

Optimasi Komposisi Hidroksipropil Metilselulosa dan Etil Selulosa dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Kaptopril

(*Optimization of Hydroxypropyl Methylcellulose and Ethyl Cellulose Composition in Hollow Microspheres Captopril Preparation*)

Eka Deddy Irawan, Fara Sukma Farkha, Lidya Ameliana
Fakultas Farmasi Universitas Jember
Jln. Kalimantan No. 37 Jember 68121
*e-mail: eka.deddy@unej.ac.id

Abstract

Hypertension is a condition while blood pressure is increasing. The normal value of blood pressure is <120/80 mmHg. One of the drugs used to reduce blood pressure is captopril. Captopril has a short half-time, so it requires repeated administration that allows fluctuations. To solve this shortcoming, an approach was carried out using a controlled delivery system hollow microspheres. The purpose of this research is to optimize and determine the amount of Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) and Ethyl Cellulose (EC) polymers which can produce the optimum formula. Optimization is done using the factorial design method. The response that will be observed in this research is the value of entrapment efficiency, buoyancy, and particle size. The optimum formula was obtained in the combination of HPMC and EC amounts in captopril hollow microspheres are 75 mg HPMC and 200 mg EC.

Keywords: *hollow microspheres, optimization, captopril, HPMC, EC*

Abstrak

Hipertensi merupakan kondisi terjadinya peningkatan tekanan darah. Nilai normal tekanan darah adalah <120/80 mmHg. Salah satu obat yang dapat digunakan untuk menurunkan tekanan darah adalah kaptopril. Kaptopril memiliki waktu paruh yang pendek, sehingga membutuhkan pemberian berulang yang memungkinkan terjadinya fluktuasi. Untuk mengatasi kekurangan tersebut, dilakukan pendekatan dengan menggunakan sistem penghantaran terkontrol berupa *hollow microspheres*. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengoptimasi dan menentukan jumlah polimer Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dan Etil Selulosa (EC) yang dapat menghasilkan formula optimum. Optimasi dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial. Respon yang akan diamati dalam penelitian ini adalah nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy*, dan ukuran partikel. Formula optimum yang didapatkan dalam kombinasi penggunaan jumlah HPMC dan EC pada *hollow microspheres* kaptopril sebesar 75mg HPMC dan 200mg EC.

Kata kunci: *hollow microspheres, optimasi, kaptopril, HPMC, EC*

Pendahuluan

Hipertensi merupakan suatu kondisi terjadinya peningkatan tekanan pembuluh darah arteri pada sistolik (*Systolic Blood Pressure*), diastolik (*Diastolic Blood Pressure*), maupun keduanya secara persisten. Nilai normal tekanan darah sistolik adalah <120 mmHg dan tekanan darah diastolik adalah <80 mmHg [1].

Kaptopril merupakan obat yang banyak digunakan dalam pengobatan hipertensi [2]. Berdasarkan *Biopharmaceutics Drug Classification System* (BCS), kaptopril termasuk dalam klasifikasi BCS kelas III, karena kaptopril memiliki kelarutan dalam air yang tinggi, namun permeabilitasnya rendah [3]. Dosis lazim kaptopril sebagai agen antihipertensi adalah 12,5-150 mg/hari dengan frekuensi pemberian 2-3 kali dalam sehari [4]. Kaptopril oral dosis tunggal memiliki durasi aksi yang efektif sebagai antihipertensi selama 6-8 jam dengan waktu paruh yang singkat yaitu 2 jam [5].

Salah satu sistem penghantaran obat yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah *hollow microspheres*. *Hollow microspheres* memiliki *bulk density* yang lebih kecil dari cairan lambung dan tetap mengapung di lambung tanpa dipengaruhi tingkat pengosongan lambung untuk waktu yang lama dan obat dapat dilepaskan secara perlahan [6].

Polimer yang digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* kaptopril adalah HPMC dan EC. HPMC merupakan polimer hidrofilik yang tidak beracun dan telah menjadi pembawa hidrofilik yang dominan dalam bentuk sediaan pelepasan terkontrol [7]. EC merupakan salah satu polimer hidrofobik yang paling banyak digunakan dalam pengembangan *microspheres* untuk pengiriman obat terkontrol karena biokompatibilitasnya, fleksibilitas dan biaya yang lebih rendah. Preparasi dengan kombinasi dua polimer ini diharapkan dapat melepaskan jumlah maksimum obat untuk *controlled release*, dapat meningkatkan waktu tinggal, serta dapat meningkatkan bioavailabilitas obat bila dibandingkan dengan rejimen dosis ganda obat konvensional [8].

Tujuan penelitian ini adalah untuk memperoleh formulasi optimum jumlah HPMC dan EC pada sistem penghantaran obat terkontrol dengan sistem *hollow microspheres* dengan bahan aktif kaptopril yang memenuhi persyaratan.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Spektroskopi FT-IR (*Alpha Bruker*), Spektrofotometri UV-Vis (*Genesys 10S*), *Scanning electron microscopy/SEM* (*TM 3000 Hitachi*), *Four-blades propeller* (*IKA Labortechnik*), pH meter (*Elmetronn CP-502*), Neraca analitik (*Adventurer TM Ohaus*), Oven (*Memmert*), *Hot plate* (*Ika C Mag*), Mikroskop digital (*Olympus Digital Microscope bx 53f*), Corong *buchner*, *Magnetic stirrer*, Desikator, Mortir stemper, Alat-alat gelas, Kertas saring *Whatmann no. 41*, *Software design expert version 11*, *SPSS 16.0 Software validation method of analysis*.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Kaptopril (*Co.A Phapros, Tbk Indonesia*), HPMC K4M (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), EC N100 (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), Etanol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Asam Asetat, Diklorometana (*PT. Bratachem, Indonesia*), Span 80 (*PT. Bratachem, Indonesia*), NaOH 0,1 M (*PT. Bratachem, Indonesia*), HCl 0,1 N (*PT. Bratachem, Indonesia*).

Preparasi *Hollow Microspheres*

HPMC dan EC dilarutkan dalam diklorometana dan etanol. Kaptopril ditimbang sebanyak 50 mg dan dimasukkan ke dalam larutan polimer. Larutan obat dan polimer yang telah terbentuk diteteskan perlahan-lahan ke dalam fase eksternal yang mengandung *paraffin liquid* dan Span 80, sehingga terbentuk *droplet*, sambil tetap dilakukan pengadukan dengan menggunakan *four-blades propeller* kecepatan 500 rpm selama 2 jam pada suhu 30°C. *Hollow microspheres* yang terbentuk disaring menggunakan kertas saring, kemudian dicuci dengan petroleum eter 10 ml. Selanjutnya, serbuk *hollow microspheres* dikeringkan selama 24 jam pada suhu 50°C. Susunan formula *hollow microspheres* dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula preparasi *hollow microspheres* kaptopril

| Formula | Kaptopril (mg) | Polimer HPMC:EC (mg) | Konsentrasi Span 80 (% b/v) | Pelarut DCM:Etanol (mL) | Suhu (°C) | Kecepatan dan Lama Pengadukan |
|---------|----------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------------|
| (1) | 50 | 25:200 | 0,01 | 5:10 | 30 | 500 rpm selama 2 jam |
| A | 50 | 75:200 | 0,01 | 5:10 | 30 | 500 rpm selama 2 jam |
| B | 50 | 25:400 | 0,01 | 5:10 | 30 | 500 rpm selama 2 jam |
| AB | 50 | 75:400 | 0,01 | 5:10 | 30 | 500 rpm selama 2 jam |

Penentuan Nilai *Entrapment Efficiency*

Langkah awal dalam penentuan nilai *entrapment efficiency* yaitu dilakukan pembuatan kurva baku dengan menggunakan larutan dapar asam asetat 0,1N pada pH 1,2. Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan panjang gelombang maksimum dengan *scanning* larutan standar pada panjang gelombang (λ) 200-400 nm. Setelah didapat panjang gelombang maksimum, dilakukan pembuatan larutan kurva baku dari larutan standar dengan konsentrasi yang berbeda yang telah diukur absorbansinya dengan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. Hasil yang didapatkan kemudian diuji linieritasnya.

Pengukuran *entrapment efficiency* dilakukan dengan menimbang *hollow microspheres* yang setara dengan 10 mg kaptopril, kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml dan dilarutkan menggunakan blanko asam asetat 0,1N sampai batas tanda. Larutan tersebut diambil sebanyak 5 ml dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml, kemudian di tambah dengan asam asetat 0,1 N sampai tanda. Larutan disaring dan absorbansi diukur terhadap blanko pada panjang gelombang yang sesuai. Jumlah obat yang terperangkap dalam *microspheres* dihitung dengan menggunakan persamaan:

$$\text{Entrapment efficiency}(\%) = \frac{\text{Konsentrasi Obat Hasil Analisis}}{\text{Konsentrasi Obat Teoritis}} \times 100\%$$

Penentuan Nilai *Buoyancy*

Hollow microspheres ditimbang setara dengan 100 mg kaptopril dan didispersikan ke dalam 900 ml HCl 0,1N yang mengandung 0,02% Span 80 pada suhu 25°C. Kemudian media diaduk dengan menggunakan dayung yang berputar pada kecepatan 100 rpm selama

12 jam. Lapisan *hollow microspheres* yang mengapung (Wf) dan yang tenggelam (Ws) disaring dan dipisahkan. Lalu, *hollow microspheres* dikeringkan dan ditimbang. Persentase *buoyancy* dihitung sebagai rasio massa *microspheres* yang mengapung dan massa total *microspheres*, seperti yang terdapat pada persamaan:

$$\text{Buoyancy}(\%) = \frac{\text{bobot } \textit{hollow microspheres} \text{ yang mengapung}}{\text{total bobot } \textit{hollow microspheres}} \times 100\%$$

Penentuan Ukuran Partikel

Hollow microspheres disebarakan diatas kaca preparat untuk diperiksa ukurannya dibawah mikroskop optik. Ukuran partikel *hollow microspheres* ditentukan dengan mengukur diameter 50 *hollow microspheres* secara acak dan dihitung rata-ratanya.

Penentuan Nilai *Yield*

Penentuan persen *yield* didapatkan dengan cara membandingkan berat *hollow microspheres* yang sebenarnya dengan total semua komponen (obat dan excipien) yang digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* [9]. Nilai *yield* dapat dihitung dengan menggunakan persamaan:

$$\text{Yield}(\%) = \frac{\text{bobot } \textit{hollow microspheres} \text{ percobaan}}{\text{bobot } \textit{hollow microspheres} \text{ teoritis}} \times 100\%$$

Analisis *Scanning Electrone Microscope (SEM)*

Sejumlah *hollow microspheres* diletakkan secara tersebar pada *specimen tub* yang telah dipasang *conductive tape*, kemudian diletakkan pada *specimen holder*.

Specimen holder diletakkan pada *specimen chamber/specimen stage* dengan tekanan sebesar 20 kV dan tekanan sebesar 0,1 mmHg. Perbesaran SEM yang digunakan adalah 500 kali.

Analisis *Fourier Transform Infrared (FTIR)*

Untuk melakukan analisis dengan menggunakan FT-IR, dilakukan *scanning* terhadap kaptopril, HPMC, EC, dan kompleks *hollow microspheres* kaptopril-HPMC-EC untuk diperoleh spektra. *Scanning* dilakukan pada rentang bilangan gelombang 4000-600 cm^{-1} dan

resolusi sebesar 2 cm⁻¹. Kemudian, masing-masing bahan dibandingkan hasil spektranya untuk mengetahui interaksi yang terjadi. Munculnya puncak baru mengindikasikan adanya ikatan baru [10].

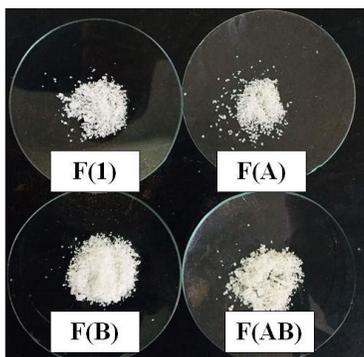
Hasil Penelitian

Pengamatan Organoleptis

Hasil pemeriksaan organoleptis dari kelima formula *hollow microspheres* dapat dilihat pada Tabel 2 dan hasil *hollow microspheres* kaptopril dari keempat formula dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Organoleptis

| Formula | Komposisi | | Organoleptis | | |
|---------|-----------|-----|--------------|-------|--------------|
| | HPMC | EC | Bentuk | Warna | Bau |
| (I) | 25 | 200 | Serbuk | Putih | Tidak berbau |
| (A) | 75 | 200 | Serbuk | Putih | Tidak berbau |
| (B) | 25 | 400 | Serbuk | Putih | Tidak berbau |
| (AB) | 75 | 400 | Serbuk | Putih | Tidak berbau |



Gambar 1. Hollow Microspheres Kaptopril

Hasil Penentuan Entrapment Efficiency

Panjang gelombang maksimum yang didapatkan dari *scanning* larutan standar, yaitu 221 nm. Kurva baku kaptopril didapatkan dengan mengukur absorbansi dari larutan standar kaptopril yang memiliki 7 konsentrasi berbeda pada panjang gelombang tersebut. Kemudian dilakukan pengukuran absorbansi pada sampel dan didapatkan hasil yang dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Entrapment Efficiency

| Formula | F(1) | F(A) | F(B) | F(AB) |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| Persen Entrapment Efficiency | 86,302 | 88,869 | 74,485 | 88,481 |

Berdasarkan hasil tersebut nilai *entrapment efficiency* tertinggi berada pada formula F(A) yang memiliki jumlah HPMC sebesar 75 mg dan EC sebesar 200 mg. Hal ini dikarenakan polimer HPMC memberikan efek meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dengan kemampuan HPMC yang dapat *swelling* atau membentuk gel dengan baik, sehingga dapat terjadi *cross-linking* yang mencegah difusi obat dari *microspheres*. Selain itu, ketika jumlah EC terlalu besar dapat berakibat terjadinya agregat yang menyebabkan droplet tidak stabil, dan obat yang terperap di dalamnya tidak maksimal [11].

Hasil Penentuan Buoyancy

Hasil pengujian nilai *buoyancy* pada masing-masing formula dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Buoyancy

| Formula | F(1) | F(A) | F(B) | F(AB) |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|
| Persen Buoyancy | 61,589 | 73,480 | 66,427 | 65,060 |

Berdasarkan tabel 4 diketahui bahwa formula (A) memiliki nilai rata-rata *buoyancy* paling besar, yaitu 73,480%. Peningkatan persentase daya apung dapat dikaitkan dengan polimer pembentuk udara dan gel (HPMC) yang menyebabkan *swelling*. Adanya peristiwa *swelling* menyebabkan ukuran partikel meningkat dan densitas *microspheres* lebih kecil dari cairan lambung, sehingga sistem dapat memiliki kemampuan mengapung yang jauh lebih baik [12].

Hasil Ukuran Partikel

Hasil pengujian terhadap ukuran partikel *hollow microspheres* kaptopril dapat dilihat pada Table 5.

Tabel 5. Hasil ukuran partikel

| Formula | F(1) | F(A) | F(B) | F(AB) |
|----------------------|---------|---------|---------|---------|
| Ukuran Partikel (µm) | 290,275 | 442,011 | 437,397 | 442,247 |

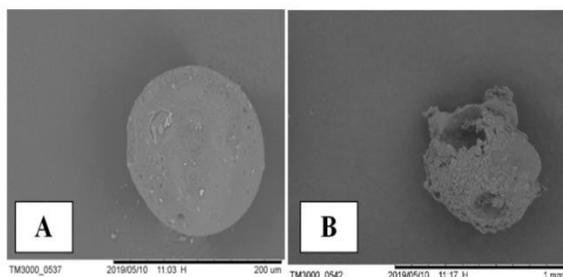
Berdasarkan tabel 5 diketahui bahwa formula (AB) memiliki nilai rata-rata ukuran partikel paling besar, yaitu 442,247 μ m. Hal ini dikarenakan formula (AB) memiliki jumlah polimer HPMC sebesar 75 mg dan EC sebesar 400 mg. Peningkatan ukuran partikel berkaitan dengan peningkatan viskositas yang disebabkan oleh peningkatan konsentrasi polimer, sehingga menghasilkan *droplet* emulsi yang besar [13].

Hasil Nilai Yield

Pada percobaan, rerata nilai *yield* yang dihasilkan formula optimum adalah 96,945%. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa preparasi dengan metode *emulsion solvent evaporation* mampu menghasilkan nilai *yield* yang tinggi karena jumlah *hollow microspheres* yang diperoleh cukup banyak.

Hasil Analisis SEM

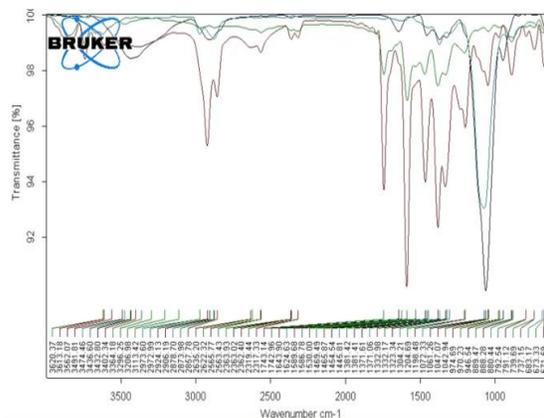
Hasil analisis SEM *hollow microspheres* kaptopril dapat dilihat pada Gambar 2. Berdasarkan hasil analisis SEM, *hollow microspheres* yang didapatkan pada bagian (A) memiliki bentuk yang mendekati *spheris* dengan permukaan yang halus dan padat, namun terdapat beberapa pori pada permukaannya. *Hollow microspheres* pada bagian (B) menunjukkan adanya rongga yang merupakan ciri dari *hollow microsphere*.



Gambar 2. Morfologi *Hollow Microspheres* Kaptopril

Hasil Analisis FTIR

Hasil analisis spektra *overlay* antara kaptopril murni, polimer HPMC, EC, dan *hollow microspheres* kaptopril dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. *Overlay* spektra FTIR

Table 6. Hasil interpretasi FTIR

| Bagian | Gugus Fungsi | Bilangan Gelombang (cm ⁻¹) | | | | |
|--------|--------------------------|--|---------|---------------------|-------------------------------|-----------|
| | | Kaptopril | HPMC | EC | Hollow Microspheres Kaptopril | |
| A | O-H | - | 3432,73 | 3474,60 | 3402,34 | 3400-2400 |
| B | S-H | 2625,90 dan 2566,19 | - | - | 2635,20 dan 2565,17 | 2770-2550 |
| C | C-H | 2875,55 | - | 2973,10 dan 2879,69 | 2924,13 dan 2857,78 | 2900-2800 |
| D | C=O (Amida) | 1467,88 | - | - | 1589,68 | 1680-1630 |
| E | C-N | 1042,6 | 1323,54 | - | 1047,07 | 1350-1000 |
| F | -CH ₃ bending | - | - | 1446,68 dan 1370,94 | - | 1450-1375 |
| G | C=O (COOH) | 1829,09 dan 1743,54 | - | - | 1743,14 | 1725-1700 |
| H | C-O | 1208,47 | 1061,18 | 1074,83 | 1198,48 | 1300-1000 |
| I | C-H (Alkena) | - | 2906,58 | - | - | 3100-3000 |
| J | O-H bending | 1376,95 | - | - | 1381,41 dan 1332,98 | 1305-1375 |
| K | C-H bending | - | 1454,07 | - | 1446,68 dan 1370,94 | 1450 |
| L | C=C | - | 1643,99 | - | - | 1680-1600 |

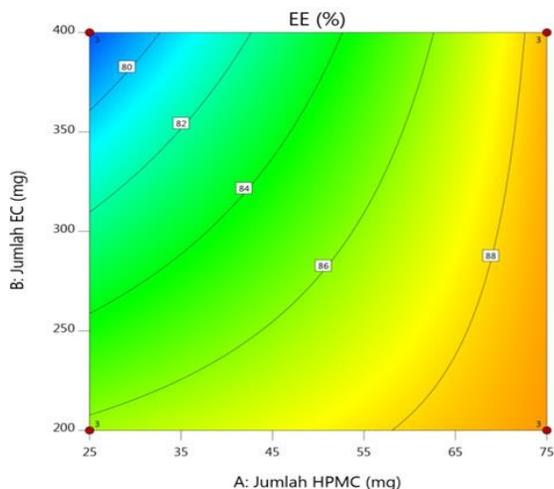
Berdasarkan pada tabel 6, dapat dilihat bahwa bilangan gelombang yang dimiliki gugus dalam kaptopril murni dengan sampel formula optimum *hollow microspheres* kaptopril tidak memiliki perbedaan yang signifikan dan tidak adanya pergeseran pita yang tajam pada bilangan gelombang yang dihasilkan sehingga

dapat dikatakan bahwa tidak ada interaksi yang terjadi antara bahan aktif dengan polimer dalam pembentukan *hollow microspheres* kaptopril.

Pembahasan

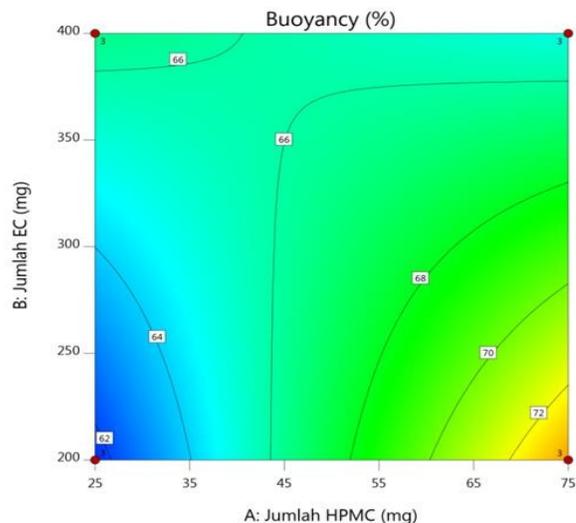
Berdasarkan analisis dengan menggunakan *software Design Expert version 11*, formula yang optimum terdapat pada formula (A). *Software design expert* juga dapat menghasilkan gambar *contour plot* dan *overlay plot*. Grafik *contour plot* menunjukkan gambaran 2D atau 3D dari respons yang direncanakan terhadap kombinasi faktor dan/atau komponen campuran. *Contour plot* dapat menunjukkan hubungan antara respon, komponen campuran, dan/atau faktor, sedangkan *overlay plot* menunjukkan daerah yang memenuhi kriteria dalam analisis.

Gambar 4 menunjukkan hasil *contour plot 2D* dari respon *entrapment efficiency*. Berdasarkan hasil tersebut, pada sumbu x yang mewakili jumlah polimer HPMC menunjukkan bahwa semakin tinggi jumlah polimer HPMC, maka nilai *entrapment efficiency* semakin meningkat yang ditandai dengan semakin merah warna yang dihasilkan. Sumbu y yang mewakili jumlah polimer EC menunjukkan bahwa semakin tinggi jumlah polimer EC, maka nilai *entrapment efficiency* semakin menurun yang ditandai dengan semakin biru warna yang dihasilkan.



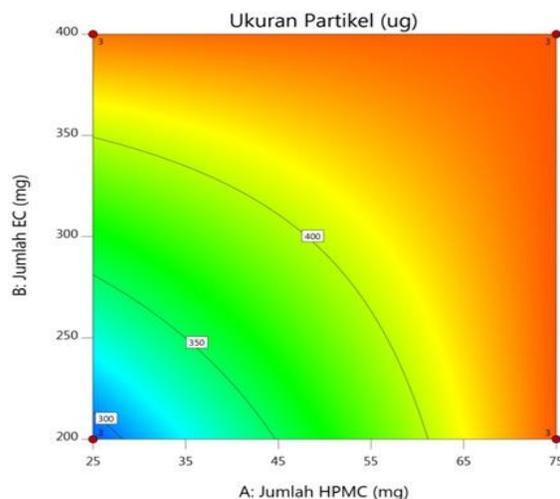
Gambar 4. Hasil *Contour Plot 2D Entrapment Efficiency*

Gambar 5 menunjukkan hasil *contour plot 2D* respon *buoyancy*. Berdasarkan Gambar 5, peningkatan jumlah HPMC diprediksi dapat meningkatkan nilai *buoyancy*.



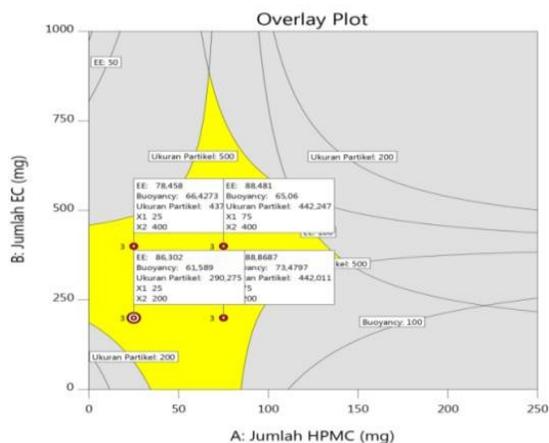
Gambar 5. Hasil *Contour Plot 2D Buoyancy*

Gambar 6 menunjukkan hasil *contour plot 2D* dari respon ukuran partikel. Berdasarkan Gambar 6, pada sumbu x dan sumbu y yang mewakili jumlah polimer HPMC dan jumlah polimer EC menunjukkan bahwa semakin tinggi jumlah polimer HPMC/EC, maka ukuran partikel *hollow microspheres* yang didapatkan semakin besar, ditandai dengan semakin merah warna yang dihasilkan dari kedua sumbu tersebut.



Gambar 6. Hasil *Contour Plot 2D Ukuran Partikel*

Hasil *Overlay Plot* dari ketiga respon tersebut disajikan pada Gambar 7. Berdasarkan gambar tersebut, keempat formula yang dibuat, memasuki kriteria optimasi yang telah ditetapkan.



Gambar 7. *Overlay Plot Hollow Microspheres* kaptopril

Selain itu, perhitungan secara manual mengenai nilai efek faktor juga harus diperhatikan. Nilai efek faktor HPMC, EC, dan interaksi keduanya dapat dilihat pada Tabel 7. Nilai positif menunjukkan bahwa efek faktor dapat menaikkan respon dan sebaliknya nilai negatif menunjukkan efek faktor dapat menurunkan respon.

Tabel 7. Hasil Perhitungan Efek Faktor terhadap Respon

| Respon | Efek Faktor A | Efek Faktor B | Efek Interaksi Faktor |
|------------------------------|---------------|---------------|-----------------------|
| <i>Entrapment Efficiency</i> | 6,295 | -4,117 | 3,729 |
| <i>Buoyancy</i> | 5,262 | -1,791 | -6,629 |
| Ukuran Partikel | 78,293 | 73,679 | -73,443 |

Simpulan dan Saran

Penggunaan HPMC memberikan pengaruh meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy*, dan ukuran partikel. Penggunaan EC dapat memberikan hasil menurunkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy*, namun dapat meningkatkan ukuran partikel. Interaksi antara kedua polimer tersebut dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency* serta dapat menurunkan nilai *buoyancy* dan ukuran partikel. Kombinasi penggunaan jumlah HPMC dan EC yang didapatkan pada formula

optimum adalah 75 mg untuk jumlah HPMC dan 200 mg untuk jumlah EC. Nilai *yield* yang didapatkan sebesar 96,945%, bentuk partikel yang mendekati *spheris* dengan morfologi permukaan yang padat dan halus, serta tidak adanya interaksi antara bahan aktif dengan polimer yang ditunjukkan dengan tidak adanya perubahan spektra yang signifikan pada analisis FT-IR.

Saran untuk penelitian selanjutnya yakni perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan dan keberhasilan *hollow microspheres* sebagai sistem penghantaran obat terkontrol, serta perlu dilakukan uji *in vivo* untuk mengetahui efek keseluruhan terhadap subjek hidup.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Grup Biokemosensor (CBG) Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah banyak membantu dan mendukung terlaksananya penelitian ini mulai dari penyediaan alat, bahan dan juga tempat penelitian.

Daftar Pustaka

- [1] JNC8. Hypertension: the silent killer: updated jnc-8 guideline recommendations. 2018.
- [2] Sahu S, Chourasia A, Toppo A, Asati A. Formulation and evaluation of captopril microspheres by ionic gelation technique. *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*. 2012. 3(1):1377– 1379.
- [3] Ashok KS, Prashant KP, Dilip GD. Biopharmaceutical classification system and biowaiver. *International Research Journal of Pharmacy*. 2011. 2(5):66–71.
- [4] Dipiro JT, Schwinghammer TL, Wells BG, Dipiro CV. *Pharmacotherapy Handbook, Tenth Edition*. Edisi 10. United States of America: McGraw- Hill Education. 2017.
- [5] Gandhi S, Bhandari A, Jani GK, Upadhyay N, Pathak R. Optimization of floating microspheres of captopril using full factorial design. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2012. 2(15):69–94.
- [6] Nayak AK, Maji R, Das B. Gastroretentive drug delivery systems: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*.

2010. 3(1):2–10.
- [7] Akash H, Sajid M, Iqbal F, Raza M. Characterization of ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose microspheres for controlled release of flurbiprofen. *Journal of Pharmaceutics & Drug Delivery Research*. 2013. 2(1):1–10.
- [8] Ganesan P, Soundararajan R, Shanmugam U. Development, characterization and solubility enhancement of comparative dissolution study of second generation of solid dispersions and microspheres for poorly water soluble drug. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. 10(5):433–441
- [9] Kapoor D, Patel R. Formulation, optimization and evaluation of floating microspheres of captopril. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2012. 2(9):1-10.
- [10] Yadav A, Jain DK. Formulation and characterization of sustained release floating microballoons of metformin. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2012. 11(4):561–568.
- [11] Jagtap Y, Bhujbal R, Ranade A, Ranpise N. Effect of various polymers concentrations on physicochemical properties of floating microspheres. *India Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012. 74(6):512-520.
- [12] Raza SN, Khan NA. Various formulation variables effecting floatation behaviour of single unit gastroretentive capsules of ofloxacin. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017. 9(1):213–217.
- [13] Garud N, Garud A. Preparation and in-vitro evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2012. 11(4):577-583.