

PROSIDING

**RAKERDA, SEMINAR, PRESENTASI ILMIAH/POSTER DAN
PELATIHAN 2019**

**“Peningkatan Profesionalisme dalam Menjalankan Praktik
Kefarmasian di Era 4.0”**



Aula P.B.Sudirman Pemkab Jember

27 Juli 2019

Editor:

Fifteen Aprila Fajrin, Lina Winarti, Kuni Zu'aimah Barikah

**UPT PENERBITAN
UNIVERSITAS JEMBER**



PROSIDING

**RAKERDA, SEMINAR, PRESENTASI ILMIAH/POSTER DAN
PELATIHAN 2019**

**“Peningkatan Profesionalisme dalam Menjalankan Praktik
Kefarmasian di Era 4.0”**

Editor:

Fifteen Aprila Fajrin, Lina Winarti, Kuni Zu'aimah Barikah

ISBN:

Layout dan Desain Sampul :

Muhammad Qusairi

Penerbit : UPT Penerbitan Universitas Jember

Alamat Penerbit:

Jalan Kalimantan 37

Jember 68121

Telp. 0331-330224, Voip.0319

e-mail: upt-penerbitan@unej.ac.id

Distributor:

Jember University Press

Jalan Kalimantan No.37 Jember

Telp. 0331-330224, Voip.0319

e-mail: upt-penerbitan@unej.ac.id

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang. Dilarang memperbanyak tanpa ijin tertulis dari penerbit, sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak, *photoprint*, maupun *microfilm*.

PANITIA PENYELENGGARA

Penanggung Jawab : Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.

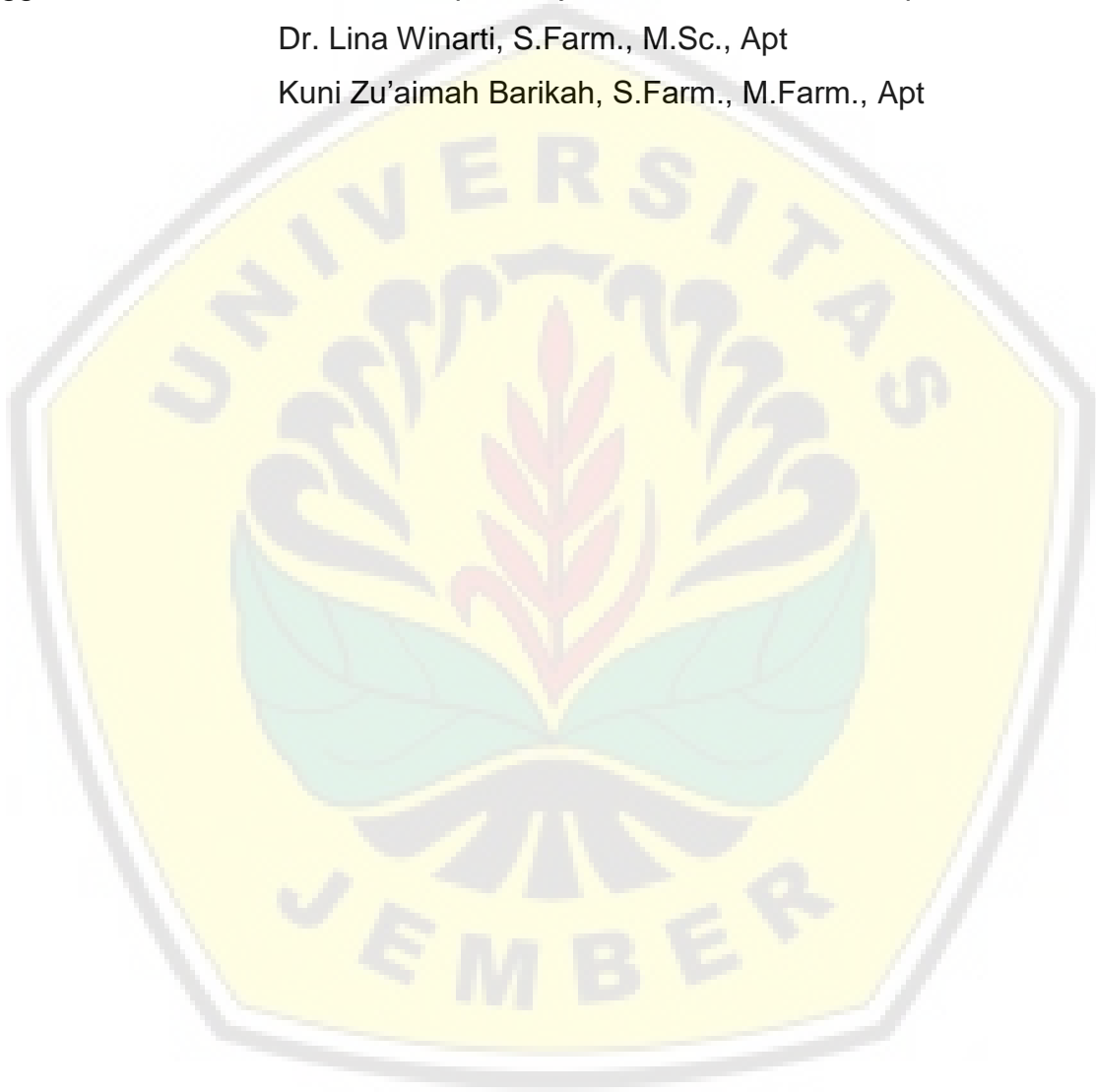
Ketua : Diana Holiday, S.F., M.Farm., Apt.

Sekretaris : Nia Kristringrum, S.Farm., M.Farm., Apt.

Anggota : Dr. Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm., M.Farm., Apt

Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt

Kuni Zu'aimah Barikah, S.Farm., M.Farm., Apt



SUSUNAN ACARA

Waktu	Susunan Acara
07.00-08.00	Registrasi Peserta
08.00-09.00	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menyanyikan Lagu Indonesia Raya 2. Menyanyikan Hymne IAI 3. Pembukaan 4. Sambutan Ketua PC IAI Jember 5. Sambutan Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember 6. Sambutan Ketua PD IAI Jawa Timur
09.00-10.00	Pembukaan Kegiatan dan Keynote Speaker oleh Bupati Jember (dr. Faida, MMR)
10.00-10.15	Promosi Sponsor oleh PT.Menarini INdria Laboratories
10.15-12.00	Seminar Sesi 1 (Diskusi Panel 3 Pembicara) <ol style="list-style-type: none"> 1. Danang Tjandra Atmadja, MM., Apt. (Business Area Manager Kimia Farma Apotek Jember) Topik : Tantangan Praktik Kefarmasian di Era 4.0 2. Drs. Muhammad Yahya, Sp.FRS., Apt. (Apoteker Praktisi RSUD dr. Soetomo Surabaya) 3. Dr. Sugiyartono, M.S., Apt (Ketua MEDAI Daerah IAI Jawa Timur) Topik : Etik Sebagai Pengendali Praktik Kefarmasian di Era 4.0
12.00-13.00	ISHOMA dan Presentasi Poster
13.00-15.00	Seminar Sesi 2 Dra. Tritunggal Hariyanti, Apt., MBA (Manager Kosmetik PT.Kimia Farma) dan dr. Lula Kamar., M.Sc Topik : Cara Memilih Produk Kosmetik yang Aman untuk Kulit dan <i>Defeating Aging for a Healthy Beauty Skin</i>
15.00-15.30	Presentasi Poster
15.30-selesai	Penutupan

SAMBUTAN DEKAN FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS JEMBER

Assalamu'alaikum Wr.Wb

Selamat pagi dan salam sejahtera bagi kita semua

Yang kami hormati

- Bupati Kabupaten Jember Ibu dokter Farida Magister Manajemen Rumah Sakit
- Ketua PD IAI Jawa Timur Bpk Doktor Abdul Rahem Apt
- Yang kami hormati Para pemateri, Bapak Sugiyarto, Bapak Danang Tjandra, Bapak Muhammad Yahya, Ibu Tritunggal Hariyani, dan juga dokter lula kamal
- Ketua PC IAI Jember Bapak Andar Rajito, Sfarm Apt

Serta Bapak dan Ibu peserta seminar yang berbahagia

Pertama-tama marilah kita panjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya, pada hari ini kita dapat berkumpul di sini untuk bersama-sama mengikuti acara Rakerda PD IAI Jawa Timur dan Seminar Nasional dengan tema: "Peningkatan profesionalisme Apoteker dalam Menjalankan Praktek Kefarmasian di Era 4.0".

Rakerda PD IAI Jawa Timur dan Seminar Nasional ini merupakan kolaborasi IAI PD Jatim dengan Fakultas Farmasi Universitas Jember untuk menggabungkan kegiatan rakerda dengan seminar nasional kefarmasian. Kalau biasanya fakultas farmasi berkolaborasi dengan PC IAI kali ini dengan PD IAI. Terima kasih atas kerjasamanya.

Bapak, Ibu dan hadirin yang berbahagia

Seperti yang telah kita ketahui kemajuan dan perkembangan dalam bidang teknologi informasi, menjadi tantangan dalam pelayanan dunia kesehatan. Tantangan yang akan dihadapi di era revolusi industri 4.0 memerlukan persiapan pribadi dan profesionalitas para apoteker. Inovasi teknologi harus dapat kita manfaatkan untuk mengatasi problematika yang dihadapi di bidang kesehatan khususnya bidang kefarmasian. Oleh karena itu, dengan diadakannya Seminar Nasional ini kami harapkan akan dapat dijadikan sebagai wahana bagi para apoteker dalam bertukar pikiran dan berdiskusi dengan para pemateri yang mumpuni dibidangnya tentang bagaimana meningkatkan profesionalisme Apoteker dalam Menjalankan Praktek Kefarmasian di Era 4.0.

Tujuan kedua dari kegiatan ini adalah menjalin silaturahmi sejawat apoteker. Pada kegiatan seminar dan rakerda IAI seperti ini umumnya menjadi ajang temu kangen/reuni teman ataupun sahabat lama. Semoga kegiatan ini dapat meningkatkan silaturahmi sejawat apoteker yang dapat memepererat kebersamaan para apoteker.

Terima kasih kami sampaikan kepada para pemateri yang sudah berkenan berbagi wawasan dan pengalaman di seminar ini.

Terima kasih kasih juga kami sampaikan kepada Bupati Jember Ibu Faida yang sudah memfasilitasi kami untuk dapat menggunakan aula pemda Jember untuk kegiatan ini. Fakultas Farmasi Universitas Jember juga banyak disuport oleh pemda khususnya oleh RSUD DR Subandi dan Puskesmas di Jember serta Intalasi Farmasi Kabupaten dalam pembelajaran di profesi apoteker. Terima kasih dukungan dan bantuannya, Kalau boleh usul kalau bisa apoteker di puskesmasnya di tambah karena kita kesulitan mencari puskesmas di Jember yang ada apotekernya untuk dijadikan tempat magang. Kami berharap di Jember bisa seperti di Surabaya atau di Sidoarjo yang hampir semua puskesmasnya ada apoteker nya. Semoga kedepan apoteker di puskesmas di Jember bisa bertambah.

Terima kasih juga kami sampaikan kepada panitia rakerda dan seminar yang telah bekerja keras menyiapkan kegiatan ini

Terima kasih juga kami sampaikan pada para sponsor yang mendukung kegiatan ini

Sebelum menutup sambutan ini, kami menyampaikan permohonan maaf apabila dalam penyelenggaraan rakerda dan seminar nasional ini ada kekurangan ataupun ada hal-hal yang kurang menyenangkan.

Akhir kata, selamat mengikuti seminar nasional dan rangkaian kegiatan rakerda PD IAI

Semoga apa yang kita lakukan dalam kegiatan ini bermanfaat bagi kemajuan profesi apoteker di masa mendatang. Amin ya rabbal 'alamin

Terima kasih atas perhatiannya, wabillahitaufik walhidayah.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas terselenggaranya RAKERDA, SEMINAR, PRESENTASI ILMIAH/POSTER DAN PELATIHAN 2019 pada hari Sabtu, 27 Juli 2019 di Aula PB. Sudirman Pemkab Jember. Seminar ini diselenggarakan atas kerja sama antara Fakultas Farmasi Universitas Jember dan Ikatan Apoteker Indonesia Cabang Jember.

Seminar ini mengusung tema “Peningkatan Profesionalisme dalam Menjalankan Praktik Kefarmasian di Era 4.0” dengan tujuan untuk meningkatkan kualitas praktek kefarmasian di tengah perubahan jaman yang semakin pesat.

Semoga acara yang Kami adakan dapat bermanfaat bagi semua pihak dan kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berperan dalam suksesnya acara seminar ini.

Jember, Agustus 2019

Panitia

DAFTAR ISI

Halaman Depan	i
Panitia Penyelenggara	iii
Susunan Acara	iv
Sambutan Dekan	v
Kata Pengantar	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Poster	ix



DAFTAR NAMA POSTER

Kode Poster	Judul	Halaman
SN-IAIUJ-01	Identifikasi <i>Medication Error</i> Obat Hipertensi Saat Masuk Rumah Sakit dengan Rekonsiliasi pada Pasien Hipertensi. Shinta Mayasari, Suharjono, Sugeng Budi Rahardjo, Prihwanto Budi	1-16
SN-IAIUJ-02	Pengaruh Pemberian Perasan Buah Strawberry (<i>Fragaria virginiana Duchesne</i>) Terhadap Perubahan Kadar Asam Urat Penderita Hiperurisemia. Zora Olivia, Oktalina Dwiki Aryanti	17-23
SN-IAIUJ-03	Pengembangan Obat Antihiperurisemia dari Ekstrak Daun Jamblang (<i>Syzygium cumini L.</i>) yang Tumbuh di Taman Nasional Meru Betiri Jember. Dewi Dianasari, Siti Muslichah	24-33
SN-IAIUJ-04	Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Ranitidin Hidroklorida Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, Eka Deddy Irawan, Riska Fauriyah	34-48
SN-IAIUJ-05	Optimasi Jumlah Etil Selulosa dan Kecepatan Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Kaptopril Eka Deddy Irawan, Taffana Windy Hananta, Dwi Nurahmanto	49-65
SN-IAIUJ-06	Pengaruh Propilen Glikol dan Menthol sebagai Enhancer Terhadap Sifat Fisik Serta Indeks Iritasi Kulit dalam Sediaan Emulgel Meloksikam Asa Falahi, Dewi Riskha N	66-70
SN-IAIUJ-09	Evaluasi Piktogram Kefarmasian Pada Pasien TBC Di Rumah Sakit Paru : Tinjauan Terhadap Aturan Minum Obat Diyan A.R, Nur H.F	71-77
SN-IAIUJ-10	Formulasi Nutraseutikal Sediaan Gummy Candies Ekstrak Buah Naga (<i>Hylocereus polyrhizus</i>) dengan Variasi Konsentrasi Gelatin sebagai Gelling Agent Dewi Rashati, Mikhania C.E	78-84
SN-IAIUJ-12	Desain Gen Penyandi Secretory Leukocyte Protease Inhibitor untuk Ekspresi Tinggi pada <i>E. coli</i> Secara <i>in Silico</i> Evi Umayah Ulfa, Elly Munadziroh, Ni Nyoman Tri	85-93

	Puspaningsih	
SN-IAIUJ-13	Aktivitas Antioksidan dan Kadar Fenol Total Daun Benalu (<i>Scurrula ferruginea</i> (Jack.) Dans.) pada Inang Apel Manalagi (<i>Malus sylvestris</i> (L.) Mill.) Nia Kristiningrum, Nur Laily Khomsiah, Endah Puspitasari	94-102
SN-IAIUJ-15	Pengaruh Vitamin C Dan Paparan Sinar UV Terhadap Efektivitas In Vitro Lotion Tabir Surya <i>Benzophenone-3</i> Dan <i>Octyl Methoxycinnamate</i> Dengan Kombinasi Vitamin E Sebagai Fotoprotektor Lidya Ameliana, Novia Kristanti, Lusia Oktora Ruma Kumala Sari	103-113
SN-IAIUJ-16	Penentuan Aktivitas Antioksidan dan Antidiabetes Ekstrak Daun Trenggulun (<i>Protium javanicum</i> Burm.F) Secara In Vitro Lestyo Wulandari, Ainun Nihayah, Ari Satia Nugraha	114-121
SN-IAIUJ-17	Penentuan Kandungan Kafein dalam Teh Komersial Menggunakan KLT-Densitometri dan Validasi Metode Lestyo Wulandari, Yuni Retnaningtyas, Galuh Okta Trianto, Yoshinta Debby	122-131
SN-IAIUJ-18	Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Kayu Secang (<i>Caesalpinia sappan</i> L.) pada Tikus yang Diinduksi Aloksan Diana Holiday, Ika Puspita Dewi, Nur Huda, Noer Sidqi Muhammadiy	132-140
SN-IAIUJ-19	Uji Aktivitas Ekstrak Daun Maja (<i>Aegle Marmelos</i> L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Profil Lipid Tikus Diabetes Akibat Induksi Aloksan Diana Holiday, Fifteen Aprila Fajrin, Siti Muslichah	141-148
SN-IAIUJ-21	Eksplorasi Pengetahuan Suku Tengger Kecamatan Tosari, Kabupaten Pasuruan tentang Tumbuhan Obat untuk Pengobatan Demam Balita Indah Yulia Ningsih, Putri Sakinah, Antonius N. W. Pratama	149-161
SN-IAIUJ-22	Penambangan Molekul Antihiperlipidemia dari Tumbuhan di Indonesia Indah Purnama Sary, Lilla Nur Firli, Muhammad Habiburrohan, Bawon Triatmoko, Antonius Nugraha Widhi Pratama, Dwi Koko Pratoko, Ari Satia Nugraha	162-166
SN-IAIUJ-23	Optimasi Kecepatan Dan Lama Pengadukan Dalam Preparasi Mucoadhesive Microspheres Amoksisilin Trihidrat	167-179

	Lina Winarti, Nurul Aini Damayanti, Lusya Oktora Ruma Kumala Sari	
SN-IAIUJ-24	Perbandingan Biaya Riil Terhadap Tarif INA-CBG's Tindakan Hemodialisis Pasien Gagal Ginjal Kronis Rawat Jalan di RSUD Dr. Abdoer Rahem Situbondo Emas Rachmawati, Rosyida Fatimatuz Zahra, Ika Norcahyanti	180-190
SN-IAIUJ-25	Toksitas Akut Kombinasi Ekstrak Daun Jati Belanda Dan Kelopak Bunga Rosella Nuri, Putu Argianti Meyta Sari, Endah Puspitasari, Indah Yulia Ningsih	191-197
SN-IAIUJ-26	Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak Rawat Inap di RSUD Ngudi Waluyo Wlingi Blitar dengan Metode ATC/DDD Ika Norcahyanti, Sinta Rachmawati, Hilma Imaniar	198-211
SN-IAIUJ-28	Identifikasi Kandungan Metabolit Sekunder Pada Herba Apu-Apu (<i>Pistia Stratiotes</i>) Yang Tumbuh Di Kabupaten Jember Dewi Dianasari, Maulidya Barikatul Iftitah	212-219
SN-IAIUJ-30	Optimasi Kombinasi Surfaktan Tween 80 Dan Span 80 Pada Sediaan Transdermal Nanoemulsi Ibuprofen Dengan <i>Design Factorial</i> Dwi Nurahmanto, Ni Made Ayu Kartini Dewi, Lina Winarti	220-231
SN-IAIUJ-32	Kepuasan Pasien Terhadap Pelayanan Resep di Instalasi Farmasi Rawat Jalan RSUD dr. R. Koesma Tuban Sinta Rachmawati, Cathleya Restu Pramesti Prasadriani, Emas Rachmawati	232-243
SN-IAIUJ-35	Formulasi Dan Uji Aktivitas Tabir Surya Sediaan <i>Cream</i> Ekstrak Batang Pohon Pisang Kepok (<i>Mussa paradisiaca L.</i>) Desy Dwi Jayanti, Iswandi, Andri Priyoherianto, Cikra Ikhda N.H.S.	244-250

Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Ranitidin Hidroklorida

Lusia Oktora Ruma Kumala Sari^{1*}, Eka Deddy Irawan¹, Riska Fauriyah¹
¹Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jawa Timur, Indonesia
Email : oktora@unej.ac.id

ABSTRAK

Ranitidin hidroklorida adalah obat golongan antagonis reseptor H-2 yang memiliki mekanisme kerja menurunkan sekresi asam lambung sehingga dapat digunakan untuk mengobati penyakit ulkus lambung. *Hollow microspheres* ranitidin hidroklorida dipreparasi untuk mengendalikan pelepasan obat dalam GIT, mempertahankan konsentrasi obat yang efektif dalam darah dan memberikan bioavailabilitas lebih baik. Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimasi kecepatan dan lama pengadukan dalam preparasi *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida menggunakan metode *emulsion solvent evaporation*. Rata-rata nilai *entrapment efficiency* yang didapat dari keempat formula yaitu $64,934\% \pm 1,96$ hingga $90,645\% \pm 1,41$, rata-rata nilai *buoyancy* yang didapat yaitu $51,354\% \pm 1,223$ hingga $79,009\% \pm 0,863$ dan rata-rata ukuran partikel yang didapat yaitu $658,794 \mu\text{m} \pm 32,385$ hingga $1126,667 \mu\text{m} \pm 25,856$. Optimasi dengan desain faktorial didapatkan bahwa kecepatan pengadukan 800 rpm dan lama pengadukan 2 jam. Formula optimum terpilih yang didapatkan dilakukan verifikasi. Hasil prediksi respon formula optimum dari desain faktorial tidak berbeda bermakna dengan hasil percobaan (observatif) kemudian dilakukan karakterisasi. Hasil karakterisasi formula optimum yang diperoleh menghasilkan nilai *yield* sebesar $92,335\% \pm 1.464$, analisis SEM menunjukkan *hollow microspheres* berbentuk sferis dengan rongga didalamnya dan memiliki permukaan yang tidak rata, analisis FTIR yang dihasilkan menunjukkan tidak adanya interaksi yang terjadi antara bahan obat dan polimer yang digunakan dalam formulasi.

Kata Kunci : *Ranitidin Hidroklorida; hollow microspheres; Kecepatan pengadukan; Lama pengadukan*

ABSTRACT

Ranitidine hydrochloride is an H-2 receptor antagonist drug that has a working mechanism to reduce gastric acid secretion so that it can be used to treat gastric ulcer disease. *Hollow microspheres* ranitidine hydrochloride was prepared to control drug release in GIT, maintain effective drug concentration in the blood and provide better bioavailability. *Hollow microspheres* ranitidine hydrochloride was prepared using the emulsion solvent evaporation method. This study aimed to optimize the speed and duration of stirring in *hollow microspheres* ranitidine hydrochloride preparation. The chosen responses were entrapment efficiency, buoyancy and particle size. The average entrapment efficiency value obtained from the four formulas was $64.934\% \pm 1.96$ to $90.645\% \pm 1.41$, the average buoyancy value obtained was $51.354\% \pm 1.223$ to $79.009\% \pm 0.863$ and the average particle size obtained was $658,794 \mu\text{m} \pm 32,385$ to $1126,667 \mu\text{m} \pm 25,856$. The selected optimum formula obtained was verified. The results of the prediction of the optimum formula response from the factorial design were not

significantly different from the results of the experiment (observative) then characterization was carried out. The results of optimum formula characterization obtained yield values of $92.335\% \pm 1.464$, SEM analysis showed that hollow microspheres were spherical in shape with cavities within and had uneven surfaces, FTIR analysis showed no interaction between the drug ingredients and the polymer used in the formulation .

Keywords : *Ranitidine Hydrochloride; hollow microspheres; Stirring speed; Stirring duration*

PENDAHULUAN

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). Pengobatan yang dapat digunakan salah satunya yaitu ranitidin hidroklorida. Ranitidin hidroklorida merupakan antagonis reseptor H-2 dengan mekanisme kerja menurunkan sekresi asam lambung. Ranitidin hidroklorida dalam bentuk konvensional memiliki waktu paruh yang singkat sekitar 2-3 jam dan memiliki bioavailabilitas 50% karena akan terdegradasi serta penyerapan berkurang di bagian bawah gastrointestinal tract (GIT). Dosis ranitidin hidroklorida yang direkomendasikan adalah 150 mg dua kali sehari. Dosis konvensional 150 mg dapat menghambat sekresi asam lambung 5 jam 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 (Khemariya et al., 2010).

Hollow microspheres merupakan salah satu bentuk sediaan multiple unit, berbentuk sferis berupa partikel berongga berbentuk bola kosong tanpa inti (Gholap et al., 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 meningkatkan retensi lambung dengan menurunkan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Kumar et al., 2016).

Metode preparasi yang digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* adalah metode emulsion solvent evaporation karena metode ini mudah dilakukan dan menggunakan alat-alat laboratorium yang umum seperti beaker glass dan bantuan pengadukan serta lebih ekonomis (Naik et al., 2012). Teknik yang digunakan dalam metode ini yaitu *single emulsion solvent evaporation O/O* karena cocok digunakan untuk mengenkapsulasi bahan obat yang larut air

kemudian diemulsifikasikan ke dalam fase lipofilik dengan menggunakan light mineral oil pada umumnya (Wise, 2000).

Teknik *single emulsion oil in oil* sering disebut sebagai *non-aqueous solvent evaporation* karena tidak menggunakan air sebagai pelarutnya (Herrmann dan Bodmeier, 1998). 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).

Pada penelitian ini digunakan dua faktor yaitu kecepatan dan lama pengadukan dalam pembentukan *hollow microspheres*. Kedua faktor tersebut dapat mempengaruhi karakterisasi *hollow microspheres* yang dihasilkan, diantaranya yaitu bentuk, ukuran, *yield*, *entrapment efficiency*, dan *buoyancy* (jumlah obat yang mengapung) (Varshosaz *et al.*, 2007; Gandhi *et al.*, 2012; Jain *et al.*, 2015).

Kecepatan pengadukan yang tinggi membuat ukuran partikel akan berkurang dan cenderung mempertahankan karakteristik morfologinya, sedangkan dengan kecepatan pengadukan yang lambat akan menyebabkan droplet *hollow microspheres* yang terbentuk berukuran relatif besar sehingga proses pembentukan emulsi menjadi kurang optimal (Rathod *et al.*, 2012).

Tujuan dari penelitian ini untuk mengoptimasi kecepatan dan lama pengadukan dalam preparasi *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida.

BAHAN DAN METODE

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, *Software design expert* versi 11.

Bahan

Ranitidin Hidroklorida (Madhapur, Telangana State, India), HPMC (PT. *Pharos, 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, kertas saring *Whatmann* no.41.

Prosedur kerja

Hollow microspheres ranitidin hidroklorida dipreparasi dengan menggunakan metode *non-aqueous solvent evaporation*. Polimer HPMC ditimbang sebanyak 336 mg dan dicampur dengan polimer etil selulosa sebanyak 800 mg, lalu keduanya dilarutkan dengan campuran pelarut berisi diklorometana 5 ml dan etanol 10 ml hingga homogen dan membentuk suatu larutan polimer. Bahan aktif ranitidin hidroklorida ditimbang sebanyak 336 mg kemudian dimasukkan ke dalam larutan polimer. Selanjutnya larutan campuran obat dan polimer diteteskan secara perlahan-lahan ke dalam fase eksternal yang berisi 100 ml parafin cair dan 2% Span 80 sebagai surfaktan, maka akan terbentuk droplet (tetesan) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *four-blades propeller*. Pengadukan dilakukan dengan kecepatan 400 rpm dan 800 rpm, lama pengadukan yang digunakan yaitu 2 jam dan 4 jam pada suhu 25°C dengan menggunakan bantuan *hot plate*. Selanjutnya *hollow microspheres* yang terbentuk disaring menggunakan corong *buchner* yang di atasnya diberi 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 1.

Tabel 1. Preparasi *hollow micropsheres* ranitidin hidroklorida

Komposisi	F1	F2	F3	F4
Ranitidin Hidroklorida	336 mg	336 mg	336 mg	336 mg
HPMC	336 mg	336 mg	336 mg	336 mg
Etil Selulosa	800 mg	800 mg	800 mg	800 mg
Diklorometana	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Etanol	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Span 80	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml
Parafin cair	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Petroleum ether	50 ml	50 ml	50 ml	50 ml
Kecepatan pengadukan	400 rpm	800 rpm	400 rpm	800 rpm
Lama pengadukan	2 jam	2 jam	4 jam	4 jam

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 *et al.*, 2010).

Persamaan 1 :

$$EE = \frac{\text{Konsentrasi obat hasil analisis (ppm)}}{\text{konsentrasi obat teoritis (ppm)}} \times 100 \%$$

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.

Persamaan 2 :

$$\text{Buoyancy} = \frac{\text{Berat hollow microspheres mengapung (mg)}}{\text{Total berat hollow microspheres (mg)}} \times 100 \%$$

Ukuran partikel

Ukuran partikel di evaluasi menggunakan mikroskop optik. Pada evaluasi ukuran partikel, sampel disebarkan 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.

Penentuan formula optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data yang diperoleh menggunakan metode desain faktorial. Nilai *entrapment efficiency*,

buoyancy dan ukuran partikel *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida yang diperoleh dilakukan analisis menggunakan *Software Design Expert* versi 11.

Verifikasi formula optimum

Formula optimum yang didapatkan selanjutnya dilakukan verifikasi dengan memformulasikan kembali formula optimum yang dihasilkan dari desain faktorial dengan 3 kali replikasi, kemudian ditentukan kembali nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel yang disebut sebagai respon hasil percobaan. Prediksi respon yang dihasilkan dari desain faktorial kemudian dibandingkan secara statistik dengan respon hasil percobaan menggunakan uji-t (*One Sample T-test*) dengan taraf kepercayaan 95%.

Formula optimum yang didapatkan dilakukan karakterisasi diantaranya *yield*, SEM, dan analisis FTIR.

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.

Persamaan 3 :

$$Yield = \frac{\text{Berat hollow microspheres sebenarnya (mg)}}{\text{Total berat obat dan polimer teoritis (mg)}} \times 100 \%$$

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.

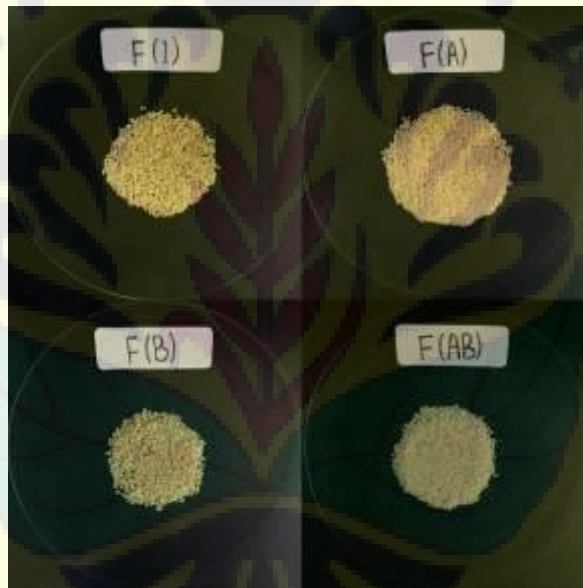
Analisis *Fourier Transform Infrared*(FTIR)

Analisis FTIR digunakan 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.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pembuatan *hollow microspheres* menunjukkan bentuk yang hampir sama yaitu berupa serbuk kasar berwarna kuning pucat. Sediaan yang dihasilkan tidak berbau. Hasil organoleptis masing-masing formula dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Morfologi dan bentuk *hollow microspheres*

Pada penelitian ini ada tiga respon yang dievaluasi untuk mendapatkan formula optimum respon tersebut meliputi nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel. Hasil dari ke tiga respon tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida

Formula	<i>Entrapment efficiency</i> (%)	<i>Buoyancy</i> (%)	Ukuran Partikel
F 1	$78,888 \pm 1,935$	$70,208 \pm 0,142$	$1126,667 \pm 25,856$
F 2	$90,645 \pm 1,410$	$79,009 \pm 0,863$	$752,039 \pm 26,645$
F 3	$64,934 \pm 1,960$	$59,433 \pm 1,080$	$938,712 \pm$

			30,035
F 4	70,759 ± 1,896	51,354 ± 1,223	658,794 ± 32,385

Dari tabel 2 dapat dilihat bahwa kecepatan pengadukan dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan memperkecil ukuran partikel, sedangkan lama pengadukan memiliki pengaruh menurunkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan memperkecil ukuran partikel. Hal ini disebabkan karena pengadukan yang terlalu lambat akan menyebabkan *droplet hollow microspheres* yang terbentuk berukuran relatif besar sehingga proses pembentukan emulsi menjadi kurang optimal karena pembentukan emulsi sendiri membutuhkan energi dan dalam hal ini berupa pengadukan, sehingga kemampuan *hollow microspheres* untuk menjerap bahan aktif obat akan semakin menurun atau nilai *entrapment efficiency* yang dihasilkan rendah dan kemampuan mengapungnya juga rendah. Pengadukan yang terlalu cepat akan menghasilkan *droplet hollow microspheres* memiliki ukuran yang relatif kecil dengan peningkatan luas permukaan, sehingga obat akan berdifusi lebih cepat dari sistem *hollow microspheres* dan mengakibatkan nilai *entrapment efficiency* menurun (Rathod *et al.*, 2012).

Pengadukan yang terlalu singkat menyebabkan reaksi belum terjadi secara sempurna sehingga *hollow microspheres* yang dihasilkan belum sepenuhnya terbentuk dan bahan aktif belum terjerap sempurna dalam *hollow microspheres* sehingga menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*. Pengadukan yang terlalu lama dapat menyebabkan penurunan terhadap persen *entrapment efficiency* dan *buoyancy* yang kemungkinan karena adanya penurunan ukuran partikel (Bandana *et al.*, 2010). Ukuran partikel yang terlalu kecil dapat menurunkan kemampuan penjerapan bahan aktif suatu *hollow microspheres* sehingga dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan rongga yang terbentuk dalam *hollow microspheres* akan lebih kecil yang mengakibatkan kemampuan mengapungnya mengecil (Ganesan dan Kanth. 2013).

Hasil analisis *software design expert* versi 11 dari data respon nilai *entrapment efficiency* menghasilkan hubungan antara (kecepatan dan lama pengadukan) dan respon (*entrapment efficiency*) dalam persamaan umum desain faktorial dalam bentuk *coded* (yang digunakan dalam bentuk notasi *level*) dan *actual* (yang digunakan dalam bentuk jumlah yang sebenarnya) sebagai berikut :

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\text{Entrapment Efficiency} = +76,31 + 4,40*A - 8,46*B - 1,48*AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factors

$$\text{Entrapment Efficiency} = +75.15400 + 0.044221*\text{Kecepatan pengadukan} - 4.01117 * \text{Lama pengadukan} - 0,007415*\text{Kecepatan pengadukan}*\text{Lama pengadukan}$$

Persamaan tersebut menunjukkan bahwa faktor kecepatan pengadukan dapat meningkatkan *entrapment efficiency* yang ditunjukkan nilai positif. Faktor lama pengadukan mempunyai efek menurunkan *entrapment efficiency* yang ditunjukkan dengan nilai negatif. Interaksi keduanya dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency* yang ditunjukkan dengan nilai negatif.

Hasil analisis *software design expert* versi 11 dari data respon nilai *buoyancy* menghasilkan hubungan antara (kecepatan dan lama pengadukan) dan respon (*buoyancy*) dalam persamaan umum desain faktorial dalam bentuk coded (yang digunakan dalam bentuk notasi level) dan actual (yang digunakan dalam bentuk jumlah yang sebenarnya) sebagai berikut :

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\text{Buoyancy} = +65,00 + 0,1085*A - 9,61*B - 4,22*AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factors

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

Persamaan tersebut menunjukkan bahwa faktor kecepatan pengadukan dapat meningkatkan *buoyancy* yang ditunjukkan nilai positif. Faktor lama pengadukan mempunyai efek menurunkan *buoyancy* yang ditunjukkan dengan nilai negatif. Interaksi keduanya dapat menurunkan nilai *bouyancy* yang ditunjukkan dengan nilai negatif.

Hasil analisis *software design expert* versi 11 dari data respon nilai ukuran partikel menghasilkan hubungan antara (kecepatan dan lama pengadukan) dan respon (ukuran partikel) dalam persamaan umum desain faktorial dalam bentuk coded (yang digunakan dalam bentuk notasi level) dan actual (yang digunakan dalam bentuk jumlah yang sebenarnya) sebagai berikut :

Final Equation in Terms of Coded Factors

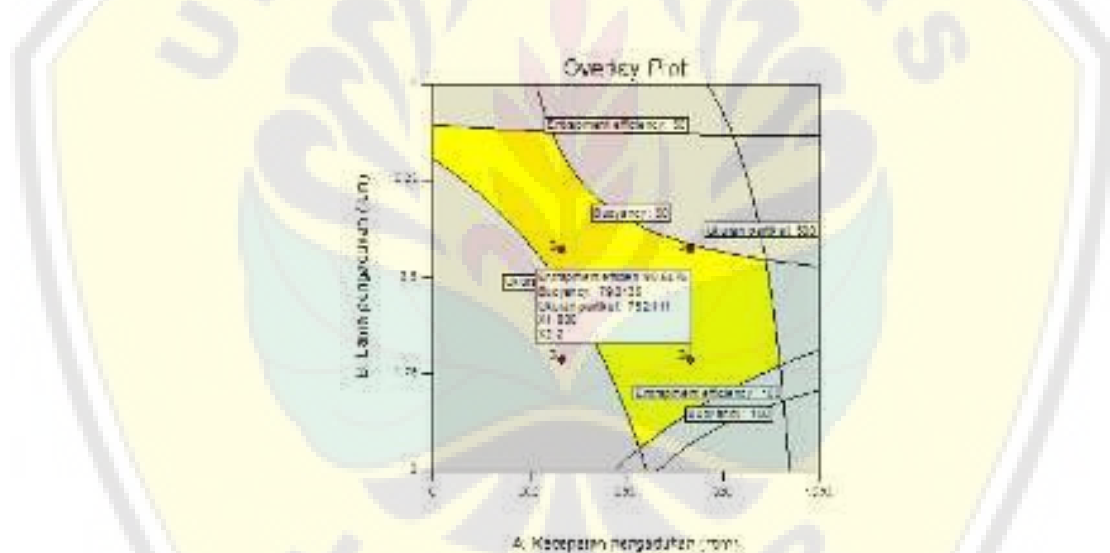
$$\text{Ukuran partikel} = +866,89 - 161,47*A - 68,13*B + 21,51*AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factors

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

Persamaan tersebut menunjukkan bahwa faktor kecepatan pengadukan dapat menurunkan ukuran partikel yang ditunjukkan nilai negatif. Faktor lama pengadukan mempunyai efek menurunkan ukuran partikel yang ditunjukkan dengan nilai negatif. Interaksi keduanya dapat meningkatkan nilai ukuran partikel yang ditunjukkan dengan nilai negatif.

Overlay plot yang dihasilkan software design expert versi 11 merupakan suatu grafik yang digunakan untuk menentukan daerah optimum yang dihasilkan. Daerah optimum ditunjukkan dengan warna kuning yang merupakan daerah yang memenuhi kriteria dari respon yang diinginkan. Daerah tersebut menunjukkan kecepatan dan lama pengadukan yang dapat memenuhi kriteria respon ukuran *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel. Grafik *overlay plot* dari *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Overlay plot hollow microspheres ranitidin hidroklorida.

Formula optimum yang dipilih berdasarkan solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial adalah yang memiliki *desirability* paling tinggi yaitu 0,716 dan memiliki nilai *entrapment efficiency* = 90,645, *buoyancy* = 79,009 dan ukuran partikel 752,039. Solusi untuk formula optimum tersebut pada komposisi kecepatan pengadukan 800 rpm selama 2 jam yaitu pada formula 2.

Hasil percobaan (observatif) dari ketiga respon diverifikasi dengan membandingkan secara statistik dengan prediksi respon yang dihasilkan dari desain faktorial menggunakan uji-t (*One Sample T-test*). Hasil verifikasi formula optimum dapat dilihat pada Tabel 3.

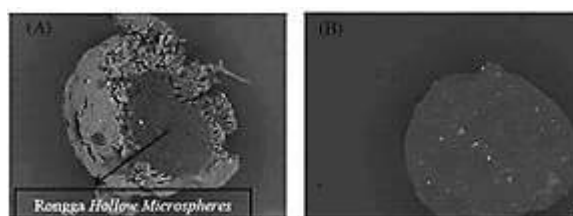
Tabel 3. Hasil verifikasi formula optimum

Respon	Hasil Prediktif	Hasil Observatif	Nilai Signifikansi
<i>Entrapment efficiency (%)</i>	90,645	90,927 ± 0,216	0,153
<i>Buoyancy (%)</i>	79,009	79,528 ± 0,906	0,426
Ukuran Partikel (nm)	752,039	752,540 ± 1,232	0,554

Hasil prediksi respon formula optimum dari desain faktorial tidak berbeda bermakna dengan hasil percobaan (observatif) karena ketiga respon menghasilkan nilai signifikansi $>0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa desain yang digunakan dalam optimasi kecepatan dan lama pengadukan dalam preparasi *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida tepat dan menghasilkan hasil yang sama antara prediksi dan percobaan.

Formula optimum terpilih yang didapatkan dari *software design expert* selanjutnya dilakukan karakterisasi yang meliputi *yield*, analisis *scanning electron microscope* (SEM) dan analisis *fourier transform infrared* (FTIR). Dari formula optimum yang dipilih, didapatkan nilai *yield* rata-rata sebesar $92,335 \pm 1,464$. Nilai *yield* yang dihasilkan dapat mendekati 100%, hal ini menunjukkan bahwa metode *emulsion solvent evaporation* yang digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida menghasilkan jumlah *hollow microspheres* yang maksimal dan efisien.

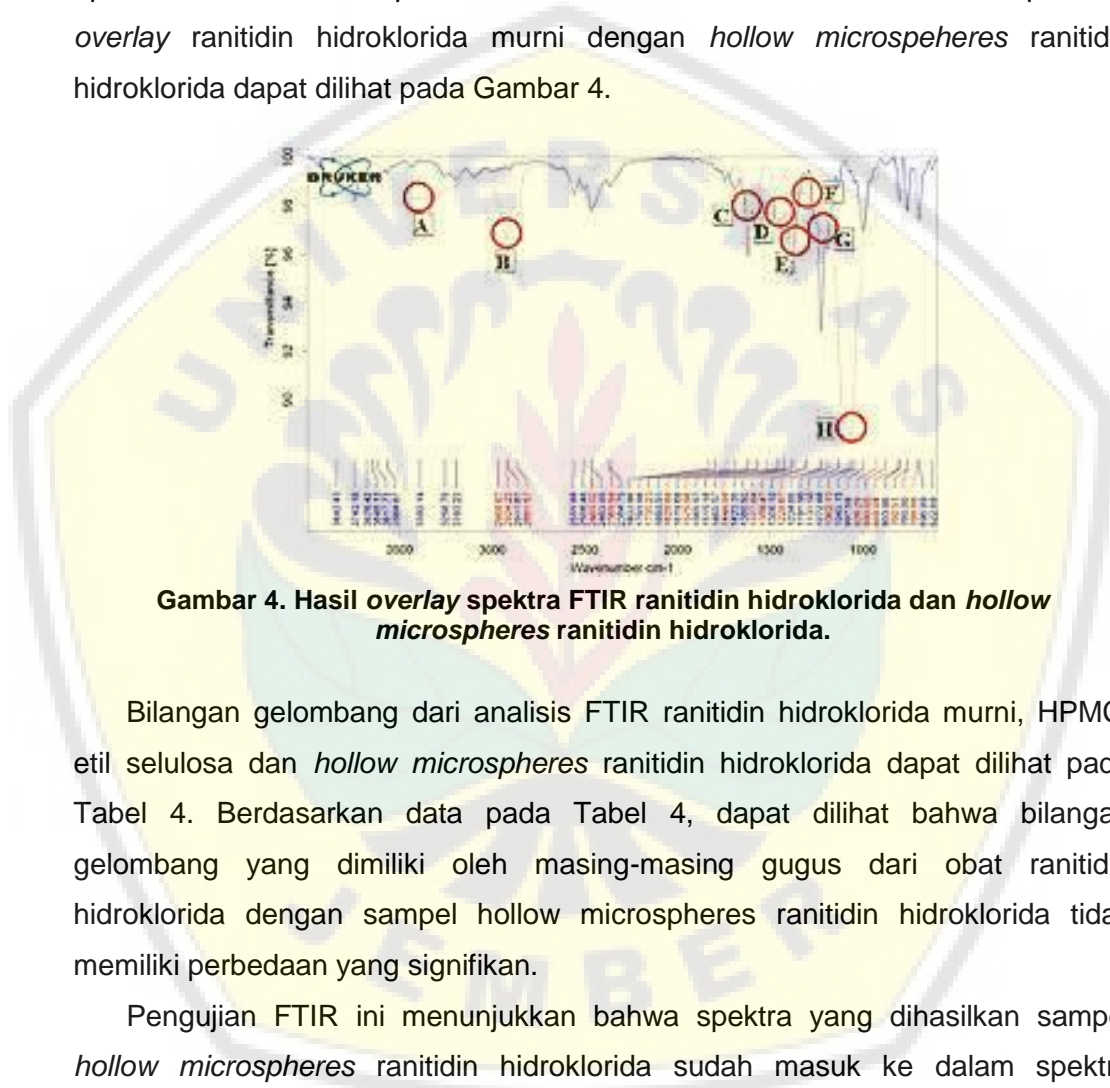
Bentuk dan morfologi permukaan *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida dilihat dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dengan perbesaran 100x dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Hasil SEM *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida (A) *hollow microspheres* berongga; (B) *hollow microspheres* utuh

Gambar 3 menunjukkan bahwa *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida memiliki morfologi permukaan yang tidak rata, bentuk yang mendekati sferis (bulat) dengan rongga di dalamnya.

Analisis *fourier transform infrared* (FTIR) digunakan untuk menunjukkan apakah ada interaksi yang terjadi antara polimer dan bahan aktif dalam formula optimum *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida. Hasil analisis spektrum *overlay* ranitidin hidroklorida murni dengan *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Hasil *overlay* spektra FTIR ranitidin hidroklorida dan *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida.

Bilangan gelombang dari analisis FTIR ranitidin hidroklorida murni, HPMC, etil selulosa dan *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida dapat dilihat pada Tabel 4. Berdasarkan data pada Tabel 4, dapat dilihat bahwa bilangan gelombang yang dimiliki oleh masing-masing gugus dari obat ranitidin hidroklorida dengan sampel *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

Pengujian FTIR ini menunjukkan bahwa spektra yang dihasilkan sampel *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida sudah masuk ke dalam spektra karakteristik ranitidin hidroklorida dan tidak adanya pergeseran bilangan gelombang yang signifikan pada panjang gelombang yang dihasilkan. Jadi dapat disimpulkan bahwa tidak ada interaksi yang terjadi antara bahan aktif ranitidin hidroklorida dengan polimer HPMC dan etil selulosa yang digunakan.

Tabel 4. Hasil pengujian FTIR

Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)				
Ket	Gugus fungsi	Rentang	RHCI Murni	HM RHCI
A	N-H amina	3500-3100	3392,14	3397,89
B	C-H alifatik	3000-2850	2911,57	2924,57
C	C=C alkena	1680-1600	1619,68	1620,84
D	C=C aromatik	1600-1475	1566,02	1576,09
E	N=O nitro	1550-1350	1464,86	1445,38
F	-CH ₃	1450-1375	1380,65	1377,81
G	C-N amina	1350-1000	1225,48	1288,20
H	C-O eter	1300-1000	1131,07	1060,85

KESIMPULAN

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.

Formula optimum yang didapat yaitu kecepatan pengadukan 800 rpm dan lama pengadukan 2 jam. Formula optimum *hollow microspheres* ranitidin hidroklorida menghasilkan nilai *entrapment efficiency* sebesar 90,927 % ± 0,216, nilai *buoyancy* sebesar 79,528% ± 0,906 dan memiliki ukuran partikel sebesar 752,039 μm ± 26,645 , serta nilai yield sebesar 92,335 % ± 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.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mendanai publikasi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Khemariya, P., S. Mishra, A. Shukla, M. Bhargava, K. Singhai, dan S. Goswami. 2010. An emerging trend in tablet technology - floating tablets of ranitidine hcl. *International Journal of Drug Delivery*. 2:154–158.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

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

