

Optimasi Jumlah Etil Selulosa dan Kecepatan Pengadukan dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Kaptopril

(*Optimization of Ethyl Cellulose and Stirring Rate In Captopril Hollow Microspheres Preparation*)

Eka Deddy Irawan, Taffana Windy Hananta, Dwi Nurahmanto
Fakultas Farmasi, Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, jember 68121
e-mail korespondensi: eka.deddyi@unej.ac.id

Abstract

Captopril is an Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor (ACE Inhibitor) used for the treatment of hypertension. It has been reported that the duration of antihypertensive action after a single oral dose of captopril is only 6–8 h, specific absorption in the stomach, stable at acidic pH and degraded at high pH. These indicate a promising potential of the captopril hollow microspheres system as an alternative to the conventional dosage form. The preparation method used in this study is non-aqueous solvent evaporation. This study aims to determine the amount of ethyl cellulose (EC) and stirring speed to produce hollow microspheres having entrapment efficiency (EE), buoyancy and particle size maximum. Determination of the optimum hollow microspheres captopril uses a design factorial of two factors two levels. The factors used in this study were the amount of EC and stirring speed, while the observed response were EE, buoyancy and particle size. The chosen optimum formula will be verified and characterized (yield, SEM, FT-IR). Formula AB was the optimum formula with EE 90.68%, buoyancy 81.52% and particle size 267.10 μ m. The verification obtained results in accordance with the prediction of the Design Expert software. The characterization results obtained yield value of 98.33%, with a spherical shape, uneven surface morphology, and hollow core. The results of FT-IR analysis showed that there was no interaction between the drug and polymer used in the formulation.

Keywords: *Hollow microspheres captopril, ethyl cellulose, stirring speed, non-aqueous solvent evaporation, factorial design.*

Abstrak

Kaptopril merupakan *inhibitor Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE Inhibitor) yang digunakan dalam pengobatan hipertensi. Durasi aksi dosis tunggal kaptopril oral hanya 6-8jam, penyerapan spesifik di lambung, stabil pada pH asam dan terdegradasi pada pH tinggi. Dengan demikian tepat untuk dihantarkan dalam sistem *gastroretentive* yaitu *hollow microspheres*. Metode preparasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah *non-aqueous solvent evaporation*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah etil selulosa (EC) dan kecepatan pengadukan yang dapat menghasilkan nilai *entrapment efficiency* (EE), *buoyancy* dan ukuran partikel maksimum. Penentuan formula optimum *hollow microspheres* kaptopril menggunakan desain faktorial dua faktor dua *level*. Faktor yang digunakan dalam penelitian ini adalah jumlah EC dan kecepatan pengadukan, sedangkan respon yang diamati adalah EE, *buoyancy* dan ukuran partikel. Formula optimum yang terpilih dilakukan verifikasi dan karakterisasi (*yield*, SEM, FT-IR). Formula optimum dihasilkan pada formula AB dengan rata-rata nilai EE 90,68%, *buoyancy* 81,52% dan ukuran partikel 267,10 μ m. Pada verifikasi didapatkan hasil yang sesuai dengan prediksi hasil *software design expert*. Hasil karakterisasi didapatkan nilai *yield* 98,33%, memiliki bentuk sferis dengan permukaan yang tidak rata dan terbentuk rongga didalamnya. Hasil analisis FT-IR menunjukkan bahwa tidak terjadi interaksi antara bahan aktif dengan polimer.

Kata kunci: *Hollow microspheres kaptopril, etil selulosa, kecepatan pengadukan, non-aqueous solvent evaporation, desain faktorial.*

Pendahuluan

Sediaan *controlled release sistem gastroretentive* merupakan sistem pelepasan obat yang didesain dapat mempertahankan sediaan obat dalam jangka waktu yang lama di lambung, sehingga secara signifikan dapat memperpanjang waktu retensi obat di lambung

[1]. Salah satu bentuk pengembangan ini adalah *hollow microspheres* [16]. *Hollow microspheres* merupakan partikel bentuk sferis, berongga tanpa inti dan memiliki berat jenis yang lebih rendah dibandingkan cairan lambung sehingga dapat mengapung tanpa dipengaruhi laju pengosongan lambung [8]. Kaptopril merupakan *first-line* terapi dalam pengobatan hipertensi, yang bekerja dengan menghambat konversi angiotensi I menjadi angiotensi II sehingga terjadi vasodilatasi pembuluh darah perifer. Kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat yaitu 2-3 jam dan hanya 40% obat yang dapat mencapai saluran sistemik karena mengalami *first pass-metabolism* di hati [15]. Kaptopril spesifik di absorpsi di lambung, stabil pada pH asam dan terdegradasi pada pH tinggi sehingga tepat untuk dihantarkan dalam sistem *gastroretentive* yaitu *hollow microspheres* [13].

Non-aqueouse solvent evaporation merupakan metode yang digunakan dalam penelitian ini. Metode ini tanpa menggunakan air sebagai pelarut sehingga cocok digunakan sebagai metode pembuatan *hollow microspheres* dengan bahan aktif yang memiliki kelarutan baik dalam air. Kelebihan metode ini adalah dapat meningkatkan *entrapment efficiency* dengan mencegah terjadinya hidrolisis pada obat atau polimer yang larut dalam air [9].

EC merupakan polimer derivat selulosa yang tidak larut dalam air (hidrofobik), *inert, non-biodegradable, biocompatible* dan tidak toksis. EC banyak digunakan sebagai *barrier* pada sediaan *controlled release* [10] dan mampu menghasilkan nilai *entrapment efficiency* yang paling tinggi jika di bandingkan dengan HPMC dan kitosan [7]. Peningkatan kecepatan pengadukan dapat menurunkan ukuran partikel. Kecepatan pengadukan yang tinggi dapat memberi gaya geser tinggi yang diperlukan untuk memecah tetesan polimer-obat menjadi partikel yang lebih kecil, sedangkan kecepatan pengadukan yang rendah tidak cukup untuk membentuk tetesan emulsi yang stabil. Jumlah polimer dan kecepatan pengadukan dapat mempengaruhi nilai *entrapment efficiency, buoyancy* dan ukuran partikel [14].

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida Farmasi Bagian Farmasetika, Laboratorium Farmasi Klinik dan Komunitas, Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jember. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Kaptopril (KPT) sebagai bahan aktif (*Phapros Tbk*), Etil Selulosa (EC) sebagai polimer (*Phapros Tbk*), Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) sebagai polimer (*Phapros Tbk*), Diklorometana (D) sebagai pelarut (*Bratachem*), Etanol (E) 96% sebagai pelarut (*Bratachem*), *Paraffin Liquid* (PL) sebagai fase eksternal (*Bratachem*), Span (S) 80 sebagai surfaktan (*Bratachem*), Petroleum Eter (PE) sebagai agen pencuci (*Bratachem*).

Desain faktorial dua faktor dua *level* digunakan untuk menentukan jumlah formula yang akan dipreparasi dalam penelitian ini, yang membedakan dari masing-masing formula adalah jumlah polimer EC dan kecepatan pengadukan (KP). Pemilihan *level* tinggi *level* rendah mengacu pada jurnal sebelumnya. Preparasi *hollow microspheres* (HM) kaptopril masing-masing formula seperti terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Preparasi (HM) Kaptopril

F	Kpt (mg)	HC (mg)	EC (mg)	S (ml)	D:E (ml)	KP
1	50	50	200	2	5 : 10	400 rpm
A	50	50	400	2	5 : 10	400 rpm
B	50	50	200	2	5 : 10	800 rpm
AB	50	50	400	2	5 : 10	800 rpm

Hollow microspheres kaptopril dibuat dengan melarutkan kaptopril kedalam campuran polimer EC dan HPMC yang telah dilarutkan kedalam pelarut diklorometana dan etanol, larutan obat dan polimer yang terbentuk disebut sebagai fase internal. Fase internal ditetaskan secara perlahan pada fase eksternal yang berisi paraffin cair dan span 80 hingga terbentuk *droplet*, dengan dilakukan pengadukan menggunakan *four blades propeller* pada suhu 30°C selama 2jam. Disaring dan dicuci dengan petroleum eter, kemudian dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C selama 24jam dan disimpan dalam desikator.

Penentuan nilai *entrapment efficiency* dilakukan dengan mendispersikan *hollow microspheres* kaptopril yang setara dengan kaptopril 10 mg dalam larutan dapar asam

asetat 0,1N pH 1,2 dilabu ukur 100ml. Diultrasonik selama 15 menit, disaring dan diencerkan sebanyak dua kali menggunakan larutan dapar asam asetat 0,1N pH 1,2. Hasil pengenceran dianalisis menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 221nm untuk menentukan konsentrasi obat yang selanjutnya dimasukkan kedalam persamaan 1.

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

Penentuan nilai *buoyancy* dilakukan dengan menimbang *hollow microspheres* kaptopril sebanyak 50mg, kemudian serbuk dimasukkan kedalam *beaker glass* berisi 100ml HCl 0,1N pH 1,2 yang mengandung tween pada suhu 37°C. Campuran kemudian diaduk dengan kecepatan pengadukan 100 rpm selama 4 jam. *Hollow microspheres* kaptopril yang mengapung dan tenggelam dipisahkan dan disaring, kemudian dikeringkan selama 24 jam dengan oven pada suhu 40°C. Timbang dan tentukan nilai *buoyancy*, dengan menggunakan persamaan:

$$\% \text{ Buoyancy} = \frac{\text{Berat yang mengapung}}{\text{Berat mengapung} + \text{tenggelam}} \times 100\%$$

Penentuan ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan mikroskop digital yang dilakukan dengan meletakkan 50 partikel *hollow microspheres* secara acak dikaca preparat kemudian diamati pada perbesaran 400x, ditentukan rata-ratanya.

Hasil penentuan respon EE, *buoyancy* dan ukuran partikel dimasukkan kedalam *software design expert versi 11.0*, sehingga akan didapatkan formula optimum melalui *contour plot* dan *overlay plot* yang dihasilkan. Formula optimum yang dipilih adalah formula yang menghasilkan nilai EE, *buoyancy* tertinggi dan ukuran partikel yang masuk dalam rentang. Formula optimum yang didapatkan selanjutnya dilakukan verifikasi dan karakterisasi meliputi nilai *yield*, analisis SEM yang digunakan untuk melihat morfologi *hollow microspheres* dan analisis FT-IR untuk melihat ada tidaknya interaksi antara kaptopril dengan polimer HPMC dan EC. Verifikasi dilakukan untuk membandingkan prediksi respon dari desain faktorial dan respon hasil percobaan.

Hasil

Hasil pembuatan empat formula *hollow microspheres* kaptopril hampir memiliki bentuk yang sama yaitu berupa serbuk kasar

berwarna putih, seperti terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Serbuk HM kaptopril F1(EC 200mg, kecepatan pengadukan 400rpm, serbuk HM kaptopril FA(400mg, kecepatan pengadukan 400rpm), serbuk HM kaptopril FB(EC 200mg, kecepatan pengadukan 800rpm), serbuk HM kaptopril FAB(EC 400mg, kecepatan pengadukan 800rpm).

Berdasarkan hasil uji EE masing-masing formula menunjukkan bahwa formula AB menghasilkan nilai EE yang paling tinggi. Data hasil penentuan nilai EE seperti terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Pengujian Nilai EE

F	EC (mg)	Kecepatan pengadukan (rpm)	%EE±SD
1	200	400	57,420±1,779
A	400	400	77,219±1,505
B	200	800	65,029±0,745
AB	400	800	90,689±1,437

*data disajikan dalam rerata±SD (n=3)

Berdasarkan hasil uji *buoyancy* masing-masing formula menunjukkan bahwa formula AB menghasilkan nilai *buoyancy* yang paling tinggi. Data hasil penentuan nilai *buoyancy* seperti terlihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Pengujian *Buoyancy*

F	EC (mg)	Kecepatan pengadukan (rpm)	% <i>Buoyancy</i> ±SD
1	200	400	58,698±1,420
A	400	400	45,026±0,930
B	200	800	72,458±1,520
AB	400	800	81,521±1,109

*data disajikan dalam rerata±SD (n=3)

Data hasil penentuan ukuran partikel seperti terlihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Penentuan Ukuran Partikel

F	EC (mg)	Kecepatan pengadukan (rpm)	Ukuran partikel±SD
1	200	400	581,464±99,852
A	400	400	636,074±129,786
B	200	800	219,587±66,050
AB	400	800	267,109±108,784

*data diajikan dalam rerata±SD (n=150)

Hasil pengujian nilai EE, *buoyancy* dan ukuran partikel dimasukkan kedalam *software design expert* versi 11.0, sehingga didapatkan persamaan dari masing-masing respon sebagai berikut:

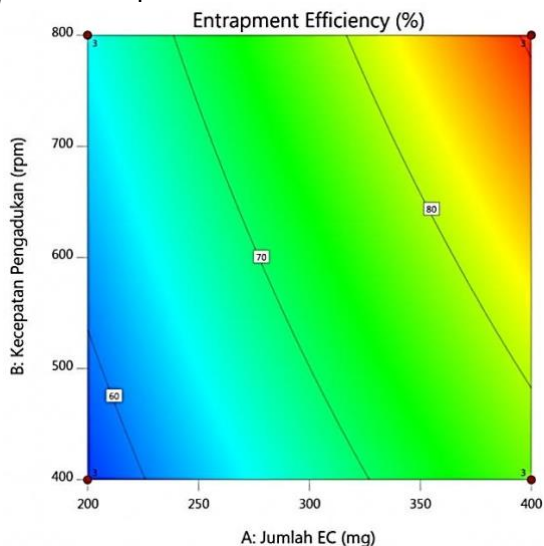
$$EE = +72,59 + 11,36 * A + 5,27 * B + 1,47 * AB \dots\dots (1)$$

$$Buoyancy = +64,39 - 1,19 * A + 12,60 * B + 5,72 * AB \dots (2)$$

$$Ukuran Partikel = +426,08 + 25,55 * A - 182,73 * B - 1,79 * AB \dots\dots\dots (3)$$

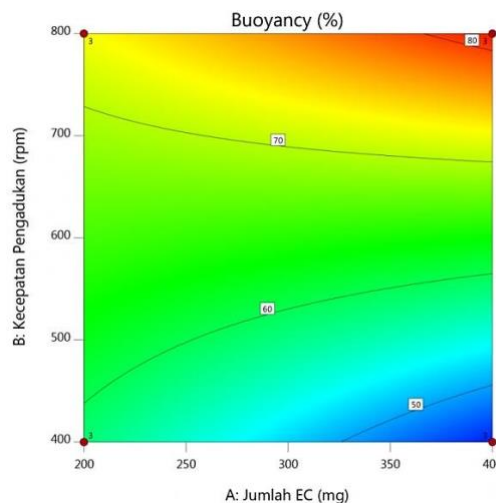
Pada *software design expert* versi 11.0 juga didapatkan *contour plot* dari persamaan diatas. *Contour plot* menunjukkan komposisi optimum serta efek jumlah EC dan kecepatan pengadukan terhadap nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel. Grafik *contour plot* dilihat dari lengkungan garis pada grafik, yang dapat memberikan prediksi terhadap respon. Sumbu x mewakili jumlah EC, sedangkan sumbu y mewakili kecepatan pengadukan.

Gambar 2. Menunjukkan hasil *contour plot* dari respon EE.



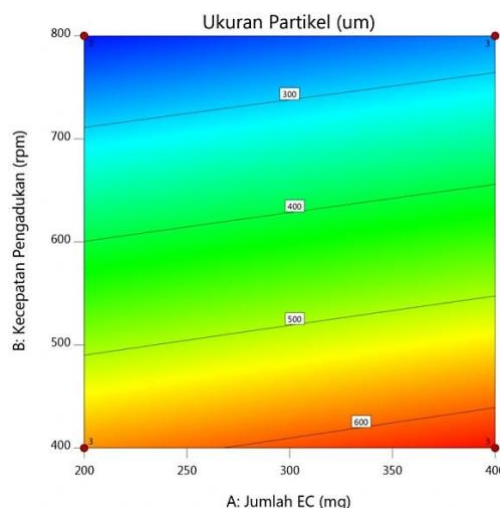
Gambar 2. Hasil *Contour plot* EE

Gambar 3. Menunjukkan hasil *contour plot* dari respon *buoyancy*.



Gambar 3. Hasil *Contour plot* *buoyancy*

Gambar 4. Menunjukkan hasil *contour plot* dari respon ukuran partikel.



Gambar 4. *Contour Plot* ukuran partikel

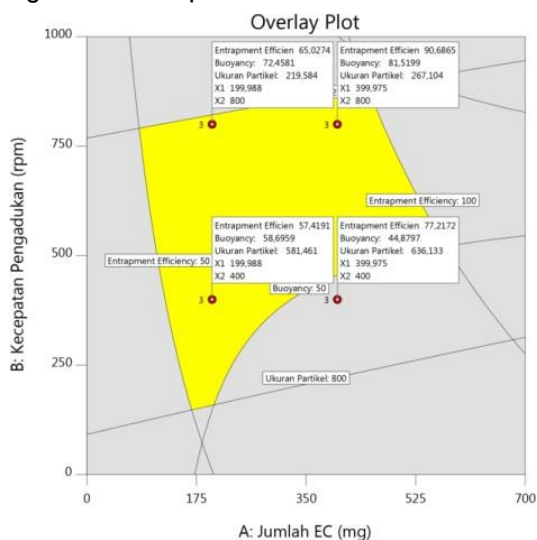
Formula yang ditawarkan oleh *software design expert* versi 11.0 ditampilkan dalam bentuk *overlay plot* (Gambar 5). *Overlay plot* menunjukkan daerah optimum yang dihasilkan. Daerah optimum merupakan daerah yang memiliki kriteria respon yang diinginkan, biasanya ditunjukkan dengan warna kuning. Daerah tersebut menunjukkan jumlah EC dan kecepatan pengadukan yang dapat memenuhi kriteria dari respon *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel. Kriteria ketiga respon dalam penentuan formula optimum seperti terlihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Kriteria respon dalam penentuan formula optimum

Respon	Goal	Limit	Maximize
EE	Maximize	50	100
<i>Buoyancy</i>	Maximize	50	100
Ukuran partikel	In Range	150	800

Formula dapat di katakan baik dan optimum apabila, nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* melebihi 50% dan ukuran partikel dalam rentang 150-800µm. Semakin tinggi nilai *entrapment efficiency* maka semakin banyak obat yang terperap dalam polimer, sehingga jumlah obat yang dilepaskan dalam tubuh semakin besar. Semakin tinggi nilai *buoyancy* yang dihasilkan maka semakin banyak obat yang mengapung dalam lambung, sehingga akan meningkatkan *gastric retention time* (GRT) dan waktu tinggal obat dalam lambung. Ukuran partikel pada rentang 150-800 µm menunjukkan sifat alir yang baik, mikropartikel berpori dan memiliki berat jenis yang lebih rendah dibandingkan cairan lambung, sehingga obat dapat mengapung dalam lambung [12,17].

Pada daerah optimum tersebut dapat ditetapkan satu formula optimum berdasarkan pendekatan nilai *desirability*. *Desirability* merupakan nilai yang besarnya nol sampai satu, dimana apabila nilainya semakin mendekati satu maka memberikan makna semakin tinggi kemungkinan mendapatkan respon yang diinginkan [11]. Formula optimum yang dipilih berdasarkan solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial adalah formula yang memiliki nilai *desirability* paling mendekati 1 yaitu 0,716, pada formula AB dengan jumlah EC 400mg dan kecepatan pengadukan 800rpm.



Gambar 5. Overlay plot

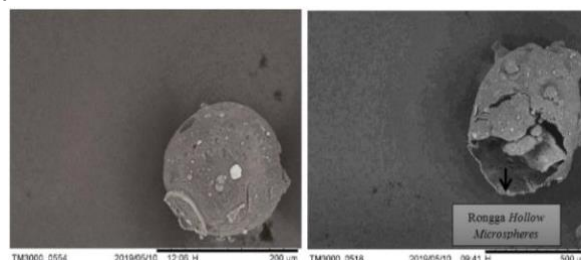
Hasil verifikasi formula optimum *hollow microspheres* kaptopril yang tertera pada Tabel 6. menunjukkan bahwa hasil prediksi respon dari desain faktorial dibandingkan hasil percobaan, secara statistik menghasilkan nilai signifikansi untuk ketiga respon yang meliputi *entrapment efficiency*, *buoyancy*, dan ukuran partikel yaitu nilai $p > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa hasil prediksi respon

formula optimum dari desain faktorial tidak berbeda bermakna dengan hasil percobaan.

Tabel 6. Hasil verifikasi

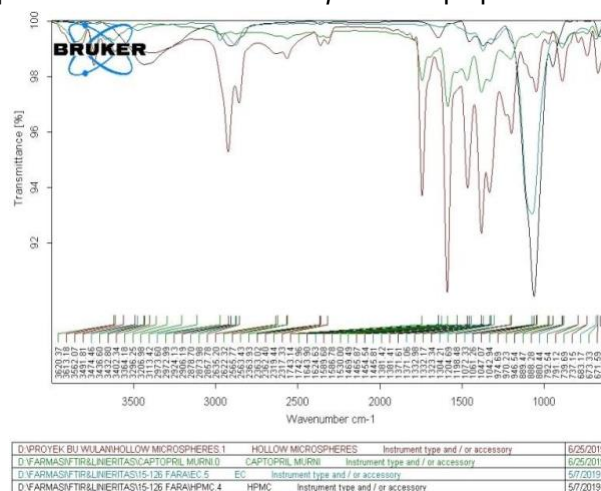
Respon	Hasil Prediktif	Hasil Observatif	Signifikasi
EE(%)	90,689	91,699	0,356
Buoyancy(%)	81,521	83,485	0,079
Ukuran Partikel(µm)	267,109	269,437	0,406

Hasil karakterisasi formula optimum menghasilkan rata-rata nilai *yield* sebesar 98,33%. Morfologi *hollow microspheres* kaptopril (Gambar 6.) yang diamati menggunakan SEM pada perbesaran 500x, menghasilkan morfologi permukaan yang kasar, tidak rata, berbentuk bulat sferis dan memiliki rongga di dalam partikel.



Gambar 6. Hasil analisis SEM

Hasil analisis FT-IR (Gambar 7.) menunjukkan bahwa spektra yang dihasilkan oleh sampel *hollow microspheres* kaptopril masuk kedalam spektra kaptopril murni, EC dan HPMC ketika dihipitkan. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terjadi pergeseran spektra yang tajam antara spektra *hollow microspheres* kaptopril dengan kaptopril murni, EC dan HPMC, sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada interaksi yang terjadi antara bahan aktif dengan polimer dalam pembentukan *hollow microspheres* kaptopril.



Gambar 7. Hasil analisis FT-IR

Gambar 8. Menunjukkan bilangan gelombang pada analisis spektra FT-IR

kaptopril murni, EC, HPMC dan *hollow microspheres* kaptopril.

Gugus Fungsi	Bilangan gelombang cm^{-1}			
	Kaptopril	EC	HPMC	HM kaptopril
O-H	-	3474,60	3432,73	3491,81
C-H	2971,95 dan 2875,55	2973,10 dan 2879,69	2906,58	2924,13 dan 2857,78
S-H	2566,19	-	-	2565,77
C=O	-	-	2363,17	2362,40 dan 2317,33
C=O (COOH) dan	1829,09 dan 1743,54	-	-	1743,14
C=O (amida)	1467,88	-	-	1589,68
-CH ₃	-	1446,68	1454,07	1465,07
O-H bend	1376,95	-	1323,54	1332,98
C-N	1042,6	1074,83	1061,18	1074,07
C-C	-	882,64	946,42	974,69

Gambar 8. Bilangan gelombang kaptopril murni, EC, HPMC dan *hollow microspheres* kaptopril.

Pembahasan

Hasil analisis dengan *software design expert versi 11.0* menunjukkan bahwa Jumlah EC memiliki pengaruh meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel, sedangkan kecepatan pengadukan meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan menurunkan ukuran partikel. Interaksi antar kedua faktor tersebut dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan menurunkan ukuran partikel. Hal ini ditunjukkan dalam persamaan yang dihasilkan dan tampilan *contour plot* (Gambar 2.)

Peningkatan jumlah EC dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency*. Hal ini, disebabkan karena semakin tinggi jumlah polimer EC yang digunakan maka kemampuan polimer EC untuk melingkupi bahan aktif semakin tinggi. Polimer EC bertindak sebagai lapisan yang mencegah difusi bahan aktif ke fase eksternal, sehingga peningkatan EC akan meningkatkan nilai EE [5]. EC juga dapat bertindak sebagai *floating enhancer*, sehingga peningkatan jumlah EC dapat meningkatkan nilai *buoyancy* [4]. Ukuran partikel *hollow microspheres* yang terbentuk dipengaruhi oleh jumlah polimer, semakin tinggi jumlah polimer yang digunakan maka ukuran partikel yang dihasilkan semakin besar. Peningkatan jumlah polimer akan meningkatkan viskositas dari medium, gaya geser dari pengadukan akan menurun pada viskositas yang tinggi, sehingga partikel yang dihasilkan berukuran besar [1].

Kecepatan pengadukan yang rendah tidak cukup untuk menghasilkan emulsi yang stabil

dan ukuran partikel yang dihasilkan relatif besar, sehingga obat yang terjerap kedalam sistem sedikit. Kecepatan pengadukan yang rendah menyebabkan *droplet* berukuran relatif lebih besar dan pembentukan *hollow microspheres* menjadi kurang optimal. Pembentukan *hollow microspheres* yang kurang optimal menyebabkan bentuk partikel tidak beraturan dan rongga yang terbentuk tebal sehingga menurunkan kemampuan sediaan untuk mengapung [6]. Peningkatan kecepatan pengadukan dapat meningkatkan nilai *buoyancy*, karena peningkatan kecepatan pengadukan mampu mencegah pembentukan busa, yang dapat mempengaruhi laju penguapan pelarut. Penguapan pelarut berperan penting dalam pembentukan rongga [5]. Semakin tinggi kecepatan pengadukan yang digunakan maka ukuran partikel yang dihasilkan semakin kecil, karena pada kecepatan pengadukan yang tinggi partikel mengalami segregasi. Semakin rendah kecepatan pengadukan yang digunakan maka ukuran partikel semakin besar, karena pada kecepatan pengadukan yang rendah partikel mengalami agregasi [3]. Kecepatan pengadukan yang tinggi akan memberi gaya geser tinggi yang diperlukan untuk memecah tetesan polimer-obat menjadi partikel yang lebih kecil, sedangkan kecepatan pengadukan yang rendah tidak cukup untuk membentuk tetesan emulsi yang stabil sehingga ukuran partikel yang dihasilkan besar [13].

Formula optimum yang dipilih berdasarkan solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial adalah formula yang memiliki nilai *desirability* paling mendekati 1 yaitu 0,716. Formula optimum dihasilkan pada jumlah etil selulosa 400mg dan kecepatan pengadukan 800rpm yaitu pada formula AB. Hasil verifikasi berdasarkan percobaan menunjukkan kemiripan dengan nilai prediksi (Tabel 6.).

Nilai *yield* yang dihasilkan mendekati 100%, hal ini menunjukkan bahwa metode *non-aqueous solvent evaporation* tipe O/O menghasilkan jumlah *hollow microspheres* yang maksimal. Kecepatan pengadukan yang tinggi dapat meningkatkan nilai *yield*, karena pada kecepatan pengadukan yang rendah menyebabkan *hollow microspheres* menempel pada baling-baling pengaduk sehingga dihasilkan nilai *yield* yang rendah.

Hollow microspheres yang dihasilkan menunjukkan permukaan yang kasar, tidak rata, berbentuk bulat sferis, terbentuk rongga di dalam partikel dan memiliki rata-rata ukuran partikel 267,109 μm . Struktur yang tidak rata

pada permukaan *hollow microspheres* dapat disebabkan oleh adanya pelarut yang terjebak pada saat mengalami evaporasi [19]. Adanya proses penguapan pelarut mengakibatkan terbentuknya rongga pada *hollow microspheres* [9].

Analisis FT-IR *hollow microspheres* kaptopril menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi yang terjadi antara kaptopril dengan EC dan HPMC dalam *hollow microspheres* kaptopril yang terbentuk. Hal ini ditunjukkan dengan tidak terjadinya pergeseran bilangan gelombang pada *hollow microspheres* kaptopril yang terbentuk (Gambar 7.).

Berdasarkan hasil karakterisasi dapat dikatakan bahwa proses pembuatan atau preparasi *hollow microspheres* kaptopril ini berhasil. Keberhasilan preparasi *hollow microspheres* kaptopril perlu diikuti dengan keberhasilan *hollow microspheres* itu pada uji disolusi karena pada uji ini *hollow microspheres* diuji kemampuannya sebagai sistem penghantaran obat terkontrol, selain itu keberhasilan tersebut juga harus diikuti dengan keberhasilan pada uji stabilitas karena pada uji ini *hollow microspheres* diuji ketahanan atau stabilitasnya baik pada penyimpanan maupun saat pengiriman sediaan.

Simpulan dan Saran

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah EC dan kecepatan pengadukan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap nilai EE, *buoyancy* dan ukuran partikel. Kombinasi optimum antara jumlah EC dan kecepatan pengadukan yang menghasilkan nilai EE, *buoyancy* yang maksimum dan ukuran partikel yang masuk dalam rentang adalah 400mg dan 800rpm.

Penelitian yang perlu dikembangkan selanjutnya adalah uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan *hollow microspheres* kaptopril sebagai penghantaran obat terkontrol dan uji stabilitas untuk menjamin mutu sediaan *hollow microspheres* kaptopril

Ucapan Terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada PT. Phapros Tbk, Jawa Tengah, Indonesia yang telah memberikan bantuan berupa kaptopril yang digunakan dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Bandana, S., K. Jovita, P. Manisha, dan S.

- S. A. 2010. Formulation and evaluation of floating microspheres of famotidine. *International Journal of PharmaTech Research*. 2(2):1415-1420.
- [2] Brahmareddy, D. R., P. R. Kumar, dan G. V. Kumar. 2016. Formulation and evaluation of microspheres of glibenclamide in pharmaceutical dosage forms. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 6(2):27-31.
- [3] Dash, S., S.Khan, S. . Das, A. Padhan, D. Rout, dan B. . Behera. 2012. Formulation and in-vitro evaluation of sustained released glibenclamide microspheres. *International Journal Pharmaceutical Sciences And Research*. 3(05):1433-1443.
- [4] Devi, C. G. dan K. P. R. Chowdary. 2012. Reclinical pharmacokinetic evaluation of pioglitazone floating tablets formulated employing cross-linked starch-urea. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(SUPPL.1) :104-106.
- [5] Ekta, G., J. Rahu, dan J. Aviral. 2015. Preparation and characterization of gastro-retentive floating microballoons of acrycoat s-100 bearing carvedilol. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 9(2):120-125.
- [6] Gandhi, S., A. Bhandari, G. K. Jani, N. Upadhyay, dan R. Pathak. 2012. Optimization of floating microspheres of captopril using full factorial design. *Asian Journal Of Biomedical & Pharmaceutical Sciences*. 2(15):69-94.
- [7] Garud dan Garud. 2012. Preparation and in-vitro evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent evaporation technique. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11(4):577-583.
- [8] 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.
- [9] Koteswararao, K. R. dan L. Srinivas. 2018. A review on multi-particulate floating microspheres drug delivery system with solvent evaporation approach. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*. 6(2):2419-2426.
- [10] Maji, R., S. Ray, B. Das, dan A. K. Nayak. 2012. Ethyl cellulose microparticles containing metformin hcl by emulsification-solvent evaporation technique: effect of formulation variables. *International Scholarly Research Network*. 2012:1-7.

- [11] Nurniswati. 2012. Optimasi tablet hisap ekstrak kulit buah manggis (*garcinia mangostana* L .) dengan metode rancangan faktorial. *Politeknik Harapan Bersama*. 40-44.
- [12] Pande, A. V, P. D. Vaidya, A. Arora, dan M. V Dhoka. 2010. In vitro and in vivo evaluation of ethyl cellulose based floating microspheres of cefpodoxime proxetil. *International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Esearch*. 1(4):122-128.
- [13] Prasanth, V. V, S. Rawat, S. Tribedi, M. Rinku, dan S. Mathew. 2013. Formulation and evaluation of floating microspheres of captopril. *International Journal of Research In Pharmacy And Chemistry*. 3(4):834-841.
- [14] 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.
- [15] Sweetman, S. C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference, Thirty-Sixth Edition*. Chicago: Pharmaceutical Press.
- [16] Taneja, R., M. Kataria, dan A. Bilandi. 2014. Formulation and evaluation of floating microspheres of glibenclamide. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS)*. 3(1-2):48-57.
- [17] Tripathi, M., P. R. Radhika, dan T. Sivakumar. 2011. Formulation and evaluation of glipizide hollow microballoons for floating delivery. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. 1(1):67-74.
- [18] Varde, N. K. dan D. W. Pack. 2004. Microspheres for controlled release drug delivery. *Ashley Publication*. 4(1):35-51.
- [19] Verma, N., A. G, J. Mishra, dan D. Vishwakarma. 2015. Formulation and characterization of floating microspheres of ibuprofen. *International Journal of Research in Pharmacy and Science*. 5(1):18-22.