1191		
	1139	1093	1091	1108	1171		
	1131	1107	1173	1160	1121		
	1122	1144	1178	1184	1132		

	1135	1118	1159	1104	1131		
2	1110	1131	1171	1159	1063	1128,62 ± 26,860	
	1105	1168	1132	1102	1114		
	1158	1124	1115	1082	1100		
	1165	1135	1131	1116	1103		
	1146	1132	1098	1088	1162		
	1104	1148	1122	1136	1128		
	1172	1065	1131	1132	1179		
	1163	1148	1123	1110	1113		
	1148	1142	1098	1153	1138		
	1121	1153	1138	1126	1130		
3	1132	1111	1093	1140	1081	1120,36 ± 24,187	
	1098	1129	1128	1100	1124		
	1114	1115	1086	1108	1142		
	1135	1138	1110	1131	1133		
	1121	1073	1083	1081	1126		
	1147	1121	1106	1128	1118		
	1114	1111	1145	1104	1158		
	1063	1173	1101	1160	1106		
	1109	1135	1134	1146	1120		
	1102	1156	1136	1165	1128		

F.2 Formula (A)

Replikasi	Ukuran Partikel (µm)					Rata-rata	Rata-rata ± SD
1	808,8	762,2	757,3	810,8	750,1	753,016 ± 26,969	752,039 ± 26,645
	736,6	749,3	732,1	755,5	784,6		
	706,7	765,4	770,2	719,2	729,5		
	801,3	744,0	740,3	758,8	753,8		
	745,6	742,1	709,7	728,8	747,5		

	739,6	768,2	730,2	784,2	742,3	
	735,8	702,1	756,6	754,5	723,1	
	757,5	741,7	782,1	758,6	759,1	
	765,3	814,8	761,7	713,6	754,7	
	749,2	761,9	711,0	811,1	761,7	
2	707,9	734,9	784,5	713,8	742,3	749,032 ± 27,570
	741,4	756,7	746,5	762,5	719,4	
	738,9	764,9	802,1	700,8	741,5	
	743,6	737,8	769,7	716,0	739,1	
	761,5	786,7	770,7	788,9	716,0	
	792,3	772,8	724,8	712,2	758,8	
	781,1	746,9	794,2	786,2	751,6	
	717,0	743,8	767,9	747,9	706,5	
	719,2	708,0	779,5	753,5	704,4	
	753,4	776,4	731,8	756,2	777,1	
3	797,5	718,3	756,7	723,4	785,5	754,07 ± 25,396
	755,0	729,4	717,2	771,3	743,6	
	770,5	782,3	774,5	778,8	771,1	
	758,5	766,3	798,9	768,8	786,2	
	748,3	750,7	729,6	730,6	747,9	
	788,9	719,1	744,1	799,2	773,6	
	715,6	743,9	737,0	731,5	774,3	
	727,9	732,8	795,2	742,8	721,6	
	758,2	734,9	712,6	750,4	756,0	
	723,8	779,3	767,5	783,2	729,2	

F.3 Formula (B)

Replikasi	Ukuran Partikel (μm)					Rata-rata	Rata-rata \pm SD
1	869,6	966,2	960,6	937,5	957,2	941,306 \pm 30,395	
	941,1	917,9	963,3	930,3	937,4		
	955,8	866,4	953,5	951,9	955,4		
	981,4	953,2	950,9	853,9	957,1		
	975,1	983,5	961,4	948,8	962,2		
	921,7	971,1	958,1	989,4	957,0		
	887,7	951,1	953,1	952,4	928,2		
	958,5	943,3	925,7	914,5	921,6		
	957,8	951,4	908,5	928,6	892,3		
	987,2	956,5	940,4	919,7	897,9		
2	931,1	966,2	960,6	987,7	917,2	936,61 \pm 27,734	938,712 \pm 30,035
	902,4	917,8	963,2	930,3	937,4		
	958,3	966,6	973,4	911,4	915,8		
	902,2	953,5	900,9	953,9	957,1		
	918,7	983,5	901,4	948,8	892,2		
	959,4	971,2	918,1	989,4	957,0		
	897,2	961,1	913,9	952,2	928,1		
	944,3	943,8	925,2	914,7	981,6		
	907,8	901,2	908,5	928,8	942,2		
	969,8	906,0	940,4	919,1	897,9		
3	908,2	983,1	991,9	935,4	950,5	938,22 \pm 31,976	
	892,2	961,2	938,9	950,3	936,2		
	963,3	956,2	959,2	957,1	907,2		
	968,2	983,5	930,7	953,0	920,4		
	931,1	988,0	927,2	903,3	945,3		
	907,7	981,4	907,7	968,7	904,2		
	990,3	900,8	924,3	879,5	898,6		

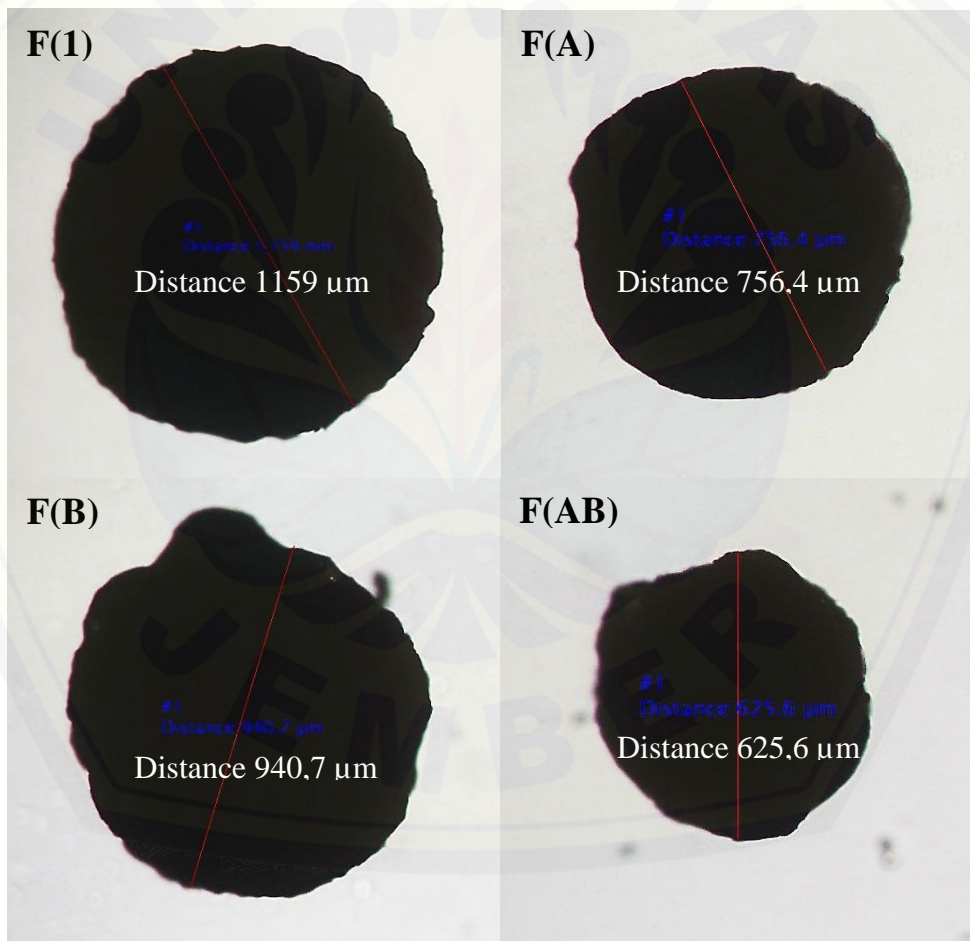
	964,2	908,2	866,7	965,5	887,1		
	905,8	962,3	940,1	953,0	987,7		
	938,7	898,9	940,2	937,8	950,0		

F.4 Formula (AB)

Replikasi	Ukuran Partikel (μm)					Rata-rata	Rata-rata \pm SD
1	637,4	698,7	683,2	699,7	654,0	655,822 \pm 33,364	
	618,5	608,9	681,4	629,3	696,7		
	681,8	669,7	615,2	651,9	610,8		
	667,8	674,3	639,4	704,0	598,7		
	655,7	653,5	638,3	643,9	650,0		
	655,4	643,9	678,8	597,1	648,6		
	611,4	697,1	695,3	619,9	667,2		
	685,7	593,3	719,8	656,5	662,8		
	685,7	695,8	665,1	697,5	602,7		
	657,6	599,4	655,6	642,7	693,4		
2	624,2	703,1	654,1	660,5	692,7	667,218 \pm 32,930	658,794 \pm 32,385
	702,9	632,5	645,7	689,2	651,9		
	624,5	688,8	638,7	685,5	630,6		
	697,8	710,8	738,1	627,4	645,5		
	654,1	631,6	586,5	696,8	648,9		
	690,1	712,4	710,9	619,0	658,7		
	692,9	702,7	690,1	712,0	652,8		
	694,4	656,0	678,3	672,3	687,4		
	661,8	661,5	685,4	664,8	633,6		
	631,9	712,3	626,9	620,1	670,2		
3	646,5	629,0	669,1	642,1	680,2	653,342 \pm 30,861	
	653,7	621,3	663,1	665,8	700,5		
	686,6	680,4	699,9	615,0	653,0		

	639,5	629,0	644,3	686,1	640,1		
	634,5	596,8	668,8	657,6	633,3		
	697,5	636,7	705,6	645,0	636,6		
	666,9	690,2	634,2	583,1	692,9		
	643,5	633,7	637,3	677,8	611,2		
	702,8	633,9	649,1	626,1	635,9		
	640,2	631,6	715,5	604,9	698,7		

F.5 Gambar pengukuran partikel menggunakan mikroskop optik



F.6 Contoh perhitungan indeks polidispersitas nilai ukuran partikel

Diketahui pada formula 1

Diameter partikel (d)	ni	Mi ² (d ²)	Σ(ni.Mi ²)	Σ(ni.Mi)
1063	2	1129969	2259938	2126
1063		1129969		
1065	1	1134225	1134225	1065
1073	1	1151329	1151329	1073
1081	2	1168561	2337122	2162
1081		1168561		
1082	2	1170724	2341448	2164
1082		1170724		
1083	1	1172889	1172889	1083
1085	1	1177225	1177225	1085
1086	1	1179396	1179396	1086
1088	1	1183744	1183744	1088
1091	1	1190281	1190281	1091
1093	3	1194649	3583947	3279
1093		1194649		
1093		1194649		
1098	3	1205604	3616812	3294
1098		1205604		
1098		1205604		
1100	2	1210000	2420000	2200
1100		1210000		
1101	2	1212201	2424402	2202
1101		1212201		
1102	2	1214404	2428808	2204
1102		1214404		
1103	1	1216609	1216609	1103
1104	3	1218816	3656448	3312
1104		1218816		
1104		1218816		
1105	1	1221025	1221025	1105
1106	2	1223236	2446472	2212
1106		1223236		
1107	2	1225449	2450898	2214
1107		1225449		
1108	4	1227664	4910656	4432
1108		1227664		
1108		1227664		
1108		1227664		
1109	2	1229881	2459762	2218
1109		1229881		

1110	3	1232100	3696300	3330
1110		1232100		
1110		1232100		
1111	3	1234321	3702963	3333
1111		1234321		
1111		1234321		
1113	2	1238769	2477538	2226
1113		1238769		
1114	3	1240996	3722988	3342
1114		1240996		
1114		1240996		
1115	2	1243225	2486450	2230
1115		1243225		
1116	1	1245456	1245456	1116
1117	1	1247689	1247689	1117
1118	3	1249924	3749772	3354
1118		1249924		
1118		1249924		
1120	1	1254400	1254400	1120
1121	4	1256641	5026564	4484
1121		1256641		
1121		1256641		
1121		1256641		
1122	3	1258884	3776652	3366
1122		1258884		
1122		1258884		
1123	3	1261129	3783387	3369
1123		1261129		
1123		1261129		
1124	2	1263376	2526752	2248
1124		1263376		
1126	2	1267876	2535752	2252
1126		1267876		
1128	4	1272384	5089536	4512
1128		1272384		
1128		1272384		
1128		1272384		
1129	1	1274641	1274641	1129
1130	2	1276900	2553800	2260
1130		1276900		
1131	7	1279161	8954127	7917
1131		1279161		
1131		1279161		
1131		1279161		

1131		1279161		
1131		1279161		
1131		1279161		
1132	5	1281424	6407120	5660
1132		1281424		
1132		1281424		
1132		1281424		
1132		1281424		
1133	2	1283689	2567378	2266
1133		1283689		
1134	1	1285956	1285956	1134
1135	4	1288225	5152900	4540
1135		1288225		
1135		1288225		
1135		1288225		
1136	2	1290496	2580992	2272
1136		1290496		
1137	1	1292769	1292769	1137
1138	3	1295044	3885132	3414
1138		1295044		
1138		1295044		
1139	2	1297321	2594642	2278
1139		1297321		
1140	2	1299600	2599200	2280
1140		1299600		
1141	1	1301881	1301881	1141
1142	2	1304164	2608328	2284
1142		1304164		
1143	1	1306449	1306449	1143
1144	1	1308736	1308736	1144
1145	1	1311025	1311025	1145
1146	2	1313316	2626632	2292
1146		1313316		
1147	1	1315609	1315609	1147
1148	3	1317904	3953712	3444
1148		1317904		
1148		1317904		
1149	2	1320201	2640402	2298
1149		1320201		
1153	3	1329409	3988227	3459
1153		1329409		
1153		1329409		
1156	1	1336336	1336336	1156
1158	3	1340964	4022892	3474

1158		1340964		
1158		1340964		
1159	2	1343281	2686562	2318
1159		1343281		
1160	2	1345600	2691200	2320
1160		1345600		
1162	2	1350244	2700488	2324
1162		1350244		
1163	1	1352569	1352569	1163
1165	2	1357225	2714450	2330
1165		1357225		
1168	1	1364224	1364224	1168
1171	2	1371241	2742482	2342
1171		1371241		
1172	1	1373584	1373584	1172
1173	2	1375929	2751858	2346
1173		1375929		
1174	1	1378276	1378276	1174
1178	1	1387684	1387684	1178
1179	1	1390041	1390041	1179
1184	1	1401856	1401856	1184
Jumlah	150		190508276	169000

Jadi nilai PI yang didapat :

$$\begin{aligned}
 PI = \frac{M_w}{M_n} &= \frac{\frac{\sum(n_i \cdot M_i^2)}{\sum(n_i \cdot M_i)}}{\frac{\sum(n_i \cdot M_i)}{\sum n_i}} \\
 &= \frac{\frac{190508276}{169000}}{\frac{169000}{150}} \\
 &= 1,000533644
 \end{aligned}$$

G. Hasil Analisis SPSS

G.1 Entrapment Efficiency

Tests of Normality

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Entrapment_efficiency F(1)	.334	3	.	.859	3	.264
F(A)	.271	3	.	.948	3	.559
F(B)	.246	3	.	.970	3	.669
F(AB)	.317	3	.	.888	3	.348

Test of Homogeneity of Variances

Entrapment_efficiency

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.164	3	8	.918

ANOVA

Entrapment_efficiency

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1117.067	3	372.356	111.134	.000
Within Groups	26.804	8	3.351		
Total	1143.871	11			

Multiple Comparisons

Entrapment_efficiency

LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F(1)	F(A)	-11.756667*	1.494549	.000	-15.20310	-8.31023
	F(B)	13.954000*	1.494549	.000	10.50756	17.40044
	F(AB)	8.129000*	1.494549	.001	4.68256	11.57544
F(A)	F(1)	11.756667*	1.494549	.000	8.31023	15.20310
	F(B)	25.710667*	1.494549	.000	22.26423	29.15710
	F(AB)	19.885667*	1.494549	.000	16.43923	23.33210
F(B)	F(1)	-13.954000*	1.494549	.000	-17.40044	-10.50756
	F(A)	-25.710667*	1.494549	.000	-29.15710	-22.26423
	F(AB)	-5.825000*	1.494549	.005	-9.27144	-2.37856
F(AB)	F(1)	-8.129000*	1.494549	.001	-11.57544	-4.68256
	F(A)	-19.885667*	1.494549	.000	-23.33210	-16.43923
	F(B)	5.825000*	1.494549	.005	2.37856	9.27144

G.2 Buoyancy

Tests of Normality

Perlu an	Statistic	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Buoyancy F(1)	.229	3	.	.981	3	.739	
F(A)	.193	3	.	.997	3	.889	
F(B)	.235	3	.	.978	3	.716	
F(AB)	.257	3	.	.961	3	.621	

Test of Homogeneity of Variances

Buoyancy

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.841	3	8	.218

ANOVA

Buoyancy	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1321.724	3	440.575	514.056	.000
Within Groups	6.856	8	.857		
Total	1328.580	11			

Multiple Comparisons

Buoyancy

LSD

(I) Perlu an	(J) Perlu an	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F(1)	F(A)	-8.800667*	.755890	.000	-10.54375	-7.05758
	F(B)	10.775333*	.755890	.000	9.03225	12.51842
	F(AB)	18.854000*	.755890	.000	17.11091	20.59709
F(A)	F(1)	8.800667*	.755890	.000	7.05758	10.54375
	F(B)	19.576000*	.755890	.000	17.83291	21.31909
	F(AB)	27.654667*	.755890	.000	25.91158	29.39775
F(B)	F(1)	-10.775333*	.755890	.000	-12.51842	-9.03225
	F(A)	-19.576000*	.755890	.000	-21.31909	-17.83291
	F(AB)	8.078667*	.755890	.000	6.33558	9.82175
F(AB)	F(1)	-18.854000*	.755890	.000	-20.59709	-17.11091
	F(A)	-27.654667*	.755890	.000	-29.39775	-25.91158
	F(B)	-8.078667*	.755890	.000	-9.82175	-6.33558

G.3 Ukuran Partikel

Tests of Normality

Perlakuan	Statistic	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ukuran_partikel F(1)	.245		3	.971	3	.672	
F(A)	.310		3	.899	3	.381	
F(B)	.248		3	.968	3	.657	
F(AB)	.323		3	.879	3	.322	

Test of Homogeneity of Variances

Ukuran_partikel

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.177	3	8	.085

ANOVA

Ukuran_partikel	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	374127.758	3	124709.253	2.365E3	.000
Within Groups	421.866	8	52.733		
Total	374549.624	11			

Multiple Comparisons

Ukuran_partikel

LSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F(1)	F(A)	365.960667 [*]	5.929208	.000	352.28789	379.63345
	F(B)	179.288000 [*]	5.929208	.000	165.61522	192.96078
	F(AB)	459.206000 [*]	5.929208	.000	445.53322	472.87878
F(A)	F(1)	-365.960667 [*]	5.929208	.000	-379.63345	-352.28789
	F(B)	-186.672667 [*]	5.929208	.000	-200.34545	-172.99989
	F(AB)	93.245333 [*]	5.929208	.000	79.57255	106.91811
F(B)	F(1)	-179.288000 [*]	5.929208	.000	-192.96078	-165.61522
	F(A)	186.672667 [*]	5.929208	.000	172.99989	200.34545
	F(AB)	279.918000 [*]	5.929208	.000	266.24522	293.59078
F(AB)	F(1)	-459.206000 [*]	5.929208	.000	-472.87878	-445.53322
	F(A)	-93.245333 [*]	5.929208	.000	-106.91811	-79.57255
	F(B)	-279.918000 [*]	5.929208	.000	-293.59078	-266.24522

H. Hasil Analisis Desain Faktorial

H.1 Tabulasi hasil perhitungan efek masing-masing faktor dan interaksinya

Formula	Kecepatan Pengadukan (A)	Lama Pengadukan (B)	Interaksi A dan B	Entrapment Efficiency (%)	Buoyancy (%)	Ukuran Partikel (μm)
1	-1	-1	+1	78,888	70,208	1126,667
A	+1	-1	-1	90,645	79,009	752,039
B	-1	+1	-1	64,934	59,433	938,712
AB	+1	+1	+1	70,759	51,354	658,794

H.2 Perhitungan efek masing-masing faktor

- Respon *entrapment efficiency*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{90,645 + 70,759}{2} - \frac{78,888 + 64,934}{2} = 8,791$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{64,934 + 70,759}{2} - \frac{78,888 + 90,645}{2} = -16,92$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{78,888 + 70,759}{2} - \frac{90,645 + 64,934}{2} = -2,966$$

- Respon *buoyancy*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{79,009 + 51,354}{2} - \frac{70,208 + 59,433}{2} = 0,361$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{59,433 + 51,354}{2} - \frac{70,208 + 79,009}{2} = -19,215$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{70,208 + 51,354}{2} - \frac{79,009 + 59,433}{2} = -8,44$$

- Respon ukuran partikel

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{752,039 + 658,794}{2} - \frac{1126,667 + 938,712}{2} = -327,273$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{938,712 + 658,794}{2} - \frac{1126,667 + 752,039}{2} = -140,6$$

$$\text{Efek Interaksi A dan B} = \frac{1126,667 + 658,794}{2} - \frac{752,039 + 938,712}{2} = 47,355$$

H.3 Hasil ANOVA *entrapment efficiency* menggunakan *software Design Expert***Response 1: Entrapment efficiency**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	1117,07	3	372,36	111,13	< 0.0001 significant
A-Kecepatan pengadukan	231,84	1	231,84	69,19	< 0.0001
B-Lama pengadukan	858,84	1	858,84	256,33	< 0.0001
AB	26,39	1	26,39	7,88	0,0230
Pure Error	26,80	8	3,35		
Cor Total	1143,87	11			

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 111,13 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values 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.

Fit Statistics

Std. Dev.	1,83	R²	0,9766
Mean	76,31	Adjusted R²	0,9678
C.V. %	2,40	Predicted R²	0,9473
		Adeq Precision	24,3287

The **Predicted R²** of 0,9473 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9678; 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 24,329 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
--------	----------------------	----	----------------	------------	-------------	-----

Intercept	76,31	1	0,5284	75,09	77,53
A-Kecepatan pengadukan	4,40	1	0,5284	3,18	5,61 1,0000
B-Lama pengadukan	-8,46	1	0,5284	-9,68	-7,24 1,0000
AB	-1,48	1	0,5284	-2,70	-0,2644 1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Entrapment efficiency} = & \\ & +76,31 \\ & +4,40 A \\ & -8,46 B \\ & -1,48 AB \end{aligned}$$

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 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

$$\begin{aligned} \text{Entrapment efficiency} = & \\ & +75,15400 \\ & +0,044221 \text{ Kecepatan pengadukan} \\ & -4,01117 \text{ Lama pengadukan} \\ & -0,007415 \text{ Kecepatan pengadukan} * \text{ Lama pengadukan} \end{aligned}$$

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.

H.4 Hasil ANOVA *buoyancy* menggunakan *software Design Expert***Response 2: Buoyancy**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	1321,72	3	440,57	514,06	< 0.0001 significant
A-Kecepatan pengadukan	0,3910	1	0,3910	0,4562	0,5185
B-Lama pengadukan	1107,65	1	1107,65	1292,39	< 0.0001
AB	213,68	1	213,68	249,32	< 0.0001
Pure Error	6,86	8	0,8571		
Cor Total	1328,58	11			

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 514,06 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values 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.

Fit Statistics

Std. Dev.	0,9258	R²	0,9948
Mean	65,00	Adjusted R²	0,9929
C.V. %	1,42	Predicted R²	0,9884
		Adeq Precision	51,7398

The **Predicted R²** of 0,9884 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9929; 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 51,740 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
--------	----------------------	----	----------------	------------	-------------	-----

Intercept	65,00	1	0,2672	64,38	65,62
A-Kecepatan pengadukan	0,1805	1	0,2672	-0,4358	0,7968 1,0000
B-Lama pengadukan	-9,61	1	0,2672	-10,22	-8,99 1,0000
AB	-4,22	1	0,2672	-4,84	-3,60 1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} = & \\ & +65,00 \\ & +0,1805 A \\ & -9,61 B \\ & -4,22 AB \end{aligned}$$

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 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

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} = & \\ & +55,30367 \\ & +0,064200 \text{ Kecepatan pengadukan} \\ & +3,05200 \text{ Lama pengadukan} \\ & -0,021099 \text{ Kecepatan pengadukan} * \text{ Lama pengadukan} \end{aligned}$$

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

H.5 Hasil ANOVA ukuran partikel menggunakan *software Design Expert*

Response 3: Ukuran partikel

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value
Model	3,741E+05	3	1,247E+05	2364,91	< 0.0001 significant
A-Kecepatan pengadukan	3,129E+05	1	3,129E+05	5933,06	< 0.0001
B-Lama pengadukan	55705,81	1	55705,81	1056,37	< 0.0001
AB	5552,51	1	5552,51	105,29	< 0.0001
Pure Error	421,87	8	52,73		
Cor Total	3,745E+05	11			

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 2364,91 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values 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.

Fit Statistics

Std. Dev.	7,26	R²	0,9989
Mean	866,89	Adjusted R²	0,9985
C.V. %	0,8377	Predicted R²	0,9975
		Adeq Precision	109,5282

The **Predicted R²** of 0,9975 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9985; 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 109,528 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient	df	Standard	95% CI	95% CI	VIF
--------	-------------	----	----------	--------	--------	-----

	Estimate	Error	Low	High
Intercept	866,89 1	2,10	862,05	871,72
A-Kecepatan pengadukan	-161,47 1	2,10	-166,30	-156,64 1,0000
B-Lama pengadukan	-68,13 1	2,10	-72,97	-63,30 1,0000
AB	21,51 1	2,10	16,68	26,34 1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Ukuran partikel} = & \\ & +866,89 \\ & -161,47 A \\ & -68,13 B \\ & +21,51 AB \end{aligned}$$

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 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

$$\begin{aligned} \text{Ukuran partikel} = & \\ & +1749,29133 \\ & -1,13001 \text{ Kecepatan pengadukan} \\ & -132,66533 \text{ Lama pengadukan} \\ & +0,107553 \text{ Kecepatan pengadukan} * \text{ Lama pengadukan} \end{aligned}$$

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.

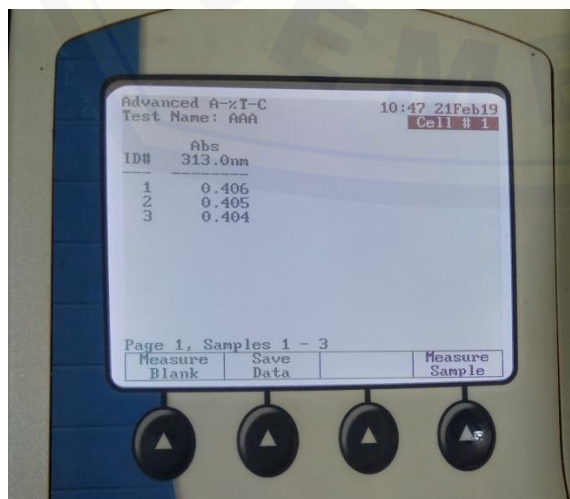
Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:Kecepatan pengadukan	is in range	400	800	1	1	3
B:Lama pengadukan	is in range	2	4	1	1	3
Entrapment efficiency	maximize	50	100	1	1	3
Buoyancy	maximize	50	100	1	1	3
Ukuran partikel	is in range	500	1000	1	1	3

I. Hasil Pengujian Formula Optimum

I.1 Entrapment efficiency

Replikasi	Abs	Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	EE (%)	Rata-rata (%) \pm SD
1	0,406	9,145	10,031	91,167	90,927 \pm 0,216
2	0,405	9,123	10,040	90,867	
3	0,404	9,101	10,029	90,747	



I.2 Buoyancy

Replikasi	Berat <i>hollow microspheres</i> yang ditimbang (g)	Berat <i>hollow microspheres</i> yang mengapung (g)	Buoyancy (%)	Rata-rata (%) \pm SD
1	0,1017	0,0818	80,433	79,528 \pm 0,906
2	0,1015	0,0798	78,621	
3	0,1021	0,0812	79,530	

I.3 Ukuran partikel

Replikasi	Ukuran partikel (μm)					Rata-rata	Rata-rata \pm SD
1	782,5	720,8	776,9	726,9	720,9	752,660 \pm 29,547	752,54 \pm 1,232
	745,9	717,8	761,7	760,4	699,7		
	769,7	789,3	777,5	782,8	800,6		
	763,2	754,3	724,4	766,8	727,8		
	794,0	711,0	746,6	736,7	794,8		
	771,6	713,6	783,9	746,6	708,7		
	733,5	741,4	737,1	728,3	734,1		
	780,7	775,4	770,2	774,2	817,3		
	722,7	766,1	741,1	731,6	788,5		
	772,8	776,6	721,6	688,9	753,5		
2	759,0	737,9	756,7	741,4	758,1	753,708 \pm 27,941	752,54 \pm 1,232
	741,4	735,2	745,3	757,4	776,3		
	749,6	754,1	760,2	791,0	738,8		
	710,3	759,3	779,1	778,7	799,5		
	754,6	682,7	696,6	753,5	745,1		
	791,5	784,0	758,5	703,7	795,5		
	788,0	737,9	744,3	765,4	782,8		
	790,1	723,2	751,5	761,8	792,5		
	718,2	722,1	740,9	728,6	752,3		
	781,5	774,2	699,5	747,2	788,4		

3	710,9	786,3	721,5	793,8	768,8	751,252 ± 29,755
	715,9	754,2	757,0	789,5	736,2	
	785,8	802,1	776,5	742,1	757,0	
	787,4	776,8	742,8	738,0	728,1	
	745,9	759,4	710,0	708,1	769,2	
	784,2	695,3	724,6	760,1	712,4	
	751,0	764,6	714,1	758,6	757,6	
	784,9	788,0	783,2	775,1	785,9	
	727,9	772,8	758,0	778,1	704,4	
	752,3	711,3	713,8	742,8	698,3	

J. Hasil Analisis Uji t-Test

J.1 Hasil uji t (*One Sample t-Test*) entrapment efficiency menggunakan software SPSS

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Entrapment_efficiency	3	9.09270E1	.216333	.124900

One-Sample Test

	Test Value = 90.645					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Entrapment_efficiency	2.258	2	.153	.282000	-.25540	.81940

J.2 Hasil uji t (*One Sample t-Test*) buoyancy menggunakan software SPSS

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Buoyancy	3	7.95280E1	.906002	.523080

One-Sample Test

	Test Value = 79.009					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Buoyancy	.992	2	.426	.519000	-1.73163	2.76963

J.3 Hasil uji t (*One Sample t-Test*) ukuran partikel menggunakan *software* SPSS

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ukuran_partikel	3	7.52540E2	1.232390	.711520

One-Sample Test

	Test Value = 752.039					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Ukuran_partikel	.704	2	.554	.501000	-2.56043	3.56243

K. Perhitungan Yield

Diketahui : pada formula optimum replikasi 1

Bobot *hollow microspheres* yang didapat= 1,3475 g

Total bobot obat dan polimer teoritis= 1,4761 g

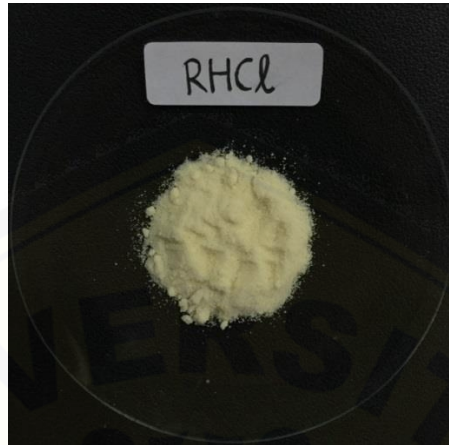
$$Yield = \frac{\text{bobot } hollow\ microspheres\ \text{yang\ didapat}}{\text{total\ bobot\ obat\ dan\ polimer\ teoritis}} \times 100\%$$

$$= \frac{1,3475\ \text{g}}{1,4761\ \text{g}} \times 100\%$$

$$= 91,288\%$$

L. Dokumentasi Penelitian

L.1. Bahan yang Digunakan dalam Penelitian



Ranitidin Hidroklorida yang digunakan



HPMC dan Etil Selulosa yang digunakan



Fase eksternal dan pelarut yang digunakan

L.2. Proses Penelitian yang Dilakukan

a) Penimbangan bahan



Penimbangan Ranitidin Hidroklorida



Penimbangan Polimer HPMC



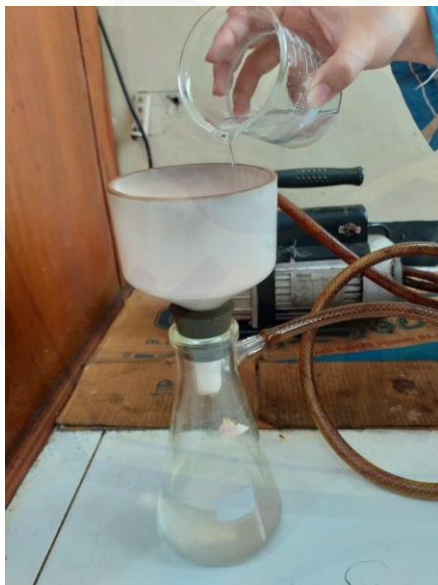
Penimbangan Polimer Etil Selulosa

b) Proses Pembuatan *Hollow Microspheres* Ranitidin Hidroklorida

Campuran obat, polimer dan pelarut ditetaskan ke dalam fase eksternal berupa parafin likuid dan span 80



Hollow microspheres yang dihasilkan



Disaring dengan menggunakan corong buchner



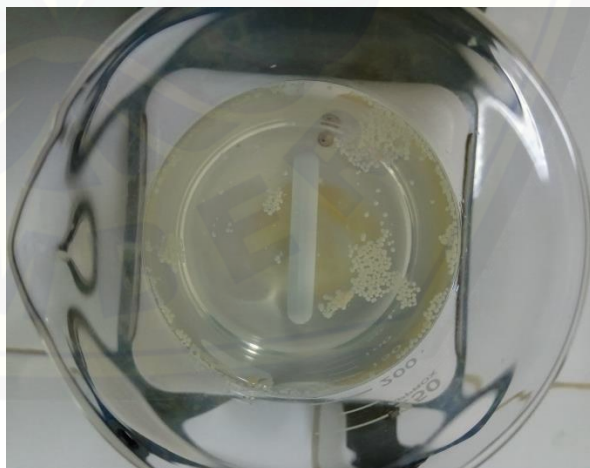
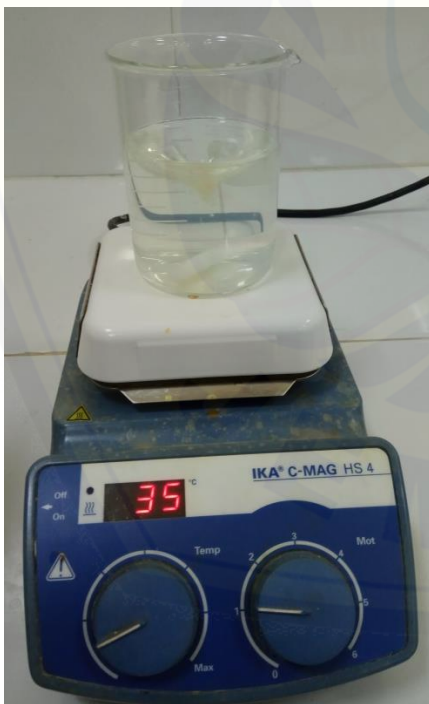
Hollow microspheres di oven dengan suhu 50°C selama 24 jam

L.3 Alat pengujian *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida

a) Pengujian *entrapment efficiency*



b) Pengujian *buoyancy*



c) Pengujian ukuran partikel



d) Analisis SEM



e) Analisis FTIR

