



**OPTIMASI KONSENTRASI TWEEN 80 DAN LAMA  
PENGADUKAN PADA PREPARASI *MICROSPHERES*  
ASETOSAL**

**SKRIPSI**

Oleh:

**ELOK FAIQO HASANI**

**NIM 132210101018**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2018**



**OPTIMASI KONSENTRASI TWEEN 80 DAN LAMA  
PENGADUKAN PADA PREPARASI *MICROSPHERES*  
ASETOSAL**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi  
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

**ELOK FAIQO HASANI**

**NIM 132210101018**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2018**

## PERSEMBAHAN

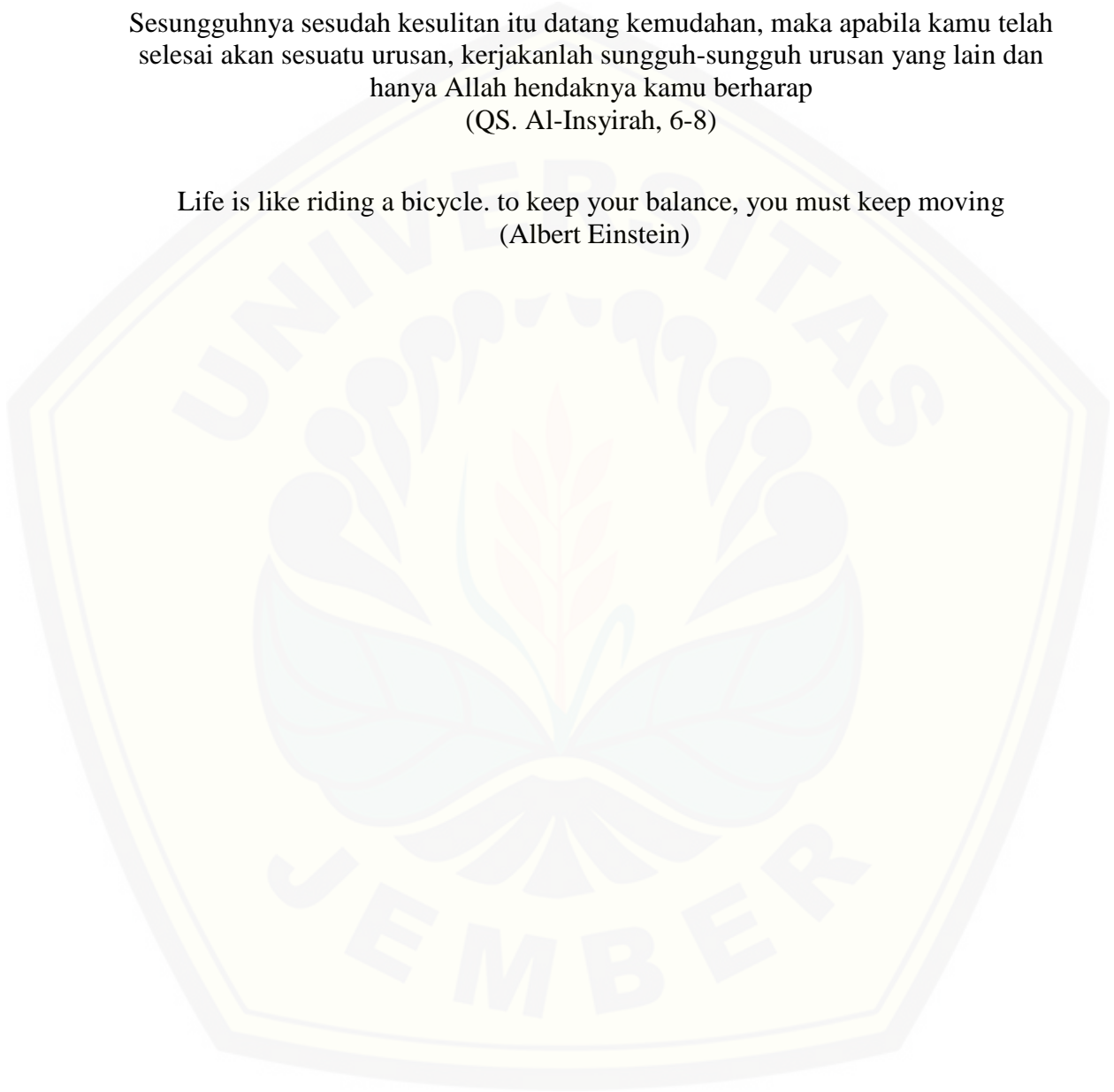
Skripsi ini kupersembahkan untuk:

1. Kedua orang tua penulis, Umi Rumhayani dan Abah Bambang Mulyono (Alm.) sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terima kasih atas segala doa serta jerih payah yang telah dilakukan demi kebahagiaan dan kesuksesan penulis.
2. Kedua kakak penulis, Sofiyatu Zainiyah dan Ali Fayrozi serta seluruh keluarga besar penulis, terima kasih untuk semangat dan dukungan kepada penulis.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis dan memberikan masukan lainnya hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Seluruh guru-guru tercinta yang telah mendidik saya selama dibangku SDN 1 Dawuhan, SMPN 1 Situbondo, SMAN 1 Situbondo dan juga bapak ibu dosen tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah membimbing dan memberikan ilmunya selama menempuh pendidikan Srata Satu ini.
5. Teman-teman angkatan 2013 “FARMASETAMOL” yang telah memberikan semangat dan bantuan selama masa perkuliahan.
6. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

Sesungguhnya sesudah kesulitan itu datang kemudahan, maka apabila kamu telah selesai akan sesuatu urusan, kerjakanlah sungguh-sungguh urusan yang lain dan hanya Allah hendaknya kamu berharap  
(QS. Al-Insyirah, 6-8)

Life is like riding a bicycle. to keep your balance, you must keep moving  
(Albert Einstein)



**PERNYATAAN**

Saya, yang beridentitas berikut dan bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Elok Faiqo Hasani

NIM : 132210101018

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul Optimasi Konsentrasi Tween 80 dan Lama Pengadukan Pada Preparasi *Microspheres* Asetosal adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 19 Juli 2018

Yang Menyatakan,

Elok Faiqo Hasani

NIM 132210101018

**SKRIPSI**

**OPTIMASI KONSENTRASI TWEEN 80 DAN LAMA PENGADUKAN PADA  
PREPARASI *MICROSPHERES* ASETOSAL**

Oleh

Elok Faiqo Hasani

NIM 132210101018

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : Eka Deddy Irawan S.Si.,M.Sc.,Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Lusiana Oktora RKS, S.F., M.Sc., Apt.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul "Optimasi Konsentrasi Tween 80 dan Lama Pengadukan pada Preparasi *Microspheres* Asetosal" telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:


Hari, tanggal : Kamis, 19 Juli 2018


Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Tim Pembimbing**

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,


  
Eka Deddy Irawan, S.Si.,M.Sc.,Apt.  
NIP 197503092001121001


  
Lusita Oktora R.K.S., S.F.,M.Sc.,Apt.  
NIP 197910032003122001

**Tim Penguji**

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

  
Dwi Nurahmanto, S.Farm.,M.Sc.,Apt.  
NIP 198401242008011001

  
Yiddy Agustian R., S.Farm.,M.Sc.,Apt.  
NIP 198608302009121007

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

Lestyo Wulandari, S.Si.,Apt.,M.Farm  
NIP 197604142002122001

## RINGKASAN

***Optimasi Konsentrasi Tween 80 dan Lama Pengadukan pada Preparasi Microspheres Asetosal:*** Elok Faiqo Hasani (132210101018); 2018; 81 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Asetosal merupakan obat golongan salisilat yang sering digunakan sebagai agen analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Pada saluran pencernaan bagian atas, asetosal sangat mudah diserap. Asetosal memiliki waktu paruh pendek sehingga akan dieliminasi cepat dari sirkulasi darah dan memerlukan pemberian obat secara berulang. Sebagai solusi dari permasalahan tersebut dirancang suatu sistem pelepasan obat terkendali secara oral yang diharapkan agar obat memiliki waktu tinggal lebih lama dalam gastrointestinal dan pelepasannya secara perlahan, sehingga mampu meningkatkan efektivitas terapi, mengurangi efek samping dan menurunkan frekuensi pemberian dosis obat.

*Microspheres* merupakan salah satu sistem penghantaran obat terkendali yang dapat meningkatkan bioavailabilitas. *Microspheres* dapat didefinisikan sebagai partikel padat dan bulat yang memiliki ukuran berkisar 1 - 1000  $\mu\text{m}$ . Sediaan *microspheres* dapat memperpanjang waktu pelepasan obat pada daerah aksi dan meningkatkan kepatuhan pasien karena mengurangi frekuensi pemberian dosis obat. Preparasi *microspheres* ditentukan oleh konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan dengan asetosal sebagai bahan aktif dan etil selulosa sebagai polimer.

Pada penelitian ini dilakukan menggunakan teknik *emulsification solvent evaporation*. Prinsipnya adalah melarutkan polimer pada pelarut organik volatil (mudah menguap) dan bahan aktif obat terdispersi pada fase eksternal untuk menguapkan pelarut organik dan mengurangi tekanan. Penguapan tersebut diikuti oleh pengendapan polimer sebagai *microspheres*. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh tween 80 dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap



*entrapment efficiency* dan ukuran partikel dengan metode desain faktorial. Respon dari metode ini adalah *entrapment efficiency* dan ukuran partikel.

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan *four blades propeller* sebagai alat pengaduk, spektrofotometer UV-Vis untuk melakukan pengukuran *entrapment efficiency* dan mikroskop SEM untuk melakukan pengukuran partikel *microspheres*. *Enrapment efficiency* dan ukuran partikel yang didapatkan selanjutnya diolah menggunakan *software design expert 10.0.0.1 versi trial*, sehingga akan diketahui formula optimum yang dihasilkan. Pengaruh konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan serta interaksi keduanya terhadap respon *entrapment efficiency* dan ukuran partikel dapat diketahui berdasarkan nilai efek faktor.

Berdasarkan analisis dengan *software design expert* diketahui konsentrasi tween 80 berpengaruh menurunkan EE dan menurunkan ukuran partikel, lama pengadukan berpengaruh menurunkan EE dan menurunkan ukuran partikel dan interaksi keduanya berpengaruh meningkatkan EE dan meningkatkan ukuran partikel.

Formula optimum yang terpilih adalah formula 1 dengan konsentrasi tween 80 0,133% v/v dan lama pengadukan selama 2 jam yang memberikan nilai *entrapment efficiency* yang maksimum sebesar  $83,02\% \pm 0,845$  dan memenuhi rentang ukuran partikel sebesar  $616,67\mu\text{m} \pm 27,538$ . Hasil karakterisasi *microspheres* formula optimum yang dihasilkan menunjukkan *drug loading* sebesar  $51,13\% \pm 0,849$  dan *yield* sebesar  $81,21\% \pm 2,064$ . Analisis FT-IR *microspheres* asetosal menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi yang terjadi antara asetosal dengan etil selulosa dalam *microspheres*.

## PRAKATA

Puji syukur Alhamdulillah kehadirat Allah SWT atas rahmat, hidayah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Optimasi Konsentrasi Tween 80 dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Microspheres Asetosal*” dengan baik. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Kelancaran dan keberhasilan penulisan skripsi ini tentu saja tidak lepas dari bantuan dan peran serta berbagai pihak yang telah memberikan dukungan secara moril maupun materil. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang terhingga kepada:

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Bapak Eka Deddy Irawan S.Si.,M.Sc.,Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora RKS, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, membantu, dan memberikan bimbingan, ide, masukan serta perbaikan dalam penyusunan skripsi ini;
3. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm.,M.Sc.,Apt., selaku Dosen Penguji I, dan Bapak Viddy Agustian R, S.Farm.,M.Sc.,Apt selaku Dosen Penguji II yang telah banyak memberikan saran dan kritik membangun dalam penyusunan skripsi ini;
4. Bapak Eka Deddy Irawan S.Si.,M.Sc.,Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu untuk memberi masukan, perhatian, dan bimbingannya;
5. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberi ilmu, berbagai pengalaman dan selalu memotivasi penulis selama masa perkuliahan; staff dan karyawan atas segala bantuan yang diberikan selama penulis menjadi mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Jember;

6. Bu Itus, Mbak Titin, Bu Wayan dan Mbak Hani yang selalu membantu kelancaran proses penelitian penulis;
7. Orang tua tercinta, Umi Rumhayani dan Abah Bambang Mulyono (Alm.) sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terima kasih atas segala doa serta jerih payah yang telah dilakukan demi kebahagiaan dan kesuksesan penulis;
8. Kakak-kakak penulis Sofiyatu Zainiyyah, Ali Fayrozi dan seluruh keluarga besar penulis di Situbondo, terima kasih untuk semangat dan dukungan kepada penulis;
9. Rekan kerja pejuang *microspheres*, Angela Merici Ayu P., Erlita Dinda N. dan Mia Rahmania yang telah membantu selama penelitian;
10. Sahabatku tercinta Mirzatus Sholicha, Angela Merici, Maulida Agustinawati, Amalia Yustantika dan Nadhia Faizza yang telah menjadi pendengar keluh-kesah terbaik, memberikan motivasi, semangat selama pengerjakan skripsi hingga selesai dan selalu menghibur penulis dengan candaan dan gurauan yang selalu terkenang.
11. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Farmasetika yang meramaikan suasana dan memberi canda tawa dalam penelitian penulis;
12. Teman-teman tercinta seperjuangan farmasi angkatan 2013 Farmasetamol;
13. Keluarga Karisma yang telah memberikan pengalaman non akademik.
14. Semua pihak yang telah membantu dan tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Hanya doa dan ucapan terima kasih yang dapat penulis panjatkan semoga segala kebaikan dan dukungan yang diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Allah Subhanallahu Wa Ta'ala. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi.

Jember, 19 Juli 2018

Penulis

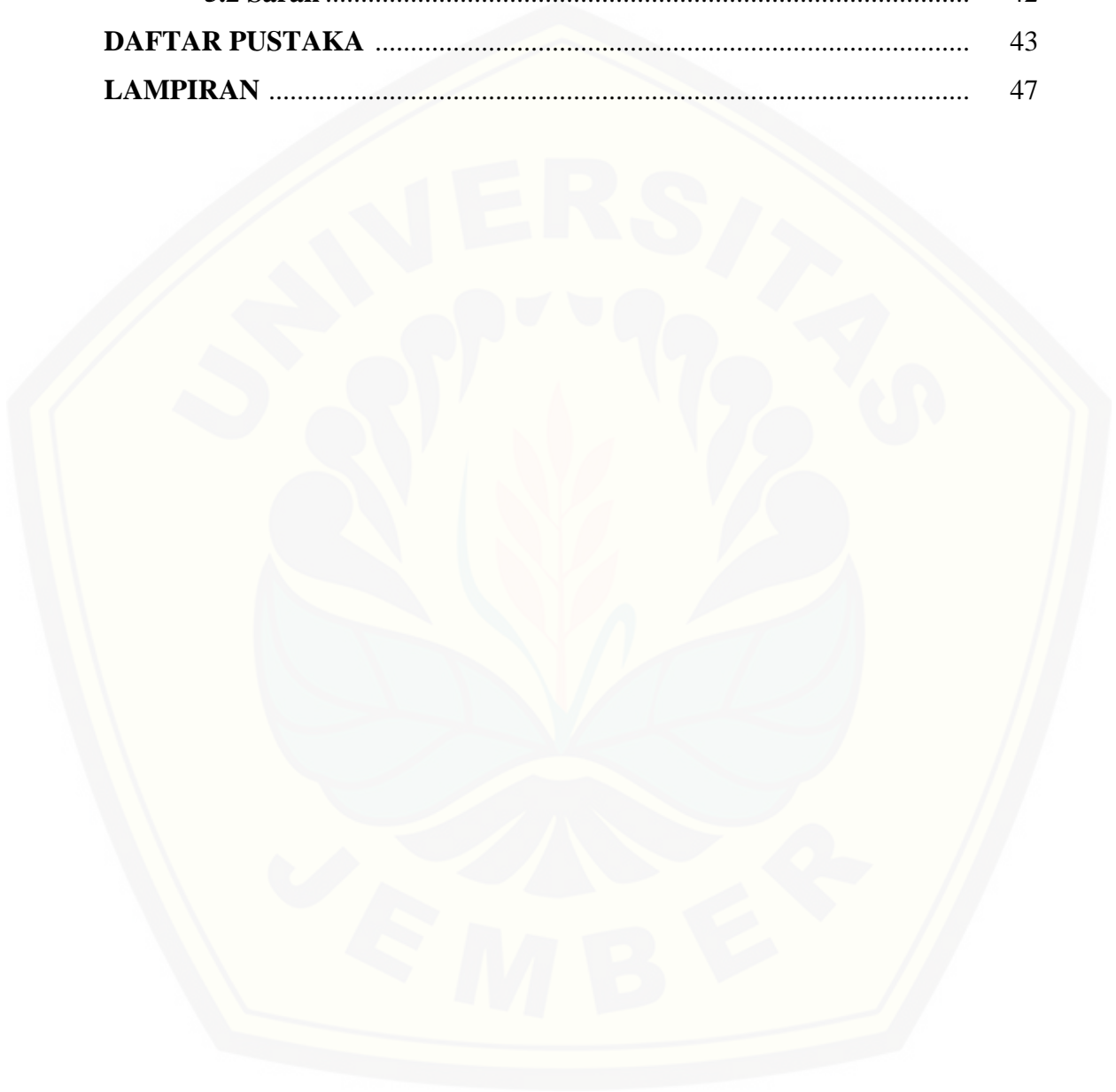
DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iv
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PEMBIMBING</b> .....	vi
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b>	
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>1.4 Manfaat</b> .....	4
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
<b>2.1 <i>Microspheres</i></b>	
2.1.1 Manfaat <i>Microspheres</i> .....	5
2.1.2 Preparasi <i>Microspheres</i> .....	6
2.1.3 Teknik <i>Emulsification Solvent Evaporation</i> .....	7
2.1.4 Karakterisasi <i>Microspheres</i> .....	8
<b>2.2 Asetosal</b> .....	10
<b>2.3 Etil Selulosa</b> .....	10

2.4 Tween 80 .....	11
2.5 Desain Faktorial .....	12
<b>BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN</b>	
3.1 Rancangan Penelitian .....	14
3.2 Alat dan Bahan Penelitian .....	14
3.2.1 Alat .....	14
3.2.2 Bahan .....	14
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	14
3.4 Prosedur Penelitian .....	16
3.4.1 Rancangan Formula <i>Microspheres</i> Asetosal .....	16
3.4.2 Pembuatan <i>Microspheres</i> Asetosal .....	17
3.4.3 Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	18
3.4.4 Analisis <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM) .....	19
3.4.5 Penentuan Penentuan Formula Optimum dengan <i>Software Design Expert</i> .....	20
3.4.6 Karakteristik <i>Microspheres</i> Asetosal .....	20
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Hasil Pembuatan <i>Microspheres</i> Asetosal-Etil Selulosa .....	22
4.2 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency Microspheres</i> Asetosal Etil selulosa .....	24
4.2.1 Pembuatan Kurva Baku Asetosal .....	24
4.2.2 Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	25
4.3 Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM) .....	27
4.4 Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Daerah Optimum .....	29
4.5 Karakterisasi <i>Microspheres</i> Asetosal-Etil Selulosa .....	36
4.5.1 Perhitungan <i>Drug loading</i> .....	36
4.5.2 Perhitungan <i>Yield</i> .....	37
4.5.3 Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR) .....	38

**BAB 5. PENUTUP**

<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	42
<b>5.2 Saran</b> .....	42
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	43
<b>LAMPIRAN</b> .....	47



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua <i>level</i> .....	16
3.2 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial .....	17
3.3 Formula <i>microspheres</i> asetosal .....	17
3.4 Preparasi <i>microspheres</i> asetosal .....	18
4.1 Hasil pengujian <i>entrapment efficiency</i> .....	26
4.2 Hasil pengujian ukuran partikel .....	28
4.3 Nilai efek faktor konsentrasi tween 80, lama pengadukan, dan interaksi keduanya .....	29
4.4 Solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial.....	36
4.5 Hasil perhitungan <i>drug loading</i> .....	37
4.6 Hasil perhitungan <i>yield</i> .....	37
4.7 Gugus fungsi dan bilangan gelombang asetosal murni dan kompleks asetosal-etil selulosa hasil penelitian .....	41

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Penampakan <i>microspheres</i> .....	5
2.2 Struktur Asetosal .....	10
2.3 Struktur Etil Selulosa .....	11
3.1 Skema langkah kerja penelitian .....	15
4.1 Serbuk <i>microspheres</i> asetosal-etil selulosa.....	23
4.2 Spektra panjang gelombang asetosal dalam dapar fosfat pH 6,8.....	24
4.3 Kurva baku asetosal dalam dapar fosfat pH 6,8.....	25
4.4 Hasil morfologi partikel menggunakan SEM .....	27
4.5 <i>Contour plot</i> 2D untuk respon <i>entrapment efficiency</i> .....	33
4.6 <i>Contour plot</i> 3D untuk respon <i>entrapment efficiency</i> .....	34
4.7 <i>Contour plot</i> 2D untuk respon ukuran partikel .....	34
4.8 <i>Contour plot</i> 3D untuk respon ukuran partikel .....	35
4.9 <i>Overlay Plot</i> dari respon <i>entrapment efficiency</i> dan ukuran partikel.....	35
4.10 Spektra FT-IR asetosal murni .....	38
4.11 Spektra FT-IR etil selulosa murni .....	39
4.12 Spektra FT-IR asetosal-etil selulosa murni .....	40



## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Rute pemberian obat secara peroral lebih disukai karena kemudahan dan kenyamanan dalam penggunaannya (Ummadi *et al.*, 2013). Pengembangan suatu bentuk dan sistem penghantaran obat dikembangkan untuk mengatasi masalah bentuk dan sistem penghantaran obat konvensional. Obat-obat yang diserap di saluran pencernaan memiliki waktu paruh pendek sehingga akan dieliminasi cepat dari sirkulasi darah dan memerlukan pemberian obat secara berulang (Ma *et al.*, 2008). Masalah – masalah diatas dapat diatasi dengan merancang suatu sistem pelepasan obat terkendali yang diharapkan mampu meningkatkan efektivitas terapi. Tujuan dari sistem pelepasan obat terkendali secara oral agar obat memiliki waktu tinggal lebih lama dalam gastrointestinal dan pelepasannya secara perlahan, dapat mencapai bioavailabilitas yang lebih baik sehingga mudah diprediksi dan dikendalikan, mengurangi efek samping dan menurunkan frekuensi pemberian dosis obat (Ami *et al.*, 2012; Ma *et al.*, 2008)

*Microspheres* adalah salah satu bentuk sediaan yang banyak dikembangkan saat ini. *Microspheres* merupakan salah satu sistem penghantaran obat terkendali yang dapat meningkatkan bioavailabilitas. *Microspheres* dapat didefinisikan sebagai partikel padat dan bulat yang memiliki ukuran berkisar 1 sampai 1000  $\mu\text{m}$  (Patel *et al.*, 2012). Pemberian obat di dalam sediaan *microspheres* umumnya dapat meningkatkan potensi kesembuhan pasien karena memperpanjang waktu pelepasan obat pada daerah aksi. Selain itu *microspheres* meningkatkan kepatuhan pasien dan mengurangi resiko adanya toksisitas (Maji *et al.*, 2012).

Preparasi *microspheres* pada penelitian ini dilakukan menggunakan teknik *emulsification solvent evaporation*. Prinsip dari teknik *emulsification solvent evaporation* adalah bahan polimer akan terlarut pada pelarut organik volatil (mudah menguap) yang sesuai dan bahan aktif obat terdispersi pada fase eksternal

menggunakan bantuan pengaduk pada suhu kamar untuk menguapkan pelarut organik dan mengurangi tekanan. Penguapan tersebut diikuti oleh pengendapan polimer sebagai *microspheres* (Reddy & Sailaja, 2014; Nava-arzaluz *et al.*, 2012). Teknik ini banyak digunakan dalam sistem penghantaran obat untuk menghasilkan *entrapment efficiency* yang baik pada obat hidrofobik dan digunakan pada polimer *biodegradable*/polimer non *biodegradable* nano partikel seperti salah satunya yang digunakan pada penelitian ini adalah etil selulosa (Hwisa *et al.*, 2013; Patel *et al.*, 2012).

Etil selulosa merupakan polimer yang sering digunakan untuk pembuatan *microspheres* karena memiliki pelepasan obat paling stabil dan ukuran partikel terkecil dibandingkan *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC), kitosan dan karbopol (Garud & Garud, 2012). Etil selulosa adalah polimer yang non-ionik, hidrofobik, non *biodegradable*, biokompatibel dengan toksisitas minimal dan banyak digunakan dalam formulasi oral dan topikal (Reddy & Sailaja, 2014; Patel *et al.*, 2012).

Bahan aktif yang digunakan untuk preparasi *microspheres* adalah asetosal. Asetosal merupakan golongan obat yang sukar larut dalam air tetapi mudah larut dalam etanol (Kemenkes RI, 2013). Asetosal yakni obat golongan salisilat yang sering digunakan sebagai agen analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Asetosal mudah terhidrolisis ke bentuk salisilat karena bioavailabilitasnya yang rendah. Pada saluran pencernaan bagian atas, asetosal sangat mudah diserap. Pengembangan sistem penghantaran obat bertujuan meningkatkan bioavailabilitas asetosal (Siswanto *et al.*, 2015).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Patel *et al.*, (2012), preparasi *microspheres* menghasilkan ukuran partikel, *drug loading* dan *yield* yang berbeda pada penggunaan konsentrasi *emulsifying agent* (tween 80). Peningkatan konsentrasi *emulsifying agent* menyebabkan penurunan viskositas sehingga berpengaruh terhadap penurunan ukuran partikel dan peningkatan *yield* (Patel *et al.*, 2012). Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Rathod *et al.*, (2012), menunjukkan perbedaan lamanya pengadukan dalam preparasi *microspheres* yang dapat mempengaruhi *entrapment*

*efficiency* dan ukuran partikel. Semakin lama waktu pengadukan menunjukkan penurunan terhadap *entrapment efficiency* dan ukuran partikel (Rathod *et al.*, 2012). *Entrapment efficiency* menggambarkan kemampuan *microspheres* dari hasil preparasi dalam membawa bahan aktif. Semakin tinggi *entrapment efficiency* maka semakin besar juga jumlah obat yang akan dilepaskan dalam tubuh sehingga akan diketahui formula optimum yang ditentukan berdasarkan prediksi *entrapment efficiency* yang paling tinggi. (Abdalla *et al.*, 2015).

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, maka perlu dilakukan optimasi konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan dalam preparasi *microspheres* dengan teknik *emulsification solvent evaporation* untuk mendapatkan karakteristik *microspheres* asetosal yang optimum.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap *entrapment efficiency microspheres* asetosal yang dipreparasi dengan teknik *emulsification solvent evaporation*?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap ukuran partikel *microspheres* asetosal yang dipreparasi dengan teknik *emulsification solvent evaporation*?
3. Berapa konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan yang menghasilkan *microspheres* asetosal dengan *entrapment efficiency* maksimum dan memenuhi rentang ukuran partikel ?
4. Bagaimana karakteristik (FTIR, *drug loading* dan *yield*) *microspheres* asetosal yang dihasilkan dari formula optimum?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

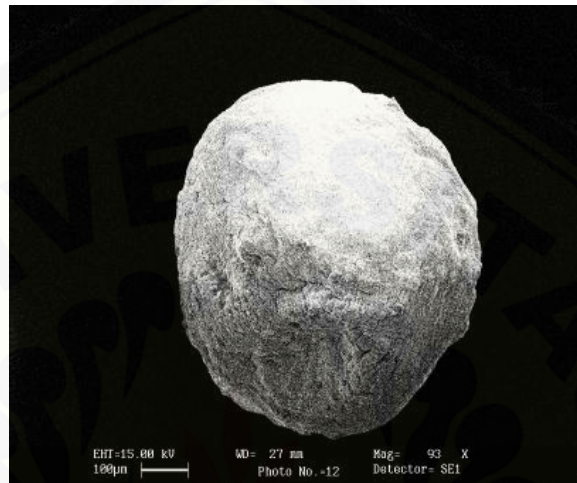
1. Mengetahui pengaruh konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap *entrapment efficiency microspheres* asetosal yang dipreparasi dengan teknik *emulsification solvent evaporation*.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap ukuran partikel *microspheres* asetosal yang dipreparasi dengan teknik *emulsification solvent evaporation*.
3. Mengetahui konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan yang menghasilkan *microspheres* asetosal dengan *entrapment efficiency* maksimum dan memenuhi rentang ukuran partikel.
4. Mengetahui karakteristik (FTIR, *drug loading* dan *yield*) *microspheres* asetosal yang dihasilkan dari formula optimum.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah dalam rangka pengembangan formulasi *microspheres* sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Microspheres*



Gambar 2.1 Penampakan *microspheres* (Garud & Garud, 2012)

*Microspheres* dapat digambarkan sebagai partikel kecil struktur bulat yang memiliki rentang ukuran 1 – 1000 mikrometer, dimana obat dan agen terapi lainnya terdistribusi pada matriks sebagai dispersi molekuler ataupun dispersi partikel. *Microspheres* terdiri dari satu atau lebih polimer dengan kandungan obat yang dapat terdispersi secara makroskopik atau molekular (Chella *et al.*, 2010)

#### 2.1.1 Manfaat *Microspheres*

*Microspheres* telah dapat diterima secara luas untuk pemberian oral dan parenteral dalam sistem penghantaran obat terkendali (Garud & Garud, 2012). *Microspheres* memberikan efek terapi yang konstan dan berkepanjangan, mengurangi efek toksik pada saluran pencernaan dan frekuensi pemberian dosis sehingga diharapkan dapat meningkatkan kebutuhan dan kepatuhan pasien. Morfologi dari *microspheres* memungkinkan terkontrolnya proses degradasi dan pelepasan obat (Chella *et al.*, 2010)

Kelebihan *microspheres* sebagai sistem penghantaran obat adalah: (1) dapat memfasilitasi penghantaran yang akurat dari sejumlah kecil obat dan mengurangi konsentrasi obat yang tinggi dalam target spesifik atau jaringan di dalam tubuh, (2) memberikan perlindungan obat yang tidak stabil sebelum dan setelah pemberian, sebelum bahan aktif berada ditarget aksi dalam tubuh, (3) memberikan kemampuan untuk mengontrol aksi obat dan jaringan distribusi, (4) memungkinkan pelepasan terkontrol contohnya hormon steroid, dan (5) mengurangi frekuensi pemberian dosis sehingga akan meningkatkan kepatuhan pasien (Hire *et al.*, 2014)

### 2.1.2 Preparasi *Microspheres*

Preparasi *microspheres* untuk sistem penghantaran obat terkendali, pemilihan teknik preparasi dengan penggabungan sediaan obat dengan polimer yang akan digunakan bergantung pada sifat polimer dan bahan aktif serta tujuan dari dilakukannya preparasi *microspheres* (Wise, 2000).

Beberapa teknik yang biasanya digunakan dalam pembuatan *microspheres* diantaranya *solvent evaporation*, *phase separation (coacervation)*, dan *spray-drying* (Muntha, 2014). *Microspheres* paling banyak dipreparasi dengan menggunakan teknik *solvent evaporation*. Teknik ini sering diaplikasikan karena menggunakan alat-alat laboratorium yang umum seperti *beaker glass* dan pengaduk. Metode ini bisa digunakan untuk mengontrol ukuran partikel dari *microspheres* yang dipreparasi dengan pengadukan konstan dan berdampak pada efisiensi bahan aktif, pemilihan metodenya berdasarkan hidrofilisitas atau hidrofobisitas dari bahan aktif (Li *et al.*, 2008; Wise, 2000).

Pembentukan suatu *microspheres* sangat tergantung pada sifat fisikokimia dari polimer dan senyawa obat. Pada penelitian ini digunakan teknik *emulsification solvent evaporation*, polimer dilarutkan dalam pelarut organik yang mudah menguap dan bahan aktif yakni asetosal bersifat hidrofobik.

### 2.1.3 Teknik *Emulsification Solvent Evaporation*

Teknik *emulsification solvent evaporation* melibatkan dua langkah dasar. Yang pertama terdiri dari disolusi polimer dan obat dalam pelarut organik yang mudah menguap. Pelarut organik yang biasa digunakan salah satunya adalah etil asetat dan etanol 96 %. Pada penelitian ini digunakan etanol 96 % karena sifat dari bahan aktif (asetosal) mudah larut dalam etanol (Kemenkes RI, 2013). Teknik *emulsification solvent evaporation* sesuai untuk digunakan pada berbagai obat hidrofobik. Asetosal memiliki sifat tidak larut air, sehingga pemilihan metode ini sesuai dengan pemeriaan dari bahan aktif yang sukar larut di air (Connors et al., 1992). Kerugian utama dengan metode ini adalah efisiensinya rendah bila digunakan pada obat yang bersifat hidrofilik (Nava-arzaluz et al., 2012)

Teknik *emulsification solvent evaporation* menggunakan tipe w/o dengan etanol dan soybean oil sebagai fase internal dan fase eksternal (Yang et al., 2001). Pada penelitian ini fase eksternal digantikan dengan parafin cair dan fase internal menggunakan etanol. Penggunaan etanol sebagai pengganti air karena pengaruh dari karakteristik bahan aktif.

Proses emulsifikasi dapat dilakukan dengan bantuan pengaduk seperti *four blades propeller* pada suhu ruang. Preparasi *microspheres* dilakukan pada variasi lama pengadukan 2 jam dan 4 jam dengan kecepatan konstan yakni 1000 rpm tetapi adanya perbedaan dalam konsentrasi tween 80 yang digunakan yakni 0,133% v/v dan 0,266% v/v (Patel et al., 2012).

Pembentukan suatu *microspheres* diikuti oleh beberapa langkah yakni diawali dengan homogenisasi. Selanjutnya pelarut organik diuapkan melalui pengadukan pada suhu kamar. Penguapan pelarut organik diikuti dengan pembentukan endapan polimer sebagai *microspheres* dengan diameter berbeda-beda. Langkah selanjutnya *microspheres* dicuci dan disaring dengan menggunakan kertas *Whatman* no 41 untuk menghilangkan kelebihan minyak dan obat yang belum tercampur (Nava-arzaluz et al., 2012). *Microspheres* yang didapatkan dikeringkan selama 24 jam dan disimpan dalam desikator (Patel et al., 2012).

#### 2.1.4 Karakterisasi *Microspheres*

Karakterisasi untuk mengevaluasi *microspheres* seperti *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield* dan FTIR perlu dilakukan (Hwisa *et al.*, 2013). Dengan adanya karakterisasi dapat diketahui efisiensi dari formula yang didapatkan, morfologi dan bentuk ukuran partikel. Berikut adalah beberapa karakteristik dari *microspheres* yang dipreparasi dengan teknik *emulsification solvent evaporation*, yaitu:

##### a) *Entrapment Efficiency* (EE)

*Entrapment efficiency* merupakan karakterisasi untuk menunjukkan seberapa besar jumlah obat yang terjepit didalam partikel *microspheres*. Cara penentuan *entrapment efficiency* adalah membandingkan konsentrasi obat sebenarnya dengan konsentrasi obat teoritis lalu dikali 100% (Hire & Derle, 2014). Penentuan *entrapment efficiency* digunakan metode spektrofotometri untuk menentukan obat yang terkandung didalam *microspheres*. *Entrapment efficiency* berfungsi untuk mengetahui kemampuan *microspheres* dari hasil preparasi dalam membawa bahan aktif. Semakin tinggi *entrapment efficiency* maka semakin besar juga jumlah obat yang akan dilepaskan dalam tubuh (Patel *et al.*, 2012).

$$\text{Entrapment efficiency (\%)} = \frac{\text{konsentrasi obat sebenarnya}}{\text{konsentrasi obat teoritis}} \times 100 \% \quad (1)$$

##### b) *Drug Loading*

*Drug Loading* merupakan karakterisasi *microspheres* yang digunakan untuk menunjukkan seberapa efisien formula yang digunakan untuk menghasilkan *drug loading*. *Drug loading* ditentukan dengan membandingkan berat bahan aktif sebenarnya dengan berat *microspheres* yang sebenarnya yang didapat lalu dikali 100% (Murtaza, 2012).

$$\text{Drug loading (\%)} = \frac{\text{entrapment efficiency} \times \text{berat bahan aktif}}{\text{berat microspheres yang didapat}} \times 100\% \quad (2)$$



c) *Yield*

*Yield* merupakan suatu karakterisasi *microspheres* yang digunakan untuk menunjukkan seberapa efisien metode yang digunakan untuk mendapatkan *microspheres* (Sappidi *et al.*, 2014). Perhitungan *yield* adalah dengan cara membagi berat *microspheres* yang didapat dari hasil preparasi dengan berat *microspheres* teoritis lalu dikali 100% (Garud & Garud, 2012).

$$Yield (\%) = \frac{\text{berat } microspheres \text{ yang didapat}}{\text{total berat obat dan polimer teoritis}} \times 100 \% \quad (3)$$

d) Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

*Scanning Electron Microscopy* (SEM) merupakan karakterisasi dalam menentukan bentuk, ukuran dan morfologi partikel *microspheres*. Ukuran partikel *microspheres* akan mempengaruhi laju degradasi obat dan distribusi obat dalam tubuh. Selain itu, ukuran partikel juga akan berpengaruh pada terhadap rasio antara luas permukaan dengan volume partikel suatu *microspheres* sehingga akan mempengaruhi laju pelepasannya. Permukaan partikel yang lebih kecil akan menurunkan laju degradasi dari polimer yang tidak permeabel terhadap air. Partikel yang memiliki ukuran lebih kecil akan membentuk partikel yang lebih keras karena jarak yang lebih pendek untuk menguapnya suatu solvent dan ini akan mengakibatkan distribusi obat yang beragam (Garud & Garud, 2012).

e) Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

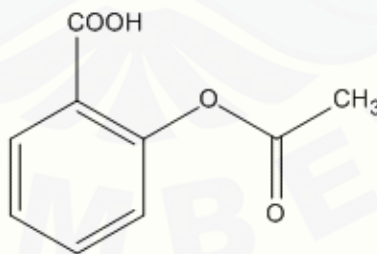
*Fourier Transform Infrared* merupakan suatu metode spektroskopi IR yang dapat mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa tetapi tidak dapat menentukan unsur-unsur penyusunnya (Kencana, 2009). FTIR digunakan untuk melihat ada tidaknya interaksi antara bahan aktif dengan polimer yang digunakan, serta mendeteksi identitas bahan aktif, polimer dan interaksi antara keduanya (Sappidi *et al.*, 2014).

Pada spektroskopi IR, radiasi IR dilewatkan pada sampel. Sebagian dari radiasi akan diteruskan, namun jika frekuensi dari suatu vibrasi sama dengan frekuensi radiasi IR yang langsung menuju molekul, molekul sampel akan menyerap radiasi tersebut. Spektrum yang dihasilkan menggambarkan absorpsi dan transmisi molekular membentuk sidik jari molekular suatu sampel (Kencana, 2009).

## 2.2 Asetosal

Asetosal memiliki bioavailabilitas rendah yang berperan sebagai analgesik untuk pengobatan ringan sampai nyeri, berfungsi sebagai agen anti-inflamasi untuk pengobatan pada jaringan lunak dan peradangan sendi, dan berfungsi juga sebagai obat antipiretik (Heijst *et al.*, 1991).

Asetosal/Asam asetilsalisilat ( $C_9H_8O_4$ ) memiliki berat molekul 180,16 g/mol, berupa serbuk hablur putih, sukar larut dalam air (1:300) pada suhu  $25^\circ\text{C}$ ; mudah larut dalam etanol (1:5) dan agak sukar larut dalam eter mutlak (1:10-15) (FI V). Stabilitas maksimumnya terjadi pada pH 2,5. Pada pH 7,0 dan suhu  $25^\circ\text{C}$ , tetapan lajunya adalah  $3,7 \times 10^{-6} \text{ detik}^{-1}$  (Connors *et al.*, 1992). Bioavailabilitasnya adalah 80-100, konsentrasi puncak plasma 2-4 jam dengan waktu paruh 20 menit (Heijst *et al.*, 1991). Struktur asetosal dapat dilihat pada gambar 2.2



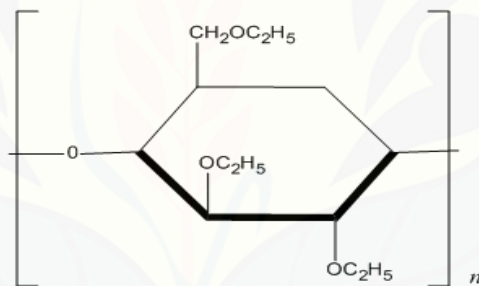
Gambar 2.2 Struktur Asetosal (Sweetman , 2009)

## 2.3 Etil Selulosa

Etil selulosa bersifat non-ionik, hidrofobik, non-biodegradable dan polimer biokompatibel dengan toksisitas minimal (Das & Rao, 2006). Etil selulosa

$(C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5)$  digunakan dalam proses pembuatan *microspheres* untuk menstabilkan bahan aktif terhadap interaksi dengan bahan lainnya, hidrolisis, dan oksidasi. Etil selulosa juga biasa digunakan sebagai matriks atau agen *coating* untuk mendapatkan sistem penghantaran obat terkontrol (Murtaza, 2012).

Karakteristik dari polimer etil selulosa ialah sebagai berikut : (1) Bentuknya granul atau serbuk putih tidak berbau atau berwarna, (2) Titik lelehnya 240-225, (3) tidak larut air tetapi larut dalam pelarut organik seperti alkohol, eter, keton dan ester, (4) biokompatibel dan kompatibel dengan banyak selulosa, resin dan hampir semua *plasticizer*, (5) *Non-biodegradable*, maka dibuat dalam formula secara oral saja, (6) stabil terhadap cahaya, panas, oksigen dan basah dan bahan kimia; 7. tidak beracun, dan (8) non-iritan (Murtaza, 2012). Rumus struktur etil selulosa dapat dilihat pada gambar 2.3



Gambar 2.3 Struktur Etil Selulosa (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.4 Tween 80

Faktor-faktor yang mempengaruhi dalam pembuatan *microspheres* meliputi: (a) sifat dan kelarutan obat, (b) konsentrasi polimer, (c) pelarut organik, (d) konsentrasi dan jenis *emulsifying agent*, dan (e) kecepatan pengadukan dan lama pengadukan. Beberapa variabel-variabel diatas telah terbukti berpengaruh pada pembentukan ukuran dan *entrapment efficiency* dari *microspheres* (Nava-arzaluz *et al.*, 2012). Ukuran dan bentuk dari *microspheres* dipengaruhi oleh keberadaan dan konsentrasi *emulsifying agent* yang berfungsi menstabilkan emulsi untuk mengurangi penggumpalan saat pengadukan. Stabilisator yang biasanya digunakan antara lain

meliputi poli (vinil alkohol) (PVA), span 80, dan polisorbat 80 (tween 80) (Navarzaluz *et al.*, 2012).

Tween 80 mempunyai nama lain polisorbat 80 dan sebagai *emulsifying agent nonionik* yang bersifat higroskopik. Pemeriananya berupa warna kuning lemon, cairan seperti minyak kental, bau khas tajam, terasa lunak. Kelarutannya larut dalam etanol, etil asetat dan metanol. Secara luas digunakan dalam produk makanan, kosmetik dan penggunaan dalam uji laboratorium.

Penggunaan tween 80 dalam preparasi *microspheres* berfungsi sebagai *emulsifying agent* yang dapat mencegah penggabungan *droplet* setelah terbentuk. *Emulsifying agent* digunakan untuk menstabilkan *droplet* yang telah terbentuk selama proses emulsifikasi pada fase terdispersi. *Emulsifying agent* akan menempel pada permukaan *droplet* yang memberikan kestabilan dan menurunkan energi permukaan *droplet*.

## 2.5 Desain faktorial

Desain faktorial merupakan desain untuk penentuan secara simultan suatu efek dari beberapa faktor dan interaksinya. Metode ini digunakan untuk mengetahui efek dari beberapa faktor atau suatu kondisi dalam hasil suatu penelitian. Keuntungan menggunakan desain faktorial ialah lebih efisien daripada melakukan penelitian tunggal untuk mendapatkan tingkat ketelitian yang sama dan dapat menentukan efek utama dari dua faktor dengan hanya satu penelitian (Tam & Miyazawa, 1989)

Beberapa istilah dalam desain faktorial ialah faktor, *level*, efek, dan interaksi. Faktor merupakan variabel yang ditentukan dan dapat memberikan pengaruh pada efek. *Level* merupakan besaran dari faktor, adanya *level* tinggi dan *level* rendah. Efek merupakan respon yang berubah akibat adanya perbedaan *level* dari faktor. Interaksi merupakan suatu respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton & Bon, 2004).

Persamaan umum dari desain faktorial yang menggunakan dua faktor adalah sebagai berikut:

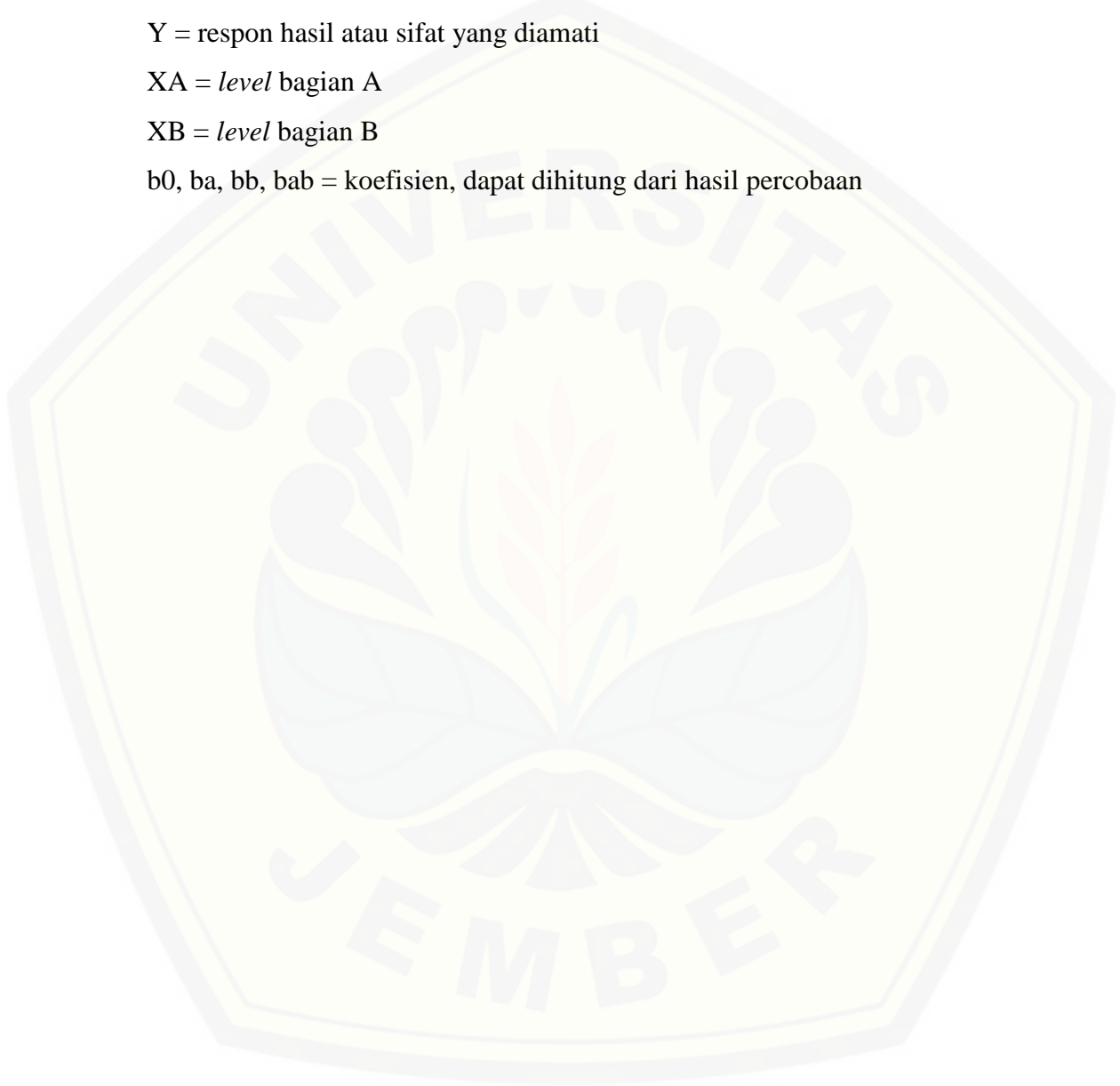
$$Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B \dots\dots\dots(4)$$

$Y$  = respon hasil atau sifat yang diamati

$X_A$  = *level* bagian A

$X_B$  = *level* bagian B

$b_0, b_a, b_b, b_{ab}$  = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan



## BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi : (1) Optimasi formula dengan konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *microspheres* asetosal sesuai rancangan formula; (3) Pengukuran % *entrapment efficiency* dan ukuran partikel; (4) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert* 10.0.0.1 versi *trial*; dan (5) Karakterisasi formula terpilih.

### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

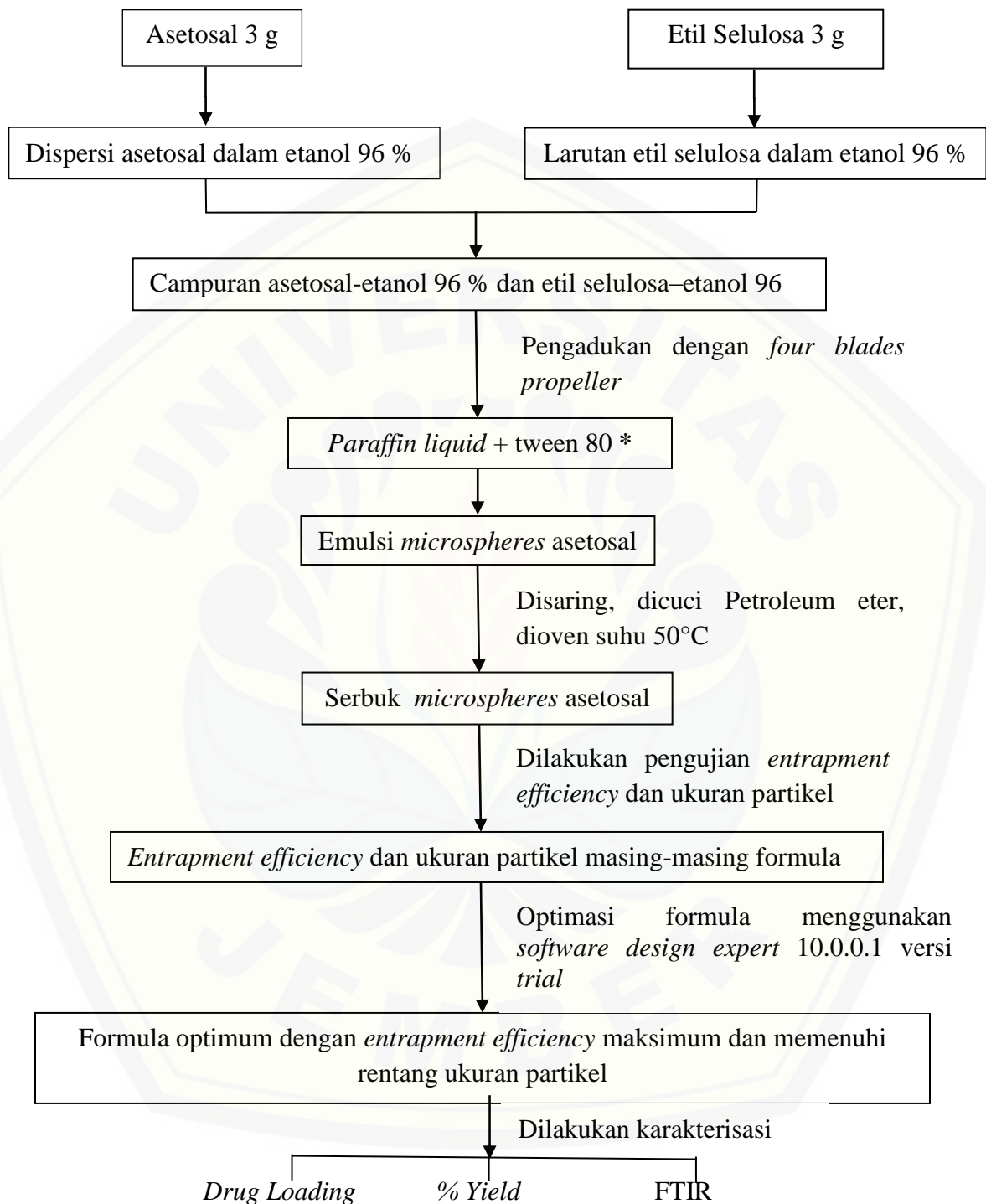
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *four blades propeller* (*IKA Labortechnik, Germany*), Spektrofotometer UV-VIS (*Genesys 10s, Thermo scientific, USA*), *stop watch*, neraca analitik (*Adventurer<sup>TM</sup> Ohaus, USA*), Oven (*Memmert, Germany*), alat-alat gelas, dan program perangkat lunak (*software*) *design expert* 10.0.0.1 versi *trial*.

#### 3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Asetosal (*Hildose, RRC*), etil selulosa (*Asha, India*), etanol 96% (*PT.Bratachem, Indonesia*), *Paraffin liquid* (*PT.Bratachem, Indonesia*), petroleum eter (*PT. Bratachem, Indonesia*), aquades.

### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Maret 2017-selesai



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

\*Sesuai formula pada tabel 3.4

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1. Rancangan Formula *Microspheres* Asetosal

Pada penelitian dibuat 4 macam rancangan formula *microspheres* asetosal. Tiap formula terdiri atas asetosal dan etil selulosa. Bahan yang dibedakan dari masing-masing formula adalah perbandingan konsentrasi tween 80 dan perlakuan mengenai lama pengadukan *four blades propeller* dalam pembentukan *microspheres* asetosal.

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

- a. Variabel bebas : Konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan *four blades propeller*
- b. Variabel terkontrol : Kecepatan pengadukan, jumlah polimer, bentuk pengaduk
- c. Variabel terikat : *Entrapment efficiency* dan ukuran partikel

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang diuji pada dua *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Tujuannya adalah untuk mengetahui konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *microspheres* yang optimum. Berikut adalah tabel 3.1 rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua *level* :

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua *level*

Formula	Faktor A	Faktor B	Interaksi A dan B
	(konsentrasi tween 80)	(lama pengadukan)	
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1



Susunan *level* rendah dan *level* tinggi untuk masing – masing faktor dapat dilihat pada tabel 3.2.

Tabel 3.2. Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

<b>Faktor</b>	<b>Level rendah (-1)</b>	<b>Level tinggi (+1)</b>
Konsentrasi tween 80	0,133% v/v	0,266% v/v
Lama pengadukan	2 jam	4 jam

Susunan formula *microspheres* asetosal yang akan diteliti sebagai berikut :

Tabel 3.3 Formula *Microspheres* Asetosal

<b>Bahan</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Fungsi</b>
Asetosal	3 g	Bahan aktif
Etil selulosa	3 g	Polimer
Etanol 96 %	40 ml	Fase internal
<i>Paraffin liquid</i>	300 ml	Fase eksternal
Tween 80	0,4 ml / 0,8 ml	Agen Pengemulsi
Petroleum eter	30 ml	Agen Pencuci

#### 3.4.2. Pembuatan *Microspheres* Asetosal

Langkah awal dalam pembuatan *microspheres* yakni diaduk terlebih dahulu campuran tween 80 sebagai *emulsifying agent* dan *paraffin liquid* sebagai media pendispersi dengan menggunakan *four blades propeller* pada suhu ruang. Sebanyak 3 g asetosal dan 3 g etil selulosa masing – masing dicampurkan dengan etanol 96 % sebanyak 20 ml sampai larut. Kedua campuran tersebut dituangkan dalam 1 *beaker glass* dan diaduk kembali hingga membentuk suatu emulsi. Campuran asetosal-etil selulosa-etanol 96 % dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang berisi tween 80-*paraffin liquid*. Pengadukan pada masing - masing formula dilakukan dengan menggunakan konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan yang berbeda. Pada formula (1) konsentrasi tween 80 yang digunakan sebesar 0,133% dan *paraffin liquid*

sebanyak 300 ml dalam pengadukan dengan kecepatan 1000 rpm selama 2 jam ditambahkan campuran asetosal-etil selulosa-etanol 96 %, formula (A) konsentrasi tween 80 yang digunakan sebesar 0,266% kemudian dilakukan pengadukan selama 2 jam, fomula (B) konsentrasi tween 80 yang digunakan sebesar 0,133% dengan pengadukan selama 4 jam, dan formula (AB) konsentrasi tween 80 yang digunakan sebesar 0,266% dengan pengadukan selama 4 jam. Preparasi *microspheres* secara ringkas dapat dilihat pada tabel 3.4. Larutan yang terbentuk disaring dengan menggunakan kertas Whatman no 41. *Microspheres* yang terbentuk dicuci menggunakan petroleum eter untuk menghilangkan fase minyak pada *microspheres*. *Microspheres* yang didapat dikeringkan dalam oven suhu 50°C sampai didapatkan berat *microspheres* yang konstan.

Tabel 3.4 Preparasi *Microspheres* Asetosal

Formula	Asetosal (g)	Etil selulosa (g)	Etanol (ml)	<i>Paraffin</i> <i>liquid</i> (ml)	Tween 80 (% v/v)	Pengadukan kecepatan 1000 rpm
(1)	3	3	40	300	0,133 %	2 jam
(A)	3	3	40	300	0,266 %	2 jam
(B)	3	3	40	300	0,133 %	4 jam
(AB)	3	3	40	300	0,266 %	4 jam

### 3.4.3. Penentuan *Entrapment Efficiency*

#### a) Pembuatan Kurva Baku Asetosal

##### 1) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan *menscanning* standar baku pada konsentrasi tertentu dengan panjang gelombang 200-400 nm.

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar.

## 2) Pembuatan Kurva Baku Asetosal dalam Dapar Fosfat

Kurva baku asetosal dibuat dengan penentuan absorbansi standar baku dalam beberapa seri konsentrasi, yaitu 6, 12, 18, 24, dan 36 ppm pada panjang gelombang maksimumnya menggunakan spektrofotometer UV. Baku standar dibuat dari pengenceran baku induk, dimana baku induk dibuat dengan cara melarutkan 0,0300 g dalam 100 ml dapar fosfat pH 6,8 sehingga akan terbentuk larutan standar induk dengan konsentrasi 300 ppm.

### b) *Entrapment Efficiency* (Pandit *et al.*, 2013)

*Entrapment efficiency* dapat menunjukkan seberapa besar jumlah obat yang terperangkap dalam *microspheres*. Sejumlah *microspheres* yang setara dengan 5 mg asetosal ditimbang, selanjutnya *microspheres* dilarutkan pada 25 ml dapar fosfat pH 6,8. Dipipet 1 ml filtrat dan diencerkan dengan 10 ml dapar fosfat. Larutan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV. Perhitungan *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (1).

### 3.4.4 Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM) (Sabitha *et al.*, 2010)

Penentuan ukuran, bentuk dan morfologi permukaan *microspheres* dapat dilakukan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Sejumlah *microspheres* disebar dan ditempelkan menggunakan selotip karbon pada bagian *stub* yang berbahan aluminium, kemudian ditempatkan di *scanning electron microscopy chamber*. Pemeriksaan menggunakan pembesaran yang berbeda-beda, maksimum 500 kali.

#### 3.4.5. Penentuan Formula Optimum dengan *Software Design Expert*

Metode desain faktorial dapat digunakan untuk menentukan formula optimum. Persamaan (4) akan menjelaskan hubungan antara faktor dan respon, pada persamaan tersebut digunakan harga untuk masing-masing respon yang berasal dari data hasil pengujian *entrapment efficiency* dan ukuran partikel *microspheres* asetosal.

Harga koefisien  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_{12}$  dapat dihitung menggunakan rumus  $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ . Dari hasil perhitungan menggunakan rumus ini, dapat dibuat contour plot dengan menggunakan *software design expert* 10.0.0.1 versi *trial*. Pembuatan *contour plot* meliputi nilai *entrapment efficiency* dan ukuran partikel *microspheres* asetosal, sehingga dapat diketahui efek faktor (konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan) terhadap respon serta efek interaksi faktor terhadap respon.

Berdasarkan hasil *contour plot* tersebut dapat diketahui komposisi optimum kombinasi konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan terhadap respon *entrapment efficiency* dan ukuran partikel *microspheres* asetosal-etil selulosa.

#### 3.4.6. Karakteristik *Microspheres* Asetosal

##### a) Penentuan *Drug Loading* (Garud & Garud, 2012)

*Drug loading* dapat digunakan untuk mengetahui persentase berat asetosal yang terperangkap dibandingkan dengan berat total *microspheres* setelah dikeringkan sehingga beratnya konstan kemudian dikali 100%. Semakin besar presentase *drug loading* dari suatu formula maka semakin efisien pula formula tersebut. Perhitungan *drug loading* dapat dilakukan menggunakan persamaan (2).

##### b) Penentuan *Yield* (Sappidi *et al.*, 2014)

Persentase *yield* dapat digunakan untuk mengetahui seberapa efisien metode yang digunakan sehingga membantu dalam menentukan metode pembuatan *microspheres* yang tepat. Perhitungan *yield* yaitu dengan membagi jumlah total *microspheres* yang dihasilkan dengan jumlah total obat dan eksipien yang digunakan

kemudian dikali 100%. Untuk mendapatkan *microspheres* dengan berat konstan, maka dapat dikeringkan terlebih dahulu dengan menggunakan oven bersuhu 50°C. Perhitungan *yield* dapat dilakukan menggunakan persamaan (3).

c) Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) (Maji *et al.*, 2012)

Metode spektroskopi FT-IR dilakukan untuk mengetahui apakah terjadi interaksi antara asetosal dan etil selulosa selama proses preparasi *microspheres*. Uji FTIR menggunakan metode ATR (*Attenuated Total Reflectance*) untuk menganalisis asetosal, etil selulosa dan *microspheres* yang telah dipreparasi. Sampel terlebih dahulu dihaluskan menggunakan mortir, kemudian diletakkan pada plat ATR.

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Peningkatan konsentrasi tween 80 dan peningkatan lama pengadukan memiliki pengaruh menurunkan *entrapment efficiency*. Interaksi antara kedua faktor tersebut berpengaruh signifikan dalam meningkatkan *entrapment efficiency*.
2. Peningkatan konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan memiliki pengaruh menurunkan ukuran partikel. Interaksi antara kedua faktor tersebut berpengaruh signifikan dalam meningkatkan ukuran partikel.
3. Kombinasi optimum antara konsentrasi tween 80 dan lama pengadukan untuk memperoleh *entrapment efficiency* tertinggi dan ukuran partikel yang memenuhi rentang adalah 0,133% v/v dan 2 jam.
4. Karakteristik *microspheres* asetosal dari formula optimum menunjukkan tidak adanya interaksi yang terjadi antara asetosal dengan polimer dan muncul serapan khas dari asetosal. *Microspheres* asetosal-etil selulosa yang terbentuk memiliki *drug loading* sebesar  $51,13\% \pm 0,849$ , *yield* sebesar  $81,21\% \pm 2,064$  dan ukuran partikel sebesar  $616,67\mu\text{m} \pm 27,538\%$ .

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka disarankan:

1. Perlu dilakukan uji disolusi dan uji bioavailabilitas untuk mengetahui profil pelepasan, profil bioavailabilitas *microspheres* asetosal.
2. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk menjamin mutu sediaan *microspheres*.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Abdalla, K. F., E. A. Kamoun, dan G. M. E. Maghraby. 2015. Optimization of the entrapment efficiency and release of ambroxol hydrochloride alginate beads. *J. Pharm. Sci.*, 5(04): 13–19.
- Ami, M., S. Krunal, P. Hejal, dan P. Yogi. 2012. Advancements in controlled release gastroretentive drug delivery system : a review. *J. Drug Deliv. Therap.*, 2(3): 12–21.
- Banerjee, S., A. Tiwari, S. K. Yadav, S.K. Bhattacharya, A. V. Dagaji, dan P. Mondal. 2013. Influence on variation in process parameters for the design of xanthan-gum-facilitated ethyl cellulose microparticles for intestinal specific delivery. *Sci Eng Compos Mater*, 20(1): 23–33.
- Bolton, S., dan C. Bon. 2004. *Pharm. Stat. Pract and Clinic App.*, New York: Marcel Dekker.
- Chella, N., K. K. Yada, dan R. Vempati. 2010. Preparation and Evaluation of Ethyl Cellulose *Microspheres* Containing Diclofenac Sodium by Novel W / O / O Emulsion Method. *J. Pharm. Sci.*, 2(12): 884–888.
- Connors, K. A., G. L. Amidon, dan V. J. Stella. 1992 . *Chemical Stability of Pharmaceuticals*. Second Edition. Amerika Serikat: John Wiley & Sons. Terjemahan oleh D. Gunawan. 1992. *Stabilitas Kimia Sediaan Farmasi*. Edisi Kedua. Semarang: IKIP Semarang Press.
- Dangi, Y. S., dan K.P. Namdeo. 2010. Preparation, optimization and characterization of controlled release mucoadhesive microspheres containing highly variable drug Itraconazole in reducing gastric variability as compared to innovator formulation. *Scholars Research Library*. 2(6): 37-51
- Das, M. K., dan K.R. Rao. 2006 . Evaluation of zidovudine encapsulated ethyl cellulose *microspheres* prepared by water-in-oil-in-oil (w/o/o) double emulsion solvent diffusion technique. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 63(2): 141-148.
- Garud, N., dan A. Garud. 2012. Preparation and In-vitro Evaluation of Metformin *Microspheres* Using Non-Aqueous Solvent Evaporation Technique. *Tropic. J. Pharm. Res. August.*, 11(4): 577–583.

- Heijst, A. N. P. V., dan A. V. Dijk. 1991. Acetylsalicylic acid. Available from : <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/asetosal.htm#SubSectionTitle:3.4.4> (Diakses pada tanggal 17 April 2017).
- Hire, N. N., dan D. V. Derle. 2014. Microsphere as drug carrier: a review. *Int. J. Adv. Res.*, 2(3): 901-913.
- Hwisa, N. T., P. Katakam, B. R. Chandu, dan S. K. Adiki. 2013. Solvent evaporation techniques as promising advancement in microencapsulation. *VRI Biol Med Chem.*, 1(1): 2330-7250.
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- Kencana, A. 2009. *Perlakuan Sonikasi terhadap Kitosan: Viskositas dan Bobot Molekul Kitosan. Skripsi*. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Khudhair, K. T., dan E. B. H. Al-Khedairy. 2016. A study on some variables affecting the preparation of ethyl cellulose based floating *microspheres* of lafutidine. *Int J Pharm Sci*. 41(2): 281-289.
- Li, G., G. Liu, E. T. Kang, K. G. Neoh, dan X. Yang. 2008. pH-Responsive hollow polymeric microspheres from silica-polymer core shell microspheres. *Nankai University*. 24(16): 9050-9055.
- Liu, B., L. Zhang, Z. Li, dan Y. Guo. 2015. Investigation of the interaction between aspirin and bovine serum albumin using fluorescence spectroscopy. *Bio Technology*. 11(6): 233-239
- Ma, N., L. Xu, Q. Wang, X. Zhang, W. Zhang, Y. Li, J. Lingyu., dan S. Li. 2008. Development and evaluation of new sustained-release floating *microspheres*. *Ijpharm.*, 358: 82-90.
- 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. *ISRN Polymer Science*: 7.
- Muntha, P. 2014. *Microspheres - Novel Drug Carriers. Research & Reviews in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.



- Murtaza, G. 2012. Ethylcellulose microparticles: a review. *Polish Pharmaceutical Society*. 69(1): 11-22.
- 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. *Int J Pharm Bio Sci*. 3(4): 573-590.
- Nava-arzaluz, M. G., E. Piñón-segundo, A. Ganem-rondero, dan D. Lechuga-Ballesteros. 2012. Single Emulsion-Solvent Evaporation Technique and Modifications for the Preparation of Pharmaceutical Polymeric Nanoparticles. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* . 6:209–223.
- Pachau, L., dan B. Mazumder. 2009. A study on the effects of different surfactants on Ethylcellulose *microspheres*. *Int J Pharmtech*. 1(4): 966-971.
- Pandit, V., R. S. Pai, V. Yadav, K. Devi, B. B. Surekha, M. N. Inamdar, dan S. Suresh. 2013. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Floating *Microspheres* of Metformin Hydrochloride. *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 39(1), 117–27.
- Patel, B., V. Modi, K. Patel, dan M. Patel. 2012. Preparation and evaluation of ethyl cellulose *microspheres* prepared by emulsification - solvent evaporation method. *Res. P.Pharm.*, 1: 82–91.
- 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. *Scholars Research Library*. 4(3): 972–978.
- Reddy, A. S., dan A. K. Sailaja. 2014. Preparation and characterisation of asetosal loaded ethylcellulose nanoparticles by solvent evaporation technique. *World J. Pharm and Pharmaceutical Scie.*, 3(6): 1781–1793.
- Rowe, R., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Edition. Italia: Pharmaceutical Press.
- Sabitha, P., J. V. Ratna, dan K. R. Reddy. 2010. Design and Evaluation of Controlled Release Chitosan-Calcium Alginat Microcapsule of Anti Tubercular Drugs for Oral Use. *Int J. Chem Tech Res.*, 2(1), 88-98.
- Sappidi, S., K. Thadkala, J. Kota, dan J. Aukunuru. 2014. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose *Microspheres* Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Schol. Res. Lib.*, Vol. 6(4): 213–226.

- Siswanto, A., A. Fudholi, A. K. Nugroho, dan S. Martono. 2015. In vitro release modeling of asetosal floating tablets using ddsolver. *Indonesian J. Pharm.*26(2): 94–102.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale Thirty-Sixth Edition*. China: Pharmaceutical Press.
- Tam, S.C., N. H. Loh, dan S. Miyazawa. 1989 . A study of the effects of ball-burnishing parameters on surface roughness using factorial design. *J. Mech. Working Tech.*, 18: 53-61.
- Ummadi, S., B. Shrivani, N. G. R. Rao, M. S. Reddy, dan B. Sanjeev. 2013. Overview on Controlled Release Dosage Form. *Int. J. Pharma Scie.*, 3(4) : 258–269.
- Wise, D.L., 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, New York : Marcel Dekker, Inc.
- Yang, C., S. Y. Tsay, dan R. C. C. Tsiang. 2001. Encapsulating aspirin into a surfactant-free ethyl cellulose microsphere using non-toxic solvents by emulsion solvent. *J. Microencapsulation*, 18(2) : 223–236.

**LAMPIRAN**

**A. Scanning Panjang Gelombang Asetosal**

Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
200	0,573	214	2,926	228	2,799
201	1,026	215	2,871	229	2,794
202	1,538	216	2,864	230	2,777
203	1,935	217	2,863	231	2,74
204	2,215	218	2,852	232	2,664
205	2,453	219	2,817	233	2,591
206	2,576	220	2,822	234	2,484
207	2,663	221	2,816	235	2,387
208	2,742	222	2,813	236	2,279
209	2,789	223	2,808	237	2,162
210	2,814	224	2,815	238	2,019
211	2,802	225	2,807	239	1,847
212	2,87	226	2,81	240	1,691
213	2,853	227	2,829	241	1,511

Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
242	1,318	259	0,295	276	0,487
243	1,147	260	0,295	277	0,505
244	1,013	261	0,297	278	0,528
245	0,869	262	0,299	279	0,553
246	0,718	263	0,303	280	0,574
247	0,619	264	0,308	281	0,597
248	0,564	265	0,317	282	0,623
249	0,513	266	0,328	283	0,645
250	0,464	267	0,341	284	0,671
251	0,422	268	0,354	285	0,701
252	0,388	269	0,367	286	0,726
253	0,365	270	0,381	287	0,75
254	0,348	271	0,397	288	0,776
255	0,33	272	0,412	289	0,801
256	0,315	273	0,427	290	0,829
257	0,305	274	0,446	291	0,852
258	0,299	275	0,465	292	0,869

Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
293	0,885	310	0,514	327	0,079
294	0,899	311	0,464	328	0,073
295	0,907	312	0,428	329	0,067
296	0,91	313	0,384	330	0,063
297	0,907	314	0,341	331	0,059
298	0,901	315	0,307	332	0,055
299	0,89	316	0,278	333	0,053
300	0,875	317	0,248	334	0,051
301	0,855	318	0,218	335	0,049
302	0,829	319	0,192	336	0,046
303	0,802	320	0,169	337	0,044
304	0,771	321	0,151	338	0,042
305	0,733	322	0,134	339	0,042
306	0,695	323	0,117	340	0,04
307	0,652	324	0,105	341	0,039
308	0,604	325	0,096	342	0,038
309	0,558	326	0,086	343	0,036

Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
344	0,034	360	0,028	376	0,026
345	0,034	361	0,028	377	0,025
346	0,033	362	0,028	378	0,025
347	0,033	363	0,028	379	0,025
348	0,032	364	0,028	380	0,025
349	0,032	365	0,028	381	0,025
350	0,031	366	0,028	382	0,024
351	0,031	367	0,028	383	0,024
352	0,03	368	0,028	384	0,024
353	0,03	369	0,027	385	0,024
354	0,03	370	0,026	386	0,024
355	0,029	371	0,026	387	0,023
356	0,029	372	0,026	388	0,023
357	0,029	373	0,026	389	0,023
358	0,029	374	0,026	390	0,022
359	0,029	375	0,026	391	0,022

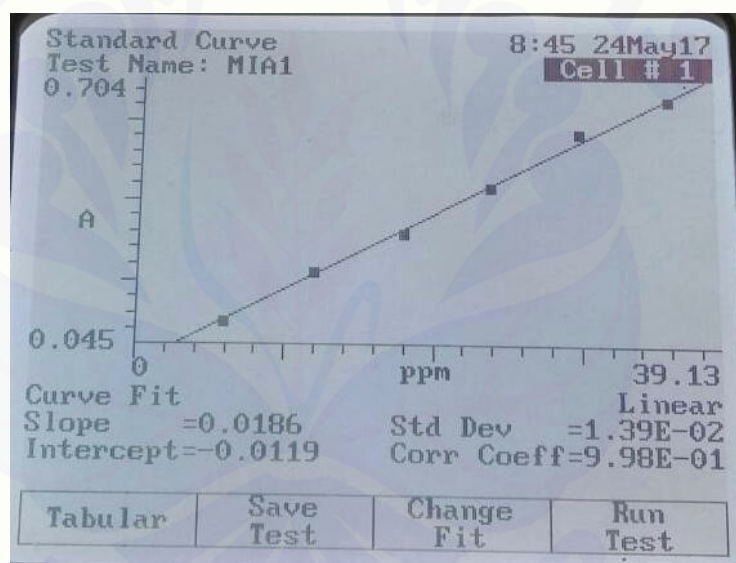
Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
392	0,022
393	0,022
394	0,022
395	0,022
396	0,021
397	0,021
398	0,021
399	0,021
400	0,021

**B. Kurva Baku Asetosal dalam Dapar Fosfat**

Konsentrasi standar (ppm)	Absorbansi
6,02	0,100
12,04	0,218
18,06	0,312
24,08	0,430
36,12	0,649

Nilai a = 0,0181, b = -0,00786 dan r = 0,9997

Persamaan regresi kurva baku:  $y = 0,0181x - 0,00786$

**C. Hasil Perhitungan *Entrapment Efficiency***

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	<i>Entrapment efficiency</i>	Rata – rata ± SD
(1)	1	0,290	16,456	82,28%	83,02% ± 0,845
	2	0,292	16,567	82,84%	
	3	0,296	16,788	83,94%	



**D. Contoh Perhitungan *Entrapment Efficiency***

- Diketahui : Kadar yang didapat = 16,456 ppm  
Berat *microspheres* yang didapat = 4737 mg

- Menimbang *microspheres* yang setara dengan 5 mg asetosal

$$\frac{\text{berat asetosal yang ditimbang}}{\text{berat microspheres yang didapat}} = \frac{5,00 \text{ mg}}{x}$$

$$\frac{3000 \text{ mg}}{4737 \text{ mg}} = \frac{5,00 \text{ mg}}{x}$$

$$x = 7,895 \text{ mg}$$

- Hasil penimbangan = 7,895 mg
- Kadar sebelum pengenceran = 16,456 ppm x 10 = 164,56 ppm
- Berat asetosal

$$= \frac{x}{25 \text{ ml}} \times 1000 = 164,56 \text{ ppm}$$

$$= 4,114 \text{ mg}$$

- Jumlah total obat dalam *microspheres*

$$\frac{4,114 \text{ mg}}{7,895 \text{ mg}} = \frac{x}{4737 \text{ mg}}$$

$$X = 2468,4 \text{ mg}$$

- *Entrapment efficiency*

$$= \frac{2468,4 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100 \% = 82,28 \%$$

## E. Hasil Analisis Desain Faktorial

### E.1 Kekuatan Faktor dari Desain Faktorial

Power is reported at a 5,0% alpha level to detect the specified signal/noise ratio.

Recommended power is at least 80%.

**Entrapment efficiency %**

**Signal (delta) = 2,00**

**Noise (sigma) =**

**Signal/Noise**

**1,00**

**(delta/sigma) = 2,00**

A

B

86,8 %

86,8 %

**ukuran partikel**

**µm**

**Signal (delta) = 2,00**

**Noise (sigma) =**

**Signal/Noise**

**1,00**

**(delta/sigma) = 2,00**

A

B

86,8 %

86,8 %

### E.2 Hasil Uji ANOVA

- **Response Entrapment Efficiency**

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
<b>Model</b>	2740,67	3	913,56	361,19	< 0.0001	significant
<i>A-konsentrasi tween 80</i>	1225,53	1	1225,53	484,54	< 0.0001	
<i>B-lama pengadukan</i>	792,68	1	792,68	313,40	< 0.0001	
<i>AB</i>	722,46	1	722,46	285,64	< 0.0001	
<b>Pure Error</b>	20,23	8	2,53			
<b>Cor Total</b>	2760,90	11				

The Model F-value of 361,19 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	1,59	R-Squared	0,9927
Mean	57,03	Adj R-Squared	0,9899
C.V. %	2,79	Pred R-Squared	0,9835
PRESS	45,53	Adeq Precision	39,715
-2 Log Likelihood	40,32	BIC	50,26
		AICc	54,04

The "Pred R-Squared" of 0,9835 is in reasonable agreement with the "Adj R Squared" of 0,9899; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 39,715 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	57,03	1	0,46	55,97	58,09	
A-konsentrasi	-10,11	1	0,46	-11,16	-9,05	1,00
tween 80						
B-lama	-8,13	1	0,46	-9,19	-7,07	1,00
pengadukan						
AB	7,76	1	0,46	6,70	8,82	1,00

---

**Final Equation in Terms of Coded Factors:**


---

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +57,03 \\ & -10,11 * A \\ & -8,13 * B \\ & +7,76 * AB \end{aligned}$$


---

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

---

**Final Equation in Terms of Actual Factors:**


---

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +181,56000 \\ & -502,00501 * \text{konsentrasi tween 80} \\ & -31,40500 * \text{lama pengadukan} \\ & +116,67920 * \text{konsentrasi tween 80} * \text{lama pengadukan} \end{aligned}$$


---

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space. Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.

- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

- **Response Ukuran Partikel**

---

**ANOVA for selected factorial model**

---

**Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

---

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
<b>Model</b>	78542,67	3	26180,89	40,69	< 0.0001	significant
<i>A-konsentrasi tween 80</i>	21505,33	1	21505,33	33,42	0,0004	
<i>B-lama pengadukan</i>	51745,33	1	51745,33	80,41	< 0.0001	
<i>AB</i>	5292,00	1	5292,00	8,22	0,0209	
<b>Pure Error</b>	5148,00	8	643,50			
<b>Cor Total</b>	83690,67	11				

The Model F-value of 40,69 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

<b>Std. Dev.</b>	25,37	<b>R-Squared</b>	0,9385
<b>Mean</b>	487,67	Adj R-Squared	0,9154
<b>C.V. %</b>	5,20	Pred R-Squared	0,8616
<b>PRESS</b>	11583,00	Adeq Precision	14,748
<b>-2 Log Likelihood</b>	106,79	BIC	116,73
		AICc	120,51

The "Pred R-Squared" of 0,8616 is not as close to the "Adj R-Squared" of 0,9154 as one might normally expect; i.e. the difference is more than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 14,748 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient	df	Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate			Low	High	
<b>Intercept</b>	487,67	1	7,32	470,78	504,55	
<b>A-konsentrasi tween 80</b>	-42,33	1	7,32	-59,22	-25,45	1,00
<b>B-lama pengadukan</b>	-65,67	1	7,32	-82,55	-48,78	1,00
<b>AB</b>	21,00	1	7,32	4,11	37,89	1,00

#### Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Ukuran Partikel} = & \\
 & +487,67 \\
 & -42,33 * A \\
 & -65,67 * B \\
 & +21,00 * AB
 \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

---

**Final Equation in Terms of Actual Factors:**

---

$$\begin{aligned} \text{Ukuran Partikel} = & \\ & +1000,66667 \\ & -1583,95990 * \text{konsentrasi tween 80} \\ & -128,66667 * \text{lama pengadukan} \\ & +315,78947 * \text{konsentrasi tween 80} * \text{lama pengadukan} \end{aligned}$$

---

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

### E.3 Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya

- *Entrapment Efficiency*

$$\text{Efek faktor A} = \frac{47,29 + 46,55}{2} - \frac{83,02 + 51,25}{2} = -20,215$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{51,25 + 46,55}{2} - \frac{83,02 + 47,29}{2} = -16,255$$

$$\text{Efek faktor C} = \frac{83,02 + 46,55}{2} - \frac{47,29 + 51,25}{2} = 15,515$$

- **Ukuran Partikel**

$$\text{Efek faktor A} = \frac{490 + 400,67}{2} - \frac{616,67 + 443,33}{2} = -84,665$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{443,33 + 400,67}{2} - \frac{616,67 + 490}{2} = -131,335$$

$$\text{Efek faktor C} = \frac{616,67 + 400,67}{2} - \frac{490 + 443,33}{2} = 42,005$$



#### E.4 Hasil Pengukuran Ukuran Partikel *Microspheres* Menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Formula 1

No	Replikasi 1 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 2 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 3 ( $\mu\text{m}$ )
1	800	850	850
2	600	600	700
3	500	600	650
4	550	500	600
5	600	700	700
6	550	550	650
7	450	500	500
8	700	750	750
9	600	550	550
10	550	550	500
Rata-rata	590	615	645

Formula A

No	Replikasi 1 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 2 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 3 ( $\mu\text{m}$ )
1	700	800	750
2	450	500	450
3	450	500	450
4	500	450	450
5	400	500	450
6	450	500	450
7	450	400	500
8	500	450	450
9	450	500	450
10	400	450	500
Rata-rata	475	505	490

Formula B

No	Replikasi 1 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 2 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 3 ( $\mu\text{m}$ )
1	450	300	600
2	400	450	450
3	350	300	350
4	350	400	400
5	550	400	500
6	650	475	600
7	450	500	500
8	600	450	650
9	450	400	400
10	300	325	300
Rata-rata	455	400	475

Formula AB

No	Replikasi 1 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 2 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 3 ( $\mu\text{m}$ )
1	400	450	500
2	525	550	550
3	425	400	425
4	500	450	450
5	450	450	400
6	400	425	425
7	375	350	400
8	225	200	250
9	240	270	285
10	400	425	425
Rata-rata	394	397	411

## E.5 Constrains

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:konsentrasi tween 80	is in range	0,133	0,266	1	1	3
B:lama pengadukan	is in range	2	4	1	1	3
Entrapment efficiency	maximize	45,26	83,94	1	1	3
Ukuran partikel	is in range	394	645	1	1	3

F. Hasil karakterisasi Formula Optimum *Microspheres* AsetosalF.1 Contoh Perhitungan *Drug Loading*

- Diketahui : *Entrapment efficiency* = 82,28%  
Berat Asetosal = 3000 mg  
Berat *microspheres* = 4737 mg
- $Drug\ loading = \frac{82,28\% \times 3000}{4737} \times 100\% = 52,11\%$

F.2 Contoh Perhitungan *Yield*

- Diketahui : Berat *microspheres* didapat = 4,737 gram  
Berat *microspheres* teoritis = 6 gram
- $Yield = \frac{4,737\ gram}{6\ gram} \times 100\% = 78,95\%$

## G. Dokumentasi Penelitian

### G.1 Proses Penelitian yang dilakukan



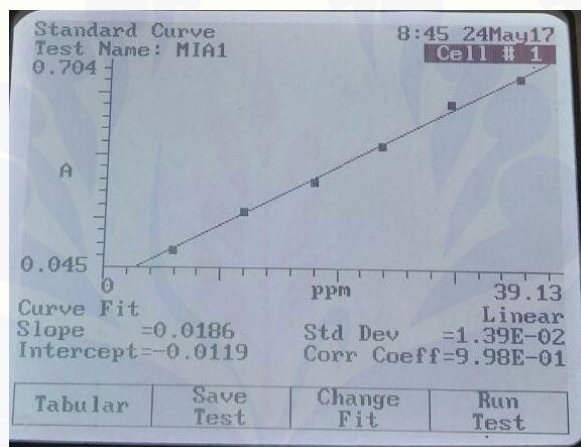
Penimbangan asetosa dan etil selulosa



Proses pengadukan fase eksternal kedalam fase internal dengan *four blades propeller*



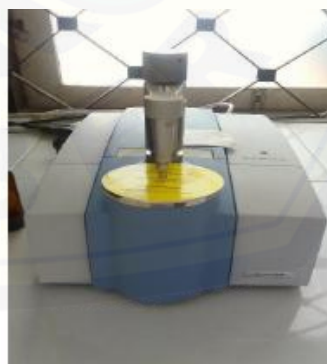
Proses penyaringan *microspheres* dengan penyaring vakum dan pencucian *microspheres* dengan petroleum eter



Penentuan kurva baku dengan spektrofotometer UV-Vis



Penentuan ukuran dan morfologi *microspheres* dengan SEM



Analisis spektrofotometer inframerah (FT-IR)