

Optimasi Jumlah Hidroksipropil Metilselulosa dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Captopril (*Optimization of Hydroxypropyl Methylcellulose and Stirring Time in Captopril Hollow Microspheres Preparation*)

Eka Deddy Irawan, Firdatus Sholehah, Lidya Ameliana
Fakultas Farmasi, Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail korespondensi: eka.deddyi@unej.ac.id

Abstract

Captopril is an antihypertensive class of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) used as one of the treatment of hypertension. Low bioavailability and short half-life of captopril caused side effects on gastrointestinal tract, thus it can be prepared into hollow microspheres. Hollow microspheres is spherical microparticles with 1-1000 μm hollow nucleus. Many factors influence the preparation of hollow microspheres including the amount of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) polymer and stirring time. In this study we investigated the best composition of the number of HPMC and stirring times which can produce captopril hollow microspheres with entrapment efficiency (EE), buoyancy, and optimum particle size. Hollow microspheres captopril was prepared using a non-aqueous solvent evaporation method. The result was captopril hollow microspheres with 25 mg HPMC and 2 hours of stirring can produce an entrapment efficiency (EE) 97,796%, buoyancy 86,747% and particle size 205,655 μm . The yield hollow microspheres captopril 91.903% \pm 2.547 with spherical shape, uneven surface morphology and hollow core. The results of FT-IR analysis showed that there was no interaction between the drug and the polymer used in the formulation.

Keywords: *hollow microspheres, HPMC, stirring time, non-aqueous solvent evaporation.*

Abstrak

Captopril merupakan antihipertensi golongan *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI) yang digunakan sebagai terapi pilihan pada pengobatan hipertensi. Bioavailabilitas yang rendah dan waktu paruh yang singkat captopril menyebabkan efek samping pada saluran cerna sehingga dapat di preparasi menjadi sediaan *hollow microspheres*. *Hollow microspheres* merupakan mikropartikel berbentuk sferis dan inti berongga berukuran 1-1000 μm . Banyak faktor yang mempengaruhi preparasi *hollow microspheres* diantaranya adalah jumlah polimer hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan lama pengadukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui komposisi terbaik dari jumlah HPMC dan lama pengadukan yang dapat menghasilkan *hollow microspheres* captopril dengan *entrapment efficiency* (EE), *buoyancy*, dan ukuran partikel optimum. *Hollow microspheres* captopril di preparasi menggunakan metode *non-aqueous solvent evaporation*. Hasilnya adalah *hollow microspheres* captopril dengan jumlah HPMC 25 mg dan lama pengadukan 2 jam mampu menghasilkan nilai *entrapment efficiency* (EE) 97,796%, *buoyancy* 86,747%, dan ukuran partikel 205,655 μm . Nilai *yield hollow microspheres* captopril 91,903% \pm 2,547 dengan bentuk sferis, morfologi permukaan tidak rata dan inti berongga. Hasil analisis FT-IR menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara obat dengan polimer yang digunakan dalam formulasi.

Kata kunci: *hollow microspheres, HPMC, lama pengadukan, non-aqueous solvent evaporation.*

Pendahuluan

Captopril adalah antibiotik golongan *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI) yang digunakan sebagai terapi pilihan dalam pengobatan hipertensi [1]. Captopril memiliki waktu paruh yang singkat 2-3 jam menyebabkan peningkatan frekuensi dari pemberian obat untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma [2]. Peningkatan frekuensi pemberian dapat menyebabkan fluktuasi dari konsentrasi menghasilkan efek terapi yang lebih rendah dan efek samping yang lebih tinggi berupa toksisitas [3]. Sediaan *controlled release* sistem *gastroretentive* merupakan salah satu sistem yang dirancang untuk meningkatkan waktu tinggal obat didalam lambung sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dan waktu tinggal obat di dalam lambung, mengurangi dosis pemberian, dan meningkatkan efisiensi terapi [4]. Salah satu bentuk pengembangan ini adalah *hollow microspheres*. *Hollow microspheres* merupakan partikel kosong tanpa inti berbentuk sferis dengan ukuran 1-1000 µm [5]. Sistem ini akan mengapung diatas permukaan cairan lambung dan melepaskan obat secara perlahan sehingga mengurangi fluktuasi konsentrasi obat di dalam plasma [6].

HPMC merupakan polimer yang sering digunakan untuk menyiapkan sistem matriks hidrofilik. Kemampuan HPMC membentuk gel dengan air dapat mengontrol pelepasan obat. Penggunaan HPMC efektif dapat meningkatkan durasi pelepasan obat untuk memperpanjang efek terapeutik [7,8]. Penelitian yang dilakukan oleh Srivastava dkk., 2005, peningkatan jumlah HPMC yang digunakan dapat menurunkan % *entrapment efficiency* dan *buoyancy* dari *hollow microspheres*.

Preparasi *hollow microspheres* captopril menggunakan metode *non-aqueous solvent evaporation*. Faktor yang mempengaruhi preparasi *hollow microspheres* diantaranya komposisi polimer, rasio antara obat dan polimer, rasio pelarut, kecepatan dan lama pengadukan [10]. Peningkatan waktu pengadukan dapat menurunkan % *entrapment efficiency* dan ukuran partikel serta meningkatkan % *buoyancy* [11]. Berdasarkan uraian tersebut, maka perlu dilakukan optimasi jumlah HPMC dan lama pengadukan untuk memperoleh formula *hollow microspheres* yang optimum. *Factorial design* dipilih sebagai metode optimasi dalam penelitian untuk menentukan komposisi optimum jumlah HPMC dan lama pengadukan yang menghasilkan %

entrapment efficiency, *buoyancy*, dan ukuran partikel optimum.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*, *Thermo Scientific, USA*), *Four-blades Propeller* (*IKA Labortechnik, Germany*), *Scanning Electron Microscopy / SEM* (*TM 3000 Hitachi*), Spektrofotometer FT-IR (*Alpha Bruker*), Oven (*Memmert, Germany*), Corong *Buchner*, *Magnetic stirrer*, Desikator, *Hot Plate*, pH meter (*Elmetron*), *Stopwatch*, Mortir dan stemper, Alat-alat gelas, Kertas saring *Whatman*, Kertas saring biasa.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Captopril (*Phapros, Tbk Indonesia*), HPMC K4M (*Phapros, Tbk Indonesia*), Etil Selulosa N22 (*Phapros, Tbk Indonesia*), Diklorometana (*Bratachem Indonesia*), Etanol 96 % (*Bratachem Indonesia*), Paraffin Liquid (*Bratachem Indonesia*), Petroleum Eter (*Bratachem Indonesia*), Span 80 (*Bratachem Indonesia*), Tween 80 (*Bratachem Indonesia*), Aquadestilata (*Bratachem Indonesia*), HCl 0,1 N (*Bratachem Indonesia*), NaCl (*Bratachem Indonesia*), Asam asetat 1% (*Bratachem Indonesia*).

Pembuatan *hollow microspheres*

Ditimbang polimer HPMC 25 dan 75 mg sesuai dengan komposisi masing-masing formula dengan EC dicampur dan dilarutkan dalam pelarut diklorometana 5 ml dan etanol 10 ml hingga diperoleh larutan polimer. Captopril 50 mg dilarutkan dalam larutan polimer hingga diperoleh larutan obat-polimer. Larutan obat-polimer selanjutnya ditetaskan ke dalam fase eksternal mengandung paraffin 100 ml dan span 80 2 ml dengan pengadukan menggunakan *four-blades propeller* kecepatan 500 rpm dengan suhu 30 °C selama 2 dan 4 jam sesuai masing-masing formula hingga terbentuk droplet yang stabil. Serbuk *hollow microspheres* yang terbentuk disaring menggunakan corong *buchner* dan kertas saring *whatmann* kemudian dicuci menggunakan petroleum eter. *Hollow microspheres* yang didapat selanjutnya dikeringkan dengan oven suhu 40 °C selama 24 jam kemudian disimpan dalam desikator. Susunan formula dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Susunan Formula *Hollow Microspheres* Captopril

Formula	Captopril (mg)	HPMC (mg)	EC (mg)	Span 80 (ml)	Pelarat (DCM : EtOH) (ml)	Suhu: Kecepatan Pengadukan (°C : rpm)	Lama Pengadukan (jam)
(I)	50	25	300	1	5 : 10	30 : 500	2
A	50	75	300	1	5 : 10	30 : 500	2
B	50	25	300	1	5 : 10	30 : 500	4
AB	50	75	300	1	5 : 10	30 : 500	4

Penetapan *entrapment efficiency*

Ditimbang serbuk *hollow microspheres* yang mengandung captopril setara dengan 10 mg, dilarutkan ke dalam asam asetat pH 1,2 dengan bantuan ultrasonik selama 30 menit untuk melarutkan polimer dan mengekstraksi obatnya. Larutan kemudian disaring dan filtrat yang diperoleh dianalisis menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 221 nm [12]. Konsentrasi obat yang didapat dimasukkan dalam persamaan (1) untuk mengetahui nilai *entrapment efficiency* yang dihasilkan.

$$\%EE = \frac{\text{Konsentrasi obat hasil analisis}}{\text{Konsentrasi obat teoritis}} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

Penetapan *buoyancy*

Ditimbang serbuk *hollow microspheres* yang mengandung captopril setara 10 mg didispersikan ke dalam HCl 0,1 N mengandung 0,02% Tween 80 pada suhu 35 °C. Campuran diaduk dengan kecepatan 100 rpm selama ±4 jam kemudian dipisahkan *hollow microspheres* yang mengapung dan dikeringkan selama 24 jam pada suhu 40 °C [13]. *Hollow microspheres* yang telah kering ditimbang dan dihitung nilai *buoyancy* dengan persamaan (2).

$$\% \text{ Buoyancy} = \frac{\text{Berat HM yang mengapung}}{\text{Total berat HM}} \times 100\% \dots (2)$$

Penetapan ukuran partikel

Penetapan ukuran partikel *hollow microspheres* dengan menggunakan mikroskop optik. Ukuran partikel rata-rata dihitung dengan mengukur 50 partikel dengan bantuan mikrometer okuler yang dikalibrasi [13].

Analisis Data

Data nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy*, dan ukuran partikel yang diperoleh dianalisis menggunakan *software design expert* versi 11.0 untuk menghasilkan formula optimum yang selanjutnya di verifikasi menggunakan SPSS 16.0.

Penetapan nilai *yield*

Nilai *yield* formula optimum ditentukan dengan cara membandingkan berat *hollow microspheres* sebenarnya dengan berat *hollow microspheres* teoritis yang didapat dari penjumlahan berat bahan aktif dan polimer [13]. Nilai *yield* dapat ditentukan menggunakan persamaan (3).

$$\% \text{ Yield} = \frac{\text{Berat HM yang sebenarnya}}{\text{Berat HM teoritis}} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

Analisis *scanning electron microscopy* (SEM)

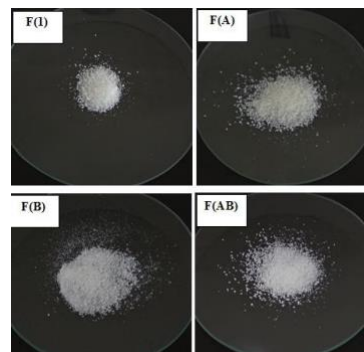
Ukuran partikel ditentukan dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dengan perbesaran 100-200 kali. Sejumlah *hollow microspheres* diletakkan pada *glass tube* untuk kemudian diletakkan di *Scanning Electron Microscope Chamber* diukur dengan tegangan 20KV [14].

Analisis *fourier transform infrared* (FT-IR)

Analisis FT-IR digunakan untuk melihat ada tidaknya interaksi antara captopril dengan polimer HPMC dan etil selulosa, *scanning* dilakukan dengan spektroskopi FT-IR menggunakan resolusi 2 cm⁻¹ dan dengan rentang *scanning* 600-4000 cm⁻¹. Sampel *hollow microspheres* yang mengandung bahan obat dan polimer di *scanning* untuk mendapatkan spektra. Kemudian masing-masing spektra dibandingkan untuk mengetahui interaksinya [10].

Hasil

Secara organoleptis keempat formula *hollow microspheres* captopril F(1), F(A), F(B), dan F(AB) yang dihasilkan berupa serbuk, berwarna putih dan berbau khas captopril. Hasil pembuatan *hollow microspheres* captopril dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Serbuk *hollow microspheres* captopril F(1), F(A), F(B), dan F(AB)

Hasil perhitungan *entrapment efficiency*, *buoyancy*, dan ukuran partikel dari masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel 2.

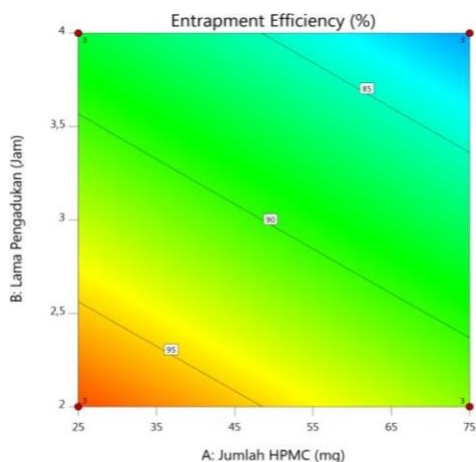
Tabel 2. Hasil perhitungan *entrapment efficiency*, *buoyancy*, dan ukuran partikel masing-masing formula

Formula	F(1)	F(A)	F(B)	F(AB)
<i>Entrapment efficiency (%)</i>	97,796	91,863	87,851	81,778
<i>Buoyancy (%)</i>	86,747	53,699	93,508	58,016
Ukuran partikel (µm)	205,655	229,655	164,435	190,723

Penentuan formula optimum diperoleh dengan memasukkan nilai respon *entrapment efficiency*, *buoyancy*, dan ukuran partikel ke dalam *software design expert* versi 11.0 menggunakan metode *factorial design*. Hasil yang didapat berupa *solution*, persamaan, *contour plot* dan *overlay plot entrapment efficiency*, *buoyancy*, dan ukuran partikel.

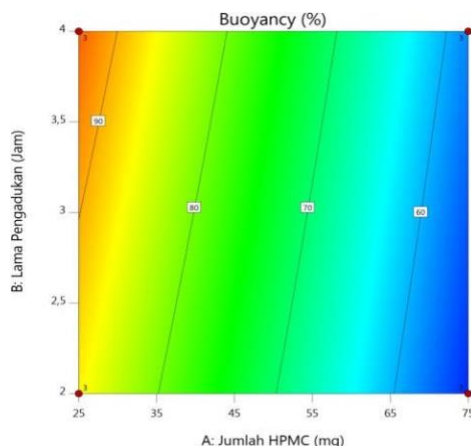
Tabel 3. *Solution* dan nilai prediksi *entrapment efficiency*, *buoyancy* serta ukuran partikel hasil optimasi

No	Jumlah HPMC (mg)	Lama Pengadukan (jam)	<i>Entrapment Efficiency (%)</i>	<i>Buoyancy (%)</i>	Ukuran Partikel (µm)	<i>Desirability</i>
1	25,000	2,000	97,796	86,747	205,655	0,838



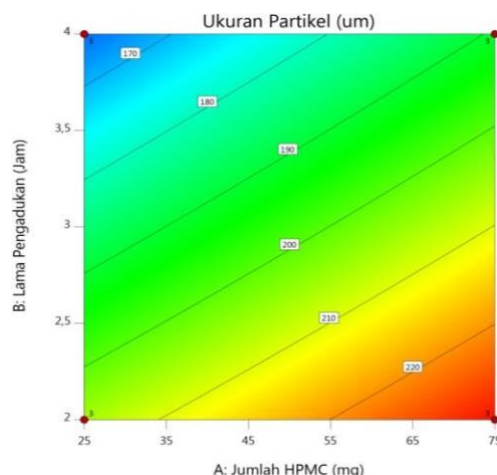
Gambar 2. *Contour plot entrapment efficiency*

Gambar 2 menunjukkan *contour plot* 2D *entrapment efficiency*. Semakin tinggi jumlah HPMC (sumbu x) dan lama pengadukan (sumbu y) maka nilai *entrapment efficiency* yang dihasilkan akan semakin rendah.



Gambar 3. *Contour plot buoyancy*

Gambar 3 menunjukkan *contour plot* 2D *buoyancy*. Semakin tinggi jumlah HPMC (sumbu x) yang digunakan akan menurunkan nilai *buoyancy*. Semakin tinggi lama pengadukan (sumbu y) yang digunakan akan meningkatkan nilai *buoyancy*.



Gambar 4. *Contour plot* ukuran partikel

Gambar 4 menunjukkan *contour plot* 2D ukuran partikel. Semakin tinggi jumlah HPMC (sumbu x) yang digunakan akan meningkatkan ukuran partikel, sedangkan lama pengadukan (sumbu y) yang tinggi akan menurunkan ukuran partikel.

Persamaan *entrapment efficiency*:

Final Equation in Terms of Coded Factors :

$$EE = +89,82 - 3,30*A - 5,01*B - 0,0349*AB..(1)$$

Final Equation in Terms of Actual Factors :
 $EE = +110,63817 - 0,115873 * \text{Jumlah HPMC} - 4,93758 * \text{Lama Pengadukan} - 0,001397 * \text{Jumlah HPMC} * \text{Lama Pengadukan}..(2)$

Persamaan buoyancy:
Final Equation in Terms of Coded Factors :
 $Buoy = +72,99 - 17,13 * A + 2,77 * B - 0,6108 * AB..(3)$

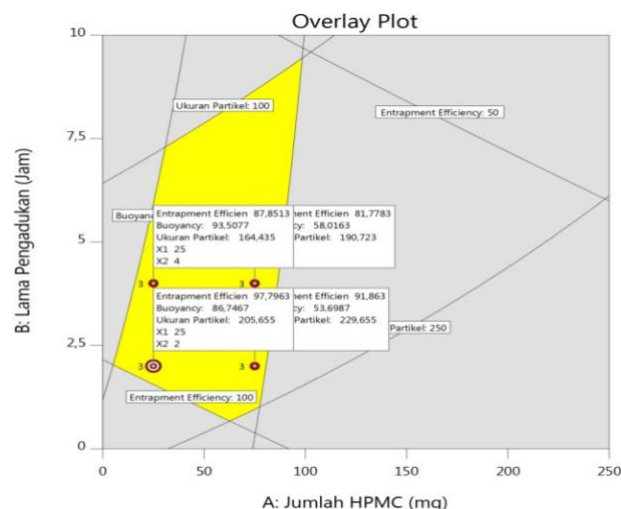
Final Equation in Terms of Actual Factors :
 $Buoy = +95,28800 - 0,612093 * \text{Jumlah HPMC} + 3,99133 * \text{Lama Pengadukan} - 0,024433 * \text{Jumlah HPMC} * \text{Lama Pengadukan}..(4)$

Persamaan ukuran partikel:
Final Equation in Terms of Coded Factors :
 $Uk.partikel = +197,62 + 12,57 * A - 20,04 * B + 0,5718 * AB..(5)$

Final Equation in Terms of Actual Factors :
 $Uk.partikel = +236,01800 + 0,434267 * \text{Jumlah HPMC} - 21,18183 * \text{Lama Pengadukan} + 0,022873 * \text{Jumlah HPMC} * \text{Lama Pengadukan}..(6)$

Nilai koefisien pada persamaan (1) dan (2) menunjukkan bahwa jumlah HPMC dan lama pengadukan memberikan nilai negatif terhadap *entrapment efficiency*, persamaan (3) dan (4) menunjukkan jumlah HPMC memberikan nilai negatif sedangkan lama pengadukan memberikan nilai positif, sebaliknya pada persamaan (5) dan (6) jumlah HPMC memberikan nilai positif dan lama pengadukan memberikan nilai negatif. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah HPMC yang tinggi dapat menurunkan persen *entrapment efficiency* dan *buoyancy* yang dihasilkan serta dapat meningkatkan ukuran partikel. Sedangkan lama pengadukan yang tinggi dapat menurunkan persen *entrapment efficiency* dan ukuran partikel yang dihasilkan serta dapat meningkatkan persen *buoyancy*.

Grafik *overlay plot hollow microspheres* captopril dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Grafik *overlay plot hollow microspheres* captopril
Verifikasi dan Karakterisasi Formula Optimum

Hasil verifikasi formula optimum *hollow microspheres* dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil verifikasi formula optimum

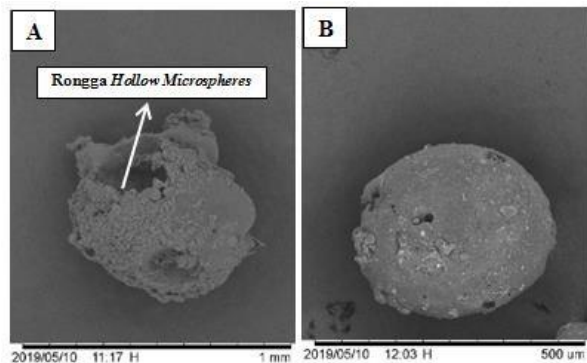
Formula	Entrapment efficiency (%)	Buoyancy (%)	Ukuran partikel (µm)
1	97,409	84,843	205,447

Karakterisasi formula optimum meliputi nilai *yield*, analisis SEM dan FT-IR. Semakin besar nilai *yield* yang dihasilkan maka semakin efisien metode preparasi yang digunakan. Rata-rata nilai *yield hollow microspheres* yang dihasilkan formula optimum dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil perhitungan *yield hollow microspheres*.

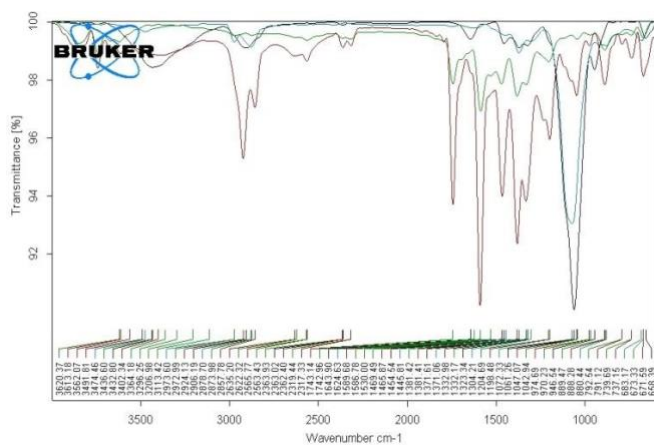
Formula Optimum	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata ± SD
Yield (%)	94,839	90,582	90,287	91,903 ± 2,547

Morfologi permukaan dan bentuk *hollow microspheres* captopril diamati menggunakan SEM pada perbesaran 100x dan 200x. Hasil SEM menunjukkan bahwa *hollow microspheres* captopril yang dihasilkan memiliki bentuk mendekati sferis dengan morfologi permukaan tidak rata yang dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Hasil analisis SEM (A) *hollow microspheres* inti berongga; (B) *hollow microspheres* bentuk sferis

Dari hasil analisis FT-IR formula optimum diketahui bahwa tidak ada perbedaan spektra yang signifikan antara spektra sampel *hollow microspheres* captopril dengan spektra obat captopril murni. Hal ini menunjukkan tidak adanya interaksi antara obat dengan polimer yang digunakan. Hasil FT-IR dapat dilihat pada Gambar 7. Hasil analisis spektra FT-IR captopril, HPMC, EC, dan *hollow microspheres*



Gambar 7. Spektra overlay captopril murni dan *hollow microspheres* captopril

Tabel 6. Hasil Analisis Spektra FT-IR Captopril, HPMC, EC, dan *Hollow Microspheres*.

Bagian	Gugus Fungsi	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)			Literatur
		Captopril	HPMC	EC	
A	O-H	-	3432,73	3474,60	3402,21
B	S-H	2625,90 dan 2566,19	-	-	2635,20 dan 2565,17
C	C-H	2875,55	-	2973,10 dan 2879,69	2900-2500 dan 2700-2500
D	C=O (Amida)	1467,88	-	-	1589,68
E	C-N	1042,6	1323,54	-	1381,41 dan 1332,98
F	-CH ₂ bending	-	-	1446,68 dan 1370,94	-
G	C=O (COOH)	1829,09 dan 1743,54	-	-	1743,14
H	C-O	1208,47	1061,18	1074,83	1198,48
I	C-H (Alkena)	-	2906,58	-	-
J	O-H bending	1376,95	-	-	-
K	C-H bending	-	1454,07	1446,68 dan 1370,94	-
L	C-C	-	946,42	882,64	-
M	C=C	-	1643,99	-	-

Pembahasan

Hasil perhitungan *entrapment efficiency* dari masing-masing formula berada pada rentang 81,778 - 97,796 % dan nilai *entrapment efficiency* tertinggi dihasilkan oleh F(1). Hasil perhitungan *buoyancy* masing-masing formula berada pada rentang 53,699 – 93,508 % dan nilai *buoyancy* tertinggi dihasilkan oleh F(B). Hasil perhitungan ukuran partikel masing-masing formula berada pada rentang 164,435 – 229,655 µm dan ukuran partikel tertinggi dihasilkan oleh F(A).

Penggunaan polimer HPMC yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan viskositas dari larutan, semakin tinggi viskositas larutan dapat menyebabkan peningkatan tegangan antarmuka dari kedua fase sehingga droplet yang dihasilkan tidak sempurna menjadi lebih besar sehingga proses pembentukan *hollow microspheres* kurang optimal hal tersebut menyebabkan penurunan kemampuan dari *hollow microspheres* dalam menjerap obat sehingga konsentrasi obat yang terukur rendah menghasilkan nilai *entrapment efficiency* kecil [9]. Lama pengadukan juga dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency* karena peningkatan lama pengadukan menghasilkan ukuran partikel *hollow microspheres* yang kecil sehingga dapat menurunkan kemampuan dari sediaan untuk menjerap bahan aktif obat [11].

Jumlah polimer HPMC yang digunakan dan lama pengadukan akan mempengaruhi nilai *buoyancy* dari *hollow microspheres* yang dihasilkan. Dalam preparasi *hollow microspheres*, rongga di dalam *hollow microspheres* terbentuk karena adanya penguapan dari pelarut selama proses pengadukan menggunakan suhu. Pelarut yang menguap akan menarik obat dan polimer yang ada di poros membentuk rongga dan mengeras. Rongga yang terbentuk menyebabkan *hollow microspheres* memiliki densitas yang lebih rendah sehingga meningkatkan daya apung dalam cairan lambung. Polimer HPMC memiliki kemampuan dalam mengapung, mengembang dan membentuk gel pada sediaan. Semakin banyak polimer HPMC yang digunakan menyebabkan media cair yang diserap akan semakin besar sehingga dapat menggantikan udara didalam rongga *hollow microspheres* yang dapat menyebabkan penurunan daya apung dari suatu sediaan *hollow microspheres* captopril [15]. Lama pengadukan mempengaruhi nilai *buoyancy* yang dihasilkan. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Tubati dkk., 2016 semakin tinggi waktu yang diperlukan dalam proses pengadukan maka nilai *buoyancy* yang dihasilkan juga akan semakin besar.

Jumlah polimer HPMC yang digunakan dan lama pengadukan akan mempengaruhi ukuran partikel yang dihasilkan. Penelitian yang dilakukan oleh Bandana dkk tahun 2010, semakin banyak jumlah HPMC yang digunakan maka semakin besar ukuran partikel yang dihasilkan. Lama pengadukan juga berpengaruh terhadap ukuran partikel *hollow microspheres* yang dihasilkan. Semakin tinggi lama pengadukan maka semakin kecil ukuran partikel yang dihasilkan [18].

Data *entrapment efficiency*, *buoyancy*, dan ukuran partikel yang dihasilkan dianalisa menggunakan *software design expert* versi 11.0 dan *One Way ANOVA* (syarat $p < 0,05$) yang terdapat didalamnya. Berdasarkan hasil analisa menunjukkan bahwa jumlah HPMC dan lama pengadukan memberikan pengaruh yang signifikan dengan nilai masing-masing 0,0044 dan 0,0002 untuk respon *entrapment efficiency*, <0,0001 dan 0,0048 untuk respon *buoyancy*, dan <0,0001 untuk respon ukuran partikel. Sedangkan untuk interaksi keduanya dari ketiga respon memberikan pengaruh yang tidak signifikan dengan nilai $p > 0,05$.

Pada penelitian ini, kriteria *entrapment efficiency*, *buoyancy*, dan ukuran partikel yang dihasilkan adalah maksimum. Hasil optimasi

yang dihasilkan oleh *design expert* berupa *solution* yaitu jumlah HPMC sebesar 25,000 mg dan lama pengadukan 2,000 jam, prediksi nilai *entrapment efficiency* sebesar 97,796%; *buoyancy* sebesar 86,747%; dan ukuran partikel sebesar 205,655 μm serta nilai *desirability* sebesar 0,838. *Desirability* tersebut menggambarkan kedekatan komposisi formula optimum yang di prediksi *design expert* dengan nilai respon maksimal. *Desirability* ditunjukkan oleh angka 0 sampai 1, semakin mendekati angka 1 maka formula semakin dekat dengan respon maksimal yang diharapkan.

Hasil verifikasi nilai prediksi dan percobaan dari formula optimum menunjukkan p 0,376 untuk *entrapment efficiency*, p 0,236 untuk *buoyancy*, dan p 0,790 untuk ukuran partikel. Ketiga nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan bahwa hasil prediksi dengan hasil percobaan berbeda tidak signifikan dan persamaan *entrapment efficiency*, *buoyancy*, dan ukuran partikel yang dihasilkan *design expert* dapat digunakan.

Rata-rata nilai *yield* yang dihasilkan formula optimum sebesar 91,903% \pm 2,547. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa preparasi menggunakan metode *non-aqueous solvent evaporation* dapat menghasilkan nilai *yield* yang tinggi karena jumlah *hollow microspheres* yang didapat cukup besar yaitu $\geq 70\%$ [19].

Hasil analisis FT-IR juga menunjukkan bahwa preparasi *hollow microspheres* captopril dengan metode *non-aqueous solvent evaporation* tidak menghasilkan pembentukan kompleks maupun interaksi antara captopril dengan polimer yang digunakan sehingga tidak mempengaruhi efek terapi dari captopril.

Simpulan dan Saran

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan polimer HPMC dalam jumlah yang tinggi dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* serta meningkatkan ukuran partikel *hollow microspheres* yang dihasilkan. Sedangkan lama pengadukan yang tinggi akan menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan ukuran partikel serta meningkatkan nilai *buoyancy* yang dihasilkan. Formula optimum *hollow microspheres* captopril berdasarkan *design expert* versi 11.0 memiliki komposisi HPMC sebesar 25 mg dan lama pengadukan 2 jam dengan nilai prediksi EE 97,796%, *buoyancy* 86,747% dan ukuran partikel 205,655 μm . Karakterisasi *hollow microspheres* captopril berupa nilai *yield* sebesar 91,903%, dengan bentuk partikel

mendekati sferis dan morfologi permukaan yang tidak rata, serta tidak adanya interaksi antara obat-polimer yang dihasilkan.

Berdasarkan hasil penelitian ini maka saran dari peneliti adalah perlu adanya uji disolusi untuk melihat profil pelepasan dan keberhasilan *hollow microspheres* captopril sebagai sistem penghantaran obat terkontrol.

Daftar Pustaka

- [1] DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition. America: McGraw-Hill Education; 2017.
- [2] Sweetman SC. *Martindale The Complete Drug Reference*, Thirty-sixth edition. Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.
- [3] Habeeb AS, Shahidulla SM. Formulation and In Vitro Evaluation of Combined Floating Mucoadhesive Tablet of Clarithromycin by Using Natural Polymers. *Pharma Innov J*. 2018;7(8):82–9.
- [4] Kumar R, Kamboj S, Chandra A, Gautam PK, Sharma VK. Microballoons: An Advance Avenue for Gastroretentive Drug Delivery System- A Review. *UK J Pharm Biosci [Internet]*. 2016;4(4):29.
- [5] Zou Y, Luo Y, Wen N, Ye T, Xu C, Yu J, et al. Fabricating BaZrO₃ Hollow Microspheres by A Simple Reflux Method. *R Soc Chem Cent Natl la Rech Sci*. 2014;38:2548–53.
- [6] Saxena A, Gaur K, Singh V, Singh RK, Dashora A. Floating Microspheres as Drug Delivery System. *Am J Pharm Pharm Sci [Internet]*. 2014;1(2):27. Available from: <http://www.sciknow.org/article/detail/id/1178>
- [7] Huichao W, Shouying D, Yang L, Ying L, Di W. The application of biomedical polymer material hydroxy propyl methyl cellulose(HPMC) in pharmaceutical preparations. *J Chem Pharm Res*. 2014;6(5):155–60.
- [8] Phadtare D, Phadtare G, Asawat M. Hypromellose: A Choice of Polymer in Extended Release Tablet Formulation. *World J Pharm Pharm Sci*. 2014;3(9):551–66.
- [9] Srivastava AK, Ridhurkar DN, Wadhwa S. Floating microspheres of cimetidine: Formulation , characterization and in vitro evaluation. *Acta Pharm*. 2005;55:277–85.
- [10] Yadav A, Jain DK. Formulation and characterization of sustained release floating microballoons of metformin hydrochloride. *Trop J Pharm Res*. 2012;11(4):561–8.
- [11] Rathod UC, Patel AK, Shah DA. Statistical Evaluation and Optimization of Influence of Stirring Speed and Polymer Concentration on Hollow Microspheres of Diltiazem HCl. *Der Pharm Lett*. 2012;4(3):972–8.
- [12] Gopinath H, Pasupuleti K, S DBD. Formulation and evaluation of captopril microencapsules: a sustained release approach. *Elixir Pharm*. 2013;58:14546–50.
- [13] Kapoor D, Patel R. Formulation, Optimization and Evaluation of Floating Microspheres of Captopril. *Asian J Biomed Pharm Sci*. 2012;2(1–10):9.
- [14] Sabitha P, Vijaya Ratna J, Ravindra Reddy K. Design and evaluation of controlled release chitosan-calcium alginate microcapsules of anti tubercular drugs for oral use. *Int J ChemTech Res*. 2010;2(1):88–98.
- [15] Garg R, Gupta G. Gastroretentive Floating Microspheres of Silymarin: Preparation and In Vitro Evaluation. *Trop J Pharm Res*. 2010;9(1):59–66.
- [16] Tubati VP, Murthy GK, Rao SS. Formulation Development and Statistical Optimization of Ivabradine Hydrochloride Floating Pulsatile Microspheres Using Response Surface Methodology. *Asian J Pharm*. 2016;10(2):10–20.
- [17] Bandana S, Jovita K, Manisha P, A SS. Formulation and Evaluation of Floating Microspheres of Famotidine. *Int J PharmTech Res*. 2010;2(2):1415–20.
- [18] Ekta, Rahul, Aviral. Preparation and Characterization of Gastroretentive Floating Microballoons of Acrycoat S-100 Bearing Carvedilol. *Asian J Pharm*. 2015;
- [19] Taneja, Kataria, Bilandi. International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS). *Int J Pharm Res Sch*. 2014;1(2):48–57.