Digital Repository Universitas Jember

OPTIMASI TEMPERATUR DAN KONSENTRASI SPAN 80 DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES* RANITIDIN HIDROKLORIDA

SKRIPSI

Oleh:

Dwipa Noor Maulina Ulfa

NIM 152210101009

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019

Digital Repository Universitas Jember

OPTIMASI TEMPERATUR DAN KONSENTRASI SPAN 80 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:

Dwipa Noor Maulina Ulfa

NIM 152210101009

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019

Digital Repository Universitas Jember

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT, rasa syukur yang tiada terkira atas segala rahmat dan ridho-Nya kepada setiaphamba-Nya.
2. Rasulullah Muhammad SAW yang selalu menjadi teladandan motivator kehidupan terbaik sepanjangmasa.
3. Orang tua penulis Bapak Edi Riwanto dan Ibu Sri Utami sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terimakasih atas segala doa yang tidak pernah berhenti terucap serta jerih payah yang telah dilakukan demi kesuksesan dan kebahagiaanpenulis.
4. Kakak Nike Cahya Putri, terimakasih untuk doa, semangat,bantuan dan dukungan kepadapenulis
5. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt . yang telah berkenan membimbing penulis dan memberikan ilmunya hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik
6. Guru-guru penulis dari tingkat TK, SD, SMP, dan SMA, serta dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi wahana menimba ilmu dan membimbing selama menempuh pendidikan Strata Satuini
7. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2015 “Libitum” dan almamater Fakultas Farmasi UniversitasJember.

Digital Repository Universitas Jember

Digital Repository Universitas Jember

MOTTO

"Barang siapa yang bersungguh-sungguh, sesungguhnya kesungguhan tersebut untuk kebaikan dirinya sendiri"

(QS. Al-Ankabut: 6)

"Allah tidak membebani seseorang melainkan sesusai kesanggupanya"

(QS. Al-Baqarah: 286)

"Waktu bagaikan pedang. Jika engkau tidak memanfaatkannya dengan baik, maka
ia akan memanfaatkanmu"

(HR. Muslim)

Digital Repository Universitas Jember

Digital Repository Universitas Jember

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini: nama : Dwipa Noor Maulina Ulfa NIM : 152210101009

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "Optimasi Temperatur dan Konsentrasi Span 80 Dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Ranitidin Hidroklorida" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudahsaya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, danbukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaranisinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanandan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jikaternyata di kemudian hari pernyataan ini tidakbenar.

Jember, Mei 2019 Yang menyatakan,

Dwipa Noor Maulina Ulfa
152210101009

Digital Repository Universitas Jember

Digital Repository Universitas Jember

SKRIPSI

OPTIMASI TEMPERATUR DAN KONSENTRASI SPAN 80 DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES* RANITIDIN HIDROKLORIDA

Oleh:
Dwipa Noor Maulina Ulfa
NIM 1522101009

Pembimbing
DosenPembimbingUtama : Lusia Oktora R, M.Sc.,Apt.
Dosen Pembimbing Anggota :
LidyaAmeliana,M.Farm,.Apt.

Digital Repository Universitas Jember

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Optimasi Temperatur dan Konsentrasi Span 80 Dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Ranitidin Hidroklorida" telah diuji dan disahkan pada: hari,tanggal : Jumat, 3 Mei 2019

tempat : Fakultas Farmasi UniversitasJember

Tim Pembimbing

DosenPembimbingUtama,	Dosen PembimbingAnggota,
Lusia Oktora R.K.S, S.F.,M.Sc.,Apt.	Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm.,Apt.
NIP 197910032003122001	NIP 198004052005012005

Tim Penguji

DosenPengujiI	Dosen PengujiII
Eka Deddy Irawan,S.Si., M.Sc.,Apt.	Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 197530092001121001	NIP 198401242008011001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP. 197604142002122001

Digital Repository Universitas Jember

RINGKASAN

Optimasi Temperatur dan Konsentrasi Span 80 dalam Preparasi Hollow Microspheres Ranitidin Hidroklorida; Dwipa Noor Maulina Ulfa (152210101009); 2019: 117 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Peroral adalah rute penghantaran yang sering digunakan karena dianggap paling nyaman. Pada umumnya, sediaan oral menggunakan sistem penghantaran obat konvensional dengan harapan absorpsi dan pelepasan obat yang cepat (Ummadi dkk., 2013) tetapi terdapat beberapa kelemahan pada sistem penghantaran obat oral konvensional, upaya untuk memperbaiki kelemahan sistem penghantaran konsvensional dengan mengembangkan beberapa sistem pengahantaran obat salah satu contoh yang banyak digunakan yaitu *controlled release* karena sistem *controlled release* dapat mengendalikan pelepasan obat dalam *gastrointestinal track* (GIT), dan meningkatkan *gastro retention time* (GRT).

Hollow microspheres adalah partikel berbentuk sferis berongga tanpa inti yang dapat mengapung di saluran pencernaan sehingga obat akan dilepaskan secara perlahan – lahan, dapat mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma sehingga dapat mengurangi efek samping yang merugikan. *Hollow microspheres* memiliki densitas yang lebih rendah dibandingkan dengan cairan saluran pencernaan. *Hollow microspheres* berukuran mikro dapat digunakan untuk memodifikasi dan menghambat pelepasanobat.

Hollow microspheres cocok digunakan untuk obat - obatan yang memiliki penyerapan tinggi dibagian atas GIT salah satu contoh obatnya adalah ranitidin hidroklorida. Ranitidin hidroklorida merupakan histamin H2 -reseptor antagonis yang memiliki kekuatan lima kali lebih kuat dari simetidin dalam menghambat sekresi asam lambung (Miller, 1984). Dosis oral dewasa ranitidin adalah 150 mg yang digunakan dua kali dalam sehari atau 300 mg satu kali dalam sehari. Waktu paruh yang dimiliki ranitidin hidroklorida tergolong pendek yaitu sekitar 2,2 jam dan bioavailabilitasnya rendah 50%, Ranitidin hidroklorida menunjukkan

Digital Repository Universitas Jember

Digital Repository Universitas Jember

bioavailabilitas yang lebih rendah ketika diberikan secara konvensional karena akan terdegradasi dan penyerapan akan berkurang di bagian bawah GIT (Wei dan Zhao, 2008).

Dalam penelitian ini menggunakan metode *emulsion solvent evaporation* karena metodenya mudah dalam fabrikasi dan tidak menyebabkan penurunan aktivitas dari bahan aktif (Garud dan Garud, 2012; Patel dkk., 2013; Li dkk., 2008). Metode ini dipilih karena proses fabrikasinya dapat dikontrol dengan mudah karena ada pengaruh temperatur yang dapat mengontrol laju penguapan pelarut (Kurrey dan Suresh., 2014). Respon yang akan diamati adalah *entrapment efficiency* (jumlah obat yang terjerap di dalam sistem *hollow microspheres*), *buoyancy* dan ukuran partikel .

Parameter yang dioptimasi adalah konsentrasi span 80 dan temperatur media pendispersi karena menurut (Koteswararao dkk., 2018) temperatur merupakan pengendalian pengupan pelarut yang dapat mempengaruhi tebentuknya rongga pada *hollow microspheres* dan span 80 berfungsi sebagai surfaktan untuk menurunkan tegangan antar muka antara tetesan sehingga dapat melindungi tetesan dari koalesensi. Konsentrasi span 80 memiliki efek menurunkan nilai *entrapment efficiency*, menurunkan nilai *buoyancy* dan menurunkan ukuran partikel, sedangkan temperatur memiliki efek meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, nilai *buoyancy* dan ukuran partikel. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki efek meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, menurunkan nilai *buoyancy* dan meningkatkan ukuranpartikel.

Hasil analisis menunjukan bahwa konsentrasi span 80 sebesar 2% dan temperatur sebesar 35ºC memberikan hasil yang optimum dengan nilai *entrapment efficiency* sebesar 95,287% ± 0371, nilai *buoyancy* sebesar 72,70% ± 0,614 dan ukuran partikel sebesar 755,265µm ± 0,598, nilai *yield* sebesar 93,482% ± 0,567. Hasil analisis FTIR menunjukkan tidak adanya interaksi antara bahan aktif dan polimer. Hasil analisis SEM menunjukkan terdapat rongga didalam inti *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida.

Digital Repository Universitas Jember

Digital Repository Universitas Jember

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Optimasi Temperatur dan Konsentrasi Span 80 dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Ranitidin Hidroklorida". Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Orang tua penulis Bapak Edi Riwanto dan Ibu Sri Utami, serta Kakak Nike Cahya Putri, terimakasih atas doa, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, nasihat, semangat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsiini;
3. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana denganbaik;
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., MSc., Apt.selaku Dosen Penguji Utama dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. M.Farm selaku Dosen Penguji Anggota, terimakasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsiini;
5. Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc.,Ph.D selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadimahasiswa;

Digital Repository Universitas Jember

6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran dan kritik kepada penulis;
7. Guru-guru sejak bersekolah di TK Idhata, SDN Gebang 1, SMPN 4 Jember, dan SMAN 2 Jember, terimakasih atas segala ilmu yang telah diajarkan kepadapenulis;
8. Lukman Aji Mufti selaku penyemangat penulis terimakasih atas suport dan dukunganya sehingga peulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini dengancepat;
9. TIM HOLLOW (Dindha dan Riska) yang saling berjuang, bekerjasama, memberi semangat, dan doa serta melewati suka dan duka selama penyusunan dan penelitian skripsi terimakasih atas semuanya;
10. KELUARGA CEMARA (Dindha, Yesika, Aissa, Upik, Nimas, Dian, Juju) terimakasih atas semangat, doa, kebersamaan, dukungan selama ini, kalian sangat menginspirasi serta banyak membantu penulis dalam segalahal;
11. Keluarga besar UKMO FASSENDEN terimakasih telah banyak memberikan pelajaran dalam berorganisasi, kerjasama, motivasi dan semangat;
12. Ilmi Alesha Shabira selaku ponakan penulis terimakasih telah memberi keceriaan di hiduppenulis;
13. KKN 291 Patemon (Andhika, Imah, Navis, Hasni, Dhea,Sawit, Septi, Naringga, Vianda) terimakasih telah menjadi keluarga yang hangat bagi penulis dan memberikan pengalaman dan kesan selama 45 hari mengabdi;
14. MACAN (Adam, Bella, Winda) terimakasih telah menjadi keluarga dan teman curhat penulis selama ini;
15. Dwi Andhika selaku kordes penulis terimakasih telah mendengar cerita dan selalu memberi saran untukpenulis;

Digital Repository Universitas Jember

16. Keluarga besar di Gebang dan Ambulu yang telah memberi dukungan, semangat, perhatian, doa, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsiini;
17. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Bagian Farmasetika, Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Bagian Kimia, Mbak Indri dan Mbak Dini selaku teknisi Bagian FKK, serta Mbak Parka dan Ibu Widi selaku teknisi Bagian Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsiini;
18. Farmasi A 2015, terimakasih atas rasa kekeluargaan yang membuat penulis merasa nyaman selama kuliah, melewati suka dan duka, mengukir cita-cita mulia. Kelas terApiik yang penulisbanggakan;
19. Teman-teman seperjuangan angkatan 2015 “Libitum” yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuahkeluarga;
20. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam FakultasFarmasi;
21. Seluruh civitas akademika Universitas Jember dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Hanya doa dan ucapan terimakasih 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. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 16 Mei2019

Penulis

Digital Repository Universitas Jember

Digital Repository Universitas Jember

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMANJUDUL i

HALAMAN PERSEMBAHAN ii

HALAMANMOTTO iii

HALAMAN PERNYATAAN v

HALAMAN PEMBIMBINGAN vi

HALAMAN PENGESAHAN vii

RINGKASAN vii

PRAKATA ix

DAFTARISI xiii

DAFTARTABEL xvi

DAFTARGAMBAR xvii

DAFTARLAMPIRAN ix

BAB1. PENDAHULUAN 1

21.1 LatarBelakang 1

21.2 RumusanMasalah 4

21.3 TujuanPenelitian 5

21.4 ManfaatPenelitian 5

BAB2. TINJAUANPUSTAKA 6

2.1 *Microspheres* 6

2.2 *Hollowmicrospheres* 7

2.3 Preparasi *hollowmicrospheres* 8

2.4 Verifikasi Formula Optimum 10

2.4.1 *EntrapmentEfficiency*(%EE) 10

2.4.2 *Buoyancy* 10

2.4.3 UkuranPartikel 10

2.5 KarakterisasiFormulaOptimum 11

2.5.1 Y*ield* 11

2.5.2 Analisis *Scanning Electron Microscope*(SEM) 11

2.5.2 Analisis *Fourier TransformInfrared*(FTIR) 11

Digital Repository Universitas Jember

2.6 RanitidinHidroklorida 12
2.7 Hidroksi Propil MetilSelulosa(HPMC) 13
2.8 EtilSelulosa (EC) 13
2.9 Span 80 14
2.10 DesainFaktorial 16
BAB3. METODOLOGIPENELITIAN 17
3.1 RancanganPenelitian 17
3.2 Alat danBahanPenelitian 17
3.2.1 Alat 17
3.2.2 Bahan 17
3.3 Lokasi danWaktuPenelitian 18
3.4 ProsedurPenelitian 19
3.4.1 PerancanganOptimasiFormula 19
3.4.2 Preparasi *Hollow Microspheres*RanitidinHidroklorida 20
3.4.3 Penentuan Nilai*EntrapmentEfficiency* 21
3.4.4 Penetapan DayaPengapungan(*Buoyancy*) 22
3.4.5 UkuranPartikel 22
3.4.6 PenentuanFormulaOptimum 22
3.4.7 Verifikasi FormulaOptimum 23
3.4.8 KarakterisasiFormulaOptimum 24
BAB4. HASILDANPEMBAHASAN 25
4.1 Hasil Pembuatan *Hollow Microspheres* RanitidinHidroklorida 25
4.2 Hasil Penentuan Nilai *Entrapment Efficiency HollowMicrosphere*RanitidinHidroklorida 27
4.2.1 Pembuatan Kurva BakuRanitidinHidroklorida 27
4.2.2 Penetapan Nilai*EntapmentEfficiency* 28
4.2.3 Analisis Desain Faktorial*EntrapmentEfficiency* 30
***4.3* Hasil Penentuan Nilai *Buoyancy Hollow Microspheres* RanitidinHidroklorida** 34
4.3.1 PenentuanNilai*Buoyancy* 34

Digital Repository Universitas Jember

4.3.2 Analisis Desain Faktorialpada*buoyancy* 36

4.4 Hasil Penentuan Ukuran Partikel *HollowMicrospheres* Ranitidin Hidroklorida 38

4.4.1 PenentuanUkuran Partikel 39

4.4.2 Analisis Desai Faktorial padaUkuranPartikel 42

4.5 Overlayplot 44

4.6 Verifikiasi *Hollow Microspheres*RanitidinHidroklorida 46

4.7 Karakterisasi Formula Optimum *Hollow Microspheres* Ranitidin Hidroklorida 47

4.7.1 Nilai *Yield* 49

4.7.2 Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) 50

4.7.3 Analisis *Fourier TransformInfrared*(FTIR) 51

BAB5. KESIMPULAN 55

5.1 Kesimpulan 55

5.2 Saran 56

DAFTAR PUSTAKA 57

LAMPIRAN 62

Digital Repository Universitas Jember

DAFTAR TABEL

Halaman Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial dua faktor dandua *level* 19
Tabel 3.2 Susunan *level* faktor berdasarkandesain faktorial 20
Tabel 3.3 Formula *hollow microspheres*ranitidinhidroklorida 20
Tabel 3.4 Preparasi *hollow microspheres*ranitidinhidroklorida 21
Tabel 4.1 Organoleptis *hollow microspheres*ranitidinhidroklorida 26
Tabel 4.2 Hasil pengujian nilai*entrapmentefficiency* 29
Tabel 4.3 Hasil analisis *post hoc* (LSD) nilai *entrapment efficiency* antar formula 30
Tabel 4.4 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap *entrapment efficiency* 33
Tabel 4.5 Hasil pengujiannilai*buoyancy* 34
Tabel 4.6 Hasil analisis *post hoc* (LSD) nilai *buoyancy*antarformula 35
Tabel 4.7 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadapnilai*buoyancy* 36
Tabel 4.8 Hasil pengujian nilaiukuranpartikel 40
Tabel 4.9 Hasil analisis *post hoc* (LSD) nilai ukuran partikelantar formula 40
Tabel 4.10 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap nilai ukuran partikel 44
Tabel 4.11 Kriteria respon dalam penentuanformula optimum 45
Tabel 4.12 Solusi yang ditawarkan olehdesainfaktorial 46
Tabel 4.13 Hasil verifikasiformulaoptimum 47
Tabel 4.14 Hasil pengujian *yield* formulaoptimum 48
Tabel 4.15 Interpretasi data hasilanalisis FTIR 53

Digital Repository Universitas Jember

DAFTAR GAMBAR

Halaman

n Gambar 2.1 *Hollow microspheres* (A) *hollow microspheres* utuh (B) terbentuk rongga pada*hollow microspheres* 8

Gambar 2.2 Struktur kimiaranitidin hidroklorida 12

Gambar 2.3 StrukturkimiaHPMC 13

Gambar 2.4 Struktur kimiaetilselulosa 14

Gambar 2.5 Struktur kimiaspan80 15

Gambar 2.6 Skematik surfaktan menempel padapermukaan droplet 15

Gambar 3.1 Skema langkahkerjapenelitian 18

Gambar 4.1 Hasil pembuatan formula *hollow microspheres* ranitidinhidroklorida 26

Gambar 4.2 Hasil pengujian nilai*entrapmentefficiency* 27

Gambar 4.3 Kurva bakuranitidin hidroklorida 28

Gambar 4.4 Contour plot 2D dari respon*entrapmentefficiency* 32

Gambar 4.5 Contour plot 3D dari respon*entrapmentefficiency* 33

Gambar 4.6 Contour plot 2D darirespon *buoyancy* 37

Gambar 4.7 Contour plot 3D darirespon *buoyancy* 38

Gambar 4.8 Kurva distribusi ukuran partikel : (A) Formula 1: (B) Formula A: (C) Formula B: (D)FormulaAB 42

Gambar 4.9 Contour plot 2D dari responukuran partikel 43

Gambar 4.10 Contour plot 3D dari responukuranpartikel 43

Gambar 4.11 *Overlay plot* 45

Gambar 4.12 Hasil bentuk dan morfologi permukaan *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida formula optimum : (A) *Hollow microspheres* utuh; (B) terbentuk rongga pada*hollow microspheres* 49

Gambar 4.13 Hasil spektra FTIR ranitidinhidrokloridamurni 50

Gambar 4.14 Hasil spektra FTIRpolimerHPMC 51

Gambar 4.15 Hasil spektra FTIR polimeretilselulosa 52

Digital Repository Universitas Jember

Digital Repository Universitas Jember

Gambar 4.16 Hasil spektra FTIR *hollow microspheres* ranitidinhidroklorida 53

Digital Repository Universitas Jember

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

A. *Scanning* Panjang Gelombang MaksimumRanitidin Hidroklorida 62
B. Kurva Baku Ranitidin Hidrokloridadalam*Aquadest* 64
C. Perhitungan*Entrapment Efficiency* 67
D. Perhitungan*Buoyancy* 69
E. PerhitunganUkuran Partikel 70
F. HasilAnalisis SPSS 77
G. Hasil AnalisisDesain Faktorial 80
H. Hasil AnalisisUji T-Test 89
I. Perhitungan*Yield* 91
J. DokumentasiPenelitian 92
K. Sertifikat AnalisisRanitidin Hidroklorida 95
L. Sertifikat AnalisisEtil Selulosa 96
M. SertifikatAnalisis HPMC 97
N. Sertifikat AnalisisSpan 80 98

Digital Repository Universitas Jember

BAB 1.PENDAHULUAN

1.1 LatarBelakang

Peroral adalah rute penghantaran yang sering digunakan dalam pemberian obat karena dianggap paling nyaman. Pada umumnya, sediaan oral menggunakan sistem penghantaran obat konvensional dengan harapan absorpsi dan pelepasan obat yang cepat (Ummadi dkk., 2013). Terdapat beberapa kelemahan pada sistem penghantaran obat oral konvensional diantaranya adalah : (1) obat dengan waktu paruh yang singkat memerlukan pemberian yang sering sehingga dapat menyebabkan penurunan kepatuhan pasien dan memungkinkan hilangnya beberapa dosis obat; (2) terjadinya fluktuasi yang mengakibatkan *overdose* ataupun *underdose*. Terjadinya fluktuasi obat dapat menyebabkan peningkatan efek samping (Ummadi dkk., 2013).

Banyak jenis sistem penghantaran obat yang telah dikembangkan (Lee dkk., 1999). Salah satu sistem penghantaran obat yang banyak digunakan yaitu *controlled release* karena memiliki banyak kelebihan dibandingkan dengan sediaan konvensional (Uhrich dkk., 1999). Sistem *controlled release* dapat mengendalikan pelepasan obat dalam *gastrointestinal track* (GIT), dan meningkatkan *gastro retention time* (GRT). *Single* unit dan *multiple* unit adalah suatu sistem penghantaran obat yang di rancang dengan tujuan meningkatkan GRT. Bentuk sediaan *single* unit seperti tablet di *gastrointestinal* hanya terletak pada satu bagian saja maka dari itu jika terjadi proses pengosongan lambung dapat mengurangi efek terapi dan menyebabkan biovailabilitas yang tidak seragam dan dapat menyebabkan iritasi lokal pada *gastrointestinal* (Narang, 2011). Bentuk *multiple* unit dapat mengontrol laju pelepasan obat dan dalam periode waktu yang lama dapat tinggal di lambung, dapat mengurangi efek samping yang merugikan dalam lambung yang sensitif dengan adanya makanan dan akan mengurangi variabilitas antar dan intra pasien sehingga dapat mengurangi terjadinya *dose dumping* (Ghodake dkk., 2010).

Digital Repository Universitas Jember

Salah satu contoh bentuk sediaan *multiple* unit adalah *hollow microspheres. Hollow microspheres* adalah partikel berbentuk sferis berongga tanpa inti yang dapat mengapung di saluran pencernaan sehingga obat akan dilepaskan secara perlahan – lahan, dapat mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma sehingga dapat mengurangi efek samping yang merugikan. *Hollow microspheres* memiliki densitas yang lebih rendah dibandingkan dengan cairan saluran pencernaan. *Hollow microspheres* dianggap sebagai salah satu dari sistem apung yang paling menjanjikan, karena memiliki kelebihan dari beberapa sistem *multiple* unit lainya serta sifat mengambang yang lebih baik, karena terdapat ruang kosong di pusat *microsphere* (Kumar, 2013). Sediaan yang berukuran mikro dapat digunakan untuk memodifikasi dan menghambat pelepasan obat. Ukuran partikel yang kecil, dan tersebar luas di seluruh saluran pencernaan akan memberikan distribusi obat yang lebih seragam dan meningkatkan penyerapan obat di GIT sehingga dapat terjadi pola pelepasan obat yang diinginkan, sehingga mengurangi variabilitas dalam penyerapan (Goyal dan Gill, 2011).

Hollow microspheres cocok digunakan untuk obat - obatan yang memiliki penyerapan tinggi dibagian atas GIT salah satu contoh obatnya adalah ranitidin hidroklorida. Ranitidin hidroklorida merupakan histamin H2 -reseptor antagonis yang memiliki kekuatan lima kali lebih kuat dari simetidin dalam menghambat sekresi asam lambung (Miller, 1984). Ranitidin hidroklorida diindikasikan untuk ulkus duodenum, ulkus lambung, sindrom Zollinger-Ellison, gastroesofagus. penyakit refluks, dan esofagitis erosif. Dosis oral dewasa ranitidin adalah 150 mg yang digunakan dua kali dalam sehari atau 300 mg satu kali dalam sehari. Perawatan efektif esofagitis erosif membutuhkan Ranitidin hidroklorida dengan dosis 150 mg 4 kali hari (Dave dkk., 2004). Waktu paruh yang dimiliki ranitidin hidroklorida tergolong pendek yaitu sekitar 2,2 jam dan bioavailabilitasnya rendah 50%, Ranitidin hidroklorida menunjukkan bioavailabilitas yang lebih rendah ketika diberikan secara konvensional karena akan terdegradasi dan penyerapan akan berkurang di bagian bawah GIT (Wei dan Zhao, 2008).

Digital Repository Universitas Jember

Dalam preparasi *hollow microspheres* terdapat dua macam metode yang paling sering digunakan dalam pembuatanya, diantaranya yaitu metode *emulsion solvent evaporation* dan *emulsion solvent diffusion* (Negi dkk., 2014). Dalam penelitian ini menggunakan metode *emulsion solvent evaporation*. Metode ini adalah metode yang disukai untuk sistem pelepasan obat terkendali karena metodenya mudah dalam fabrikasi dan tidak menyebabkan penurunan aktivitas dari bahan aktif (Garud dan Garud, 2012; Patel dkk., 2013; Li dkk., 2008). Metode ini dipilih karena proses fabrikasinya dapat dikontrol dengan mudah karena ada pengaruh temperatur yang dapat mengontrol laju penguapan pelarut (Kurrey dan Suresh., 2014). Respon yang akan diamati adalah *entrapment efficiency* (jumlah obat yang terjerap di dalam sistem *hollow microspheres*), *buoyancy* dan ukuran partikel .

Salah satu faktor yang penting dalam pembentukan *hollow microspheres* yaitu konsentrasi surfaktan dan temperatur media pendispersi karena menurut (Koteswararao dkk., 2018) temperatur merupakan pengendali pengupan pelarut yang dapat mempengaruhi tebentuknya rongga pada *hollow microspheres* dan surfaktan berfungsi untuk menurunkan tegangan antar muka antara tetesan sehingga dapat melindungi tetesan dari koalesensi. Kedua faktor tersebut dapat mempengaruhi karakterisasi *hollow microspheres* yang dihasilkan, diantaranya yaitu ukuran partikel, *buoyancy* (jumlah obat yang mengapung) serta *entrapment efficiency* (jumlah obat yang terjerap) (Ekta dkk., 2015); Gandhi dkk., 2012 ; Ganesan dan Kanth, 2013).

Pada penelitian ini menggunakan surfaktan span 80. Span 80 merupakan surfaktan hidrofobik yang dapat menghasilkan emulsi stabil ketika media dispersinya adalah minyak karena semakin hidrofobik suatu surfaktan maka akan semakin stabil emulsi yang tebentuk. Menurut (pachuau dan Mazumder., 2014) span 80 akan menghasilkan EE yang lebih tinggi dibandingkan tween 80. Konsentrasi surfaktan dapat mempengaruhi ukuran partikel dan *entrapment efficiency* yang dihasilkan. Peningkatan konsentrasi surfaktan akan meningkatkan nilai *entrapment efficiency* (Pachuau dan Mazumder, 2014).

Digital Repository Universitas Jember

Temperatur media pendispersi berfungsi untuk mengontrol laju penguapan pelarut sehingga mempengaruhi pembentukan *hollow microspheres*. Temperatur yang terlalu tinggi akan menghasilkan pengendapan partikel sehingga *hollow microspheres* berukuran lebih besar dan memiliki daya apung yang rendah (Ganesan dan Kanth., 2013) sedangkan temperatur yang terlalu rendah akan menghasilkan *hollow microspheres* yang pecah karena pada suhu rendah penguapan terjadi sangat perlahan sehingga saat preparasi sebelum *hollow microspheres* mengeras akan terlebih dahulu pecah karena ada pengaruh pengadukan (ekta dkk., 2015)

Berdasarkan beberapa penjelasan di atas sangat diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi konsentrasi Span 80 dan temperatur media pendispersi dalam preparasi *hollow microspheres* ranitidi hidroklorida guna memperoleh formula yang optimum.

1.2 RumusanMasalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh temperatur dan Span 80 serta interaksinya terhadap *entrapment efficiency*, *buoyancy hollow microspheres* dan ukuran partikel ranitidinhidroklorida?
2. Berapa temperatur dan konsentrasi Span 80 yang menghasilkan *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida dengan *entrapment efficiency, buoyancy* dan ukuran partikel yangoptimum?
3. Bagaimana verifikasi dan karakteristik (*entrapment efficiency , buoyancy*, *yield,* ukuran partikel, SEM dan analisis FT-IR) formula optimum *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida yangdihasilkan?

Digital Repository Universitas Jember

1.3 TujuanPenelitian

Tujuan dilakukanya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh temperatur dan Span 80 serta interaksinya terhadap *entrapment efficiency* , *buoyancy* dan ukuran partikel *hollow microsphere*s ranitidinhidroklorida
2. Mengetahui temperatur dan Span 80 yang menghasilkan *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida dengan *entrapment efficiency, buoyancy* dan ukuran partikel yangoptimum
3. Mengetahui verifikasi dan karakteristik (*entrapment efficiency , buoyancy*, *yield,* ukuran partikel, SEM dan analisis FT-IR) formula optimum *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida yangdihasilkan

1.4 ManfaatPenelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan formulasi *hollow microsphere* sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial

Digital Repository Universitas Jember

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Microspheres

Microsphere merupakan suatu pengembangan teknologi yang menjanjikan untuk pelepasan terkontrol dan penargetan suatu obat, *Microsphere* merupakan suatu sediaan mikropartikel dengan ukuran partikel 1-1000µm. Obat yang dibentuk dalam sediaan *microsphere* umumnya dapat meningkat kepatuhan pasien melalui efek yang berkepanjangan dan menurunkan efek samping dengan menurunkan konsentrasi plasma puncak (Hire,2014).

Tipe-tipe *microsphere* antara lain :

1. BioadhesiveMicrospheres

Merupakan *microsphere* yang dapat melekat pada membran mukosa dimana menggunakan bahan polim er larut air yang memiliki daya lekat, Jenis *microsphere* ini dimanfaatkan untuk waktu tinggal yang lama pada tempat aksi dan menghasilkan tindakan terapeutik yang lebih baik (Prasad dkk., 2014)

2. *Microspheres*Magnetik

Microspheres Magnetik merupakan carier yang membawa obat pada tempat aksinya sehingga dapat memberikan efek lokal pada penyakit tertentu sehingga jumlah obat yang besar pada saat obat beredar bebas dapat diganti dengan jumlah obat yang lebih kecil karena telah ditargetkan secara magnetik (Prasad dkk., 2014).

3. Floating microsphere

Berat jenis pada *floating microsphere* lebih rendah dari cairan lambung sehingga dapat tetap mengapung di lambung tanpa mempengaruhi tingkat pengosongan lambung. Obat ini dilepaskan perlahan-lahan dan menghasilkan efek terapi yang berkepanjangan dan oleh karena itu mengurangi frekuensi pemberian dosis. *Floating microsphere* juga sering disebut dengan *hollow microsphere* (Prasad dkk., 2014).

Digital Repository Universitas Jember

4. *Microspheres* radioaktif

Microspheres radioaktif menggunakan mobilisasi radio dengan ukuran 10-30 nm lebih besar dari kapiler yang diinjeksikan melalui arteri dan langsung akan menuju area terget/tumor dan memberikan radiasi yang tinggi ke daerah target tanpa merusak jaringan normal di sekitarnya. Aktifitas radioaktif pada *microsphere* ini tidak dilepaskan, tetapi bekerja dari dalam sediaan sebagai suatu radioisotop α, β, dan γ (Hire, 2014)

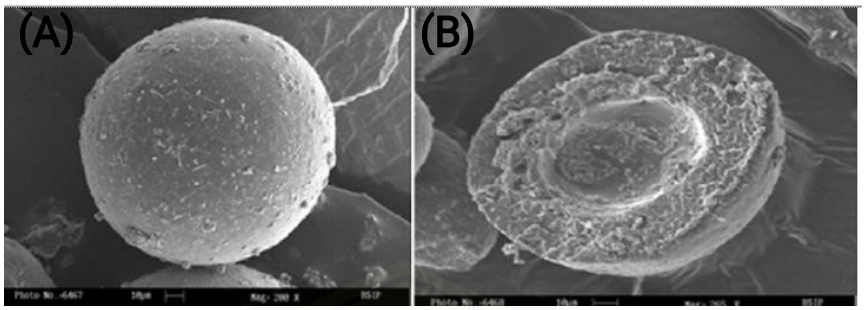
5. *Microspheres* Polimerik

Terdapat 2 macam tipe *microspheres* polimerik yaitu *microspheres* polimerik biodegradasi dan *microspheres* polimerik sintetik. Biodegradasi polmerik terdiri dari polimerik biodegradable dan biokompatibel, sedangkan sintetik *microspheres* sebanyak digunakan untuk aplikasi klinik, bulking agent dan pengisi yang terbukti aman serta biokompatibel. Biodgradable polimerik *microspheres* memiliki kemampuan mengembang ketika kontak dengan cairan saluran cerna serta dapat membentuk gel sehingga memperpanjang waktu tinggal di sistem saluran cerna (Prasad dkk., 2014).

2.2 Hollowmicrosphere

Hollow microsphere adalah salah satu contoh dari *floating microsphere* berdasarkan pendekatan *non-effervescent* untuk sistem pengiriman obat *gastroretentive*. *Hollow microsphere* merupakan partikel kosong berbentuk bola tanpa inti yang memiliki sifat mudah mengalir dimana terdiri dari protein atau sintetis polimer. *Hollow microsphere* merupakan sistem dengan berat jenis yang rendah sehingga memiliki daya apung yang cukup untuk mengapung di lambung dengan waktu yang lama. Pada saat sistem mengapung di dalam lambung, obat akan dilepaskan secara perlahan-lahan pada tingkat yang diinginkan sehingga meningkatkan GRT dan dapat mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Gholap dkk.,2010).

Digital Repository Universitas Jember



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

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

- obat yang memiiki waktu paruh pendek (Kumar, 2013).

*2.3*Preparasi *hollowmicrospheres*

Hollow microspheres dapat dipreparasi dengan banyak metode seperti metode *emulsion solvent evaporation*, *emulsion solvent diffusion* dan *ionic gelation* (Hire, 2014). Namun ada dua macam metode yang paling sering digunakan dalam pembuatan *hollow microspheres*, yaitu metode *emulsion solvent diffusion* (penyebaran pelarut dalam bentuk emulsi) dan *emulsion solvent evaporation* (pengupan pelarut) (Gholap dkk., 2010; Negi dkk., 2014). Metode yang paling sering digunakan pada preparasi *hollow microsphere* adalah metode *solvent evaporation* karena metode ini mudah untuk diaplikasikan dan menggunakan alat-alat laboratorium yang umum seperti beaker glass dan

Digital Repository Universitas Jember

pengaduk, serta lebih ekonomis (Pack dan Varde, 2018). Metode tersebut memiliki prinsip yaitu dengan emulsifikasi menggunakan pelarut organik mengandung bahan polimer dan bahan aktif obat yang terdispersi pada fase eksternal menggunakan bantuan pengaduk (Wise, 2000). Pada metode ini polimer dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan obat didispersikan atau dilarutkan ke dalam larutan yang mengandung polimer, kemudian larutan yang dihasilkan diemulsifikasi dengan penetesan perlahan pada fase eksternal yang mengandung emulsifier atau surfaktan untuk membentuk droplet emulsi *hollow microspheres*, proses ini diikuti dengan pengadukan dalam kecepatan dan waktu tertentu pada suhu pemanasan yang dibuat konstan. Selama proses berlangsung terjadi penguapan pelarut membentuk mirkropartikel yang padat dengan rongga ditengahnya (*hollow microspheres*), kemudian dilakukan penyaringan dan pengeringan (Donnell dan Mcginity,1997).

Pada metode *emulsion solvent evaportion* terdapat dua metode emulsifikasi yaitu *single emulsion solvent evaporation* yang merupakan teknik emulsifikasi yang dibagi menjadi emulsifikasi minyak dalam minyak (*oil in oil*) dan emulsifikasi minyak dalam air (*oil in water*), serta metode *multiple emulsion solvent preparation* merupakan emulsifikasi air dalam minyak (*water in oil in water*) (Wise, 2000). Sistem emulsi O/W dalam fase organik sering digunakan untuk obat yang sukar atau tidak larut dalam air serta memiliki proses yang sangat sederhana. Sistem O/O digunakan untuk enkapsulasi bahan obat yang larut air kemudian diemulsifikasikan ke dalam fase lipofilik yang pada umumnya menggunakan *light mineral oil* (Wise, 2000 ; Naik dkk., 2012). Teknik O/O sering disebut sebagai *non aqueous solvent evaporation* karena ketiadaan penggunaan air dalam pelarut yang digunakan. Teknik ini merupakan teknik yang disukai karena dapat digunakan untuk enkapsulasi bahan obat yang larut air dan menghasilkan *Entrapment Efficiency* hampir 100% (Herrmann dan Bodmeier, 1998) ; (Donnell dan Mcginity,1997)

Digital Repository Universitas Jember

2.4 Verifikasi Formula Optimum

Verivikasi formula optimum bertujuan untuk menentukan kesesuaian hasil percobaan degan hasil prediksi. 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 signifikansinya > 0,05% dan sebaliknya, data dikatakan berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya < 0,05% (Aufiya dkk., 2012).

2.4.1. *Entrapment Efficiency*(%EE)

Entrapment Efficiency adalah suatu karakterisasi *microspheres* yang menggambarkan kandungan obat yang dapat terjerap di dalam *microspheres*. *Entrapment Efficiency* digambarkan dengan rasio perbandingan kandungan obat sebenarnya (hasil analisis) dengan kandungan obat secara teoritis (Hire, 2014). Metode yang dapat digunakan adalah metode spektrofotometri dengan persamaan berikut (Garud dan Garud, 2012) :

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

2.4.2. Buoyancy

Buoyancy adalah suatu uji daya pengapungan sediaan yang dilakukan untuk menggambarkan perilaku pengapungan suatu bentuk *hollow microspheres* yang dipreparasi meggunakan kombinasi polimer HPMC dan etil selusosa di dalam lambung (Nagpal dkk., 2014) . *Buoyancy* dapat ditentukan menggunakan persamaan berikut (Gandhi dkk., 2012):

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

2.4.3. UkuranPartikel

Ukuran partikel akan berpengaruh terhadap rasio antara luas permukaan dengan volume partikel suatu *hollow microspheres* sehingga mempengaruhi

Digital Repository Universitas Jember

pelepasan obat. Ukuran *hollow microspheres* dapat berpengaruh langsung pada peningkatan degradasi atau laju erosi dan distribusi obat yang tidak seragam (Pack dan Varde, 2018) .

2.5 Karakterisasi FormulaOptimum

2.5.1 *Yield*

Yield adalah suatu karakterisasi yang menggambarkan seberapa besar efisien dari metode preparasi yang digunakan sehingga dapat membantu menentukan metode pembuatan *hollow microspheres* yang tepat. *Yield* dapat ditentukan dari perbandingan berat *hollow microspheres* yang sebenarnya dengan berat *hollow microspheres* teoritis (Garud dan Garud, 2012), nilai *yield* dapat ditentukan dengan persamaan :

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

2.5.2 Analisis *Scanning Electron Microscope*(SEM)

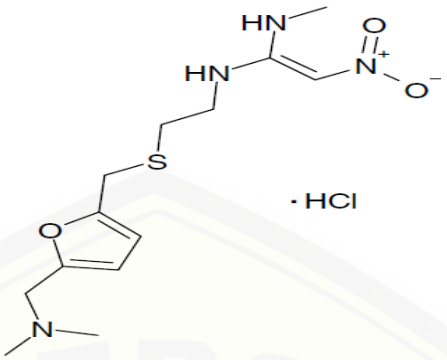
Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) adalah suatu alat yang digunakan untuk melihat bentuk dan morfologi dari permukaan *hollow microspheres*.

2.5.3 Analisis *Fourier Transform Infrared*(FTIR)

Fourier Transform Infrared (FTIR) merupakan suatu metode dalam *spektroskopi infrared* (IR) dimana metode tersebut dapat digunakan dalam mengidentifikasi kandungan gugus kompleks senyawa tetapi tidak dapat digunakan untuk menentukan unsur-unsur penyusunya. Radiasi IR dilewatkan pada sampel, sebagian radiasi akan diteruskan namun jika frekuensi dari suatu vibrasi sama dengan frekuensi radiasi IR yang langsung menuju molekul maka molekul sampel akan menyerap radiasi tersebut. Spektrum yang dihasilkan oleh FTIR menggambarkan absorbsi dan transmisi molekular (Kencana, 2009). Pembentukan kompleks dapat dilihat dari adanya interaksi antara bahan aktif dengan polimer yang digunakan, spektra FTIR dapat digunakan mendeteksi identitas bahan aktif, polimer dan interaksi antara keduanya.

Digital Repository Universitas Jember

2.6 RanitidinHidroklorida



Gambar 2.2 Struktur Kimia Ranitidin Hidroklorida

Ranitidin hidroklorida ($C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$) memiliki berat molekul 350,9g/mol. Berupa bubuk kristal berwarna putih atau kuning pucat, sangat larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol dan sedikit larut dalam diklorometana (Sweetman, 2009).

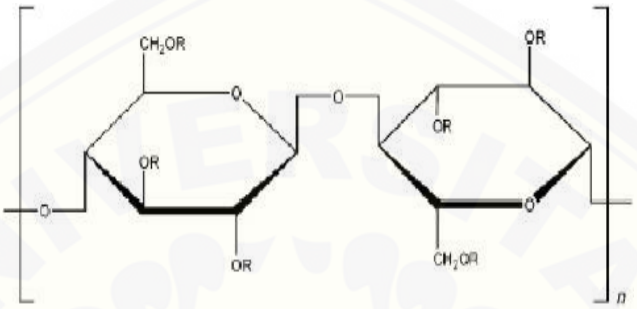
Ranitidin hidroklorida adalah obat golongan histamin H2 reseptor-antagonis yang dapat digunakan dalam pengobatan duodenum dan ulkus lambung dengan atau tanpa infeksi. *Helicobacter pylori* dan untuk penyakit refluks gastro- esofageal (Sweetman, 2009). Ranitidin hidroklorida merupakan histamin H2- reseptor antagonis yang memiliki kekuatan lima kali lebih kuat dari cimetidin dalam menghambat sekresi asam lambung (Miller, 1984).

Dosis oral dewasa ranitidin adalah 150 mg dua kali dalam sehari atau 300 mg satu kali dalam sehari. Perawatan efektif dari esofagitis erosif membutuhkan Ranitidin hidroklorida dengan dosis 150 mg 4 kali hari (Dave dkk., 2004). Waktu paruh yang dimiliki ranitidin hidroklorida tergolong pendek yaitu sekitar 2,2 jam dan bioavailabilitasnya rendah 50%, Ranitidin hidroklorida menunjukkan bioavailabilitas yang lebih rendah ketika diberikan secara konvensional karena akan terdegradasi dan penyerapan akan berkurang di bagian bawah GIT(Wei dan Zhao, 2008)

Digital Repository Universitas Jember

2.7 Hidroksi Propil Metil Selulosa(HPMC)

Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) merupakan polimer hidrofilik yang paling sering digunakan sebagai matriks tablet dengan pelepasan terkendali (Novaka dkk., 2012). HPMC bersifat *gelling agent* sehingga mampu mengontrol laju pelepasan obat (Siswanto dan Soebagyo, 2006).



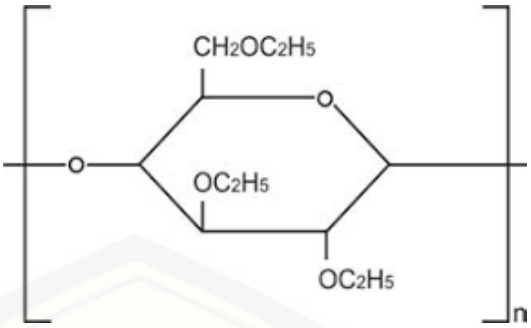
Gambar 2.3 Struktur Kimia Hidroksi Propil Metil Selulosa

Hidroksi propil metil selulosa (HPMC) umumnya merupakan serbuk yang berserat atau serbuk granul yang berwarna putih atau krem, tidak berbau, dan tidak berasa. HPMC ini dapat larut dalam air dingin dan praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95 %) dan eter, tetapi dapat larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, serta campuran air dan alkohol. Konsentrasi HPMC yang biasanya digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat yaitu 10 -80 % (Rowe dkk.,2009).

2.8 EtilSelulosa (EC)

Etil selulosa merupakan polimer yang bersifat hidrofobik yang biasanya digunakan dalam sistem penghantaran obat terkendali (Grattard dkk., 2002). Polimer ini dapat menurunkan laju pelepasan obat dari sediaan karena membentuk matriks yang kuat serta memiliki biokompatibilitas yang baik dan dapat didegradasi dalam tubuh menjadi materi non toksik untuk kemudian diekskresikan (Avanco & Bruschi, 2008 ; Kar dkk., 2011). Etil selulosa digunakan sebagai matriks untuk memperpanjang pelepasan obat yang larut dalam air maupun untuk obat yang tidak larut dalam air (Mastiholimath dkk., 2008) .

Digital Repository Universitas Jember



Gambar 2.4 Struktur Kimia Etil Selulosa

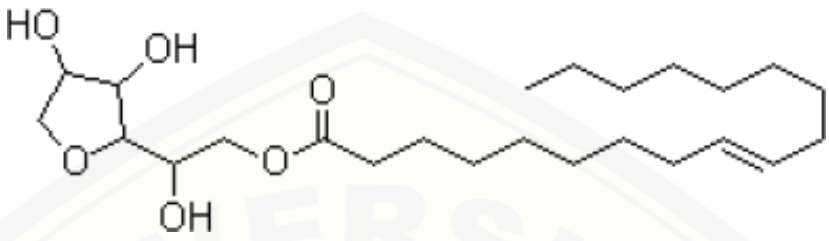
Etil selulosa umumnya merupakan serbuk yang berwarna putih dan tidak berasa serta praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. Etil selulosayang mengandung kurang dari 46,5 % gugus etoksil mudah larut dalam kloroform, metil asetat, tetrahidrofuran, dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol 95 %. Etil selulosa yang mengandung tidak kurang dari 46,5 % gugus etoksil mudah larut dalam kloroform, etanol, etil asetat, dan toluene. Etil selulosa sering digunakan sebagai matriks dalam tablet lepas lambat dengan konsentrasi 3,0- 20,0 % w/w (Rowe dkk., 2009).

2.9 Span 80

Span 80 mempunyai nama lain sorbitan monooleat. Permerianya berupa warna kuning gading, airan seperti minyak kental, bau khas tajam, terasa lunak. Kelarutanya tidak larut tetapi terdispersi dalam air, bercampur dengan alkohol, tidak larut dalam propilen glikol, larut dalam hampir semua minyak mineral dan nabati, sedikit larut dalam eter. Berat jenis 20ºC adalah 1,01 g/cm^3. Memiliki HLB 4,3. Viskositas pada 25ºC adalah 970-1080 mPas. span 80 secara luas digunakan dalam kosmetik, produk makanan, dan formulsi sebagai surfaktan nonionik lipofilik (Yusvita, 2010). Span 80 secara umum dalam formulasi berfungsi sebagai emulsifying agent nonionik yang memilikigugus lipofil lebih dominan. Span 80 dimasukan dalam basis tipe parafin untuk membentuk basis tipeanhidratyangmampumenyerapsejumlahbesarair.Span80jkadigunakan

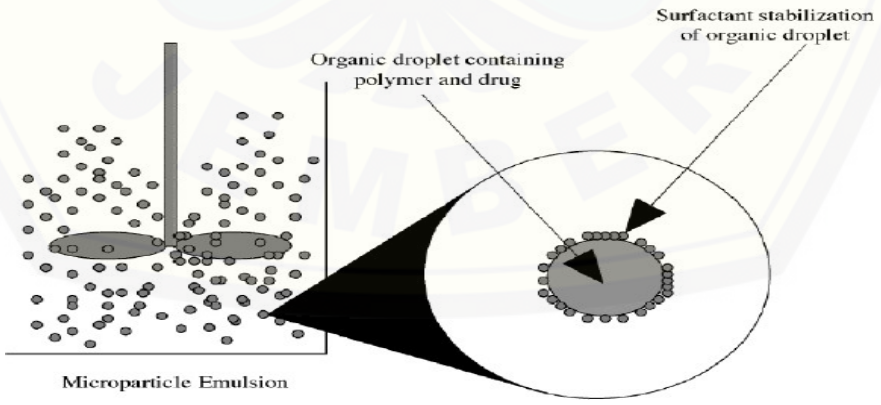
Digital Repository Universitas Jember

sebagai emulgator dan dikombinasikan dengan umulsifier hidrofilik pada emulsi maka konsentrasi yang diperbolehkan sebesar 1-10 % (Rowe dkk.,2006).



Gambar 2.5 Struktur kimia span 80

Penggunaan span 80 dalam preparasi *hollow micropheres* berfungsi sebagai surfaktan yang dapat mencegah penggabungan droplet setelah terbentuk (gambar). Surfaktan digunakan untuk menstabilkan droplet yang telah terbentuk selama proses emulsifikasi pada fase terdispersi. Surfaktan secara alamiakan membariskan diri pada permukaan droplet yang memberikan kestabilan dan menurunkan energi permukaan droplet. Berdasarkan penelitian (Marliasih, 2011) span 80 diketahui cukup kuat untuk mempertahankan droplet yang telah terbentuk sehingga tidak menyatu lagi menjadi gumpalanpolimer.



Gambar 2.6 Skematis surfaktan menempel pada permukaan droplet (Hidayati, 2015)

Digital Repository Universitas Jember

2.10 Desain Faktorial

Desain faktorial adalah suatu desain yang biasa digunakan untuk penentuan secara simultan suatu efek dari beberapa faktor dan interaksinya. Metode ini bertujuan untuk mengetahui efek dari beberapa faktor atau suatu kondisi dalam hasil suatu penelitian (Bolton & Bon, 2004). Terdapat 2 tipe desain faktorial diantaranya yaitu *simple factorial design* dan *complex factorial design*. *Simple factorial design* juga sering disebut sebagai desain faktorial yang menggunakan dua faktor sedangkan *complex factorial design* sering disebut sebagai desain faktorial yang menggunakan multi faktor (Kothari, 2004). Dalam desain faktorial terdapat beberapa istilah diantaranya adalah faktor, level, efek, interaksi. Faktor adalah variabel yang ditentukan yang dapat memberikan pengaruh pada efek. Level adalah besaran dari faktor, dimana terdapat level tinggi dan level rendah. Efek adalah respon yang berubah akibat adanya perbedaan level dari faktor. Interkasi adalah suatu respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton & Bon, 2004). Persamaan umum dari desain faktorial yang menggunakan dua faktor adalah sebagai berikut:

$$Y= b_0 + b_1X_A +b_2X_B+b12X_AX_B \qquad (4)$$

Y = respon hasil atau sifat yangdiamati
X_A = aras bagianA
X_B = aras bagianB
b_0, b_a, b_b, b_{ab} = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

Keuntungan menggunakan desain faktorial adalah (1) dapat menghemat biaya dibandingkan melakukan penelitian tunggal untuk mendapat tingkat ketelitian yang sama, (2) dapat menentukan efek utama dari dua faktor dengan hanya satu penelitian tunggal, (3) desain faktorial memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama jika tidak ada interaksi, jika terdapat interaksi desain faktorial dapat menentukan interaksi dari beberapa faktor yang digunakan yang umumnya tidak bisa didapatkan pada satu penelitian tunggal, dan (4) hasil kesimpulan dari penelitian dapat digunakan dalam berbagai kondisi (Bolton & Bon, 2004; Kothari, 2004).

Digital Repository Universitas Jember

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 RancanganPenelitian

Penelitian yang akan dilakukan jenisnya adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meluputi : (1) Perancangan optimasi formula dengan rasio konsentrasi Span 80 dan temperatur media pendispersi sebagai variabel bebas menggunakan *desain faktorial*; (2) Preparasi *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida sesuai dengan rancangan formula; (3) Penetapan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* dari masing-masing formula; (4) Penentuan formula optimum dengan *software design expert* versi 11; dan (5) Verifikasi dan Karakterisasi formula optimum.

3.2 Alatdan BahanPenelitian

3.2.1. Alat

Scanning Electron Microscopy / SEM (*TM 3000 Hitachi*), Spektrofotometri UV-Vis (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), Spektroskopi FTIR (Genesys 10S), Oven (*Memmert,Germany*), Neraca Analitik (*Adventurer TM Ohaous,USA*), *Hot plate*, pH meter, Corong *Buchner*, alat-alat gelas, mortir dan stamper, desikator, Kertas saring Whattmann, kertas saring biasa, *Magnetic Stirer*, *Stopwatch*, *Software design expert* versi 11.

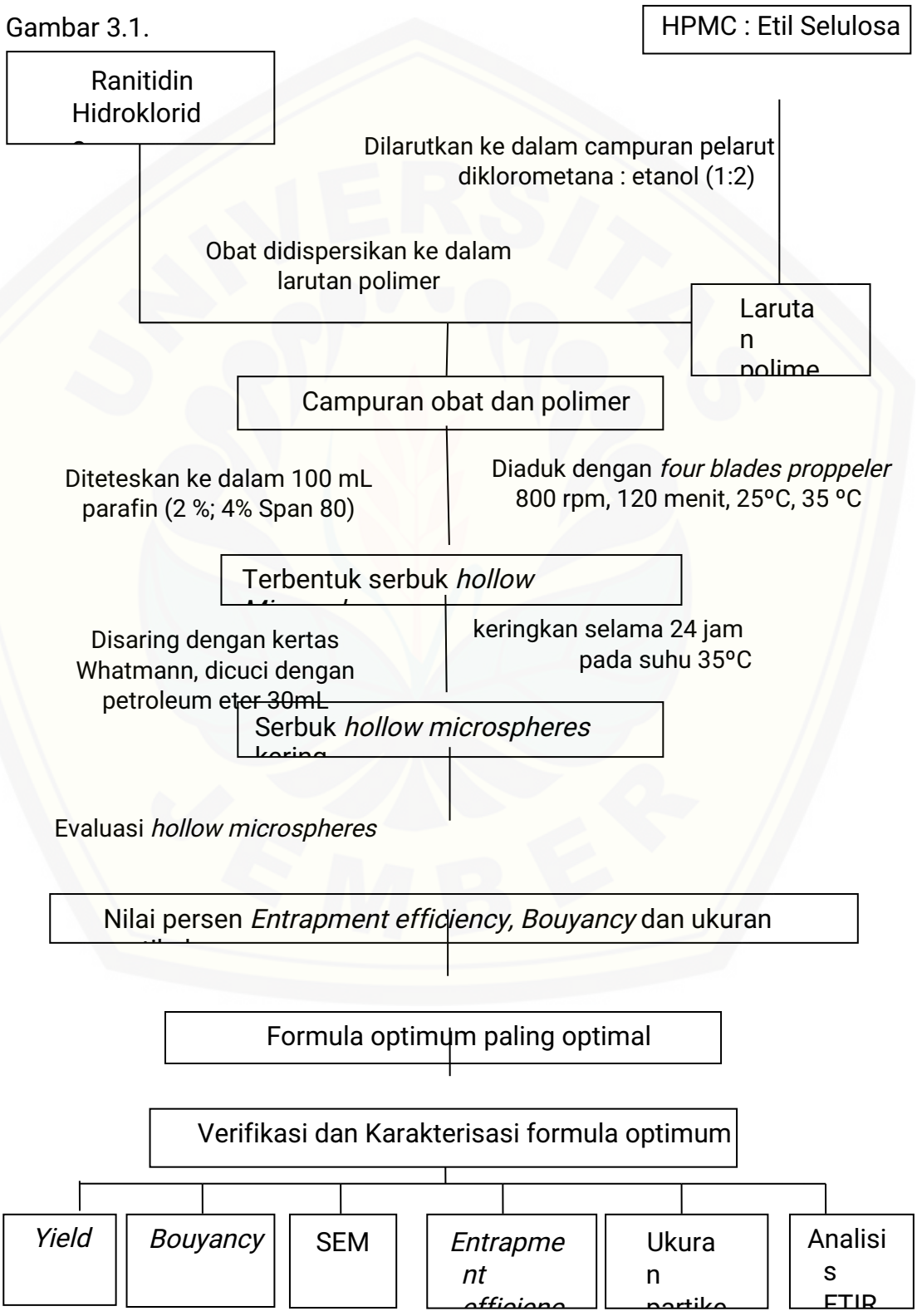
3.2.2. Bahan

Ranitidin Hidroklorida (CoA. Telangana State, India), HPMC (PT.*Phapros,Tbk* Indonesia), Etil Selulosa (PT.*Phapros,Tbk* Indonesia), Etanol, Span 80, Diklorometana, Parafin cair, Petroleum eter,aquadest, Hcl 0,1 N, Tween 80.

Digital Repository Universitas Jember

3.3 Lokasi dan WaktuPenelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan November 2018 – Maret 2019. Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

Digital Repository Universitas Jember

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1. Perancangan OptimasiFormula

Pada penelitian ini dibuat empat macam optimasi formula *hollow microspheres*. Hal yang membedakan masing-masing formula adalah perbandingan konsentrasi Span 80 dan temperatur media pendispersi yang digunakan dalam pembentukan *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida.

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

a. Variabelbebas : Perbandingan konsentrasi Span 80 dantemperatur media pendispersi
b. Variabelterkontrol : Perbandingan pelarut, konsentrasi HPMC,Etil Selulosa, kecepatan dan lama pengadukan.
c. Variabelterikat : Nilai *Entrapment Efficiency, buoyancy* danukuran partikel

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang diuji pada dua *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Tujuanya adalah untuk mengetahui konsentrasi Span 80 dan temperatur media pendispersi 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 (Konsentrasi Span 80)	Faktor B (Temperatur)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Digital Repository Universitas Jember

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	*Level* Rendah (-1)	*Level* Tinggi (+1)
Konsentrasi Span 80	2 %	4%
Temperatur	25ºC	35ºC

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

Tabel 3.3 Formula *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida

Bahan	Jumlah	Fungsi
Ranitidin Hidroklorida	336 mg	Bahan Aktif
HPMC	336 mg	Polimer
Etil Selulosa	800 mg	Polimer
Diklorometana	5 mL	Pelarut
Etanol	10 mL	Pelarut
Span 80	2 mL / 4 mL	Surfaktan
Parafin cair	100 mL	Fase eksternal

3.4.2. Preparasi *Hollow Microspheres* RanitidinHidroklorida

Hollow microspheres ranitidin hidroklorida dipreparasi menggunakan teknik *emulsion solvent evaporation*. Sebanyak 336 mg polimer HPMC dicampur dengan 800 mg polimer etil selulosa, lalu campuran tersebut 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 dimasukan ke dalam larutan polimer. Selanjutnya larutan campuran obat dan polimer diteteskan secara perlahan – lahan ke dalam fase eksternal yang mengandung 2% dan 4% Span 80, sehingga terbentuk droplet (tetesan) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *Four-blades Propeller.* Pengadukan dilakukan selama 120 menit dengan kecepatan 800 ppm, pada temperatur 25°C dan 35ºC. Serbuk *hollow microspheres* yang terbentuk disaring dengan kertas Whatmann. Kemudian hasil saringan dicuci dengan petroleum eter 30 mL. Setelah itu,Serbuk*hollowmicrospheres*dikeringkanselama24jampadasuhu35ºCdan

Digital Repository Universitas Jember

di simpan dalam dalam desikator. Preparasi *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida secara ringkas dapat dilihat pada tabel 3.4.

Tabel 3.4 Preparasi *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida

F	RHCl	Polimer HPMC:EC (mg)	Span 80 (mL)	Pelarut DCM:EtOH (mL)	Temperatur (ºC)	Kecepatan & lama pengadukan
(1)	336	336 : 800	2	5 : 10	25	800 rpm, 120 menit
A	336	336 : 800	4	5 : 10	25	800 rpm, 120 menit
B	336	336 : 800	2	5 : 10	35	800 rpm, 120 menit
AB	336	336 : 800	4	5 : 10	35	800 rpm, 120 menit

3.4.3. Penetapan Nilai *Entrapment Efficiency*

a. Penetepan Kurva Baku RanitidinHidroklorida

1) Penentuan Panjang GelombangMaksimum

Larutan baku induk dibuat konsentrasi 1000 ppm yang dibuat dengan cara 100 mg ranitidin hidroklorida yang dilarutkan dalam 100 mL aqudest dikocok hingga larut kemudian ditentukan panjang gelombang maksimum dengan cara *scanning* larutan baku standar dengan konsentrasi 10 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm dan panjang gelombang maksimum dapat ditentukan dengan melihat nilai absobansi yang terbesar menggunakan speektrofotometri UV-Vis (Chandra,2017).

2) Preparasi KurvaBaku

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 ppm, 6 ppm, 10 ppm, 8 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, 2017).

Digital Repository Universitas Jember

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 aquades. Sonikasi selama 15 menit hingga homogen kemudian disaring dengan menggunakan kertas saring lalu tambahkan aquades hingga tanda batas, kemudian dipipet 1 mL masukan ke dalam labu ukur 100 mL tambahkan aquades hingga tanda batas lalu kocok hingga homogen sehingga didapatkan konsetrasi 10 ppm. Kemudian diukur absorban dan luas daerah di bawah kurva menggunakan spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang maksimum ranitidin hidroklorida berdasarkan persamaan regresi linier ranitidin hidroklorida (Kar, 2017).

3.4.4. Penetapan daya pengapungan(*Buoyancy*)

Serbuk *hollow microspeheres* ditimbang sebanyak 100 mg. kemudian serbuk dimasukkan ke dalam *beaker glass* berisi 300 mL HCl 0,1 N dengan pH 1,2 dan mengandung tween 80 (2%) pada suhu 37ºC. Kemudian campuran diaduk dengan kecepatan 100 rpm selama ±6 jam. Lapisan *hollow microspheres* yang mengapung dan *hollow micropheres* yang tenggelam disaring dan dipisahkan secara bersamaan. Kedua hasil *hollow microspheres* ini dikeringkan pada suhu 40ºC selama satu malam. Setiap berat hollow microspheres tersebut ditimbang dan nilai *buoyancy* ditentukan oleh persamaan (2) (Basavaraj dkk., 2008).

3.4.5. UkuranPartikel

Ukuran partikel dievaluasi menggunakan mikroskop optik. Pada evaluasi ukuran partikel, sampel disebarkan pada kaca preparat kemudian diperiksa di bawah mikroskop optik. Ukuran partikel hollow microspheres ditentukan dengan mengatur diameter partikel sejumlah 50 hollow microspheres secara acak dan ditentukan rata-ratanya (Sabitha dkk., 2010)

3.4.6. Penentuan FormulaOptimum

Penentuan formula optimum dapat di lakukan dengan menganalisis data yang diperoleh menggunakan metode optimasi desain faktorial. Respon yang diamati adalah nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel.

Digital Repository Universitas Jember

Berdasarkan hasil pengujian diperoleh nilai masing-masing respon melalui persamaan $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dapat dihitung nilai b_0, b_1, b_2, b_{12}. Hasil perhitunganya digunakan untuk membuat *countour plot* dengan menggunakan *software design expert* 11. Pembuatan *countour plot* digunakan untuk mengetahui komposisi optimum temperatur dan konsentrasi span 80 terhadap nilai *Entrapment Efficiency, buoyancy* dan ukuran partikel *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida. Nilai *Entrapment Efficiency* dan *buoyancy* yang diharapkan lebih dari 50%, semakin tinggi nilai *Entrapment Efficiency* dan *buoyancy* maka formula dikatakan optimum dan untuk ukuran partikel diharapkan berada pada rentang 500 µm – 1000 µm karena pada rentang ukuran tersebut menghasilkan penjebakan obat yang baik (Tripathi dkk.,2011).

3.4.7. Verifikasi FormulaOptimum

Verifikasi formula optimum bertujuan untuk menentukan kesesuaian hasil percobaan degan hasil prediksi. 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 signifikansinya > 0,05% dan sebaliknya, data dikatakan berbeda bermakna apabila tingkat signifikansinya < 0,05% (Aufiya dkk., 2012).

a. Penetapan nilai *Entrapment Efficiency*

Penetapan nilai *entrapment efficiency* caranya sama dengan yang tertera pada 3.4.3 diatas.

b. Penetapan daya pengapungan(*Buoyancy*)

Penetapan daya pengapungan (*Buoyancy*) caranya sama dengan yang tertera pada 3.4.4 diatas.

Digital Repository Universitas Jember

c. UkuranPartikel

Ukuran Partikel caranya sama dengan yang tertera pada 3.4.5 diatas.

3.4.8. Karakterisasi FormulaOptimum

Formula optimum yang didapatkan, dilakukan karakterisasi antara lain:

a. Penetapan nilai *Yield*

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

b. Analisis *Scanning Electron Microscope*(SEM)

Bentuk partikel dan morfologi permukaan *hollow microspheres* ditentukan dengan menggunakan SEM, Sejumlah *hollow microspeheres* diletakkan secara tersebar pada *glass tub* lalu ditempatkan pada *Scanning Electron Microscope chamber.* Kondisi *chamber* disesuaikan yaitu dengan tekanan 0,1 mmHg dan tegangan 20 kV dengan pembesaran 800 kali (Sabitha, 2010).

c. Analisis *Fourier Transform Infra Red* (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* 400-4000 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, 2011).

Digital Repository Universitas Jember

1000 1

BAB 5.KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Konsentrasi span 80 memiliki efek menurunkan nilai *entrapment efficiency*, menurunkan nilai *buoyancy* dan menurunkan ukuran partikel, sedangkan temperatur memiliki efek meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, nilai *buoyancy* dan ukuran partikel. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki efek meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, menurunkan nilai *buoyancy* dan meningkatkan ukuranpartikel

2. Kombinasi optimum antara konsentrasi span 80 dan temperatur dalam preparasi *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida yang menghasilkan nilai *entrapment efficiency*, nilai *buoyancy* dan ukuran partikel yang optimum adalah 2% dan 35ºC.

3. Formula optimum *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida yang dihasilkan memiliki nilai *entrapment efficiency* sebesar 95,287% ± 0371, nilai *buoyancy* sebesar 72,70% ± 0,614 dan ukuran partikel sebesar 755,265µm ± 0,598, nilai *yield* sebesar 93,482% ± 0,567. Hasil analisis FTIR menunjukkan tidak adanya interaksi antara bahan aktif dan polimer selama preparasi yang mengakibatkan perubahan gugus fungsi pada ranitidin hidroklorida. Hasil analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) menunjukkan bahwa *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida yang dihasilkan memiliki morfologi permukaan tidak rata, berbentuk sferis dan terdapat rongga didalam inti *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida.

Digital Repository Universitas Jember

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka disarankan :

1. Diperlukan adanya uji disolusi untuk melihat profil pelepasan dan keberhasilan *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida sebagai penghantaran obatterkontrol

Digital Repository Universitas Jember