



**OPTIMASI JUMLAH ETIL SELULOSA DAN KECEPATAN
PENGADUKAN DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
KAPTOPRIL**

SKRIPSI

Oleh:

Taffana Windy Hananta

NIM 152210101142

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019



**OPTIMASI JUMLAH ETIL SELULOSA DAN KECEPATAN
PENGADUKAN DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
KAPTOPRIL**

SKRIPSI

diajukan guna memenuhi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu (S1) Fakultas Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Taffana Windy Hananta

NIM 152210101142

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2019

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT. Tuhan yang Maha Esa dan Nabi Muhammad S.A.W
2. Bapak Rudi Hartono, Ibu Wiwin, saudariku Chewy Windy Ifania dan Wahyu Widya N. keluarga tercinta yang senantiasa memberikan do'a, dukungan bimbingan dan kasih sayang serta pengorbanan yang dilakukan setiap waktu;
3. Pahlawan tanpa tanda jasa guru dari taman kanak-kanak sampai sampai perguruan tinggi yang telah memberikan ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran;
4. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Ikan Hiu Kena Paku, Semangat Skripsiku”

“Cukup dijalani tanpa henti, karena segala sesuatu butuh proses”

“Kebanyakan dari kita tidak mensyukuri apa yang sudah kita miliki, tetapi kita selalu menyesali apa yang belum kita capai” (Schopenhauer).

“Sesuatu yang belum dikerjakan, sering kali tampak mustahil; kita baru yakin kalau kita telah berhasil melakukannya dengan baik” (Evelyn Underhill).

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Taffana Windy Hananta

NIM : 152210101142

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “*Optimasi Jumlah Etil Selulosa dan Kecepatan Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Kaptopril*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi mana pun, 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 mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika pernyataan dikemudian hari ini tidak benar.

Jember, Juni 2019

Yang menyatakan,

Taffana Windy Hananta

152210101142

SKRIPSI

**OPTIMASI JUMLAH ETIL SELULOSA DAN KECEPATAN
PENGADUKAN DALAM PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES*
KAPTOPRIL**

Oleh:

Taffana Windy Hananta

NIM 152210101142

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Jumlah Etil Selulosa dan Kecepatan Pengadukan dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Kaptopril”, karya Taffana Windy Hananta telah diuji dan di sahkan pada:

Hari/Tanggal : Juli 2019

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

Dosen Penguji Utama,

Dosen Penguji Anggota,

Lidya Ameliana, S.Si.,M.Farm.,Apt.,
NIP. 198004052005012005

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

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

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

RINGKASAN

Optimasi Jumlah Etil Selulosa dan Kecepatan Pengadukan dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Kaptopril; Taffana Windy Hananta; 152210101142; 2019: 120 Halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Hipertensi merupakan suatu kondisi terjadinya peningkatan tekanan darah (BP) arteri (sistolik dan diastolik) secara persisten. Kaptopril merupakan *first-line* terapi dalam pengobatan hipertensi, yang bekerja dengan menghambat konversi angiotensi I menjadi angiotensi II sehingga terjadi vasodilatasi pembuluh darah perifer. Kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat yaitu 2-3 jam, sehingga menyebabkan frekuensi pemberian yang lebih sering untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma. Hal tersebut menyebabkan ketidaknyamanan dan menurunkan kepatuhan pasien. Pemberian berulang dapat menyebabkan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma yang dapat menurunkan efek terapeutik atau meningkatkan efek toksik. Pengembangan sistem obat terkontrol dipilih untuk mengatasi masalah tersebut. Bentuk sediaan sistem obat terkontrol yang sedang dikembangkan saat ini adalah *gastroretentive*. Kaptopril diabsorpsi di lambung, stabil pada pH asam dan terdegradasi pada pH tinggi, sehingga tepat untuk dihantarkan dalam sistem *gastroretentive* yaitu *hollow microspheres*.

Hollow microspheres merupakan mikropartikel berbentuk sferis, berongga tanpa inti. *Hollow microspheres* memiliki berat jenis lebih rendah dibandingkan cairan lambung, sehingga dapat mengapung dan tetap berada di lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung. Obat dalam bentuk *hollow microspheres* dapat bertahan lama di lambung, sehingga menyebabkan frekuensi pemberian dosis berkurang.

Metode preparasi yang digunakan adalah metode *emulsion solvent evaporation* tipe *oil in oil* (o/o) menggunakan kombinasi polimer EC dan HPMC, pelarut diklorometana dan etanol, serta surfaktan span 80. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh jumlah EC dan kecepatan pengadukan, serta interaksinya menggunakan metode desain faktorial dengan bantuan *software design expert* versi 11.0. Respon yang digunakan adalah *entrapment efficiency*,

buoyancy dan ukuran partikel. Formula yang terpilih dengan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel yang optimum, kemudian dilakukan verifikasi dan karakterisasi meliputi nilai *yield*, analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) dan analisis *Fourier Transform Infrared* (FT-IR).

Hasil analisis menunjukkan bahwa jumlah EC sebanyak 400mg dan kecepatan pengadukan sebesar 800rpm memberikan hasil yang optimum dengan nilai %*entrapment efficiency* $90,689 \pm 1,437$, %*buoyancy* $81,521 \pm 1,109$, ukuran partikel $267,109 \mu\text{m} \pm 9,522$. Peningkatan jumlah EC dan kecepatan pengadukan dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*. Jumlah EC lebih dominan meningkatkan ukuran partikel, sedangkan kecepatan pengadukan lebih dominan menurunkan ukuran partikel. Interaksi antara kedua faktor tersebut dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan dapat menurunkan ukuran partikel.

Hasil verifikasi formula optimum *hollow microspheres* kaptopril didapatkan nilai respon yang sesuai dengan prediksi desain faktorial. Hasil karakterisasi *hollow microspheres* kaptopril didapatkan nilai %*yield* sebesar $98,33 \pm 0,399$, analisis SEM menghasilkan bentuk sferis, permukaan tidak rata dan terbentuk rongga didalamnya. Analisis FT-IR menunjukkan tidak adanya interaksi antara bahan aktif dan polimer.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Jumlah Etil Selulosa dan Kecepatan Pengadukan dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Kaptopril”. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Bapak Rudi Hartono, Ibu Wiwin, saudariku Chewy Windy Ifania dan wahyu Widya N. Keluarga tercinta yang tidak henti-hentinya selalu memberikan do'a dan dukungannya, menjadi motivasi bagi penulis untuk terus mengejar cita-cita dan memberikan yang terbaik;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu Diana Holidia selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis selama menjadi mahasiswa;
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. dan Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga dan perhatian beliau dengan kesabaran dalam penulisan skripsi ini;
5. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm dan Lusya Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji yang banyak memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
6. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas bimbingan dan bantuannya selama ini;
7. Sahabat seperjuangan Mayrani, Fara, Lelyta, Parlin dan Gita yang selalu ada menemani, mendukung, memotivasi, membantu, memberikan pundak dan menghujat penulis;

8. Laboran Laboratorium Farmasetika, Biomedik dan Kimia Ibu Itus, Mbak Titin, Mbak Indri, Mbak Dini, Ibu Wayan dan Mbak Hani yang telah memberikan bimbingan dalam penelitian penulis;
9. Partner dalam tim “*Hollow Microspheres* Kaptopril” Fara Sukma, Firdatus Sholehah atas kerjasamanya selama ini;
10. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Farmasetika: Elif, Lala, Visa, Mita, Nini, Lina, Upik, Dinda, Riska, Bagus, Septi, bu bos yang memberikan canda tawa dan meramaikan suasana selama penelitian;
11. Sahabat SMA ku Defalabebima (Devi, Bela, Mila, Bibi, Sukma) dan Bara-Bere (Shella, Iga, Pingki) yang selalu memberikan keceriaan dan semangat dalam hidupku;
12. Genk Suu_ek, 4serangkai SMPku Tika, Neli, Linda, Fidar, Hendi, Wafik, atas persahabatan kita selama ini;
13. Teman-teman LIBITUM 2015 yang telah berjuang bersama demi gelar Sarjana Farmasi;
14. UKMO Fassenden yang telah memberikan ilmu keorganisasian, kebersamaan dan kekeluargaan selama ini;
15. Teman-teman KKN kelompok 057 Biting Rezky, mb Sri, Dwi, Baina, Tsani, Dzakir, Sarah, Tiara dan Bang Winner atas kebersamaan dan kisah suka duka selama di desa;
16. Teman-teman seperjuangan yang tidak bisa saya sebutkan namanya disini yang telah memberikan motivasi tiada henti;

Penulis juga sangat menerima segala kritikan dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Juni 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
MOTTO.....	iv
PERNYATAAN	v
PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN.....	vii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Sistem Pelepasan Obat Terkontrol (<i>Controlled Release</i>).....	5
2.2 <i>Microspheres</i>	6
2.2.1 <i>Hollow Microspheres</i>	7
2.2.2 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i>	8
2.2.3 Karakterisasi <i>Hollow Microspheres</i>	9
2.3 Kaptopril.....	11
2.4 Etil selulosa (EC)	12
2.5 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)	13
2.6 Desain Faktorial	14
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	16
3.1 Rancangan Penelitian	16
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	16
3.2.1 Alat	16
3.2.2 Bahan	16

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	16
3.4 Prosedur Penelitian.....	18
3.4.1 Rancangan Formula.....	18
3.4.2 Preparasi <i>Hollow Microsphere</i> Kaptopril	19
3.4.3 Penetapan persen <i>Entrapment efficiency</i>	21
3.4.4 Pengukuran <i>Buoyancy</i>	22
3.4.5 Penentuan ukuran partikel.....	22
3.4.6 Penentuan Formula Optimum dengan <i>Software Design Expert</i>	22
3.4.7 Verifikasi Formula Optimum.....	23
3.4.8 Karakteristik <i>Hollow Microspheres</i> Kaptopril.....	23
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1 Hasil Pembuatan <i>Hollow Microspheres</i> Kaptopril	25
4.2 Pembuatan Kurva Baku Kaptopril	27
4.3 Hasil Penentuan dan Analisis Desain Faktorial <i>Entrapment Efficiency</i>	29
4.3.1 Analisis Desain Faktorial <i>Entrapment Efficiency</i>	31
4.4 Hasil Penentuan dan Analisis Desain Faktorial <i>Buoyancy</i>	35
4.4.1 Analisis Desain Faktorial <i>Buoyancy</i>	37
4.5 Hasil Penentuan dan Analisis Desain Faktorial Ukuran Partikel.....	40
4.5.1 Analisis Desain Faktorial Ukuran Partikel	42
4.6. Penentuan Formula Optimum	46
4.7 Verifikasi <i>Hollow Microspheres</i> Kaptopril	48
4.8 Karakterisasi <i>Hollow Microspheres</i> Kaptopril	49
4.8.1 Hasil Penentuan Nilai <i>Yield</i>	50
4.8.2 Hasil Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	51
4.8.3 Hasil Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FT-IR)	51
BAB 5. PENUTUP	58
5.1 Kesimpulan.....	58
5.2 Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN	68

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial dua faktor dua <i>level</i>	18
Tabel 3.2 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial	19
Tabel 3.3 Formula <i>hollow microspheres</i> kaptopril.....	19
Tabel 3.4 Preparasi <i>hollow microspheres</i> kaptopril	20
Tabel 4.1 Hasil organoleptis <i>hollow microspheres</i> kaptopril	26
Tabel 4.2 Hasil perhitungan <i>entrapment efficiency holow microspheres</i> kaptopril....	29
Tabel 4.3 Tabel analisis <i>post hoc</i> (LSD) <i>entrapment efficiency</i> antar formula	30
Tabel 4. 4 Nilai efek faktor jumlah EC dan kecepatan pengadukan serta interaksi keduanya terhadap <i>entrapment efficiency</i>	34
Tabel 4.5 Hasil penentuan <i>buoyancy hollow microspheres</i> kaptopril	35
Tabel 4. 6 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) nilai <i>buoyancy</i> antar formula	36
Tabel 4. 7 Nilai efek faktor jumlah EC dan kecepatan pengadukan serta interaksi keduanya terhadap <i>buoyancy</i>	40
Tabel 4. 8 Hasil pengukuran ukuran partikel <i>hollow microspheres</i> kaptopril	41
Tabel 4. 9Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) ukuran partikel antar formula	42
Tabel 4. 10 Nilai efek faktor jumlah EC dan kecepatan pengadukan serta interaksi keduanya terhadap ukuran partikel.....	45
Tabel 4.11 Kriteria respon dalam penentuan formula optimum.....	48
Tabel 4. 12 Solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial	48
Tabel 4. 13 Hasil verifikasi formula optimum terpilih	49
Tabel 4. 14 Hasil penentuan nilai <i>yield hollow microspheres</i> kaptopril.....	50
Tabel 4.15 Hasil analisis FT-IR bilangan gelombang <i>hollow microspheres</i> kaptopril dengan kaptopril murni, EC dan HPMC.	57

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 <i>Hollow microspheres</i> riboflavin.	7
Gambar 2. 2 Skema preparasi dan pembentukan <i>hollow microspheres</i>	9
Gambar 2. 3 Struktur kimia kaptopril	13
Gambar 2. 4 Struktur kimia etil selulosa	13
Gambar 2. 5 Struktur kimia HPMC	14
Gambar 3. 1 Skema langkah kerja penelitian	17
Gambar 4. 1 Hasil pembuatan empat formula <i>hollow microspheres</i> kaptopril.....	26
Gambar 4. 2 Spektra panjang gelombang kaptopril	27
Gambar 4.3 Grafik kurva baku kaptopril	28
Gambar 4. 4 <i>Contour plot</i> 2D untuk respon <i>entrapment efficiency</i>	33
Gambar 4. 5 <i>Contour plot</i> 3D untuk respon <i>entrapment efficiency</i>	34
Gambar 4. 6 <i>Contour plot</i> 2D untuk respon <i>buoyancy</i>	38
Gambar 4. 7 <i>Contour plot</i> 3D untuk respon <i>buoyancy</i>	39
Gambar 4.8 <i>Contour plot</i> 2D untuk respon ukuran partikel	44
Gambar 4. 9 <i>Contour plot</i> 3D untuk respon ukuran partikel	45
Gambar4.10 <i>Overlay plot</i> dari respon <i>entrapment efficiency</i> , <i>buoyancy</i> dan ukuran partikel	47
Gambar 4.11 Hasil preparasi verifikasi formula optimum terpilih	49
Gambar 4.12 Hasil analisis morfologi <i>hollow microspheres</i>	51
Gambar 4.13 Spektra bahan aktif kaptopril murni	52
Gambar 4.14 Hasil spektra EC murni	53
Gambar 4.15 Hasil spektra analisis FT-IR HPMC murni.....	54
Gambar 4. 16 Hasil spektra analisis <i>hollow microspheres</i> kaptopril.....	55
Gambar 4.17 Hasil spektra analisis FT-IR kaptopril murni, EC murni, HPMC murni dan <i>hollow microspheres</i> kaptopril.....	56

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate Of Analysis</i> Kaptopril.....	68
B. <i>Certificate Of Analysis</i> HPMC.....	69
C. <i>Certificate Of Analysis</i> EC.....	70
D. Hasil <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Kaptopril	71
E. Kurva Baku Kaptopril.....	75
F. Uji Linearitas Larutan Standart Kaptopril.....	77
G. Hasil analisis ANOVA dari Desain Faktorial.....	78
H. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya	85
I. Hasil Analisis SPSS.....	87
J. Dokumentasi penelitian	90
K. Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	94
L. Penentuan Nilai <i>Buoyancy</i>	96
M. Penentuan Ukuran Partikel	98
N. Karakterisasi Formula Optimum.....	103

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi didefinisikan sebagai suatu kondisi terjadinya peningkatan tekanan darah (BP) arteri (sistolik dan diastolik) secara persisten. Komplikasi hipertensi dapat mengenai berbagai organ tertarget seperti pembuluh darah di jantung, otak, ginjal dan mata (Koda-Kimble dkk., 2009). Hasil Sirkesnas 2016 menunjukkan, tekanan darah di Indonesia pada usia ≥ 18 tahun meningkat sebesar 6,6% dari 25,8% menjadi 32,4 % dibandingkan tahun 2013, hal ini disebabkan oleh kurangnya kesadaran masyarakat untuk memeriksakan diri ke fasilitas kesehatan dan kepatuhan dalam meminum obat (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2016).

Kaptopril merupakan *first-line* terapi dalam pengobatan hipertensi, yang termasuk dalam golongan *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACEI). Kaptopril bekerja dengan menghambat konversi angiotensi I menjadi angiotensi II sehingga terjadi vasodilatasi pembuluh darah perifer (DiPiro dkk., 2017). Berdasarkan *Biopharmaceutical Clasification System* (BCS), kaptopril termasuk dalam BCS kelas III yaitu bahan obat yang memiliki kelarutan tinggi namun permeabilitasnya rendah. Kaptopril memiliki bioavailabilitas 60-75% dan hanya 40% obat yang dapat mencapai saluran sistemik karena mengalami *first pass-metabolism* di hati (Sweetman, 2009). Kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat yaitu 2-3 jam dan durasi aksi dosis tunggal kaptopril oral hanya 6-8jam, sehingga penggunaannya memerlukan dosis 37,5-75 mg diminum tiga kali sehari (Gandhi dkk., 2012). Pemberian dosis yang berulang untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma dapat menyebabkan ketidaknyamanan dan menurunkan kepatuhan pasien serta menyebabkan fluktuasi. Fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma dapat menurunkan efek terapeutik atau meningkatkan efek toksik (Kapoor dan Patel, 2012).

Waktu paruh yang singkat serta adanya potensi fluktuasi konsentrasi obat dapat memberikan dampak buruk bagi pasien, sehingga perlu adanya

pengembangan sistem obat terkontrol (*controlled release*) yang mampu mengontrol laju pelepasan obat. Bentuk sediaan *controlled release* yang sedang dikembangkan saat ini adalah *gastroretentive*. Kaptopril di absorpsi di lambung, stabil pada pH asam dan terdegradasi pada pH tinggi, sehingga tepat untuk dihantarkan dalam sistem *gastroretentive*. *Gastroretentive drug delivery systems* (GRDDS) merupakan sistem penghantaran *gastroretentive* yang dapat mempertahankan sediaan di lambung. Keuntungan sediaan ini adalah dapat mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma, memperpanjang waktu tinggal obat, mencegah fluktuasi obat, mengurangi frekuensi pemberian dosis sehingga meningkatkan kepatuhan pasien. Salah satu bentuk pengembangan sistem ini adalah *Hollow microspheres* (Kumar dkk., 2016).

Hollow microspheres memiliki berat jenis lebih rendah dibandingkan cairan lambung, sehingga dapat mengapung dan tetap berada di lambung tanpa dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung. Obat dalam bentuk *hollow microspheres* dapat bertahan lama di lambung, sehingga menyebabkan frekuensi pemberian dosis berkurang (Srivastava dan Visht, 2013). Pada penelitian yang dilakukan oleh Ritesh kumar dkk. (2016) menyimpulkan bahwa *hollow microspheres* mampu mengendalikan laju pelepasan dan meningkatkan bioavailabilitas obat (Kumar dkk., 2016). Preparasi *hollow microspheres* menggunakan polimer yang dapat mengembang dan membentuk gel setelah kontak dengan cairan lambung, sehingga sediaan dapat mengapung dalam lambung. Pada penelitian ini preparasi *hollow microspheres* menggunakan kombinasi polimer etil selulosa (EC) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) .

EC merupakan polimer derivat selulosa yang tidak larut dalam air (hidrofobik), *inert*, *non-biodegradable*, *biocompatible* dan tidak toksis. EC banyak digunakan sebagai *barrier* pada sediaan *controlled release* (Maji dkk., 2012). Pada penelitian yang dilakukan oleh Garud & Garud (2012), EC menghasilkan nilai *entrapment efficiency* yang paling tinggi jika di bandingkan dengan HPMC dan kitosan. HPMC merupakan polimer hidrofilik yang mampu mengembang dan membentuk gel jika kontak dengan cairan lambung sehingga sediaan dapat

mengapung dalam lambung (Phadtare dkk., 2014). Pemilihan kedua polimer ini diharapkan mampu mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma dan memperpanjang waktu tinggal, sehingga dapat menurunkan frekuensi pemberian obat.

Metode yang sering digunakan pada preparasi *hollow microspheres* adalah metode *emulsion solvent evaporation*. Pada penelitian ini digunakan metode *emulsion solvent evaporation* tipe *oil in oil* (O/O), metode ini tanpa menggunakan air sebagai pelarut sehingga cocok digunakan sebagai metode pembuatan *hollow microspheres* dengan bahan aktif yang memiliki kelarutan baik dalam air. Kelebihan metode ini adalah dapat meningkatkan *entrapment efficiency* dengan mencegah terjadinya hidrolisis pada obat atau polimer yang larut dalam air (Koteswararao dan Srinivas, 2018).

Metode optimasi jumlah EC dan kecepatan pengadukan yang digunakan dalam penelitian ini adalah desain faktorial, karena kedua faktor yang dioptimasi memiliki fungsi yang berbeda. Respon yang diamati adalah *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel yaitu jumlah polimer dan kecepatan pengadukan (Rathod dkk., 2012).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Maji dkk., 2012 menyatakan bahwa peningkatan jumlah polimer dapat meningkatkan viskositas fase internal, sehingga membutuhkan energi yang lebih tinggi untuk memecah tetesan polimer-obat menjadi partikel yang lebih kecil. Adanya peningkatan kecepatan pengadukan dapat menurunkan ukuran partikel. Kecepatan pengadukan yang tinggi dapat memberi gaya geser tinggi yang diperlukan untuk memecah tetesan polimer-obat menjadi partikel yang lebih kecil, sedangkan kecepatan pengadukan yang rendah tidak cukup untuk membentuk tetesan emulsi yang stabil. Jumlah polimer dan kecepatan pengadukan dapat mempengaruhi nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel (Rathod dkk., 2012).

Berdasarkan penjelasan tersebut perlu di lakukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi jumlah etil selulosa dan kecepatan pengadukan untuk memperoleh formula *hollow microspheres* yang optimum dan memenuhi syarat.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh jumlah polimer etil selulosa (EC) dan kecepatan pengadukan terhadap nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel *hollow microspheres* kaptopril?
2. Berapa jumlah polimer etil selulosa (EC) dan kecepatan pengadukan yang menghasilkan *hollow microspheres* dengan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel yang optimum ?
3. Bagaimana verifikasi dan karakteristik (*entrapment efficiency*, *buoyancy*, ukuran partikel, *yield*, analisis SEM dan FT-IR) *hollow microspheres* kaptopril yang dihasilkan dari formula optimum ?

1.3 Tujuan Penelitian

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh jumlah polimer etil selulosa (EC) dan kecepatan pengadukan terhadap nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel *hollow microspheres* kaptopril.
2. Mengetahui berapa jumlah polimer etil selulosa (EC) dan kecepatan pengadukan yang menghasilkan *hollow microspheres* dengan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel yang optimum.
3. Mengetahui verifikasi dan karakteristik (*entrapment efficiency*, *buoyancy*, ukuran partikel, *yield*, analisis SEM dan FT-IR) formula optimum *hollow microsphere* kaptopril yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan formulasi *Hollow Microspheres* Kaptopril sebagai sistem penghantaran obat terkontrol untuk pengobatan hipertensi.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Pelepasan Obat Terkontrol (*Controlled Release*)

Sistem pelepasan obat terkontrol dapat memperbaiki kekurangan bentuk sediaan konvensional seperti tablet dan kapsul. Sediaan konvensional dapat melepaskan obat secara cepat, sehingga menyebabkan frekuensi penggunaannya lebih sering untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma (Srivastava dan Visht, 2013). Sistem pelepasan obat terkontrol merupakan sistem pelepasan obat yang didesain dapat mempertahankan sediaan obat dalam jangka waktu yang lama di saluran pencernaan. Sistem pelepasan obat ini membantu proses penyerapan obat dalam durasi waktu tertentu. Sistem ini dapat digunakan pada pelepasan bahan obat dalam dosis pemeliharaan yang akan menjaga kadar obat tetap konstan sampai obat tersebut diekskresikan (Taneja dkk., 2014). Sistem pelepasan ini dirancang untuk mencapai efek terapeutik dengan terus melepaskan obat selama periode waktu tertentu setelah pemberian obat dosis tunggal (Brahmareddy dkk., 2016).

Tujuan utama pengembangan sistem pelepasan obat terkontrol adalah mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma, sehingga dapat meningkatkan efikasi, bioavailabilitas obat dan kepatuhan pasien (Brahmareddy dkk., 2016). Sistem pelepasan obat terkontrol yang sedang dikembangkan saat ini adalah *Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS). GRDDS merupakan sistem penghantaran obat yang didesain untuk memperpanjang waktu tinggal obat di lambung. Sistem penghantaran *gastroretentive* dapat tetap berada di lambung dalam jangka waktu yang lama, sehingga secara signifikan dapat memperpanjang waktu retensi obat di lambung (Bandana dkk., 2010). Waktu retensi lambung yang lama dapat meningkatkan bioavailabilitas dan meningkatkan kelarutan obat yang kurang larut dalam pH tinggi. Beberapa pendekatan telah dikembangkan untuk meningkatkan waktu retensi lambung dari bentuk sediaan oral, seperti sistem dengan densitas tinggi, sistem *swelling* dan *expanding*, sistem terapung, sistem mukoadesif, serta sistem bioadesif (Taneja dkk., 2014). Keuntungan sistem penghantaran ini dapat memperpanjang waktu tinggal obat dan meningkatkan

waktu paruh obat. Obat dengan waktu paruh yang singkat akan menyebabkan frekuensi pemberian yang sering untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma, sehingga dapat menurunkan kepatuhan pasien (Kumar dkk., 2016).

2.2 *Microspheres*

Microspheres merupakan sediaan mikropartikel berbentuk sferis yang terdiri dari polimer *biodegradable* dan *non-biodegradable*, idelanya memiliki ukuran partikel 1 μ m-1000 μ m (Sahil dkk., 2011). Ukuran partikel yang kecil menyebabkan pendistribusian yang seragam di *gastrointestinal*, sehingga meningkatkan penyerapan obat dan mengurangi efek samping karena terjadinya penumpukan obat.

Menurut Hire & Derle (2014), *microspheres* terdiri dari beberapa macam tipe untuk berbagai tujuan, yaitu :

a. *Bioadhesive microspheres*

Bioadhesive microspheres merupakan *microspheres* yang memiliki kemampuan untuk melekat pada membran mukosa. Menggunakan polimer yang larut dalam air dan memiliki sifat daya lekat pada membran mukosa.

b. *Magnetic microspheres*

Magnetic microspheres merupakan *carrier* yang membawa obat menuju tempat aksi secara magnetis. *Microspheres magnetic* dapat digunakan sebagai penghantaran kemoterapi pada penyakit tumor hati. Obat-obatan seperti protein dan peptida juga dapat ditargetkan melalui sistem ini.

c. *Floating microspheres (hollow microspheres)*

Floating microspheres merupakan *microspheres* yang memiliki berat jenis lebih rendah dibandingkan cairan lambung, sehingga dapat mengapung tanpa dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung. Tipe ini dapat meningkatkan waktu tinggal obat, sehingga memperpanjang efek terapi dan mengurangi frekuensi pemberian dosis.

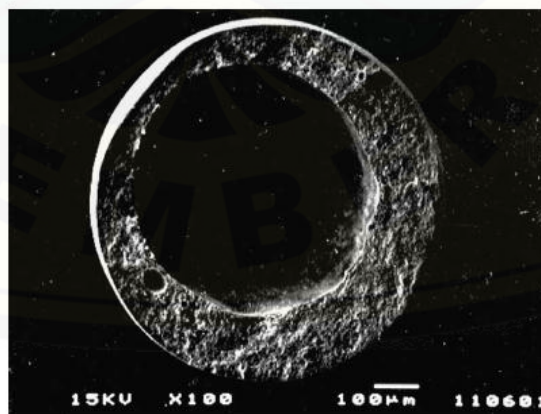
d. *Radioactive microspheres*

Radioactive microspheres menggunakan radio embolisasi yang berukuran 10-30nm yang lebih besar dari kapiler. *Microspheres* akan

diinjeksikan melalui arteri dan akan langsung menuju ketarget tumor menggunakan radiasi tinggi tanpa merusak jaringan normal disekitarnya.

2.2.1 *Hollow Microspheres*

Hollow microspheres atau disebut juga *floating microspheres* merupakan sistem penghantaran *gastroretentive* dengan pendekatan *non-effervescent* yang memiliki sifat *floating* yang baik tanpa dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung, sehingga obat lebih lama berada di lambung (Gholap dkk., 2010). *Hollow microspheres* merupakan partikel yang memiliki bentuk sferis, berongga tanpa inti dan memiliki karakteristik berupa serbuk mudah mengalir yang terdiri dari protein atau polimer sintesis (Yusuf, 2016). Pelepasan obat sangat dipengaruhi oleh konsentrasi obat dan polimer. *Hollow microspheres* yang kontak dengan cairan lambung akan mengalami hidrasi dan membentuk lapisan gel sehingga dapat mengapung. Obat akan dilepaskan secara perlahan dengan laju penetrasi yang terkontrol. Hasil yang diperoleh terjadi peningkatan *gastric retention time* (GRT), sehingga mencegah fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma. *Hollow microspheres* memiliki berat jenis lebih rendah dibandingkan dengan cairan lambung, sehingga obat dapat tetap mengapung dalam lambung (Kumar dkk., 2016). Gambar *hollow microspheres* Riboflavin seperti terlihat pada gambar 2.1



Gambar 2. 1 *Hollow microspheres* riboflavin (Sato Dkk., 2004).

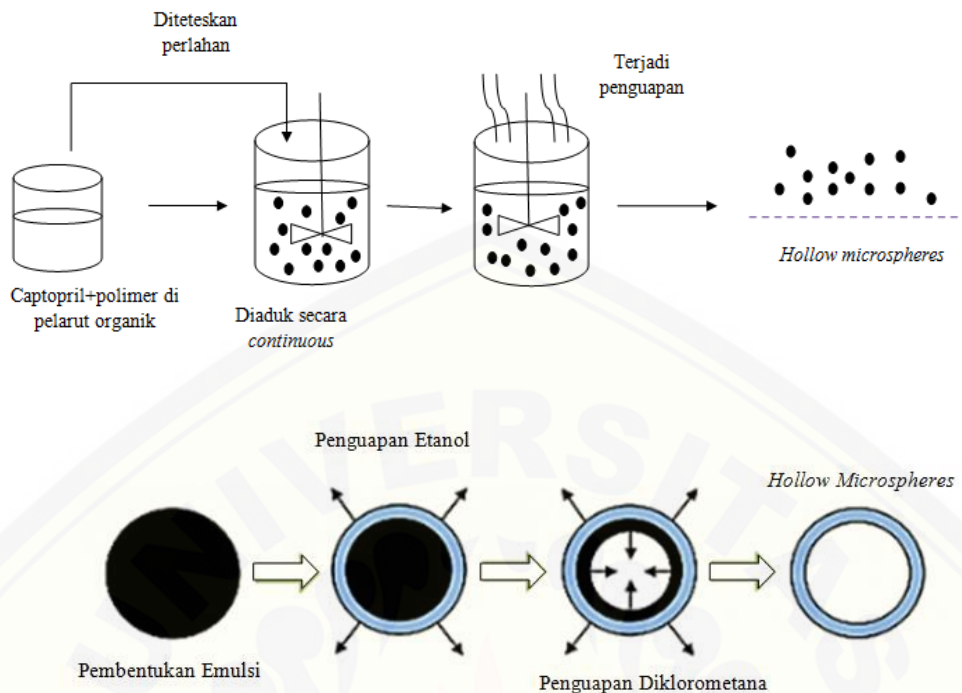
Hollow microspheres sangat efektif sebagai pelepasan obat terkontrol, dengan beberapa keuntungan yaitu:(1) meningkatkan kepatuhan pasien dengan

mengurangi frekuensi pemberian obat,(2) meningkatkan bioavailabilitas dan mencegah *first-pass effect* karena fluktuasi konsentrasi obat dapat dicegah dan konsentrasi obat didalam plasma dapat dipertahankan melalui pelepasan obat secara terkontrol,(3) adanya *buoyancy* dapat meningkatkan *gastric retention time*,(4) mampu meningkatkan absorpsi obat di lambung,(5) dapat menghindari efek samping seperti iritasi lambung,(6) meningkatkan efek terapi pada obat yang memiliki waktu paruh pendek (Kurrey dkk., 2014).

2.2.2 Preparasi *Hollow Microspheres*

Berbagai metode telah dikembangkan dalam preparasi *hollow microspheres* yaitu diantaranya *emulsion solvent evaporation*, *emulsion solvent diffusion*, *spray drying* dan *miscellaneous method* (Varde dan Pack, 2004). Metode *emulsion solvent evaporation* dibagi menjadi 2 sistem yaitu tipe *oil in water* (O/W) dan tipe *water in oil* (W/O). Bahan obat yang tidak larut atau sukar larut dalam air menggunakan metode *emulsion solvent evaporation* tipe O/W.

Emulsi tipe *oil in oil* (O/O) disebut juga *water in oil* (W/O) atau *non-aqueous emulsion solvent evaporation*. Pada metode ini, obat dan polimer dilarutkan dengan menggunakan pelarut organik (etanol dan diklorometana) yang akan membentuk larutan obat-polimer. Larutan obat-polimer diteteskan secara perlahan kedalam fase eksternal yang terdiri dari parafin cair dan surfaktan (span atau tween). Sistem ini diaduk menggunakan *four-blades propeller* dengan kecepatan (rpm) dan suhu (°C) yang tepat, pada proses ini terjadi penguapan pelarut. Penguapan pelarut menyebabkan *microspheres* berongga pada bagian tengah sehingga memberikan efek mengapung. Fase eksternal dipisahkan dengan cara disaring dan dicuci menggunakan petroleum eter, dikeringkan selama 24 jam dalam oven kemudian disimpan dalam desikator dan terbentuk *hollow microspheres* (Koteswararao dan Srinivas, 2018). Skema preparasi *hollow microspheres* metode *solvent evaporation* seperti terlihat pada gambar 2.2.



Gambar 2. 2 Skema preparasi dan pembentukan *hollow microspheres*

Non-aqueouse emulsion solvent evaporation merupakan salah satu metode yang paling sering digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* karena relatif mudah, *compatible* terhadap polimer serta tidak menurunkan aktivitas dari bahan aktif (Varde dan Pack, 2004). Bahan tambahan (*excipient*) dalam pembuatan *hollow microspheres* yaitu: (1) polimer berfungsi sebagai pengontrol laju pelepasan obat dan *floating* contohnya: derivat selulosa dan eudagrit, (2) *solvent*, harus memiliki sifat mudah menguap agar mudah dihilangkan, contohnya: etanol dan diklorometanol, (3) *surfactant* berfungsi sebagai *stabilizer* atau *emulsifier* contohnya: tween dan span, (4) *processing medium* berfungsi membantu pembentukan tetesan polimer yang diemulsikan ketika larutan polimer obat diteteskan ke dalamnya, contohnya: Parafin cair, (5) agen pencuci berfungsi untuk membebaskan lemak pada *hollow microspheres* contohnya petroleum eter (Koteswararao dan Srinivas, 2018).

2.2.3 Karakterisasi *Hollow Microspheres*

Karakterisasi merupakan suatu tindakan mengevaluasi hasil *hollow microspheres* yang telah dipreparasi. Karakterisasi akan memberikan informasi

tentang sifat fisika kimia yang dapat digunakan sebagai pengembangan formulasi. Karakterisasi bertujuan untuk memastikan bahwa *hollow microspheres* dari formula optimum telah memenuhi karakteristik yang sesuai dengan keinginan.

a. *Entrapment Efficiency* (Kumar dkk., 2013)

Entrapment efficiency menggambarkan banyaknya jumlah obat yang terperap kedalam partikel *hollow microspheres*. *Entrapment efficiency* digambarkan dengan rasio perbandingan kandungan obat yang sebenarnya dengan kandungan obat secara teoritis. Dalam penentuan nilai *entrapment efficiency* digunakan metode spektrofotometri dengan persamaan sebagai berikut :

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

b. *Buoyancy* (Navneet dkk., 2014)

Buoyancy digunakan untuk mengetahui kemampuan mengapung suatu sediaan dalam saluran pencernaan, yang dipreparasi dengan menggunakan kombinasi polimer EC dan HPMC. Penentuan % *buoyancy* dapat menggunakan persamaan sebagai berikut :

$$\text{Buoyancy (\%)} = \frac{\text{Berat hollow microspheres mengapung}}{\text{Berat hollow microspheres mengapung} + \text{tenggelam}} \times 100\%$$

c. Analisis SEM (*Scanning Electron Microscope*) dan mikroskop

Bentuk dan morfologi permukaan *hollow microspheres* dapat dianalisis menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Ukuran partikel diamati dengan menggunakan mikroskop digital. Ukuran partikel dari *hollow microspheres* dapat berpengaruh terhadap rasio antara luas permukaan terhadap volume partikel *hollow microspheres*, sehingga mempengaruhi laju pelepasan obat dari sistem *hollow microspheres*. Penurunan ukuran partikel menyebabkan terjadinya peningkatan laju fluks obat dari *hollow microspheres* per massa formulasi. Terjadinya penurunan ukuran partikel akan menyebabkan peningkatan luas permukaan partikel. Partikel dengan ukuran yang lebih kecil akan lebih cepat mengeras, karena jarak yang ditempuh oleh pelarut untuk keluar dari *droplet* partikel lebih pendek, sehingga distribusi partikel menjadi lebih seragam. Dengan demikian, ukuran *hollow microspheres* secara langsung dapat mempengaruhi

terjadinya peningkatan degradasi maupun laju erosi dan distribusi obat yang tidak seragam (Varde dan Pack, 2004).

d. *Yield* (Kapoor dan Patel, 2012)

Yield menggambarkan seberapa efisien metode preparasi yang digunakan untuk mendapatkan jumlah *hollow microspheres* yang maksimal. Penentuan (%) *yield* dapat menggunakan persamaan sebagai berikut :

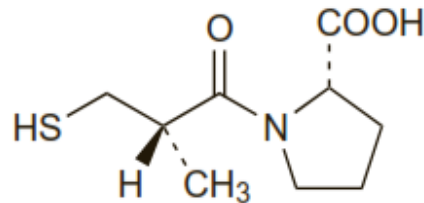
$$Yield (\%) = \frac{\text{Berat } hollow \text{ microspheres hasil pengeringan}}{\text{Berat } hollow \text{ microspheres teoritis}} \times 100\%$$

e. Analisis FT-IR (*Fourier Transform Infrared*)

Analisis FT-IR dilakukan untuk mengkonfirmasi interaksi kimia dari molekul kaptopril dengan eksipien (polimer) yang digunakan dalam penelitian. Pada struktur kimia kaptopril terdapat gugus seperti gugus *hydroxy* (-OH), gugus *thiol* (-SH), gugus *carbonyl* (C=O) yang kemungkinan dapat terjadi interaksi secara kimia dengan polimer yang digunakan (Ramesh dkk., 2017).

2.3 Kaptopril

Kaptopril atau *1-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline* merupakan senyawa aktif inhibitor *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) yang bekerja dengan menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron. Vasodilatasi akan menyebabkan penurunan tekanan darah, sedangkan penurunan aldosteron akan menyebabkan penurunan retensi air dan natrium (DiPiro dkk., 2017). Kaptopril secara umum digunakan sebagai *first-line* terapi pada hipertensi. Pemberian dosis Kaptopril sebagai terapi antihipertensi yaitu 37,5-75 mg di minum 2-3 kali sehari. Efek samping golongan inhibitor ACE secara umum yaitu batuk kering, hipotensi, takikardia, pusing, lesu, mual, muntah, dispepsia, diare, konstipasi, nyeri ulu hati (BNF, 2009). Struktur kimia kaptopril seperti terlihat pada gambar 2.3



Gambar 2. 3 Struktur kimia captopril

Kaptopril termasuk dalam BCS kelas III yaitu bahan obat yang memiliki kelarutan tinggi namun permeabilitasnya rendah. Pemerian kaptopril: (1) serbuk hablur berwarna putih atau hampir putih, (2) bau khas seperti sulfida, (3) stabil pada suhu 50°C, (4) melebur pada suhu 104°C-110°C, (5) memiliki kelarutan yang mudah larut dalam air, metanol, etanol dan kloroform, (6) tidak stabil pada pH basa, (7) secara spesifik akan diserap oleh lambung (Prasanth dkk., 2013).

Kaptopril memiliki bioavailabilitas 60-75%, terikat dengan protein plasma 30%, dalam bentuk tak berubah 40-50%, dan sisanya sebagai metabolit. Konsentrasi plasma puncak kaptopril dicapai setelah 1 jam pemberian. Absorpsi kaptopril dapat menurun jika diberikan bersamaan dengan makanan sehingga pemberiaannya diberikan 1 jam sebelum makan (Sweetman, 2009).

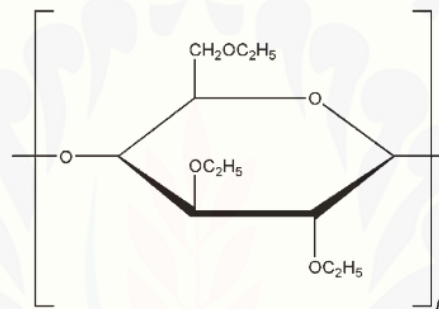
2.4 Etil selulosa (EC)

EC merupakan polimer yang bersifat hidrofobik, non-ionik, stabil, biokompatibel serta memiliki toksisitas yang minimal. EC banyak digunakan sebagai *barrier* pada sediaan *controlled released* (Garud dan Garud, 2012). EC merupakan polimer semi-sintetik yang tidak larut dalam air, sehingga dapat menghambat pelepasan obat. Etil selulosa mengandung gugus *ethoxy* (45,0-49,5%) dan nilai viskositas (10-100 cP) dengan variasi yang berbeda (Wiley dan Sons, 2015).

Etil selulosa merupakan turunan selulosa yang mengandung beberapa gugus hidroksil dengan pengulangan unit *anhydroglucose* yang dimodifikasi menjadi grup etil eter. Etil selulosa juga dikenal sebagai etil eter non-ionik selulosa. Etil selulosa memiliki sifat:(1) berupa serbuk atau granul berwarna putih,(2) tidak berbau,(3) titik lebur berkisaran antara 240-255°C,(4) berat jenis

berkisaran antara 1,07-1,18,(5) tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik seperti alkohol, eter, keton dan ester,(6) biokompatibel dan kompatibel terhadap selulosa, resin dan plasticizer,(7) *non-biodegradable*,(8) stabil terhadap cahaya, panas dan bahan kimia,(9) tidak beracun dan tidak menyebabkan iritasi (Murtaza, 2012).

Berdasarkan kandungan *ethoxy* (%), etil selulosa dibedakan menjadi 3 tipe yaitu tipe K, N, dan T masing-masing mengandung gugus *ethoxy* 44-47,9%, 48-49,5% dan 49,6-51%. Perbedaan tipe dibedakan berdasarkan panjang rantai atau jumlah *anhydroglucose* (Murtaza, 2012). Struktur kimia etil selulosa seperti terlihat pada gambar 2.4.

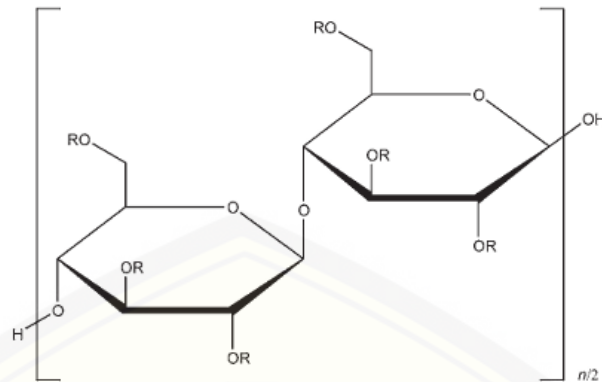


Gambar 2.4 Stuktur kimia etil selulosa

2.5 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

HPMC atau *hypromellose* merupakan polimer hidrofilik, yang efektif mengontrol pelepasan obat sehingga dapat memperpanjang efek terapi. Pemerian HPMC yaitu serbuk berwarna putih atau hampir putih tidak berbau, larut dalam air, mampu mengikat air dan meningkatkan viskositas (Phadtare dkk., 2014).

HPMC merupakan metilselulosa yang dimodifikasi dengan sejumlah kecil kelompok propilenglikol. Hidroksipropil metilselulosa terdiri dari 19-30% gugus *methoxy* ($-\text{OCH}_3$) dan 3-12% gugus *hydroxypropyl* ($-\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_3$) dihitung berdasarkan berat kering (Phadtare dkk., 2014). Struktur kimia hidroksipropil metilselulosa seperti terlihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur kimia HPMC

HPMC mampu menahan degradasi enzim, stabil pada rentang pH yang luas (3-11), memiliki berat molekul 10.000-15.000, pada strukturnya memiliki 2 substituen yang berbeda yaitu *methoxy* (CH_3O) dan *hydroxypropyl* ($\text{CH}_2\text{OCH}(\text{OH})\text{CH}$). HPMC memiliki nilai viskositas mulai dari 3 hingga 200.000cP dalam 2% larutan air. Perbedaan viskositas dapat mempengaruhi pembentukan lapisan gel, laju dan mekanisme pelepasan obat. Ketika HPMC kontak dengan cairan disolusi, akan terhidrasi secara perlahan, *swelling* dan membentuk lapisan gel yang mampu mengembang dan mengendalikan pelepasan obat (Wiley dan Sons, 2015).

2.6 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan suatu desain yang digunakan untuk penentuan suatu efek dari beberapa faktor dan interaksi. Desain faktorial memiliki beberapa keuntungan yaitu:(1) dengan tidak adanya interaksi, desain faktorial mampu memberikan efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama,(2) jika terdapat interaksi, desain faktorial dapat mengungkapkan dan mengidentifikasi interaksi,(3) hasil kesimpulan dari penelitian dapat digunakan dalam berbagai kondisi,(4) dapat mengevaluasi efek lebih dari satu variable bebas, secara terpisah atau dalam kombinasi,(5) efek dan interaksi utama dihitung dari semua data (Bolton dan Bon, 2004).

Terdapat beberapa definisi atau istilah desain faktorial yaitu faktor, *level*, efek dan interaksi. Faktor merupakan variable yang ditetapkan dan dapat berpengaruh

pada efek seperti konsentrasi, suhu, *agent lubricant*, terapi obat dan lainnya. Pemilihan faktor yang akan dimasukkan dalam suatu penelitian tergantung pada percobaan dan tujuan penelitian yang ditentukan oleh peneliti. Suatu faktor dapat bersifat kualitatif atau kuantitatif. *Level* merupakan nilai atau besaran dari faktor, terdiri dari *level* tinggi dan *level* rendah. Efek merupakan perubahan dalam respon akibat adanya perbedaan *level* dari faktor. Interaksi merupakan respon yang menunjukkan kepekaan suatu faktor dalam memberikan suatu efek (Bolton dan Bon, 2004).

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

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$$

Y	= Efek respon yang diamati
X_A	= <i>Level</i> A
X_B	= <i>Level</i> B
b_0, b_1, b_2, b_{12}	= koefesien, dapat dihitung dari hasil percobaan

BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi: (1) Rancangan formula dengan jumlah polimer dan kecepatan pengadukan sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial, (2) Preparasi *Hollow microspheres* kaptopril sesuai dengan rancangan formula, (3) Penetapan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel masing-masing formula, (4) Penentuan formula optimum menggunakan *Design Expert* versi 11.0, (5) Verifikasi dan karakterisasi yang dilakukan pada formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

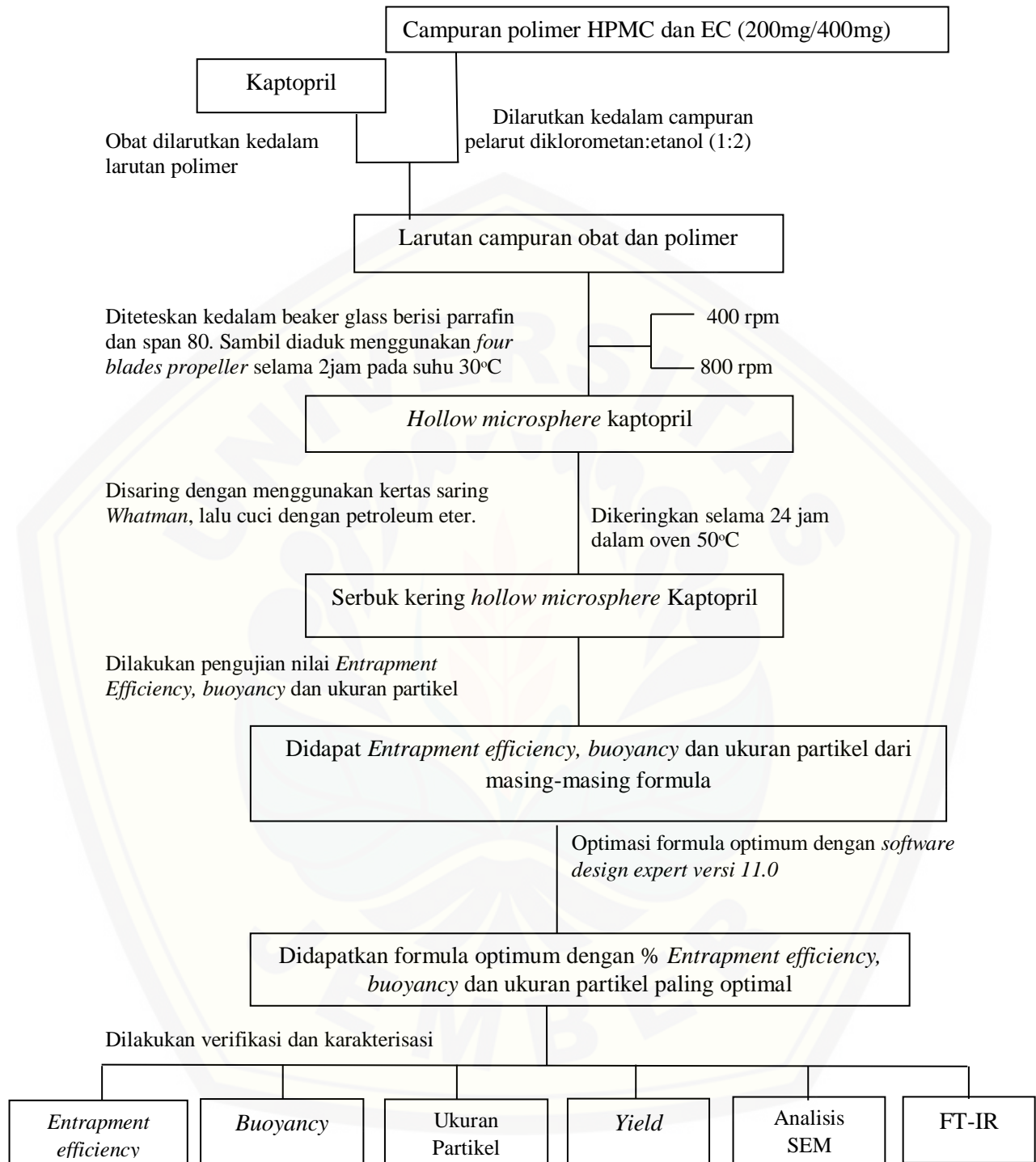
Spektrofotometer UV-Vis (*Ganesys 1 0S, Thermo Scientific, USA*), *Four-blades Propeller* (*IKA Labortechnik, Germany*), *Scanning Electron Microscopy / SEM* (*TM 3000 Hitachi*), Oven (*Memmert, Germany*), FT-IR (*Ganesys 10S*), *Hot Plate*, Desikator (*Normax*), *Magnetic stirrer*, Corong *Buchner*, pH meter (*Elmetron*), *Stopwatch*, Alat-alat gelas.

3.2.2 Bahan

Kaptopril (PT. *Phapros*, Tbk Indonesia), Etil Selulosa (PT. *Phapros*, Tbk Indonesia), HPMC (PT. *Phapros*, Tbk Indonesia), Diklorometana (PT. *Bratachem* Indonesia), Etanol 96% (PT. *Bratachem* Indonesia), *Paraffin Liquid* (PT. *Bratachem* Indonesia), Span 80 (PT. *Bratachem* Indonesia), Petroleum Eter (PT. *Bratachem* Indonesia).

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida Farmasi Bagian Farmasetika, Laboratorium Farmasi Klinik dan Komunitas, Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan November 2018 - Mei 2019. Skema langkah kerja penelitian seperti terlihat pada Gambar 3.1



Gambar 3. 1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Rancangan Formula

Pada penelitian ini dibuat empat macam formula *hollow microspheres* kaptopril. Hal yang membedakan dari masing-masing formula adalah jumlah polimer EC dan kecepatan pengadukan menggunakan *four-bladder prepoller* untuk proses pembentukan *hollow microspheres*.

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

- Variabel bebas :Jumlah etil selulosa dan kecepatan pengadukan
- Variabel terkontrol :Jumlah HPMC, jumlah pelarut, konsentrasi surfaktan/*emulsifier*, lama pengadukan dan suhu.
- Variable terikat : % *Entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel

Desain faktorial dua faktor dua *level* terdiri dari masing-masing faktor yang diuji pada dua *level*, yaitu *level* tinggi (+1) dan *level* rendah (-1) tujuannya adalah untuk mengetahui jumlah etil selulosa dan kecepatan pengadukan yang optimum untuk mendapatkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel maksimum. Rancangan desain faktorial dua faktor dua *level* seperti terlihat pada tabel 3.1

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial dua faktor dua *level*

Formula	Faktor A (Jumlah EC)	Faktor B (Kecepatan Pengadukan)	Interaksi A dan B
F(1)	-1	-1	+1
F(A)	+1	-1	-1
F(B)	-1	+1	-1
F(AB)	+1	+1	+1

Pada penelitian yang dilakukan oleh Prasanth dkk (2013) dalam preparasi *floating microspheres* kaptopril dengan menggunakan kecepatan pengadukan 500

rpm didapat *buoyancy* (%) yang baik yaitu $85 \pm 0,9$ sampai $95 \pm 0,25$. Penggunaan perbandingan jumlah HPMC:EC 1:6 menghasilkan *entrapment efficiency* dan *buoyancy* tertinggi yaitu $86,12 \pm 1,33$ dan $89,65 \pm 2,2$ (Kapoor dan Patel, 2012). Pada penelitian ini digunakan susunan *level* rendah dan *level* tinggi untuk masing-masing faktor seperti terlihat pada tabel 3.2

Tabel 3. 2 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	Level Rendah (-1)	Level Tinggi (+1)
Jumlah EC	200mg	400mg
Kecepatan Pengadukan	400rpm	800rpm

Formula *hollow microspheres* kaptopril yang akan diteliti seperti terlihat pada tabel 3.3

Tabel 3.3 Formula *hollow microspheres* kaptopril

Bahan	Jumlah yang digunakan	Fungsi Bahan
Kaptopril	50mg	Bahan aktif
Etil Selulosa	200mg /400mg	Polimer hidrofobik
Hidroksipropil Metilselulosa	50mg	Polimer hidrofilik
Diklorometana	5ml	Pelarut
Etanol	10ml	Pelarut
Paraffin Liquid	100ml	Fase eksternal
Span 80	2ml	Surfaktan

3.4.2 Preparasi *Hollow Microsphere* Kaptopril

Hollow microsphere Kaptopril dipreparasi dengan menggunakan metode *non-aqueous emulsion solvent evaporation technique*. Polimer etil selulosa dengan variasi jumlah 200mg dan 400mg dicampur dengan polimer HPMC 50mg.

Hasil campuran kedua polimer dilarutkan dengan pelarut yang berisi diklorometana dan etanol (1:2), aduk hingga membentuk larutan polimer. Bahan aktif kaptopril ditimbang sebanyak 50mg dan dimasukkan kedalam larutan polimer. Larutan obat dan polimer yang telah terbentuk diteteskan secara perlahan pada *beaker glass* yang berisi campuran *paraffin liquid* dan *span 80* hingga terbentuk *droplet*, sambil dilakukan pengadukan dengan menggunakan *four blades propeller*. Larutan diaduk pada kecepatan yang berbeda, pengadukan dilakukan selama 120 menit dengan variasi kecepatan pengadukan 400 rpm dan 800 rpm pada suhu 30°C. *Hollow microspheres* yang terbentuk disaring menggunakan kertas saring *Whatman*, saringan dicuci dengan menggunakan petroleum eter, lalu dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C selama 24 jam dan disimpan dalam desikator. Kemudian dilakukan pengujian pada nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel. Setelah didapat formula optimum dilakukan verifikasi dan karakterisasi *hollow microspheres* kaptopril. Preparasi *hollow microspheres* kaptopril secara ringkas dapat dilihat pada tabel 3.4.

Tabel 3. 4 Preparasi *hollow microspheres* kaptopril

Formula	Kaptopril (mg)	HPMC (mg)	EC (mg)	Span 80 (ml)	Pelarut (DCM:EtOH)	Suhu (°C)	Kecepatan pengadukan	Lama Pengadukan
(1)	50	50	200	2	1 : 2	30°C	400 rpm	120 menit
A	50	50	400	2	1 : 2	30°C	400 rpm	120 menit
B	50	50	200	2	1 : 2	30°C	800 rpm	120 menit
AB	50	50	400	2	1 : 2	30°C	800 rpm	120 menit

3.4.3 Penetapan persen *Entrapment efficiency*

3.4.3.1 Pembuatan kurva baku kaptopril

a. Penentuan panjang gelombang maksimum (Gopinath dkk., 2013)

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan cara membuat standar kaptopril dalam larutan dapar asam asetat 0,1N pH 1,2 dengan konsentrasi 50ppm, *discanning* pada panjang gelombang 200-400nm. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan melihat nilai absorbansi yang terbesar.

b. Preparasi kurva baku

Preparasi kurva baku dilakukan dengan membuat larutan standar pada konsentrasi yang berbeda, yaitu 24ppm, 32ppm, 40ppm, 48ppm, 64ppm, 80ppm, 96ppm, dari larutan induk 400 ppm dan 600 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum hingga didapatkan kurva baru dari hasil pengukuran. Kurva baku yang diperoleh kemudian diuji linieritasnya menggunakan *Software Validation Method of Analysis*. Persyaratan penerimaan linieritas dari kurva baku dilihat dari beberapa parameter yaitu koefisien korelasi (r) yang menunjukkan kuat tidaknya hubungan linier antar variable (Harmita, 2004).

3.4.3.2 Pengukuran *Entrapment efficiency* (Kapoor dan Patel, 2012)

Pengukuran *Entrapment efficiency* dilakukan dengan mendispersikan *hollow microspheres* yang setara dengan kaptopril 10 mg dalam larutan dapar asam asetat 0,1N pH 1,2 dilabu ukur 100ml. Diultrasonik selama 15 menit dan disaring dengan menggunakan kertas saring lalu tambahkan larutan dapar asam asetat 0,1N pH 1,2 hingga tanda batas. Dipipet 5 ml dan masukkan kedalam labu ukur 10ml, kemudian tambahkan larutan dapar asam asetat 0,1N pH 1,2 hingga tanda batas lalu kocok hingga homogen. Ukur absorbansi dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum kaptopril yang telah ditentukan. Penetapan % *Entrapment efficiency* dapat menggunakan persamaan sebagai berikut :

$$\text{Entrapment efficiency (\%)} = \frac{\text{Konsentrasi obat hasil analisis}}{\text{Konsentrasi obat teoritis}} \times 100\%$$

3.4.4 Pengukuran *Buoyancy* (Navneet dkk., 2014)

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

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

3.4.5 Penentuan ukuran partikel

Penentuan ukuran partikel menggunakan mikroskop digital yang dilakukan dengan meletakkan 50 partikel *hollow microspheres* secara acak dikaca preparat kemudian diamati pada perbesaran 400x dan ditentukan rata-ratanya (Sabitha dkk., 2010).

3.4.6 Penentuan Formula Optimum dengan *Software Design Expert*

Penentuan formula optimum ditentukan dengan menganalisis data hasil penelitian nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel *hollow microspheres* kaptopril yang disebut dengan respon. Persamaan $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ digunakan untuk menjelaskan hubungan antara faktor dan respon (Bolton dan Bon, 2004).

Berdasarkan persamaan diatas dapat ditentukan nilai dari koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Hasil pengujian, dapat dibuat *contour plot* dan *overlay plot* dengan menggunakan *software design expert* versi 11.0. Pembuatan *contour plot* meliputi nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel *hollow microspheres* kaptopril agar dapat diketahui pengaruh ke dua faktor (jumlah etil selulosa dan kecepatan pengadukan) serta interaksinya terhadap perubahan respon. Dari *overlay plot* dapat diketahui jumlah etil selulosa dan kecepatan pengadukan *hollow microspheres* kaptopril yang optimum. Formula dapat dikatakan baik dan optimum apabila, nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* melebihi 50% dan

ukuran partikel dalam rentang 150-800 μ m. Semakin tinggi nilai *entrapment efficiency* maka, semakin banyak obat yang terjerap dalam polimer, sehingga jumlah obat yang dilepaskan dalam tubuh semakin besar. Semakin tinggi nilai *buoyancy* yang dihasilkan maka, semakin banyak obat yang mengapung dalam lambung, sehingga akan meningkatkan *gastric retention time* (GRT) dan waktu tinggal obat dalam lambung. Ukuran partikel pada rentang 150-800 μ m menunjukkan sifat alir yang baik, mikropartikel berpori dan memiliki berat jenis yang lebih rendah dibandingkan cairan lambung, sehingga obat dapat mengapung dalam lambung (Pande dkk., 2010; Tripathi dkk., 2011).

3.4.7 Verifikasi Formula Optimum

Formula optimum yang dihasilkan dari desain faktorial dipreparasi kembali dengan 3 kali replikasi, kemudian *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel ditentukan kembali sebagai respon hasil percobaan. Hasil antara respon yang dihasilkan dari desain faktorial dengan respon hasil percobaan dibandingkan dengan menggunakan statistik mengunakan uji-t (*One Sample Test*) dengan taraf kepercayaan 95%. Data dengan tingkat signifikansi lebih dari 0,05% dikatakan tidak berbeda makna (Aufiya dkk., 2012) .

3.4.8 Karakteristik *Hollow Microspheres* Kaptopril

3.4.8.1 Penetapan *Yield* (Irisappan Chandiran dkk., 2013)

Penentuan persen *yield* dilakukan dengan membandingkan berat *hollow microspheres* setelah pengeringan dengan berat *hollow microspheres* teoritis. Berat *hollow microspheres* teoritis didapatkan dari jumlah berat bahan aktif dan berat polimer yang di gunakan. Penetapan % *Yield* dapat menggunakan persamaan sebagai berikut :

$$Yield (\%) = \frac{\text{Berat hollow microspheres sebenarnya}}{\text{Berat hollow microspheres teoritis}} \times 100\%$$

3.4.8.2 Analisa SEM dan mikroskop digital (Prasanth dkk., 2013)

Bentuk dan morfologi permukaan *hollow microspheres* dilakukan dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Sejumlah *hollow microspheres* diletakkan secara tersebar dan ditempelkan menggunakan selotip

karbon pada *glass tub*, kemudian di tempatkan pada *Scanning Electron Microscope Chamber* dengan tegangan 20KV. Perbesaran SEM yang digunakan adalah 500x.

3.4.8.3 Analisis *Fourier Transform Infrared* (FT-IR)

Analisis FT-IR dilakukan untuk melihat interaksi antara kaptopril dengan polimer HPMC dan EC. Uji FT-IR menggunakan metode ART (*Attenuated Total Reflectance*). Sampel dihaluskan terlebih dahulu dengan menggunakan stamper-mortir, letakkan pada plat ART, kemudian dilakukan *scanning* terhadap kaptopril, EC dan HPMC dan kompleks *hollow microspheres* kaptopril untuk diperoleh spektra. Masing-masing dibandingkan hasil spektranya untuk mengetahui interaksi yang terjadi (Ramesh dkk., 2017).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Jumlah EC memiliki pengaruh meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel, sedangkan kecepatan pengadukan meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan menurunkan ukuran partikel. Interaksi antar kedua faktor tersebut dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan menurunkan ukuran partikel.
2. Kombinasi antara jumlah EC dan kecepatan pengadukan dalam preparasi *hollow microspheres* kaptopril yang memperoleh nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel yang optimum adalah 400mg dan 800rpm.
3. Formula optimum *hollow microspheres* kaptopril menghasilkan nilai *entrapment efficiency* $90,689\% \pm 1,437$, nilai *buoyancy* $821,521\% \pm 1,109$ dan ukuran partikel berkisar $267,109\mu\text{m} \pm 9,522$. Hasil analisis FT-IR menunjukkan tidak adanya interaksi antara bahan aktif (kaptopril) dan polimer (EC dan HPMC) selama preparasi yang mengakibatkan perubahan gugus fungsi pada kaptopril. Hasil analisis SEM yang dihasilkan berbentuk sferis, permukaan tidak rata dan terbentuk rongga didalamnya.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini disarankan:

1. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan *hollow microspheres* kaptopril sebagai penghantaran obat terkontrol
2. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk menjamin mutu sediaan *hollow microspheres* kaptopril



DAFTAR PUSTAKA

- Alkarib, S. Y. dan A. O. Nur. 2017. Gastroretentive controlled release glibenclamide oral tablet formulation. *American Journal of Advanced Drug Delivery*. 05(01):19–37.
- Anusha, T., P. N. V Gopal, N. S. Lakshmi, M. S. Babu, dan U. Mounica. 2014. Hydrophilic polyemrs in gastric floating drug delivery systems. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 4(4):2259–2267.
- Aufiya, D., S. Pramono, dan Mufrod. 2012. Optimasi formula tablet hisap ekstrak rimpang lengkuas (alpinia galanga stuntz) dengan kombinasi bahan pemanis manitol dan sukrosa menggunakan metode simplex lattice design *Majalah Obat Tradisional*. 17(3):39–46.
- Babu, G. K., P. S. Babu, dan P. L. Sirisha. 2014. Conceptuation, formulation and evaluation of sustained release floating tablets of captopril compression coated with gastric dispersible hydrochlorothiazide using 2 3 factorial design. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 4(2):77–87.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2016. Laporan survei indikator kesehatan nasional (sirkesnas 2016). (November 2016)
- Bandana, S., K. Jovita, P. Manisha, dan S. S. A. 2010. Formulation and evaluation of floating microspheres of famotidine. *International Journal of PharmaTech Research*. 2(2):1415–1420.
- Bhardwaj, P., H. Chaurasia, D. Chaurasia, S. K. Prajapati, dan S. Singh. 2010. Formulation and in-vitro evaluation of floating microballoons of indomethacin. *Polish Pharmaceutical Society*. 67(3):291–298.

- BNF. 2009. *British National Formulary, Edition 57*. London: BMJ Group and RPS Publishing.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2004. *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications, Fourth Edition*. New York: Marcel Dekker.
- Brahmareddy, D. R., P. R. Kumar, dan G. V. Kumar. 2016. Formulation and evaluation of microspheres of glibenclamide in pharmaceutical dosage forms. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 6(2):27–31.
- Dash, S. ., S. . Khan, S. . Das, A. Padhan, D. Rout, dan B. . Behera. 2012. Formulation and in-vitro evaluation of sustained released glibenclamide microspheres. *International Journal Pharmaceutical Sciences And Research*. 3(05):1433–1443.
- Devi, C. G. dan K. P. R. Chowdary. 2012. Reclinical pharmacokinetic evaluation of pioglitazone floating tablets formulated employing cross-linked starch-urea. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(SUPPL.1):104–106.
- Dhillon, B., N. K. Goyal, dan P. K. Sharma. 2014. Formulation and evaluation of glibenclamide solid dispersion using different methods. *Global Journal of Pharmacology*. 8(4):551–556.
- Ding, C., M. Zhang, dan G. Li. 2015. Preparation and characterization of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (hpmc) blend film. *Carbohydrate Polymers*. 119:194–201.
- DiPiro, J. T., R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke, B. G. Wells, dan L. M. Posey. 2017. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Tenth*

Edition. New York: McGraw-Hill.

Ekta, G., J. Rahu, dan J. Aviral. 2015. Preparation and characterization of gastro-retentive floating microballoons of acrycoat s-100 bearing carvedilol. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 9(2):120–125.

Gandhi, S., A. Bhandari, G. K. Jani, N. Upadhyay, dan R. Pathak. 2012. Optimization of floating microspheres of captopril using full factorial design. *Asian Journal Of Biomedical & Pharmaceutical Sciences*. 2(15):69–94.

Garud dan Garud. 2012. Preparation and in-vitro evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent evaporation technique. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11(4):577–583.

Gholap, S. B., S. K. Banarjee, D. D. Gaikwad, S. L. Jadhav, dan R. M. Thorat. 2010. Hollow microsphere: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 1(1):74–79.

Gopinath, H., K. Pasupuleti, dan D. B. D. S. 2013. Formulation and evaluation of captopril microencapsules: a sustained release approach. *Elixir Pharmacy*. 58(July):14546–14550.

Harmita. 2004. Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. I(3):117–135.

Hire, N. . dan D. . Derle. 2014. Microspheres as drug carrier: a review. *International Journal of Advanced Research*. 2(3):901–913.

Irisappan Chandiran, S., B. Kumar Pavan, dan K. Jayaveera Narasimha. 2013. Characterization of glibenclamide loaded cellulose acetate microparticles prepared by an emulsion solvent evaporation method. *Journal of Pharmacy*

Research. 7(8):766–773.

Kapoor, D. dan R. Patel. 2012. Formulation, optimization and evaluation of floating microspheres of captopril. *Asian Journal Of Biomedical & Pharmaceutical Sciences*. 2(9):1–10.

Kapoor, D., S. Sharma, S. Patel, R. Vyas, dan C. Lad. 2014. Fabrication development, optimization and characterization of gastroretentive microspheres of an antihypertensive drug. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 4(1):31–35.

Kar, S., R. Panigrahy, dan A. Mahale. 2011. Design and development of indomethacin matrix tablet with ph modulated release kinetics. *International Journal Of Comprehensive Pharmacy*. 01(06):1–5.

Koda-Kimble, M. A., L. Y. Young, dan B. K. Alldredge. 2009. *Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs Ninth Edition*. California: Lippincott Williams & Wilkins.

Koteswararao, K. R. dan L. Srinivas. 2018. A review on multi-particulate floating microspheres drug delivery system with solvent evaporation approach. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*. 6(2):2419–2426.

Kumar, B. P., I. S. Chandiran, dan K. N. Jayaveera. 2013. Formulation development and evaluation of glibenclamide loaded eudragit RLPO microparticles. *International Current Pharmaceutical Journal*. 2(12):196–201.

Kumar, R., S. Kamboj, A. Chandra, P. K. Gautam, dan V. K. Sharma. 2016.

- Microballoons : an advance avenue for gastroretentive drug delivery system- a review. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*. 4(4):29–40.
- Kurrey, A., P. K. Suresh, dan M. R. Singh. 2014. Hollow microspheres as a drug carrier: an overview of fabrication and in vivo characterization techniques. *Chronicles of Young Scientists*. 5(1):1–10.
- Maji, R., S. Ray, B. Das, dan A. K. Nayak. 2012. Ethyl cellulose microparticles containing metformin hcl by emulsification-solvent evaporation technique : effect of formulation variables. *International Scholarly Research Network*. 2012:1–7.
- Murtaza, G. 2012. Ethylcellulose microparticles: a review. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 69(1):11–22.
- Navneet, N., A. Manisha, R. Sandeep, R. Mohd, dan G. Swami. 2014. Formulation and evaluation of sustained release floating microballoons of ketorolac trometamol. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. 4(2):89–93.
- Nurniswati. 2012. Optimasi tablet hisap ekstrak kulit buah manggis (*garcinia mangostana* L .) dengan metode rancangan faktorial. *Politeknik Harapan Bersama*. 40–44.
- Pande, A. V, P. D. Vaidya, A. Arora, dan M. V Dhoka. 2010. In vitro and in vivo evaluation of ethyl cellulose based floating microspheres of cefpodoxime proxetil. *International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research*. 1(4):122–128.
- Perumandla, P. K. dan S. Priya. 2014. Formulation and in vitro evaluation of floating microspheres of dextromethorphan hydrobromide. *International*

Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 6(4):206–210.

Phadtare, D., G. Phadtare, N. B, dan M. Asawat. 2014. Hypromellose – a choice of polymer in extended tabler formulation. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3(9):551–566.

Prasanth, V. V, S. Rawat, S. Tribedi, M. Rinku, dan S. Mathew. 2013. Formulation and evaluation of floating microspheres of captopril. *International Journal of Research In Pharmacy And Chemistry*. 3(4):834–841.

Purohit, K. dan N. Garud. 2019. Formulation and evaluation of floating microspheres of losartan potassium using sodium alginate and hpmc by solvent evaporation method. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 9(1-s):60–66.

Ramesh, K. V. R. N. S., S. Mohanalayam, O. Sarheed, Q. Islam, dan G. Krishna. 2017. Design and evaluation of single and multi- unit sustained release dosage forms of captopril. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 11(2):118–128.

Rathod, U. C., A. K. Patel, dan D. A. Shah. 2012. Statistical evaluation and optimization of influence of stirring speed and polymer concentration on hollow microspheres of diltiazem hcl. *Der Pharmacia Lettre*. 4(3):972–978.

Sabitha, P., J. V. Ratna, dan K. R. Reddy. 2010. Chitosan-calcium alginate microcapsules of anti tubercular drugs for oral use. *International Journal of ChemTech Research*. 2(1):88–98.

Sahil, K., M. Akanksha, S. Premjeet, A. Bilandi, dan B. Kapoor. 2011. Microsphere : a review. *International Journal of Research In Pharmacy And*

Chemistry. 1(4):1184–1198.

Shirolkar, S. V., Mukund.G. Tawar, N. S. Gandhi, dan N. B. Deore. 2010.

Development and evaluation of floating microspheres of pioglitazone hydrochloride using ethyl cellulose. *Der Pharmacia Lettre*. 2(5):261–277.

Srivastava, P. dan S. Visht. 2013. Application and advancement of microsphere as controlled delivery system: a review. *Interational Journal of Pharmacy & Life Sciences*. 4(3):2475–2480.

Sweetman, S. C. 2009. *Martindle The Complete Drug Reference, Thirty-Sixth Edition*. Chicago: Pharmaceutical Press.

Taneja, R., M. Kataria, dan A. Bilandi. 2014. Formulation and evaluation of floating microspheres of glibenclamide. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS)*. 3(1–2):48–57.

Tripathi, M., P. R. Radhika, dan T. Sivakumar. 2011. Formulation and evaluation of glipizide hollow microballoons for floating delivery. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. 1(1):67–74.

Varde, N. K. dan D. W. Pack. 2004. Microspheres for controlled release drug delivery. *Ashley Publication*. 4(1):35–51.

Verma, N., A. G, J. Mishra, dan D. Vishwakarma. 2015. Formulation and characterization of floating microspheres of ibuprofen. *International Journal of Research in Pharmacy and Science*. 5(1):18–22.

Wiley, J. dan Sons. 2015. *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*. Canada: Scrivener Publishing.

Yusuf, F. S. 2016. Universal journal of pharmaceutical research. *Universal*

Journal of Pharmaceutical Research. 1(1):13–19.



LAMPIRAN

A. Certificate Of Analysis Kaptopril

Quality Order	Batch	Item Number	Insp Loc	Location	Procedure	Qty Pending	Qty Accepted	Qty Rejected	Order Date	Due Date	Eff Date	ST																																																																								
BB.15/0852B	99790	14303143 CAPTOPRIL	PM	CBB	Pemeriksaan BB/BK	300.0	300.0	0.0	12/09/15	19/09/15	15/09/15	C																																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Op Number</th> <th>Characteristic</th> <th>Actual Results</th> <th>Specification</th> <th>Measure</th> <th>Pass</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>200 01</td> <td>PEMERIAN</td> <td>SESUAI</td> <td>‡</td> <td></td> <td>yes</td> </tr> <tr> <td>02</td> <td>KELARUTAN</td> <td>SESUAI</td> <td>‡</td> <td></td> <td>yes</td> </tr> <tr> <td>03</td> <td>IDENTIFIKASI</td> <td>SESUAI</td> <td>‡</td> <td></td> <td>yes</td> </tr> <tr> <td>04</td> <td>ROTASI JENIS</td> <td>ALAT RUSAK</td> <td>‡</td> <td></td> <td>yes</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>SUSUT PENGERINGAN</td> <td>0.097</td> <td><=1.0</td> <td>PERSEN</td> <td>yes</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>SISA PEMIJARAN</td> <td>0</td> <td><=0.2</td> <td>PERSEN</td> <td>yes</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>LOGAM BERAT LOGAM BERAT = <30 PPW</td> <td>30</td> <td><=30</td> <td>PPW</td> <td>yes</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>KADAR</td> <td>99.36</td> <td>97.5;102.0</td> <td>PERSEN</td> <td>yes</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>PETUGAS SAMPLING</td> <td>WW</td> <td>‡</td> <td></td> <td>yes</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>PEMERIKSA</td> <td>BW</td> <td>‡</td> <td></td> <td>yes</td> </tr> <tr> <td>71</td> <td>CATATAN</td> <td>-</td> <td>‡</td> <td></td> <td>yes</td> </tr> </tbody> </table>													Op Number	Characteristic	Actual Results	Specification	Measure	Pass	200 01	PEMERIAN	SESUAI	‡		yes	02	KELARUTAN	SESUAI	‡		yes	03	IDENTIFIKASI	SESUAI	‡		yes	04	ROTASI JENIS	ALAT RUSAK	‡		yes	2	SUSUT PENGERINGAN	0.097	<=1.0	PERSEN	yes	3	SISA PEMIJARAN	0	<=0.2	PERSEN	yes	4	LOGAM BERAT LOGAM BERAT = <30 PPW	30	<=30	PPW	yes	5	KADAR	99.36	97.5;102.0	PERSEN	yes	6	PETUGAS SAMPLING	WW	‡		yes	7	PEMERIKSA	BW	‡		yes	71	CATATAN	-	‡		yes
Op Number	Characteristic	Actual Results	Specification	Measure	Pass																																																																															
200 01	PEMERIAN	SESUAI	‡		yes																																																																															
02	KELARUTAN	SESUAI	‡		yes																																																																															
03	IDENTIFIKASI	SESUAI	‡		yes																																																																															
04	ROTASI JENIS	ALAT RUSAK	‡		yes																																																																															
2	SUSUT PENGERINGAN	0.097	<=1.0	PERSEN	yes																																																																															
3	SISA PEMIJARAN	0	<=0.2	PERSEN	yes																																																																															
4	LOGAM BERAT LOGAM BERAT = <30 PPW	30	<=30	PPW	yes																																																																															
5	KADAR	99.36	97.5;102.0	PERSEN	yes																																																																															
6	PETUGAS SAMPLING	WW	‡		yes																																																																															
7	PEMERIKSA	BW	‡		yes																																																																															
71	CATATAN	-	‡		yes																																																																															

B. Certificate Of Analysis HPMC



Pg. 1 of 1

DOW

Certificate 6152392 The Dow Chemical Company Page 1
 Date: 20.05.2013 Certificate of Analysis Shipped: 20.05.2013

BDP
 DOW CHEMICAL PACIFIC Fax:
 PORT OF SINGAPORE SINGAPORE

Cust P.O.: 7000008967 100731028 SP 089054 Dlvty Note: 71993412 30
 Material: METHOCCEL® K4M Premium CR

Batch: Hydroxypropyl Methylcellulose Spec: 00002683-9
 2C26012N01 Mfgd: 26.03.2013 Retest Date: 25.03.2018 ✓
 Ship from: THE DOW CHEMICAL COMPANY BAY CITY MI UNITED STATES

It is hereby certified the material indicated above has been manufactured in accordance with the FDA cGMPs, Kosher guidelines, was inspected and tested in accordance with the conditions and the requirements of current USP, EP and JP for Hypromellose as well as the current specific purity criteria for the food additive Hydroxypropyl Methyl Cellulose (3464) and unless agreed otherwise conforms in all respects to the specification relevant thereto.

Feature	Units	Results		Limits		Method
		2C26012N01	Minimum	Maximum		
Apparent Viscosity	mPa.s	4,725	2,663	4,970	Current USP/EP/JP	
Brockfield						
2 $\frac{1}{2}$ in water, @ 20degC						
Loss on Drying	†	1.9	----	5.0	Current USP/EP/JP	
Residue on Ignition	†	0.7	----	1.5	Current USP/JP	
Ash, Sulfated	†	0.7	----	1.5	Current EP	
pH, 2% in Water	-	6.1	5.0	8.0	Current USP/EP/JP	
Appearance	Passes				Current EP	
Opalescence	Passes				Current EP	
Appearance	Passes				Current EP	
solution color						
Assay, Methoxyl	†	22.8	22.0	24.0	Current USP/EP/JP	
Assay, Hydroxypropoxy	†	8.7	7.5	9.5	Current USP/EP/JP	
Particle Size	†	99.9	99.0	----	DOWM 100669	
Thru 40 U. S. Std. Sieve						
Particle Size	†	97.9	90.0	----	DOWM 100669	
Thru 100 U. S. Std Sieve						
Particle Size	†	58.5	50.0	80.0	DOWM 100669	
Thru 230 U.S.Std. Sieve						

This Batch, based on audit testing and process control, is certified to be NMT 20 ppm heavy metals (as Pb) and also meets all specification requirements for harmonized identification tests, residual solvents and microbiological limits.

Batch (Lot) Number manufacture location (char 7-8): 2N = Midland, MI; ND = Bomlitz, Germany; 24 = Plaquemine, LA; 07 = Stade, Germany

Julie Wright

Julie Wright, FORTEFIBER, METHOCCEL Quality Systems Specialist
 For inquiries please contact Customer Service at 1-800-232-2436 (USA).

C. Certificate Of Analysis EC

HERCULES

Page 1 of 1

Certificate of Analysis

PT LAWSIM ZECHA
JL KAYU PUTIH RAYA NO.17
JAKARTA TIMUR
Indonesia

Date: 02/26/2008
Order Number: 2004295
Shipped From: HOPEWELL PLANT
Quantity: 1600 LBS
Container Identifier: 14G26802 1 PLT
Customer Order: 1000
Delivery: 81888383
Date Shipped: 02/26/2008
Customer Number: 1000006073

AQUALON® N22 PHARM ethylcellulose 105076
Internal Material Description: EC-N22 PHARM 40 LB PRNT BAG
Delivery Line Quantity: 1600 LBS

Characteristics	Specification		Lot / Batch 41939
	Min	Max	
Assay, % Ethoxyl	48.0	49.5	49.0
Visc. NF Method, cps, 25 C	18	24	19
R.O.I., %, as Na2SO4	0.0	0.5	0.3
Chlorides as NaCl, %	0.00	0.10	0.03
Loss on Drying, as Packaged, %	0.0	3.0	0.3
Heavy Metals, ppm	0	20	4
Lead, ppm	0	3	0
Acidity/Alkalinity, 1=P 0=F			1
Acetaldehyde, <100 ppm 1=Y 0=N	1		1
Date of manufacture			02/14/2008
Package Quantity:			40

Data shown above are from actual lot(s) analyses.

NOTE: The viscosity unit of cps is equivalent to mPa.s.

Certified based on knowledge of the manufacturing process where there is no potential for the solvents listed in the USP/NF to be present and upon controlled handling & storage:

Organic Volatile Impurities: meets USP/NF requirements

The quality of the above lot(s) conforms to the NF, Ph.Eur., and JP current editions

OTHER IMPURITIES / RESIDUAL SOLVENTS (ICH Q3C): Solvent by products of the EC reaction include ethyl ether (diethyl ether) & ethyl alcohol (ethanol). Both are ICH Class 3 solvents; the ICH specification for a Class 3 solvent, for a final drug dose, is 5000 ppm

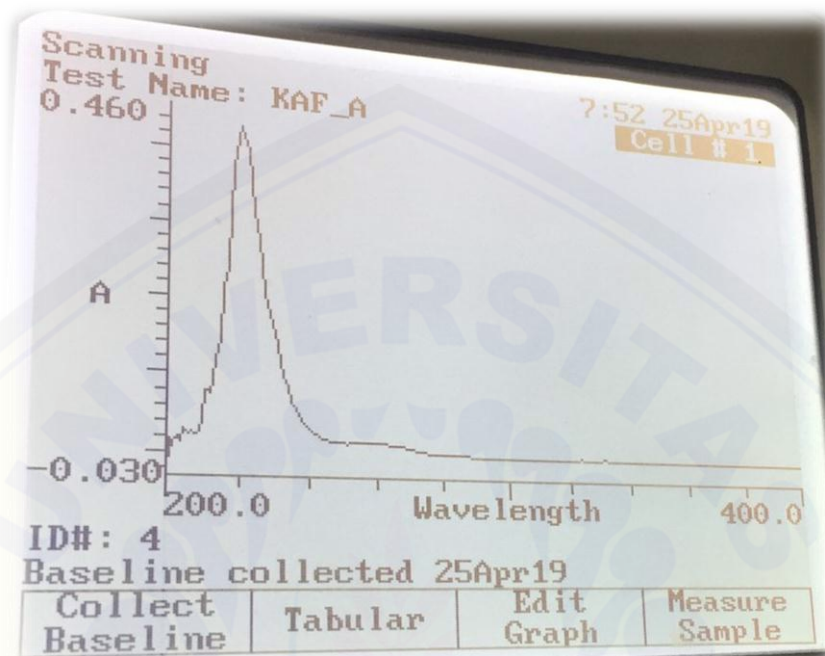
Reviewed By:

[Signature]
O.C. Coordinator for D.A. Mithem.
Q.C. Laboratory Supervisor

Aqualon Division / Site of Mfg.
1111 Hercules Road
Hopewell, VA (USA) 23860-0271
Customer Service: 1-(877)546-2782

ISO 9001:2000 certified
quality management system

D.Hasil Scanning Panjang Gelombang Kaptopril



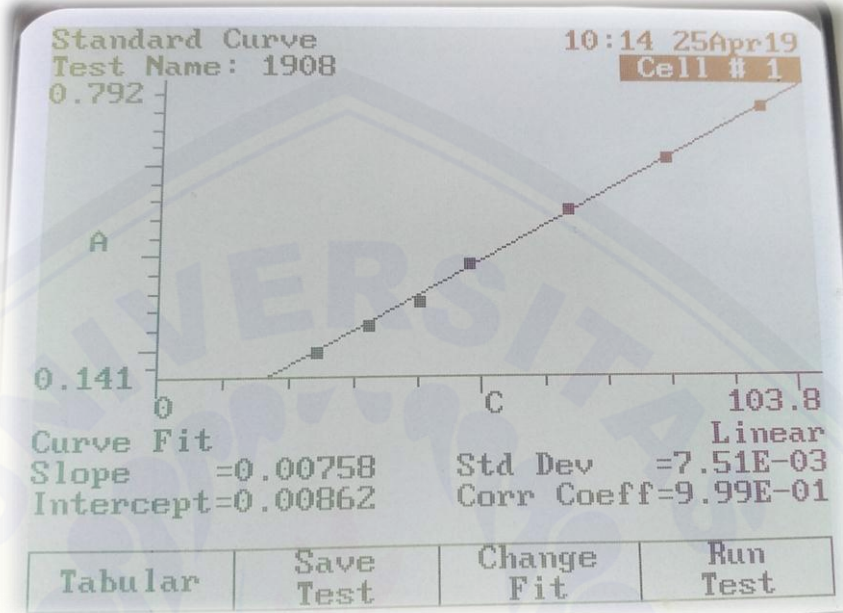
Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang gelombang	Absorbansi
200	0,042	211	0,077
201	-0,008	212	0,075
202	0,011	213	0,092
203	0,021	214	0,118
204	0,014	215	0,145
205	0,03	216	0,212
206	0,022	217	0,242
207	0,025	218	0,315
208	0,022	219	0,379
209	0,027	220	0,418
210	0,044	221	0,438
222	0,424	252	0,015
223	0,404	253	0,015

224	0,362	254	0,015
225	0,323	255	0,015
226	0,283	256	0,015
227	0,249	257	0,015
228	0,212	258	0,015
229	0,183	259	0,015
230	0,166	260	0,016
231	0,144	261	0,015
232	0,118	262	0,015
233	0,101	263	0,015
234	0,086	264	0,014
235	0,07	265	0,014
236	0,061	266	0,013
237	0,053	267	0,012
238	0,044	268	0,012
239	0,039	269	0,011
240	0,033	270	0,01
241	0,028	271	0,009
242	0,025	272	0,008
243	0,023	273	0,007
244	0,02	274	0,006
245	0,019	275	0,005
246	0,017	276	0,004
247	0,016	277	0,004
248	0,015	278	0,003
249	0,015	279	0,003
250	0,015	280	0,003
251	0,014	281	0,003
282	0,002	312	0
283	0,002	313	0

284	0,002	314	0,001
285	0,002	315	0,001
286	0,002	316	0,001
287	0,001	317	0,001
288	0,001	318	0,001
289	0,001	319	0,001
290	0,001	320	0,001
291	0,001	321	0,001
292	0,001	322	0,001
293	0,001	323	0
294	0,001	324	0,001
295	0,001	325	0,001
296	0,001	326	0,001
297	0,001	327	0,001
298	0,001	328	0
299	0,001	329	0,001
300	0,001	330	0,001
301	0	331	0,001
302	0	332	0,001
303	0	333	0,001
304	0	334	0,001
305	0	335	0,001
306	0	336	0
307	0	337	0,001
308	0	338	0,001
309	0	339	0
310	0	340	0,001
311	0,001	341	0,001
342	0,001	372	0
343	0,001	373	0

344	0,001	374	0,001
345	0,001	375	0
346	0	376	0
347	0,001	377	0
348	0,001	378	0
349	0,001	379	0
350	0,001	380	0
351	0,001	381	0,001
352	0	382	0
353	0	383	0,001
354	0	384	0
355	0	385	0
356	0	386	0
357	0	387	0
358	0	388	0
359	0,001	389	0,001
360	0	390	0
361	0	391	0
362	0	392	0,001
363	0	393	0
364	0	394	0
365	0	395	0
366	0	396	0
367	0	397	0
368	0	398	0
369	0	399	-0,001
370	0,001	400	0
371	0		

E. Kurva Baku Kaptopril



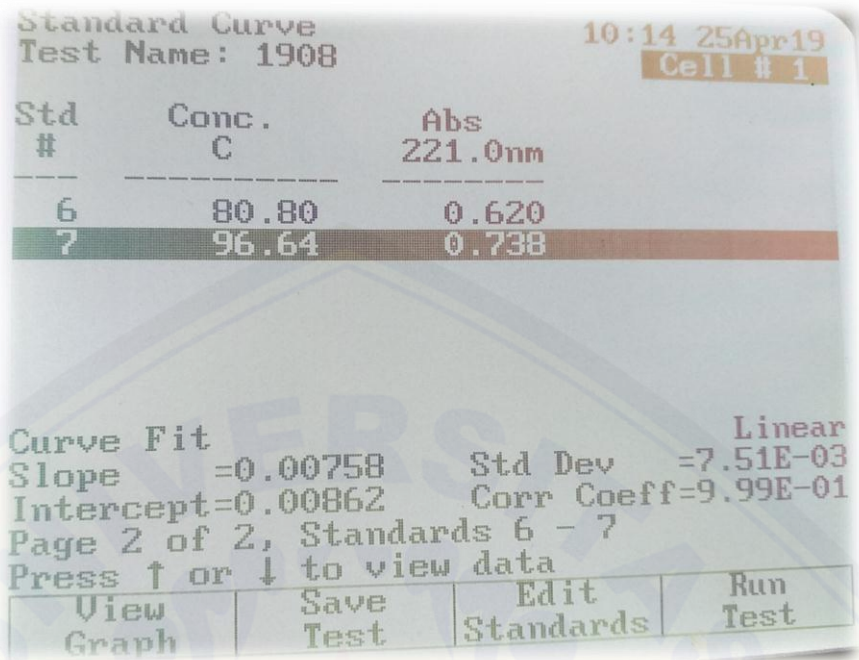
Standard Curve
 Test Name: 1908
 10:14 25Apr19
 Cell # 1

Std #	Conc. C	Abs 221.0nm
1	24.16	0.195
2	32.32	0.249
3	40.40	0.304
4	48.32	0.385
5	64.64	0.503

Curve Fit
 Slope = 0.00758
 Intercept = 0.00862
 Std Dev = 7.51E-03
 Corr Coeff = 9.99E-01

Page 1 of 2, Standards 1 - 5
 Press ↑ or ↓ to view data

View Graph	Save Test	Edit Standards	Run Test
------------	-----------	----------------	----------



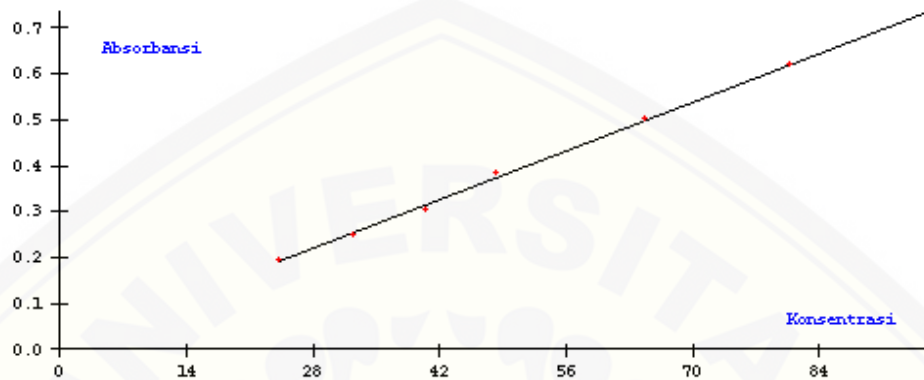
Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
24,16	0,195
32,32	0,249
40,4	0,304
48,32	0,385
64,64	0,503
80,8	0,62
96,64	0,738

Persamaan garis $y: 0,0075x + 0,0086$

Koefisien korelasi $r: 0,9994$

F. Uji Linearitas Larutan Standart Kaptopril

UJI LINIERITAS CAPTOPRIL



Line equation : $Y = 0.00861929 + 0.00757505X$
 Corelation coefficient : 0.99941810
 Vx0 value : 1.79111200%

Method : Linearity
 Probability : 95%
 Number of data : 7
 Line equation : $Y = 0.00861929 + 0.00757505X$
 Corelation coefficient : 0.99941810
 Sy value : 0.00750646
 Vx0 value : 1.79111200%
 Xp value : 5.35661600

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)

The Xp value is OK (< 24.16000000)

G. Hasil analisis ANOVA dari Desain Faktorial

Response 1: Entrapment Efficiency

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	1908,96	3	636,32	315,94	< 0.0001	significant
A-Jumlah EC	1549,96	1	1549,96	769,57	< 0.0001	
B-Kecepatan Pengadukan	333,23	1	333,23	165,45	< 0.0001	
AB	25,77	1	25,77	12,79	0,0072	
Pure Error	16,11	8	2,01			
Cor Total	1925,07	11				

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 315,94 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values 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.

Fit Statistics

Std. Dev.	1,42	R²	0,9916
Mean	72,59	Adjusted R²	0,9885
C.V. %	1,96	Predicted R²	0,9812
		Adeq Precision	40,6040

The **Predicted R²** of 0,9812 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9885; 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 40,604 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	72,59	1	0,4097	71,64	73,53	
A-Jumlah EC	11,36	1	0,4097	10,42	12,31	1,0000
B-Kecepatan Pengadukan	5,27	1	0,4097	4,32	6,21	1,0000
AB	1,47	1	0,4097	0,5206	2,41	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +72,59 \\ & +11,36 *A \\ & +5,27 *B \\ & +1,47 *AB \end{aligned}$$

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 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

Entrapment Efficiency =	
+35,87367	
+0,069690	*Jumlah EC
+0,004368	*Kecepatan Pengadukan
+0,000073	*Jumlah EC * Kecepatan Pengadukan

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.

Response 2: Buoyancy

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	2315,18	3	771,73	480,32	< 0.0001	significant
A-Jumlah EC	16,96	1	16,96	10,55	0,0117	
B-Kecepatan Pengadukan	1905,62	1	1905,62	1186,05	< 0.0001	
AB	392,60	1	392,60	244,35	< 0.0001	
Pure Error	12,85	8	1,61			
Cor Total	2328,03	11				

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 480,32 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values 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.

Fit Statistics

Std. Dev.	1,27	R²	0,9945
Mean	64,39	Adjusted R²	0,9924
C.V. %	1,97	Predicted R²	0,9876
		Adeq Precision	50,0707

The **Predicted R²** of 0,9876 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9924; 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 50,071 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	64,39	1	0,3659	63,54	65,23	
A-Jumlah EC	-1,19	1	0,3659	-2,03	-0,3449	1,0000
B-Kecepatan Pengadukan	12,60	1	0,3659	11,76	13,45	1,0000
AB	5,72	1	0,3659	4,88	6,56	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Fit Statistics

Std. Dev.	1,27	R ²	0,9945
Mean	64,39	Adjusted R ²	0,9924
C.V. %	1,97	Predicted R ²	0,9876
		Adeq Precision	50,0707

The **Predicted R²** of 0,9876 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9924; 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 50,071 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	64,39	1	0,3659	63,54	65,23	
A-Jumlah EC	-1,19	1	0,3659	-2,03	-0,3449	1,0000
B-Kecepatan Pengadukan	12,60	1	0,3659	11,76	13,45	1,0000
AB	5,72	1	0,3659	4,88	6,56	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The

coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} = & \\ & +64,39 \\ & -1,19 *A \\ & +12,60 *B \\ & +5,72 *AB \end{aligned}$$

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 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

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} = & \\ & +81,62767 \\ & -0,183482 *Jumlah\ EC \\ & +0,022789 *Kecepatan\ Pengadukan \\ & +0,000286 *Jumlah\ EC * Kecepatan\ Pengadukan \end{aligned}$$

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.

Response 3: Ukuran Partikel

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	4,085E+05	3	1,362E+05	2377,10	< 0.0001	significant
A-Jumlah EC	7833,32	1	7833,32	136,73	< 0.0001	
B-Kecepatan Pengadukan	4,007E+05	1	4,007E+05	6993,89	< 0.0001	
AB	38,38	1	38,38	0,6699	0,4368	
Pure Error	458,31	8	57,29			
Cor Total	4,090E+05	11				

Factor coding is **Coded**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 2377,10 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B 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.

Fit Statistics

Std. Dev.	7,57	R²	0,9989
Mean	426,08	Adjusted R²	0,9985
C.V. %	1,78	Predicted R²	0,9975
		Adeq Precision	95,3228

The **Predicted R²** of 0,9975 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9985; 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 95,323 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	426,08	1	2,18	421,04	431,11	
A-Jumlah EC	25,55	1	2,18	20,51	30,59	1,0000
B-Kecepatan Pengadukan	-182,73	1	2,18	-187,77	-177,69	1,0000
AB	-1,79	1	2,18	-6,83	3,25	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Coded Factors

Ukuran Partikel	=
+426,08	
+25,55	*A
-182,73	*B
-1,79	*AB

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 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

Ukuran Partikel	=
+881,51167	
+0,309145	*Jumlah EC
-0,886808	*Kecepatan Pengadukan
-0,000089	Jumlah EC * Kecepatan Pengadukan

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.

Factors

Factor	Name	Units	Type	Minimum	Maximum	Code Low	Code High	Mean	Std. Dev.
A	Jumlah EC	mg	Numerical	200,00	400,00	-1 ↔ 200,00	+1 ↔ 400,00	300,00	104,45
B	Kecepatan Pengadukan	rpm	Numerical	400,00	800,00	-1 ↔ 400,00	+1 ↔ 800,00	600,00	208,89

Responses

Response	Name	Units	Observations	Analysis	Minimum	Maximum	Mean	Std. Dev.	Ratio	Transform	Model
R1	Entrapment Efficiency	%	12	Factorial	55,507	91,878	72,59	13,23	1,66	None	2FI
R2	Buoyancy	%	12	Factorial	43,805	82,331	64,39	14,55	1,88	None	2FI
R3	Ukuran Partikel	um	12	Factorial	210,676	640,873	426,08	192,83	3,04	None	2FI

H. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya**- Entrapment Efficiency**

$$\begin{aligned} \text{Efek Faktor A} &= \frac{77,219+90,689}{2} - \frac{57,420+65,029}{2} \\ &= 83,954 - 61,224 \\ &= 22,730 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Efek Faktor B} &= \frac{65,029+90,689}{2} - \frac{57,420+77,219}{2} \\ &= 77,859 - 67,319 \\ &= 10,980 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Efek Faktor AB} &= \frac{57,420+90,689}{2} - \frac{77,219+65,029}{2} \\ &= 74,054 - 71,124 \\ &= 2,930 \end{aligned}$$

- Buoyancy

$$\begin{aligned} \text{Efek Faktor A} &= \frac{45,026+81,521}{2} - \frac{58,698 + 72,458}{2} \\ &= 63,273 - 65,578 \\ &= -2,305 \end{aligned}$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{72,458+81,251}{2} - \frac{58,698 + 45,026}{2}$$

$$\begin{aligned} &= 76,989 - 51,862 \\ &= 25,127 \\ \text{Efek Faktor AB} &= \frac{58,698+81,521}{2} - \frac{45,026 + 72,458}{2} \\ &= 70,109 - 58,742 \\ &= 11,367 \end{aligned}$$

- **Ukuran Partikel**

$$\begin{aligned} \text{Efek Faktor A} &= \frac{636,074+267,074}{2} - \frac{581,464 + 219,587}{2} \\ &= 451,574 - 400,525 \\ &= 51,049 \\ \text{Efek Faktor B} &= \frac{219,587+267,109}{2} - \frac{581,646 + 636,074}{2} \\ &= 243,348 - 613,630 \\ &= -370,282 \\ \text{Efek Faktor AB} &= \frac{581,646+267,109}{2} - \frac{636,074 + 219,587}{2} \\ &= 424,377 - 427,830 \\ &= -3,452 \end{aligned}$$

I. Hasil Analisis SPSS

1. Normalitas

Tests of Normality							
Perlakuan		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
EE	F(1)	.235	3	.	.978	3	.714
	F(A)	.210	3	.	.991	3	.819
	F(B)	.350	3	.	.830	3	.189
	F(AB)	.279	3	.	.939	3	.524
Buoyancy	F(1)	.176	3	.	1.000	3	.976
	F(A)	.364	3	.	.799	3	.112
	F(B)	.198	3	.	.995	3	.870
	F(AB)	.326	3	.	.874	3	.307
Ukuran_Partikel	F(1)	.347	3	.	.834	3	.200
	F(A)	.253	3	.	.964	3	.637
	F(B)	.233	3	.	.979	3	.724
	F(AB)	.303	3	.	.909	3	.415

a. Lilliefors Significance Correction

2. Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances				
	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
EE	.606	3	8	.629
Buoyancy	.160	3	8	.921
Ukuran_Partikel	.567	3	8	.652

3. ANOVA

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
EE	Between Groups	1908.958	3	636.319	315.938	.000
	Within Groups	16.112	8	2.014		
	Total	1925.070	11			
Buoyancy	Between Groups	2315.177	3	771.726	480.317	.000
	Within Groups	12.854	8	1.607		
	Total	2328.031	11			
Ukuran_Partikel	Between Groups	408540.118	3	136180.039	2377.097	.000
	Within Groups	458.307	8	57.288		
	Total	408998.425	11			

4. LSD

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons							
LSD							
Dependent Variable	(i) Perlakuan	(j) Perlakuan	Mean Difference (i-j)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
EE	F(1)	F(A)	-19.799333 [*]	1.158752	.000	-22.47142	-17.12725
		F(B)	-7.608667 [*]	1.158752	.000	-10.26075	-4.93658
		F(AB)	-33.269333 [*]	1.158752	.000	-35.94142	-30.59725
	F(A)	F(1)	19.799333 [*]	1.158752	.000	17.12725	22.47142
		F(B)	12.190667 [*]	1.158752	.000	9.51858	14.86275
		F(AB)	-13.470000 [*]	1.158752	.000	-16.14209	-10.79791
	F(B)	F(1)	7.608667 [*]	1.158752	.000	4.93658	10.26075
		F(A)	-12.190667 [*]	1.158752	.000	-14.86275	-9.51858
		F(AB)	-25.660667 [*]	1.158752	.000	-28.33275	-22.98858
	F(AB)	F(1)	33.269333 [*]	1.158752	.000	30.59725	35.94142
		F(A)	13.470000 [*]	1.158752	.000	10.79791	16.14209
		F(B)	25.660667 [*]	1.158752	.000	22.98858	28.33275
Buoyancy	F(1)	F(A)	13.817000 [*]	1.034956	.000	11.43039	16.20361
		F(B)	-13.763667 [*]	1.034956	.000	-16.15028	-11.37705
		F(AB)	-22.826000 [*]	1.034956	.000	-25.21261	-20.43939
	F(A)	F(1)	-13.817000 [*]	1.034956	.000	-16.20361	-11.43039
		F(B)	-27.580667 [*]	1.034956	.000	-29.96728	-25.19405
		F(AB)	-36.643000 [*]	1.034956	.000	-39.02961	-34.25639
	F(B)	F(1)	13.763667 [*]	1.034956	.000	11.37705	16.15028
		F(A)	27.580667 [*]	1.034956	.000	25.19405	29.96728
		F(AB)	-9.062333 [*]	1.034956	.000	-11.44895	-6.67572
	F(AB)	F(1)	22.826000 [*]	1.034956	.000	20.43939	25.21261
		F(A)	36.643000 [*]	1.034956	.000	34.25639	39.02961
		F(B)	9.062333 [*]	1.034956	.000	6.67572	11.44895
Ukuran_Partikel	F(1)	F(A)	-54.675667 [*]	6.179988	.000	-68.92675	-40.42459
		F(B)	361.876667 [*]	6.179988	.000	347.62559	376.12775
		F(AB)	314.354333 [*]	6.179988	.000	300.10325	328.60541
	F(A)	F(1)	54.675667 [*]	6.179988	.000	40.42459	68.92675
		F(B)	416.552333 [*]	6.179988	.000	402.30125	430.80341
		F(AB)	369.030000 [*]	6.179988	.000	354.77892	383.28108
	F(B)	F(1)	-361.876667 [*]	6.179988	.000	-376.12775	-347.62559
		F(A)	-416.552333 [*]	6.179988	.000	-430.80341	-402.30125
		F(AB)	-47.522333 [*]	6.179988	.000	-61.77341	-33.27125
	F(AB)	F(1)	-314.354333 [*]	6.179988	.000	-328.60541	-300.10325
		F(A)	-369.030000 [*]	6.179988	.000	-383.28108	-354.77892
		F(B)	47.522333 [*]	6.179988	.000	33.27125	61.77341

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

5. Uji-t (*One Sampel T-test*)- *Entrapment Efficiency***T-Test**

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
EE	3	91.69967	1.470599	.849051

One-Sample Test

	Test Value = 90.690					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
EE	1.189	2	.356	1.009667	-2.64350	4.66284

- *Buoyancy***T-Test****One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Buoyancy	3	83.48500	1.013929	.585392

One-Sample Test

	Test Value = 81.521					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Buoyancy	3.355	2	.079	1.964000	-.55474	4.48274

- Ukuran Partikel

→ T-Test

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ukuran_Partikel	3	269.43733	3.862209	2.229847

One-Sample Test

	Test Value = 267.110					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Ukuran_Partikel	1.044	2	.406	2.327333	-7.26693	11.92159

J. Dokumentasi penelitian

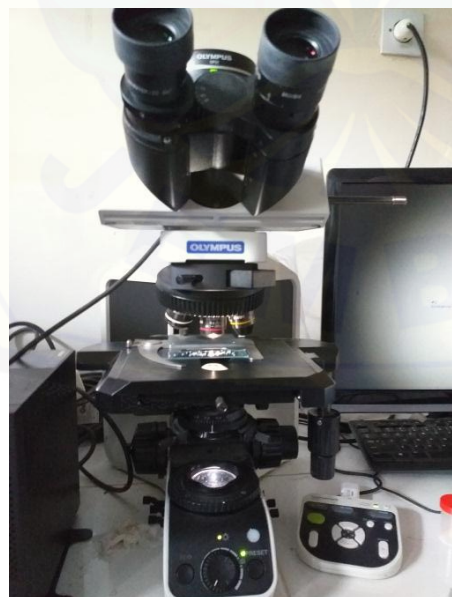
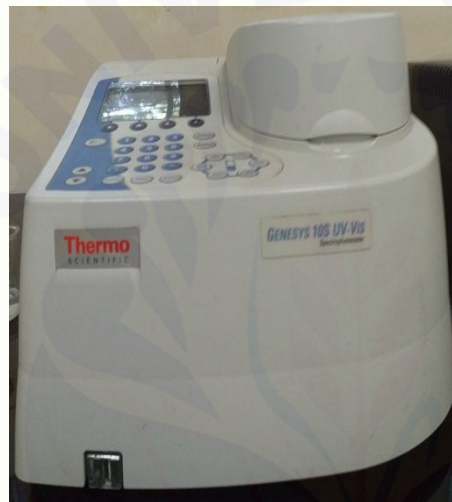
- Bahan yang di gunakan





- Alat yang digunakan





- Proses penelitian
 - a. Penimbangan Bahan



- b. Pembentukan *Hollow Microspheres*



c. Penyaringan Dengan *Buchner*



d. Pengeringan Dengan Oven



K. Penentuan Nilai *Entrapment Efficiency*

- Hasil Perhitungan *Entrapment Efficiency* Formula

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	EE (%)	Rata-rata(%)±SD
F(1)	1	0,234	50,48	57,727	57,420± 1,779
	2	0,229	50,95	55,507	
	3	0,242	51,85	59,027	
F(A)	1	0,305	50,19	77,384	77,219± 1,505
	2	0,301	50,52	75,639	
	3	0,309	50,05	78,636	

F(B)	1	0,253	50,015	64,172	65,029±
	2	0,259	50,13	65,531	0,745
	3	0,264	50,04	65,384	
F(AB)	1	0,368	50,45	91,878	90,689±
	2	0,353	50,50	89,092	1,437
	3	0,364	50,30	91,099	

- Hasil Perhitungan *Entrapment Efficiency* Formula Optimum

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar	EE(%)	Rata-rata(%)±SD
F(AB)	1	0,368	50,45	91,878	90,689±
	2	0,353	50,50	89,092	1,437
	3	0,364	50,30	91,099	

- Berat *hollow microspheres* yang di dapat 516,8 mg
- Di timbang *Hollow Microspheres* yang mengandung kaptopril 10 mg

$$\frac{50 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} = \frac{516,8 \text{ mg}}{x \text{ mg}} ; x=103,36 \text{ mg}$$

- Hasil penimbangan = 106,4 mg

$$\frac{50 \text{ mg}}{y} = \frac{516,8 \text{ mg}}{106,4 \text{ mg}} ; x=10,29 \text{ mg}$$

- Kadar kaptopril dalam sampel *hollow microspheres*

$$\frac{10,29 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 102,9 \text{ ppm (teoritis)}$$

- Pengenceran

$$\frac{5 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 102,9 \text{ ppm} = 51,47 \text{ ppm}$$

- Kadar kaptopril dalam sampel *hollow microspheres* hasil spektro:

$$Y = 0,0076x + 0,0086$$

$$0,368 = 0,0076x + 0,0086$$

$$X = 47,29$$

• *Persen Entrapment Efficiency*

$$\text{Entrapment Efficiency}(\%) = \frac{\text{Konsentrasi obat hasil analisis}}{\text{Konsentrasi obat teoritis}} \times 100\%$$

$$\text{Entrapment Efficiency}(\%) = \frac{47,29}{51,47} \times 100\%$$

$$\text{Entrapment Efficiency}(\%) = 91,878\%$$

L. Penentuan Nilai Buoyancy



Hasil Perhitungan Buoyancy Formula

Formula	Replikasi	Penimbangan awal (g)	Berat yang mengapung (g)	Berat yang tenggelam (g)	Buoyancy(%)	Rata-rata(%)±SD
F(1)	1	0,0547	0,0315	0,0222	58,674	58,698%±1,420
	2	0,0564	0,0331	0,0220	60,126	
	3	0,0544	0,0294	0,0219	57,285	
F(A)	1	0,0534	0,0221	0,0283	43,805	45,026%±0,930
	2	0,0543	0,0232	0,0280	45,360	
	3	0,0553	0,0246	0,0296	45,469	
F(B)	1	0,0538	0,0376	0,0131	74,035	72,458%±1,520
	2	0,0547	0,0381	0,0145	72,339	
	3	0,0536	0,0359	0,0146	71,002	

F(AB)	1	0,0567	0,0459	0,0098	82,331	81,521%±1
	2	0,0556	0,0423	0,0093	81,976	,109
	3	0,0547	0,0406	0.0100	80,256	

Hasil Perhitungan *Buoyancy* Formula Optimum

Formula	Replikasi	Penimbangan awal(g)	Berat yang mengapung (g)	Berat yang tenggelam (g)	Buoyancy (%)	Rata-rata(%)±SD
F(AB)	1	0,0557	0,0459	0,0098	82,331	81,521%±1,1
	2	0,0516	0,0423	0,0093	81,976	09
	3	0,0507	0,0406	0.0100	80,256	

Hasil penimbangan *hollow microspheres* awal 0,0557 gram

Berat *hollow microspheres* yang mengapung 0,0459 gram

Berat *hollow microspheres* yang tenggelam 0,0098 gram

$$\text{Nilai buoyancy} = \frac{45,8 \text{ mg}}{45,8+9,8 \text{ mg}} \times 100\% = 82,331 \%$$

M. Penentuan Ukuran Partikel

- Hasil penentuan ukuran partikel tiap formula

Formula	R1		R2		R3	
F(1)	608	702,9	622,8	522,9	664,1	511,9
	679,1	668,7	711,6	490,7	571,7	671,9
	719	574,4	486,8	645,8	613,9	558,4
	470,6	560,2	570,9	493,5	512,8	590,7
	565,4	599,8	421,6	674,3	652,6	640,4
	633,2	476,6	733,9	463,1	735,7	546,8
	638,5	407,1	577,9	576,8	520,4	575,1
	745,3	544	498,1	625,7	743,8	598,1
	470,8	649	703,1	593,4	708,1	522,7
	557,9	538,7	713,3	416,3	451	690,8
	782	529,9	763,6	651,1	546,6	579,5
	425	473,3	639,4	553,4	609,4	673,8
	535,6	716	652,1	549,4	450	521,1
	508,9	616,1	764,1	565,4	404,3	571,9
	656,5	571,3	472,8	491,6	439,7	513
	667,3	430,7	510,2	645,2	549,9	589,4
	645,6	478,3	538,3	591,8	681,4	573,6
	524,4	481,7	788,7	480,9	727,4	589,5
	657,8	670,5	654,5	411,4	532,6	528,4
	486,2	407,9	678	476,9	643,5	420,5
689,3	671,2	476,8	474,4	512,8	621,4	
637,8	593,5	567	563,8	424	670,4	
699,7	504,3	784,1	599	663,7	622,2	
314,7	393,6	645,8	559,9	564,6	671,5	
723,6	407,9	781,6	414,2	655,5	589,4	
Rata-rata	581,464±99,852					

\pm SD	
----------	--

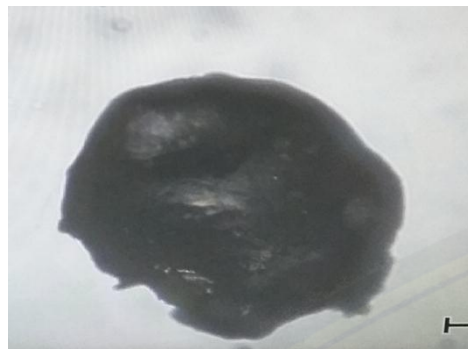
Formula	R1		R2		R3	
F(A)	753,3	518,2	742,3	650,9	642,9	549,1
	745,4	653	471,7	578,2	641,3	871,3
	572,5	878	845,9	416,9	723,1	783,4
	804,5	802,3	855,1	791,4	797,9	742,6
	624,7	609,7	855,1	573,3	669,7	432,9
	849,1	504,4	478,4	465,2	521,1	479,3
	533	691,2	588,2	723,9	564,3	900,7
	455,3	858,8	622,2	509,8	512,3	597
	492,5	629,6	869,6	423,9	624,5	566,4
	649,9	710,4	520,9	642,8	647,7	640
	471	491,6	764,8	583,2	435,6	721,9
	461,9	513,7	583,7	587,8	473,1	617,6
	619,6	404,9	766,6	832	507,8	630
	632,1	755,7	829,8	582,4	478,7	816,4
	536,8	648,8	708,5	478,8	741,6	696,3
	841,6	660,3	575,9	570,9	508,9	721,9
	660,7	545,4	794,8	522,5	717,8	735
	486,1	800,2	882,6	572,7	517,8	630
	622,3	623,3	507,6	495,5	524	514,6
	673,8	733,3	566,6	509,6	453,8	591,5
	646,4	459,7	563,6	529,3	690,9	850,4
	625,9	404,1	892,1	752,9	928,9	863,9
	713	515,7	859,1	532,3	578,6	596,4
	647	761,8	716,2	472,9	632,1	630
691,2	527,4	598,4	607,4	713,9	617	
Rata-rata	636,074 \pm 129,786					
\pm SD						

Formula	R1		R2		R3	
F(B)	340	149,2	313,7	179,3	205,9	277,3
	251,2	210,1	281	121,1	141,3	270,3
	396,8	210,3	172,3	300,1	149,8	288,8
	264,1	278,5	179,9	310,1	205,9	251
	250,3	177,1	169,3	145,9	256	267,5
	292	237	267,8	287,8	200,4	242,7
	332,5	183,7	117,1	206	238,6	214
	109	154,6	210,1	216,5	151	251
	264	167,9	137,4	213,6	148,9	247
	303	190,6	175,6	260,1	330	231,8
	167,4	173,6	214,2	255,6	170,1	162,3
	178,5	142,4	182,2	251,1	344,3	175,9
	147	178,9	182,4	281,1	299,3	261,5
	210,3	221,8	225,2	220,5	178,3	247,9
	278,3	261	97,04	120,4	269,5	181,4
	205,1	281,5	229	250,9	179,4	190,5
	202,8	233,8	286,9	317,1	471,2	365,3
	144,4	216,9	282,8	353,7	313,2	236,8
	184,8	156,3	229,4	351,7	221	189,6
	202,9	154,7	112	167,3	167,6	153,3
196,4	134,8	182,2	399,5	132,2	243,8	
177,6	247,8	134,2	220,8	215,9	236,8	
131,8	128,6	179,4	359,9	200,4	255,2	
153,1	251,6	151,3	167,3	150,1	182,7	
201,8	206	204,7	173,9	186,9	204,3	
Rata-rata ±SD	219,587± 66,050					

Formula	R1		R2		R3	
F (AB)	182,2	255,1	516,5	192,7	302,6	222,2
	191,7	264,8	249,4	255,9	246	251
	292,2	260,2	216,8	387	356	427,2
	173,6	393,3	187,8	804,3	362,7	268,6
	267,8	299,1	238,7	154,7	399,92	134,8
	238	276,4	369,5	266,1	126,8	272,3
	229,4	204,2	171,9	263,1	395,57	319,7
	290,1	247,1	151,4	209,7	286	176,7
	379,6	273,7	151	208,3	239,7	464,3
	564	269	214,1	194,5	327	277,7
	171,6	246,8	167,3	247,5	176,2	292,7
	294,2	201,8	219	155,9	223,5	292,8
	210,1	378,2	276,1	214,5	239,5	313,9
	543,8	123,3	398,1	470,2	178,7	237,4
	299,9	191,6	152	198,3	239,7	338,3
	337,7	197,6	312	255,7	224	124,5
	255,1	359,6	185,9	203,6	132,8	341,1
	289	234,2	253,7	261,1	296,5	270,7
	241,1	227,7	641,7	470,7	282,1	138,6
	291	167,8	207,8	179,6	206,7	127,2
312,1	124,2	213,1	496,8	160,9	403,4	
291,8	247,5	174	200,2	158,2	286,3	
533	314,7	147,7	216	441,5	179,9	
386	225,1	216,5	205,7	218,3	207	
516,6	127,7	154,7	291	175,6	220,1	
Rata-rata ±SD	267,109±108,784					

- Hasil penentuan ukuran partikel formula optimum

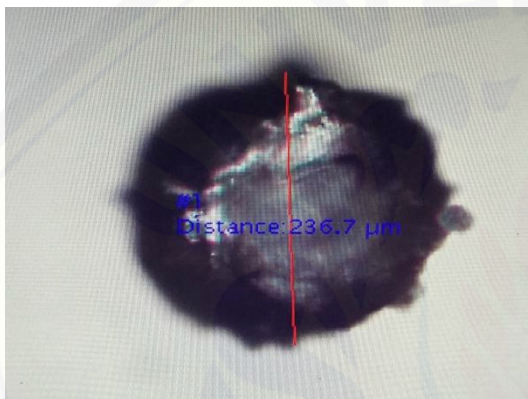
Formula	R1		R2		R3	
F (AB)	182,2	255,1	516,5	192,7	302,6	222,2
	191,7	264,8	249,4	255,9	246	251
	292,2	260,2	216,8	387	356	427,2
	173,6	393,3	187,8	804,3	362,7	268,6
	267,8	299,1	238,7	154,7	399,92	134,8
	238	276,4	369,5	266,1	126,8	272,3
	229,4	204,2	171,9	263,1	395,57	319,7
	290,1	247,1	151,4	209,7	286	176,7
	379,6	273,7	151	208,3	239,7	464,3
	564	269	214,1	194,5	327	277,7
	171,6	246,8	167,3	247,5	176,2	292,7
	294,2	201,8	219	155,9	223,5	292,8
	210,1	378,2	276,1	214,5	239,5	313,9
	543,8	123,3	398,1	470,2	178,7	237,4
	299,9	191,6	152	198,3	239,7	338,3
	337,7	197,6	312	255,7	224	124,5
	255,1	359,6	185,9	203,6	132,8	341,1
	289	234,2	253,7	261,1	296,5	270,7
	241,1	227,7	641,7	470,7	282,1	138,6
	291	167,8	207,8	179,6	206,7	127,2
312,1	124,2	213,1	496,8	160,9	403,4	
291,8	247,5	174	200,2	158,2	286,3	
533	314,7	147,7	216	441,5	179,9	
386	225,1	216,5	205,7	218,3	207	
516,6	127,7	154,7	291	175,6	220,1	
Rata-rata±SD	267,109±9,522					



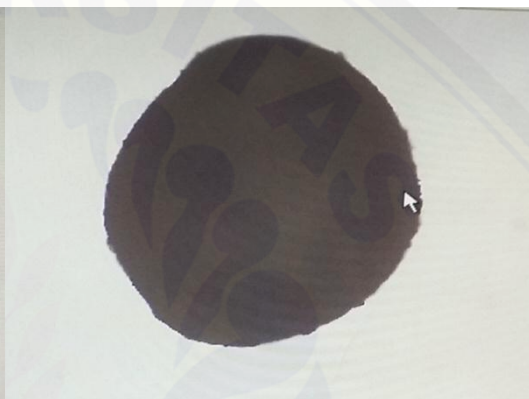
F(1)



F(A)



F(B)



F(AB)

N. Karakterisasi Formula Optimum

- Penentuan Nilai *Yield*

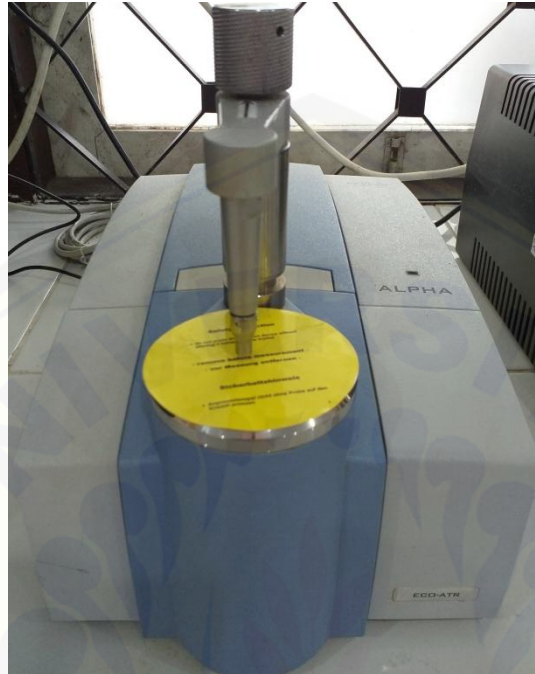
Hasil perhitungan *yield* formula optimum

Formula	Replikasi	Berat didapat (g)	Berat Teoritis (g)	<i>Yield</i> (%)	Rata- rata(%)±SD
F(AB)	1	0,5168	0,5271	98,045	98,33± 0,399
	2	0,5175	0,5239	98,786	
	3	0,5119	0,5215	98,159	

- Berat hollow microspheres yang didapat 0,5168 g
- Berat hollow microspheres teoritis 0,5271 g

- Nilai yield = $\frac{0,5168 \text{ g}}{0,5271 \text{ g}} \times 100\% = 98,045\%$

- Analisis FT-IR



- Analisis SEM

