



**OPTIMASI ETIL SELULOSA DAN LAMA PENGADUKAN
PADA PREPARASI *MICROSPHERES* ASETOSAL**

SKRIPSI

Oleh:

MIA RAHMANIAH

NIM 132210101016

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2017



**OPTIMASI ETIL SELULOSA DAN LAMA PENGADUKAN
PADA PREPARASI *MICROSPHERES* ASETOSAL**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Studi Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

MIA RAHMANIAH

NIM 132210101016

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2017

PERSEMBAHAN

Skripsi ini kupersembahkan untuk:

1. Ibunda Ely Handarini dan Ayahanda Achmad Sohebul Mahbub sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terima kasih atas segala doa serta jerih payah yang telah dilakukan demi kebahagiaan dan kesuksesan penulis.
2. Kakak penulis Lia Rahmawati, terima kasih untuk semangat dan dukungan kepada penulis.
3. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing penulis dan memberikan masukan lainnya hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Guru-guruku sejak Taman Kanak-kanak hingga Perguruan Tinggi yang telah memberikan ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
5. Teman-teman Farmasetamol yang telah memberikan semangat dan bantuan selama masa perkuliahan.
6. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

There's always a way if you're committed
(Tony Robbins)

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya
bersama kesulitan itu ada kemudahan,”
(Q.S. Al-Insyirah : 5-6)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Mia Rahmaniah

NIM : 132210101016

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Etil Selulosa dan Lama Pengadukan pada Preparasi *Microspheres* Asetosal” adalah benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 25 Juli 2017

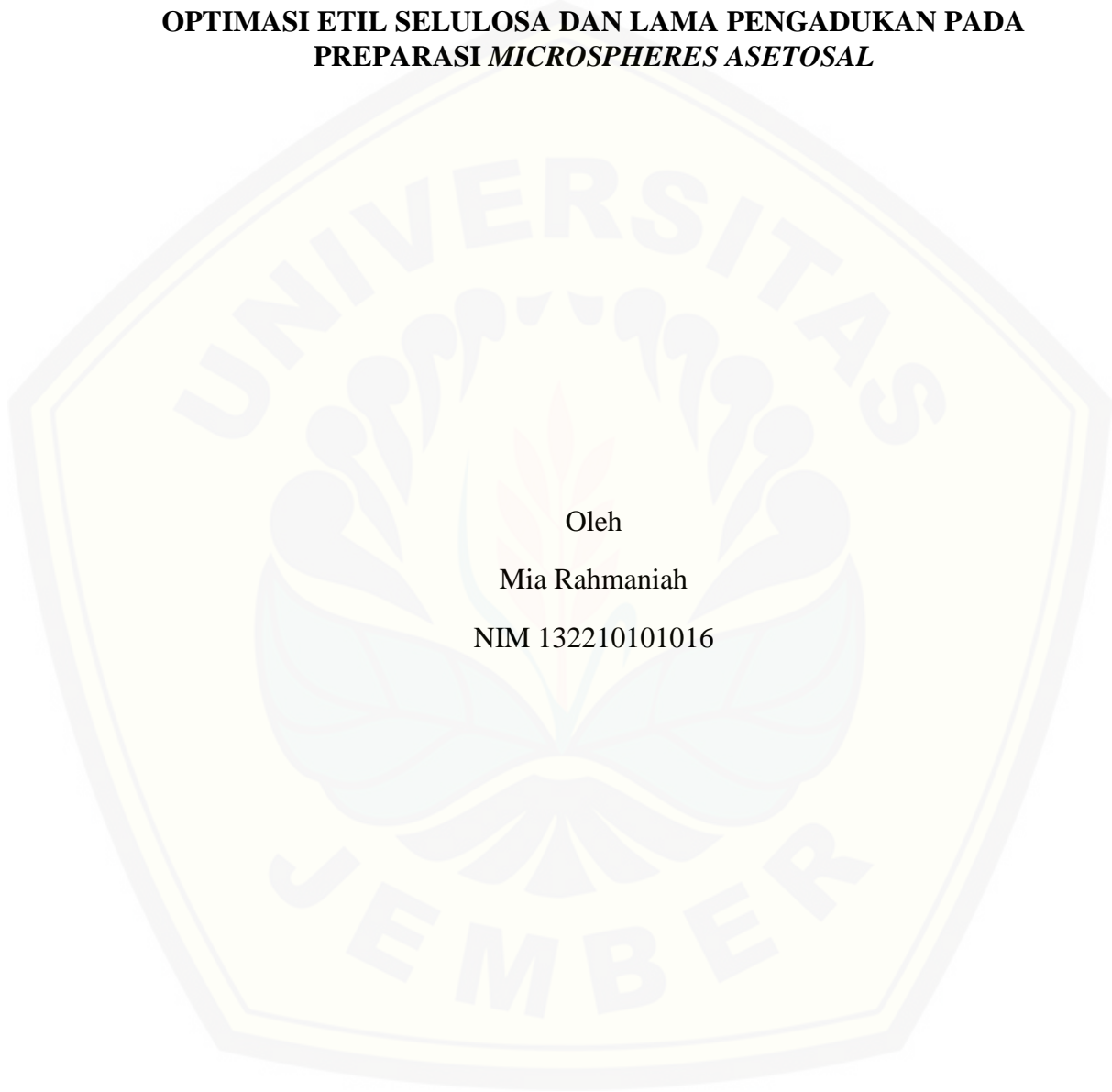
Yang menyatakan,

Mia Rahmaniah

132210101016

SKRIPSI

**OPTIMASI ETIL SELULOSA DAN LAMA PENGADUKAN PADA
PREPARASI *MICROSPHERES* ASETOSAL**



Oleh

Mia Rahmaniah

NIM 132210101016

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt.

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Etil Selulosa dan Lama Pengadukan pada Preparasi *Microspheres* Asetosal” telah diuji dan disahkan pada :

Hari, Tanggal : 25 Juli 2017

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

(NIP 197903052003122003)

(NIP 197530092001121001)

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

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

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

(NIP 198004052005012005)

(NIP 198401242008011001)

Mengesahkan

Dekan,

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

(NIP 197604142002122001)

RINGKASAN

Optimasi Etil Selulosa dan Lama Pengadukan pada Preparasi *Microspheres* Asetosal; Mia Rahmaniah, 132210101016; 2017: 55 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Asetosal merupakan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) yang termasuk golongan salisilat yang sering digunakan untuk mengatasi nyeri karena inflamasi dengan dosis harian 325-650 mg 3-4 kali sehari. Efek samping utama yang ditimbulkan yaitu gangguan *gastrointestinal* dan *ulcers*. Asetosal termasuk golongan obat yang mempunyai waktu paruh pendek, yaitu 0,3 jam. Semakin panjang waktu paruh obat, maka akan semakin lama masa kerja obat tersebut. Upaya untuk memperpanjang waktu paruh dapat dilakukan dengan memodifikasi formulasi menjadi sediaan oral terkontrol. Hal ini tidak hanya bisa memberikan konsentrasi plasma yang lebih konstan dengan pengurangan frekuensi pemberian, tetapi juga bisa membantu mengurangi efek samping untuk batas tertentu. Hal ini dapat memperpanjang pemberian obat dengan aman dan meningkatkan kepatuhan pasien (Tabandeh *et al.*,2003).

Microspheres merupakan suatu sistem penghantaran untuk mendapatkan penghantaran obat terkontrol sehingga dapat meningkat bioavailabilitas, stabilitas, dan dapat menargetkan pelepasan obat pada organ tertentu. *Microspheres* mempunyai ukuran partikel yang berkisar antara 1-1000 μm yang terbuat dari polimer alami, semi sintetik, atau polimer sintetik. Sistem penghantaran ini mempunyai banyak kelebihan dibandingkan sistem penghantaran obat konvensional, seperti peningkatan efikasi, penurunan toksisitas, dan peningkatan kepatuhan pasien (Kadam and Suvarna, 2015).

Preparasi pembuatan *microspheres* pada penelitian ini menggunakan metode *emulsification solvent evaporation* menggunakan asetosal sebagai bahan aktif dan etil selulosa sebagai polimer. Tujuan penelitian ini adalah mencapai komposisi terbaik konsentrasi etil selulosa, lama pengadukan, dan interaksi keduanya dengan

desain faktorial. Respon dari metode ini adalah *entrapmen efficiency*, *drug loading*, *yield*, dan ukuran partikel.

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang dilakukan menggunakan *four blades propeller* kecepatan 1000 rpm dan menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk mengukur *entrapment efficiency* serta menggunakan *Scanning Electron Microscopy* untuk mengetahui bentuk morfologi dan ukuran partikel *microspheres*. Data *entrapment efficiency* kemudian digunakan untuk menghitung *drug loading*, dan *yield*. *Entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, dan ukuran partikel yang diperoleh kemudian diolah menggunakan *software design expert* 10.0.0.5 versi *trial* untuk mengetahui variabel pengaruh variabel bebas terhadap respon sehingga akan didapatkan satu formula optimum. Pengaruh konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan serta interaksi keduanya terhadap respon *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, dan ukuran partikel dapat diketahui berdasarkan nilai efek faktor.

Lama pengadukan memberi efek negatif pada respon yang artinya semakin lama dilakukan pengadukan dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, dan ukuran partikel, sedangkan konsentrasi etil selulosa memberi efek positif terhadap respon sehingga semakin tinggi konsentrasi etil selulosa yang digunakan akan meningkatkan nilai *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, dan ukuran partikel. Satu formula optimum terpilih pada konsentrasi etil selulosa 6 gram dan lama pengadukan 2 jam yang menghasilkan nilai prediksi *entrapment efficiency* sebesar 67,220%, *drug loading* sebesar 27,253%, *yield* sebesar 82,073%, dan ukuran partikel sebesar 540,167 μm .

Formula optimum terpilih kemudian dilakukan verifikasi dan karakterisasi. Karakterisasi pada *microspheres* asetosil-etil selulosa, yaitu FT-IR yang menunjukkan tidak adanya interaksi antara etil selulosa dan asetosil pada *microspheres*.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Etil Selulosa dan Lama Pengadukan pada Preparasi *Microspheres* Asetosal”. Kedua Sholawat serta salam smoga selalu tercurahkan ke baginda nabi besar Muhammad S.A.W manusia yang paling mulia didunia ini. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Ibunda Ely Handarini serta ayahanda Achmad Sohebul Mahbub yang tiada hentinya memanjatkan doa dan memberikan semangat kepada penulis. Terima kasih atas kesabaran, jeri payah serta kasih sayang yang tiada batas.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.;
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa;
4. Ibu Lusya Oktora R. K.S, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
5. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.selaku Dosen Penguji I dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran, kritik dan bimbingan yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilm dan bimbingan kepada penulis;

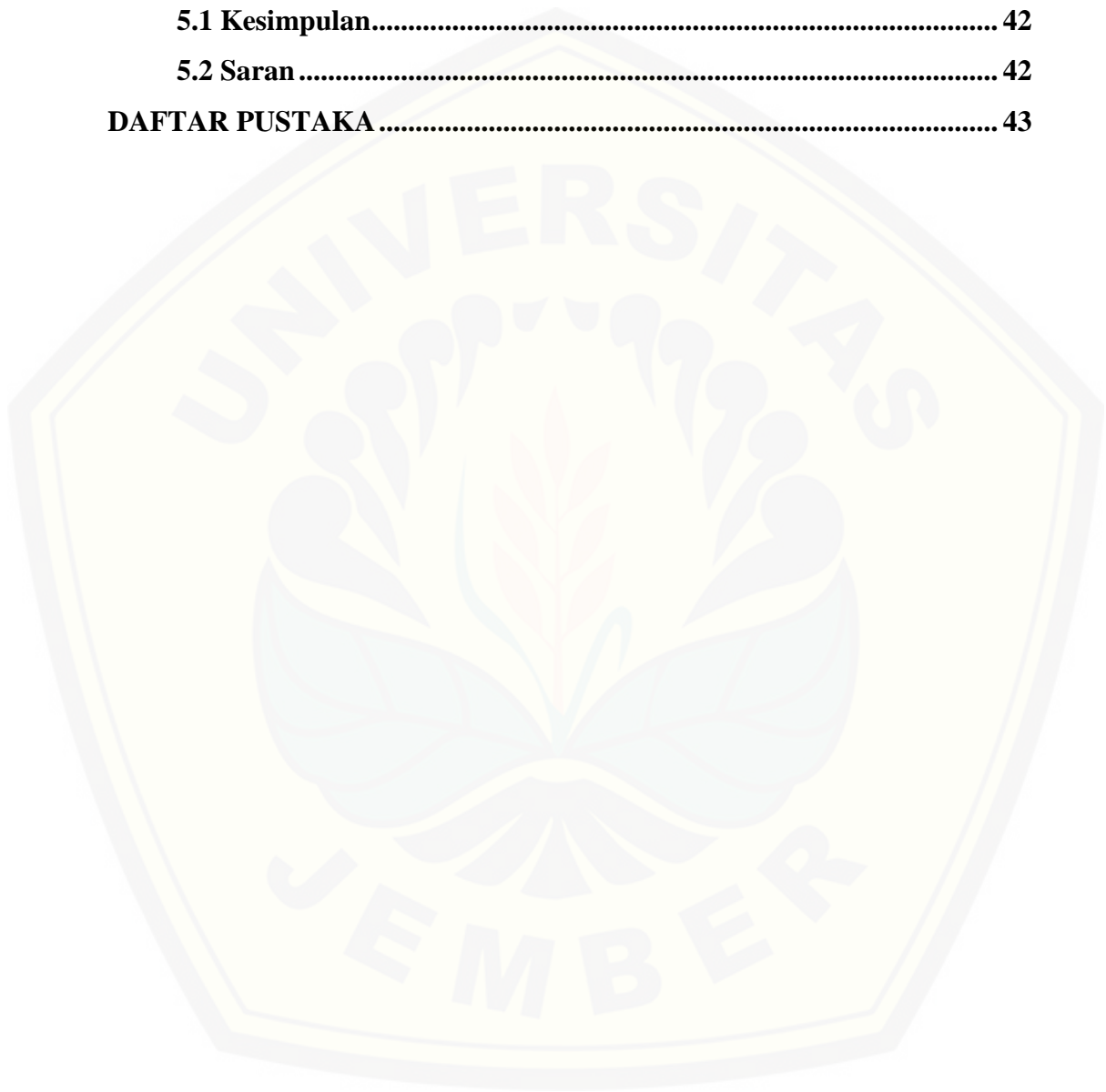
7. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. Selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
8. Kakak Lia Rahmawati tersayang. Terima kasih atas kasih sayang, dukungan, nasihat, semangat, dan do'a yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan selama penyusunan skripsi ini;
9. Partner penelitian *microspheres* dan sahabat seperjuangan: Angela Merici Ayu Permatasi, Elok Faiqo Hasani dan Erlita Dinda Nur Imamah. Terimakasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian dan selama masa perkuliahan empat tahun ini;
10. Teman-teman skripsi "Lab. Farset" Mei, Stela, Tiara, Neng yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran, terimakasih kawan;
11. Teman-teman seperjuangan angkatan 2013 Farmasetamol yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
12. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERSEMBAHAN.....	ii
MOTTO.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
PENGESAHAN.....	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
LAMPIRAN.....	xiv
BAB 1. Pendahuluan	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. Tinjauan Pustaka	
2.1 <i>Microspheres</i>.....	5
2.1.1 Manfaat <i>Microspheres</i>	5
2.1.2 Preparasi <i>Microspheres</i>	6
2.1.3 <i>Emulsification-Solvent Evaporation</i>	6
2.1.4 Karakterisasi <i>Microspheres</i>	7
a) <i>Entrapment Efficiency</i> (EE)	7
b) <i>Drug Loading</i>	7
c) <i>Yield</i>	7
d) Analisis <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM).....	8
e) Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	8

2.2 Asetosal	9
2.3 Etil Selulosa.....	10
2.4 Desain Faktorial.....	10
BAB 3. Metode Penelitian	
3.1 Rancangan Penelitian.....	12
3.2 Alat dan Bahan	12
3.2.1 Alat.....	12
3.2.2 Bahan	12
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	12
3.4 Prosedur Penelitian	14
3.4.1 Rancangan Formula Optimum.....	14
3.4.2 Preparasi <i>Microspheres</i> Asetosal	15
3.4.3 Penetapan <i>Entrapment Efficiency</i>	16
a) Pembuatan Kurva Baku	16
1) Penentuan Panjang Gelombang	16
2) Preparasi Kurva Baku	16
b) Pengukuran <i>Entrapment Efficiency</i>	16
3.4.4 Penetapan <i>Drug Loading</i>	16
3.4.5 Penetapan <i>Yield</i>	16
3.4.6 Analisis <i>Scanning Electron Microscopy</i>	17
3.4.7 Penentuan Formula Optimum	17
3.4.8 Karakterisasi Formula Optimum.....	17
BAB 4. PEMBAHASAN	
4.1 Hasil Pembuatan <i>Microspheres</i> Asetosal-Etil Selulosa.....	18
4.2 Hasil Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i>	19
4.2.1 Pembuatan Kurva Baku Asetosal.....	19
a) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	19
b) Pembuatan Kurva Baku Asetosal dalam Dapar Fosfat 6,8.....	20
4.2.2 Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i>	20
4.3 Perhitungan <i>Drug Loading</i>	24
4.4 Perhitungan <i>Yield</i>	27

4.5 Analisis <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	30
4.6 Analisis Daerah Optimum	34
4.7 Karakterisasi <i>Microsphaera</i> Asetosal-Etil Selulosa	39
BAB 5. PENUTUP	
5.1 Kesimpulan.....	42
5.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43



DAFTAR TABEL

3.1 Rancangan Desain Faktorial untuk Dua Faktor dan Dua <i>Level</i>	14
3.2 Susunan <i>Level</i> Faktor Berdasarkan Desain Faktorial	14
3.3 Formula <i>Microspheres</i> Asetosal	14
3.4 Preparasi <i>Microspheres</i> Asetosal	15
4.1 Hasil Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i>	22
4.2 Nilai efek faktor etil selulosa, lama pengadukan serta interaksi keduanya terhadap respon <i>entrapment efficiency</i>	23
4.3 Hasil Perhitungan <i>Drug Loading</i>	25
4.4 Nilai efek faktor etil selulosa, lama pengadukan serta interaksi keduanya terhadap respon <i>drug loading</i>	26
4.5 Hasil Perhitungan <i>Yield</i>	28
4.6 Nilai efek faktor etil selulosa, lama pengadukan serta interaksi keduanya terhadap respon <i>yield</i>	29
4.7 Hasil Analisis SEM.....	31
4.8 Nilai efek faktor etil selulosa, lama pengadukan serta interaksi keduanya terhadap respon ukuran partikel.....	31
4.9 Solusi Desain Faktorial	39
4.10 Gugus fungsi dan bilangan gelombang asetosal murni dan kompleks asetosal-etil selulosa hasil penelitian.....	41

DAFTAR GAMBAR

2.1 Morfologi <i>Microspheres</i>	5
2.2 Struktur Kimia Asetosal	9
2.3 Struktur Etil Selulosa	10
3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian	13
4.1 Hasil Pembuatan Empat Formula <i>Microspheres</i> Asetosal-Etil Selulosa ...	19
4.2 Spektra Panjang Gelombang Asetosal	20
4.3 Kurva Baku Asetosal dalam Dapar Fosfat 6,8	21
4.4 <i>Contour Plot</i> Dua Dimensi dari Respon <i>Entrapment Efficiency</i>	23
4.5 <i>Contour Plot</i> Tiga Dimensi dari Respon <i>Entrapment Efficiency</i>	24
4.6 <i>Contour Plot</i> Dua Dimensi dari Respon <i>Drug Loading</i>	26
4.7 <i>Contour Plot</i> Tiga Dimensi Dari Respon <i>Drug Loading</i>	27
4.8 <i>Contour Plot</i> Dua Dimensi dari Respon <i>Yield</i>	29
4.9 <i>Contour Plot</i> Tiga Dimensi Dari Respon <i>Yield</i>	30
4.10 <i>Contour Plot</i> Dua Dimensi dari Respon Ukuran Partikel.....	32
4.11 <i>Contour Plot</i> Tiga Dimensi Dari Respon Ukuran Partikel	32
4.12 Hasil Analisis SEM Empat Formula	33
4.13 <i>Overlay Plot Entrapment efficiency, Drug Loading, Yield, dan Ukuran Partikel</i>	38
4.14 Gambar Spektra FT-IR Etil Selulosa, Asetosal, dan Asetosal-Etil Selulosa	40

DAFTAR LAMPIRAN

A. <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Asetosal.....	46
B. Kurva Baku Asetosal dalam Dapar Fosfat 6,8	48
C. Hasil Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i>	48
D. Contoh Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i>	48
E. Contoh Perhitungan <i>Drug Loading</i>	49
F. Contoh Perhitungan <i>Yield</i>	49
G. Kekuatan Faktor dari Desain Faktorial	49
H. Hasil Uji ANOVA	50
I. Dokumentasi Penelitian	60
J. Hasil Pengukuran SEM.....	61

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berbagai bentuk dan sistem penghantaran obat telah banyak dikembangkan untuk menggantikan bentuk dan sistem penghantaran obat secara konvensional. Sistem penghantaran obat dikatakan ideal jika dapat diberikan dengan satu kali pemberian untuk seluruh periode pengobatan, menghasilkan kadar obat dalam darah yang relatif konstan selama periode waktu tertentu sehingga mendapatkan efek obat yang optimal dan menghantarkan obat langsung ke sasaran terapi (Sutriyo *et al.*, 2008). Sistem penghantaran obat yang ideal dapat dicapai dengan memformulasikan suatu sediaan obat menjadi suatu sistem pelepasan oral terkontrol yang terbukti lebih baik dalam mempertahankan kadar obat di dalam darah, mengurangi frekuensi dosis pemakaian, mengurangi efek samping obat, serta dapat meningkatkan efikasi (Kushal *et al.*, 2013 ; Kumar *et al.*, 2012)

Pelepasan oral terkontrol *multiple unit* dari mikropartikel menjadi sangat populer dibanding dengan sediaan *single unit*. Obat dalam sediaan *multiple unit* lebih fleksibel sebagai target *release*, serta keamanan dan efikasinya lebih tinggi dibanding bentuk *single unit* (Jawahar and Anilbhai, 2012). Sediaan *multiple unit* dapat menghindari pengosongan lambung dan waktu transit yang berbeda-beda sehingga obat akan dilepaskan lebih seragam dan akan mengurangi resiko iritasi lokal dibanding dengan sediaan *single unit* (Soppimath *et al.*, 2001).

Salah satu contoh bentuk sediaan *multiple unit*, yaitu *microspheres*. *Microspheres* merupakan suatu sistem penghantaran untuk mendapatkan penghantaran obat terkontrol sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas, stabilitas, dan dapat menargetkan pelepasan obat pada organ tertentu. *Microspheres* mempunyai ukuran partikel yang berkisar antara 1-1000 μm yang terbuat dari polimer alami, semi sintetik, atau polimer sintetik. Sistem penghantaran ini mempunyai banyak kelebihan dibandingkan sistem penghantaran obat konvensional, seperti peningkatan efikasi, penurunan toksisitas, dan peningkatan kepatuhan pasien (Kadam and Suvarna, 2015).

Penelitian kali ini menggunakan bahan aktif berupa asetosal yang berdasarkan *Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Tentang Obat Anti Inflamasi Non Steroid* dan *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*, merupakan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) yang termasuk golongan salisilat yang sering digunakan untuk mengatasi nyeri karena inflamasi dengan dosis harian 325-650 mg 3-4 kali sehari. Efek samping utama yang ditimbulkan yaitu gangguan *gastrointestinal* dan *ulcers*. Asetosal termasuk golongan obat yang mempunyai waktu paruh pendek, yaitu 0,3 jam. Semakin panjang waktu paruh obat, maka akan semakin lama masa kerja obat tersebut. Upaya untuk memperpanjang waktu paruh dapat dilakukan dengan memodifikasi formulasi menjadi sediaan oral terkontrol. Hal ini tidak hanya bisa memberikan konsentrasi plasma yang lebih konstan dengan pengurangan frekuensi pemberian, tetapi juga bisa membantu mengurangi efek samping untuk batas tertentu. Hal ini dapat memperpanjang pemberian obat dengan aman dan meningkatkan kepatuhan pasien (Tabandeh *et al.*, 2003).

Pembuatan *microspheres* dibutuhkan polimer yang berfungsi untuk melindungi bahan aktif dari reaksi hidrolisis dan oksidasi. Salah satu polimer yang biasa digunakan adalah etil selulosa yang mempunyai sifat tidak toksik, stabil, kompresibel, inert, dan bersifat hidrofobik (Crowley *et al.*, 2004). Ukuran dan morfologi dari suatu polimer matriks juga memiliki peran sangat penting dalam pelepasan dan farmakokinetik obat. Etil selulosa merupakan turunan selulosa yang paling banyak digunakan karena mempunyai efisiensi yang baik dalam penghantaran obat, mengurangi toksisitas, dan memperbaiki kepatuhan pasien (Reverchon *et al.*, 2000; Rekhi & Jambhekar, 1995).

Pemilihan teknik preparasi *microspheres* harus diperhatikan karena akan mempengaruhi karakteristik *microspheres* tersebut. Karakteristik *microspheres* juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti rasio konsentrasi obat dan polimer, lama pengadukan, kecepatan pengadukan, dan jumlah agen pendispersi yang akan berpengaruh terhadap nilai *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, dan ukuran partikel. Jumlah polimer etil selulosa yang digunakan akan berpengaruh terhadap peningkatan dan penurunan dari *entrapment efficiency*, *drug*

loading, *yield*, dan ukuran partikel. Peningkatan jumlah etil selulosa juga akan diikuti oleh peningkatan nilai *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, dan ukuran partikel. Pemilihan optimasi konsentrasi polimer dan lama pengadukan didasarkan pada penelitian yang dilakukan oleh Patel (2012) dan Rathod (2012).

Preparasi *microspheres* asetosal menggunakan metode *emulsification solvent evaporation* dengan tipe *water in oil* yang telah dimodifikasi mengacu pada penelitian sebelumnya yang mengganti fase internal *aqueous* menjadi etanol dan fase eksternal menggunakan *soybean oil*, sedangkan pada penelitian ini digunakan parafin cair sebagai fase eksternal (Yang *et al.*, 2001). Diketahui pada penelitian sebelumnya oleh Patel (2012), didapatkan ukuran partikel, *yield*, dan *entrapment efficiency* yang berbeda pada konsentrasi polimer etil selulosa yang berbeda. Ukuran partikel dari *microspheres* meningkat sebanding dengan peningkatan konsentrasi polimer. Peningkatan ukuran partikel disebabkan peningkatan viskositas larutan polimer yang mengakibatkan pembentukan *droplet* emulsi yang lebih besar sehingga *entrapment efficiency*, *drug loading*, dan *yield* juga meningkat. *Entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, dan ukuran partikel tidak hanya dipengaruhi oleh konsentrasi polimer saja, tetapi juga lama pengadukan. Semakin lama waktu pengadukan, maka ukuran partikel semakin kecil dan luas permukaan akan meningkat sehingga jumlah obat yang terjerap akan semakin sedikit dan jumlah *microspheres* yang dihasilkan semakin banyak sehingga akan mempengaruhi nilai *entrapment efficiency*, *drug loading*, dan *yield* (Rathod *et al.*, 2012)

Mengacu dari penjelasan di atas, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai optimasi konsentrasi polimer etil selulosa dan lama pengadukan yang bertujuan untuk mendapatkan formula yang optimum.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan terhadap *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, dan ukuran partikel *microspheres* asetosal yang dipreparasi menggunakan metode *emulsification - solvent evaporation*?
2. Berapa konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan yang menghasilkan *microspheres* asetosal dengan *entrapment efficiency*, *drug loading*, dan *yield* maksimum serta ukuran partikel yang memenuhi kriteria?
3. Bagaimana karakteristik FT-IR formula optimum *microspheres* asetosal yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

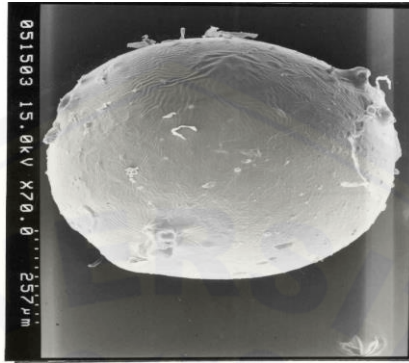
1. Mengetahui pengaruh konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan terhadap *entrapment efficiency*, *drug loading*, dan ukuran partikel *microspheres* asetosal yang dipreparasi menggunakan metode *emulsification - solvent evaporation*.
2. Mengetahui konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan yang menghasilkan *microspheres* asetosal dengan *entrapment efficiency*, *drug loading*, dan *yield* maksimum serta ukuran partikel minimum.
3. Mengetahui karakteristik FT-IR formula optimum *microspheres* asetosal yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

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

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Microspheres*



Gambar 2.1 morfologi *microspheres* (Yang *et al.*, 2001)

Microspheres dapat didefinisikan sebagai padatan, yaitu bola partikel berukuran 1 sampai 1000 μm . Partikel terbuat dari polimer, lilin, atau bahan pelindung lainnya, yaitu, polimer sintetik *biodegradable* dan bahan alami yang dimodifikasi seperti pati, gusi, protein, lemak dan lilin. Polimer alami termasuk gelatin dan albumin, sedangkan polimer sintesis termasuk asam *polylactic* dan asam *polyglycolic* (Hwisa *et al.*, 2013)

2.1.1 Manfaat

Bentuk sediaan *multiple unit* seperti *microspheres*, tersebar lebih merata di saluran pencernaan. Hal ini menyebabkan penyerapan obat lebih reproduibel dan mengurangi resiko terjadinya iritasi lokal jika dibandingkan dengan bentuk sediaan *single unit*. *Microspheres* juga dapat digunakan untuk memodifikasi dan menghambat laju pelepasan obat (Soppimath *et al.*, 2001).

Beberapa kelebihan lain dari *microspheres*, yaitu (1) dapat mengurangi ukuran partikel untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut, (2) untuk menutupi sifat organoleptik seperti warna, rasa, bau zat, (3) untuk mendapatkan pelepasan terkendali dari zat obat, (4) untuk penanganan yang lebih aman dari sifat toksik obat, (5) untuk mendapatkan pelepasan yang tertarget dari obat, (6) untuk menghindari efek samping seperti iritasi lambung dari obat, dan (7)

mengurangi frekuensi dosis sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Kadam and Suvarna, 2015).

2.1.2 Preparasi *Microspheres*

Preparasi *microspheres* dapat dilakukan dengan beberapa teknik, yaitu *solvent extraction/evaporation*, *phase separation (coacervation)*, dan *spray-drying*. Teknik *Solvent evaporation* merupakan teknik yang sederhana yang sering diterapkan dalam proses pembuatan *microspheres*. *Spray-drying* tergolong teknik preparasi yang sederhana, tetapi sangat sensitif terhadap senyawa yang tidak tahan temperatur tinggi dan ukuran partikel cenderung sulit dikontrol serta nilai *yield* yang dihasilkan rendah. Pada teknik *coacervation* masih ditemukan sisa pelarut dan agen koaservasi di dalam *microspheres* dan sangat sulit untuk menghasilkan *microspheres* dengan ukuran kecil (Freitas *et al.*, 2005).

Preparasi *microspheres* kali ini, dipilih teknik *solvent extraction/evaporation* karena memiliki beberapa keunggulan dibanding dengan teknik lainnya, yaitu hanya membutuhkan kondisi ringan seperti suhu dan pengadukan konstan. Dengan demikian, emulsi stabil dapat terbentuk tanpa mengurangi aktivitas obat (Kim *et al.*, 2002).

2.1.3 *Emulsification-Solvent Evaporation*

Pembuatan *microspheres* dengan teknik *solvent evaporation* terdiri dari empat tahapan utama : (1) disolusi/dispersi dari senyawa bioaktif dalam pelarut organik yang mengandung matriks; (2) emulsifikasi fase organik di dalam fase kedua yang bercampur satu sama lain; (3) ekstraksi pelarut dari fase terdispersi dengan fase kontinyu, yang diikuti dengan penguapan pelarut, merupakan perubahan *droplet* menjadi *microspheres* padat; (4) pengumpulan dan pengeringan *microspheres* (Freitas *et al.*, 2005).

Teknik *emulsification solvent evaporation* pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yang *et al.*, 200, menggunakan tipe *water in oil/ wo* yang dimodifikasi menggunakan etanol dan *soybean oil* sebagai fase internal dan fase eksternal. Pada penelitian ini fase eksternal digantikan dengan parafin cair dan fase internal tetap menggunakan etanol. Etanol selain sebagai fase internal juga dipilih sebagai *non toxic solvents*. Pemakaian air digantikan oleh etanol karena

penambahan non-solvent (air) akan berpengaruh terhadap karakteristik *microspheres*, seperti ukuran dan laju pelepasannya (Yang *et al.*, 2001).

2.1.4 Karakterisasi *Microspheres*

a. *Entrapment efficiency*

Entrapment efficiency merupakan salah satu karakterisasi dari *microspheres* yang menunjukkan jumlah obat yang terenkapsulasi di dalam formulasi (*Entrapment efficiency* dapat ditentukan menggunakan rasio perbandingan kandungan obat sebenarnya (hasil analisis) dan kandungan obat secara teoritis. Untuk menghitung *entrapment efficiency* dapat digunakan persamaan sebagai berikut (Garud and Garud, 2012) :

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

b. *Drug loading*

Drug loading merupakan salah satu karakterisasi *microspheres* yang menunjukkan seberapa efisien formula yang digunakan. *Drug loading* didapatkan dengan membandingkan berat bahan aktif yang terjerap di dalam *microspheres* dengan berat *microspheres* yang didapat. Untuk menghitung *drug loading* digunakan persamaan sebagai berikut (Garud and Garud, 2012) :

$$Drug \text{ loading } (\%) = \frac{\text{berat obat yang terjerap}}{\text{berat } microspheres \text{ sebenarnya}} \times 100\% \quad (2)$$

c. *Yield*

Yield merupakan salah satu karakteristik *microspheres* yang dapat digunakan untuk menunjukkan seberapa efisien metode yang digunakan untuk preparasi *microspheres* sehingga dapat digunakan untuk memilih metode yang tepat (Sappidi *et al.*, 2014). *Yield* didapatkan dengan membandingkan berat *microspheres* yang didapat dengan total semua bahan, termasuk semua eksipien yang digunakan dalam preparasi *microspheres* (Garud and Garud, 2012). Untuk menghitung *yield* dapat digunakan persamaan sebagai berikut :

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

d. *Analysis Scanning Electron Microscopy (SEM)*

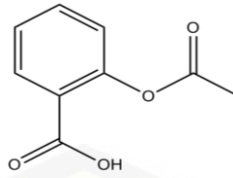
Prosedur yang paling banyak digunakan untuk memvisualisasikan mikropartikel adalah *Scanning Electron Microscopy (SEM)*. Menunjukkan gambar pada permukaan sampel spesimen padat menggunakan sinar dengan elektron berenergi tinggi. Karakteristik yang dapat diamati menggunakan SEM yaitu, ukuran partikel, permukaan topografi sampel, tekstur, morfologi eksternal, retakan atau belahan permukaan, komposisi kimia, informasi kristalografi, dan konduktivitas listrik dari spesimen padat (Sappidi *et al.*, 2014).

e. *Analisis Fourier Transform Infrared (FTIR)*

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

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

2.2 Asetosal



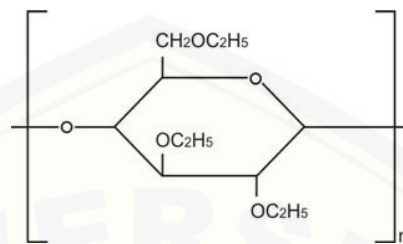
Gambar 2.2 struktur kimia asetosal

Asetosal merupakan obat golongan salisilat memiliki kegunaan seperti analgesik, antipiretik dan anti-inflamasi. Berbentuk serbuk kristal; berwarna putih, tidak berbau, rasa pahit, berat molekul: 180,2 g/mol; titik didih: 140°C, titik lebur: 135°C. Agak sukar larut dalam air (0,25 g/100 mL pada suhu 15°C) (BPOM RI, 2012) dan sangat larut dalam alkohol. Asetosal merupakan senyawa ester fenil yang tersubstitusi yang berbentuk ester aromatik sehingga memiliki gugus yang relatif tidak stabil terhadap reaksi hidrolisis. Asetosal yang terhidrolisis akan membentuk asam salisilat dan asam asetat. Stabilitas asetosal dalam sediaan dapat ditingkatkan dengan cara mengurangi sesedikit mungkin kontak dengan air, kontak dengan senyawa-senyawa basa, dan dengan senyawa-senyawa nukleofil. Stabilitas asetosal terjadi pada (suhu 25°) dalam suasana pH 2,5 atau pH 7,0. Katalisis yang disebabkan oleh suasana asam terjadi pada pH < 2, dan pada suasana basa terjadi pada pH > 9, sedangkan pada pH 5-9, katalisis senyawa asetosal menunjukkan profil yang stabil (Connors *et al.*, 1986). Karena manfaat terapeutik dan kurangnya efek samping yang serius pada dosis normal, asetosal (asam asetilsalisilat) secara luas tersedia dan sering dikonsumsi. Asetosal dapat menghambat agregasi platelet dan memperpanjang waktu perdarahan. Asetosal mempunyai efek samping langsung pada mukosa lambung yang menghambat prostaglandin dan prostasiklin, yaitu *ulcer*, *epigastric distress*, dan *hemorrhage* (Dash *et al.*, 2010).

2.3 Etil Selulosa

Etil selulosa merupakan turunan dari selulosa yang telah banyak digunakan dalam proses pembuatan *microspheres* dalam industri farmasi. Etil selulosa

berbentuk bubuk putih dan tidak berbau, titik leleh pada 240-255°C, bersifat hidrofobik, tidak larut air tetapi larut pada beberapa pelarut organik, seperti alkohol, eter, keton, dan ester, tidak toksik dan tidak mengiritasi.



Gambar 2.3 struktur etil selulosa (Rowe *et al.*, 2009)

Etil selulosa digunakan dalam proses pembuatan *microspheres* untuk menstabilkan bahan aktif terhadap interaksi dengan bahan lainnya, hidrolisis, dan oksidasi. Etil selulosa juga biasa digunakan sebagai matriks atau agen *coating* untuk mendapatkan sistem penghantaran obat terkontrol. Teknik *solvent evaporation* yang relatif sederhana merupakan teknik yang tepat dalam pembuatan *microspheres* menggunakan polimer ini. Beberapa hal yang perlu diperhatikan dan dapat mempengaruhi karakteristik *microspheres*, yaitu sifat fisikokimia jenis material, jumlah agen pendispersi, rasio obat-polimer, dan kecepatan pengadukan (Murtaza, 2012).

2.4 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan suatu metode yang digunakan untuk penentuan simultan mengenai pengaruh beberapa faktor dan interaksinya. Ada beberapa komponen dalam desain faktorial, yaitu faktor, *level*, efek, dan interaksi. Faktor merupakan suatu variabel yang ditetapkan seperti konsentrasi, suhu, atau bahan pelicin dan dapat bersifat kualitatif maupun kuantitatif. Pemilihan faktor tergantung pada tujuan eksperimental dan ditentukan oleh eksperimen. *Level* adalah nilai yang ditetapkan dalam faktor. Efek merupakan perubahan respon yang disebabkan oleh berbagai *level* dari faktor tersebut. Interaksi adalah suatu

respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton and Bon, 2004).

Jumlah percobaan pada *factorial design* sebanyak 2^n dimana 2 adalah jumlah level (tinggi dan rendah), sedangkan n adalah jumlah faktor (Armstrong dan James, 1996). Persamaan umum dari desain faktorial yang menggunakan 2 faktor adalah sebagai berikut :

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

Y = efek respon yang diamati

X_A = level A

X_B = level B

b₀, b₁, b₂, b₁₂ = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

Desain faktorial memiliki beberapa keuntungan, antara lain (Bolton & Bon, 2004) :

1. Memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama jika tidak ada interaksi, jika ada interaksi desain faktorial dapat menentukan interaksi dari beberapa faktor yang digunakan yang umumnya tidak bisa didapatkan pada satu penelitian tunggal.
2. Hasil kesimpulan dari penelitian dapat digunakan dalam berbagai kondisi.
3. Dapat menentukan efek utama dari berbagai faktor dengan hanya melakukan penelitian tunggal.
4. Menghemat biaya dibandingkan melakukan penelitian tunggal dengan mendapatkan tingkat ketelitian yang sama.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi : (1) Perancangan formula dengan konsentrasi polimer dan lama pengadukan sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial, (2) Preparasi *microspheres* aserosal sesuai dengan rancangan formula, (3) Penetapan *entrapment efficiency*, (4) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert 10.0.0.5 versi trial* dan (5) Karakterisasi formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

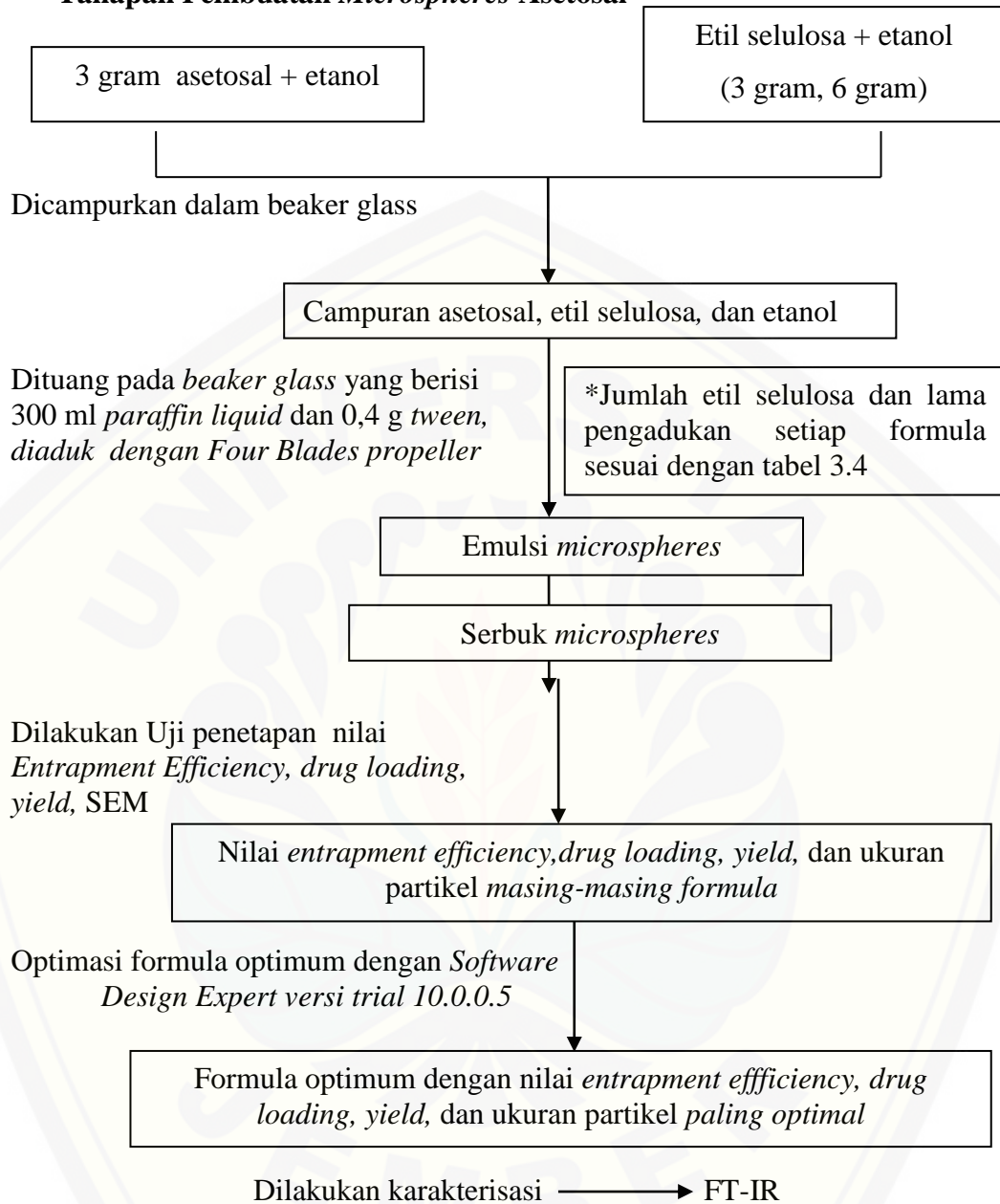
Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah : *four blades propeller* (*IKA Labortechnik, Germany*), FTIR spektrofotometer (*Bruker, Germany*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10s, Thermo Scientific, USA*), mikroskop SEM (*HITACHI TM3000*), *stop watch*, neraca analitik (*Edventurer™ Ohaus, USA*), oven (*Memmert, Germany*), alat-alat gelas dan program perangkat lunak (*software*) *design expert 10.0.0.5 versi trial*.

3.2.2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah : *acetosal* (*Yixing City Xingyu M., C., CO., LTD. (China)*), etil selulosa (*PT. Lawsin Zecha, Indonesia*), etanol (*PT. Bratachem, Indonesia*), tween 80 (*PT. Bratachem, Indonesia*), *paraffin liquid* (*PT. Bratachem, Indonesia*), *petroleum ether* (*PT. Bratachem, Indonesia*).

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

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

Tahapan Pembuatan *Microspheres* Asetosal

Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Rancangan Optimasi Formula

Pada penelitian ini dibuat empat formula *microspheres* asetosal. Perbedaan dari tiap formula adalah konsentrasi dari polimer etil selulosa dan perlakuan lama pengadukan menggunakan *four-blades propeller* dalam pembuatan *microspheres* asetosal. Optimasi pada penelitian ini menggunakan desain faktorial dua *level* sehingga dibutuhkan empat formula untuk percobaan, yaitu :

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

Formula	Faktor A (konsentrasi polimer)	Faktor B (lama pengadukan)	Interaksi Faktor
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Susunan *level* rendah dan *level* tinggi untuk masing-masing faktor dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+1)
Konsentrasi polimer	3 gram	6 gram
Lama pengadukan	2 jam	4 jam

Berikut adalah variabel-variabel dalam penelitian ini, yaitu :

- Variabel bebas : konsentrasi polimer dan lama pengadukan
- Variabel terkontrol : jumlah asetosal, tween 80, etanol, parafin cair, petroleum eter, dan kecepatan pengadukan.
- Variabel terikat : *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, dan ukuran partikel

3.4.2 Preparasi *Microspheres* Asetosal

Sebanyak 3 gram asetosal dan etil selulosa dengan konsentrasi berbeda dilarutkan dalam 40 ml etanol. Selanjutnya untuk menguapkan etanol pada campuran asetosal dan etil selulosa dilakukan pengadukan dengan menambahkan ke dalam campuran parafin cair 300 ml dan tween 80 0,4 gram, kemudian dilakukan pengadukan dengan kecepatan 1000 rpm dan lama pengadukan

berbeda. Untuk formula (1) menggunakan etil selulosa 3 gram dengan lama pengadukan 2 jam, formula A menggunakan etil selulosa 6 gram dengan lama pengadukan 2 jam, formula B menggunakan etil selulosa 3 gram dengan lama pengadukan 4 jam, formula AB menggunakan etil selulosa 6 gram dengan lama pengadukan 4 jam, untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada Tabel 3.4

Tabel 3.3 Preparasi *microspheres* asetosal

Formula	1	A	B	AB	Fungsi
Asetosal (gram)	3	3	3	3	Bahan Aktif
Tween 80 (gram)	0,4	0,4	0,4	0,4	<i>Emulsifying Agent</i>
Etanol (ml)	40	40	40	40	Pelarut (Fase Internal)
Parafin cair (ml)	300	300	300	300	Fase Eksternal
Petroleum eter (ml)	30	30	30	30	Agen Pencuci
Etil selulosa (gram)	3	6	3	6	Polimer
Lama Pengadukan (jam)	2	2	4	4	
Kecepatan (rpm)	1000	1000	1000	1000	

Setelah proses pengadukan selesai, *droplet microspheres* disaring menggunakan *vacum filtration* yang dilengkapi dengan kertas saring *Whatman* no.41 kemudian dicuci menggunakan petroleum eter dan dikeringkan menggunakan oven pada suhu 60° C dan selanjutnya dikarakterisasi.

3.4.3 Penetapan *Entrapment Efficiency*

3.4.3.1 Pembuatan Kurva Baku

a) Penentuan Panjang Gelombang

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan cara membuat larutan konsentrasi tertentu sebagai standar baku. Standar baku tersebut kemudian di *scanning* pada panjang gelombang 200-400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimum dengan melihat nilai absorbansi terbesar.

b) Preparasi Kurva Baku

Larutan baku induk dibuat dari 30 mg asetosal yang dilarutkan dalam 100 ml dapar fosfat (300 ppm), dikocok hingga larut. Kemudian larutan baku induk diencerkan hingga menghasilkan beberapa seri konsentrasi larutan, yaitu 6, 12, 18, 24, dan 36 ppm untuk standar baku. Masing-masing konsentrasi diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat persamaan kurva baku dari hasil pengukuran tersebut.

3.4.3.2 Pengukuran *Entrapment Efficiency* (Patel *et al.*, 2012)

Menimbang *microspheres* yang setara dengan 5 mg asetosal. *Microspheres* disuspensikan pada 25 ml dapar fosfat Ph 6,8. Setelah itu, larutan disaring, 1 ml dari hasil saringan dipipet dan diencerkan dalam 10 ml larutan, kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 296 nm. Selanjutnya *entrapment efficiency* dihitung menggunakan persamaan (1).

3.4.4 Penetapan *Drug Loading*

Penetapan *drug loading* didahului dengan menentukan berat bahan aktif sebenarnya melalui perkalian % EE dengan berat bahan aktif teoritis. Setelah itu, berat bahan aktif sebenarnya dibandingkan dengan berat *microspheres* sebenarnya, yaitu setelah pengeringan. Kemudian dihitung menggunakan persamaan (2), (Garud and Garud, 2012)

3.4.5 Penetapan *Yield*

Penentuan *yield* dilakukan dengan cara membandingkan berat *microspheres* sebenarnya dengan berat *microspheres* teoritis. Berat *microspheres* teoritis didapatkan dari penjumlahan berat bahan aktif dan berat polimer yang digunakan dengan menggunakan rumus pada persamaan (3), (Garud and Garud, 2012)

3.4.6 Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM) digunakan untuk mengamati ukuran, morfologi, dan bentuk partikel *microspheres*. Sejumlah *microspheres* diletakkan menyebar pada *glass tube* kemudian ditempatkan pada SEM chamber. Analisis dilakukan dengan menggunakan perbesaran 150 kali dengan tekanan 0,1 mmHg dan tegangan 20 Kv (Sappidi *et al.*, 2014).

3.4.7 Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan cara menganalisis data yang didapatkan dari hasil *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, dan ukuran partikel yang disebut dengan respon dan selanjutnya di analisis menggunakan metode desain faktorial untuk melengkapi persamaan (4), sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (*entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield*, dan ukuran partikel).

Dari persamaan data yang dihasilkan dapat ditentukan nilai koefisien b_0 , b_1 , b_2 , dan b_{12} . Hasil perhitungan tersebut akan dibuat dalam bentuk *counter plot* dengan menggunakan *software design expert 10.0.0.5* versi *trial*. Sehingga dapat diketahui pengaruh kedua faktor serta interaksinya terhadap respon yang dihasilkan.

3.4.8 Karakterisasi Formula Optimum

Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) (Sukmaningrum, 2016)

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

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Peningkatan jumlah etil selulosa memiliki pengaruh terhadap peningkatan *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield* dan ukuran partikel sedangkan peningkatan lama pengadukan memiliki pengaruh terhadap penurunan *entrapment efficiency*, *drug loading*, *yield* dan ukuran partikel. Interaksi antara kedua faktor tersebut dapat meningkatkan *entrapment efficiency*, *drug loading*, dan *yield* serta dapat menurunkan ukuran partikel
2. Kombinasi optimum antara jumlah etil selulosa dan lama pengadukan untuk memperoleh formula optimum adalah 6 gram dan 2 jam.
3. Karakteristik kompleks FT-IR pada formula optimum *microspheres* asetosal-etil selulosa ditunjukkan dengan tidak adanya interaksi yang terjadi dan muncul serapan khas dari asetosal.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka disarankan:

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

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L.V., N.G. Popovich, dan H. C. 2011. 9th ed. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*. Philadelphia : Lippincott Williams & Willkins.
- Alex, R., dan R. Bodmeier. 1990. Encapsulation of water-soluble drugs by a modified solvent evaporation method. I. Effect of process and formulation variables on drug entrapment. *J. Microencapsulation*, 1990, Vol. 7, 2no. 3, 347-355.
- Amstrong, N.A., dan K.C. James,. 1996. *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*. 131-165. USA: Taylor and Francis.
- Bolton, S., dan C. Bon., 2004. *Pharmaceutical Statistic: Practical and Clinical Application*. 4th ed. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Connors, K. A., G. L. Amindon, dan V. J. Stella. 1986. *Chemical Stability of Pharmaceutical*. Second Edition. USA : John Wiley & Sons. Inc. Terjemahan oleh D. Gunawan. 1992. *Stabilitas Kimiawi Sediaan Farmasi*. Edisi kedua. Jilid 1. Semarang : IKIP Semarang Press.
- BPOM RI. 2012. *Acety Salicylic Acid*. Jakarta : BPOM RI
- Crowley, M.M., B. Schroederb., A. Fredersdorf., S. Obarac., M. Talarico., S. Kucera, dan J.W. McGinity. 2004. Physicochemical Properties and Mechanism Of Drug Release From Ethyl Cellulose Matrix Tablets Prepared. *Pharmaceutics* 269 (2004) 509–522.
- Dash, V., S. K. Mishra., M. Singh., A. K. Goyal, dan G. Rath. 2010. Release Kinetic Studies of Aspirin Microcapsules from Ethyl Cellulose , Cellulose Acetate Phthalate and their Mixtures by Emulsion Solvent Evaporation Method. *Scientia Pharmaceutica*. 78: 93–101.
- Dhakar, R.C., S. D. Maurya., B. PS. Sagar., S. Bhagat., S. K. Prajapati, dan C. P. Jain. 2010. Variables Influencing the Drug Entrapment Efficiency of Microspheres: A Pharmaceutical Review. *Der Pharmacia Lettre*, 2(5): 102-116.
- Dovizio, M., S. Tacconelli., C. Sostres., E. Ricciott, dan P. Patrignani. 2012. Mechanistic and Pharmacological Issues of Aspirin as an Anticancer Agent. *Pharmaceutics* (5) : 1346–1371.
- Freitas, S., H. P. Merkle, dan B. Gander. 2005. Microencapsulation by Solvent Extraction / Evaporation : Reviewing The State Of The Art of Microsphere

- Preparation Process Technology. *Journal of Controlled Release (102)* : 313–332.
- Garud, N., dan A. Garud. 2012. Preparation and In Vitro Evaluation of Metformin Microspheres Using Non-Aqueous Solvent Evaporation Technique. *Trop. J. Pharm. Res. 11* : 577-583.
- Hwisa, N.T., K. Prakash., R. C. Babu, dan K. A. Shanta. 2013. Solvent Evaporation Technique as Promising Advancement in Microencapsulation. *VRI Biol Med Chem, Volume 1, Issue 1, July*.
- Jawahar, N dan P. H. Anilbhai. 2012. Multi Unit Particulates Systems (MUPS): A Novel Pellets for Oral Dosage Forms. *J. Pharm. Sci. & Res, 4(9)* : 1915-1923
- Kadam, N. R, dan V. Suvarna. 2015. Microspheres: A Brief Review. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, 5(47)* : 13-19.
- Kim, B.K., S. J. Hwang., J. B. Park., dan H. J. Park. 2002. Preparation and Characterization of Drug-Loaded Polymethacrylate Microspheres by An Emulsion Solvent. *J. microencapsulation, vol. 19, no. 6* : 811-822.
- Kumar, K.P. S., D. Bhowmik., S. Srivastava., S. Paswan, dan A.S. Dutta. 2012. Sustained Release Drug Delivery System Potential. *The Pharma Innovation, 1 (2)* : 48-60
- Kushal, M., M. Monali., M. Durgavati., P. Mittal., S. Umesh, dan S. Pragna. 2013. Oral Controlled Release Drug Delivery System : An Overview. *International Research Journal of Pharmacy, 4 (3)*.
- Motan, G., dan A. Pui. 2014. Studies of different types of aspirin by spectrophotometric methods. *ACTA Chemica IASI, 22_2*, 155-164
- Murtaza, G. 2012. Ethylcellulose Microparticles : A Review. *Acta Poloniae Pharmaceutica n Drug Research, Vol. 69 No. 1* : 11-22, 2012
- Rekhi, G.S, dan S.S. Jambhekar. 1995. Ethylcellulose—a polymer review. *Drug Dev. Ind. Pharm 21* : 61–77.
- 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.
- Rekhi, G.S., Jambhekar, S.S., 1995. *Ethylcellulose—a polymer review*. Drug Dev. Ind. Pharm. 21, 61–77.

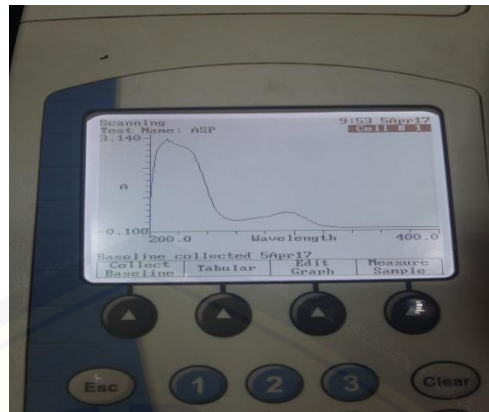
- Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia. *Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid. Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Tentang Obat Anti Inflamasi Non Steroid*. ISBN 978-979-3730-22-6
- Reverchon, E., G. D. Porta., D. Ros., P. Subra, dan D. Letourneur. 2000. Supercritical Antisolvent Micronization of Some Biopolymers. *J. Supercrit. Fluids* 18 : 239–245.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Exipients*. 6th ed. London : Pharmaceutical Press.
- Sakellariou, P., Rowe, R.C., 1995. Interactions in cellulose derivative films for oral drug delivery. *Prog. Polym. Sci.* 20, 889–942.
- Sutriyo., R. Hasan, dan M. Rosalina. 2008. Pengembangan Sediaan dengan Pelepasan Dimodifikasi Mengandung Furosemid sebagai Model Zat Aktif Menggunakan Sistem Mukoashesif. *Majalah Ilmu Kefarmasian* , Vol 5, No. 1 : 1–8.
- Sappidi, S., T. Kiran., K. Jagannath, dan A. Jithan. 2014. Preparation and characterization of ethyl cellulose microspheres encapsulating metformin hydrochloride and glipizide. *Der Pharmacia Lettre*, 6 (4) : 213-2266 (4).
- Soppimath, K.S., A. R. Kulkarni, dan T. M. Aminabhavi. 2001. Encapsulation of antihypertensive drugs in cellulose-based matrix microspheres : characterization and release kinetics of microspheres and tableted microspheres. *J. microencapsulation*, vol. 18, no. 3 : 397-409.
- Tabandeh, H., S. A. Mortazavi, dan T. B. Guilani. 2003. Preparation of Sustained-Release Matrix Tablets of Aspirin with Ethylcellulose , Eudragit RS100 and Eudragit S100 and Studying the Release Profiles and their Sensitivity to Tablet Hardness. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research (June)* : 201–206.
- Walker, H. 2012. *A Preliminary Study of The Interaction of Acidic And Basic Drugs Using Ethyl Cellulose Microspheres*. The University of Toledo Digital Repository.
- Yang, C., S. Tsay, dan R. C. Tsiang. 2001. Encapsulating Aspirin Into A Surfactant-Free Ethyl Cellulose Microsphere Using Non-Toxic Solvents By Emulsion Solvent. *J. microencapsulation*, vol. 18, no. 2 : 223–236.

LAMPIRAN

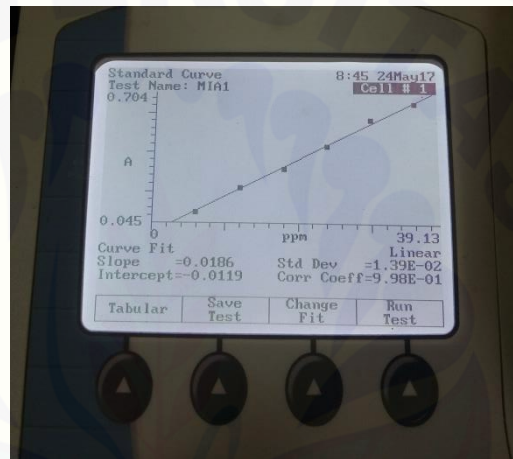
A. Scanning Panjang Gelombang Asetosal

λ	abs	λ	abs	λ	abs	λ	abs	λ	abs
200	0,782	241	1,21	282	0,366	323	0,028	363	0,009
201	1,284	242	1,073	283	0,372	324	0,021	364	0,008
201	1,736	243	0,954	284	0,382	325	0,021	365	0,007
203	2,144	244	0,842	285	0,393	326	0,02	366	0,007
204	2,351	245	0,723	286	0,404	327	0,02	367	0,007
205	2,57	246	0,616	287	0,415	328	0,018	368	0,008
206	2,662	247	0,551	288	0,428	329	0,018	369	0,007
207	2,735	248	0,503	289	0,443	330	0,018	370	0,007
208	2,778	249	0,456	290	0,457	331	0,017	371	0,008
209	2,858	250	0,415	291	0,468	332	0,016	372	0,005
210	2,866	251	0,375	292	0,478	333	0,017	373	0,005
211	2,872	252	0,345	293	0,488	334	0,015	374	0,005
212	2,98	253	0,326	294	0,494	335	0,015	375	0,005
213	2,992	254	0,308	295	0,498	336	0,014	376	0,006
214	2,888	255	0,289	296	0,519	337	0,01	377	0,006
215	2,912	256	0,275	297	0,515	338	0,01	378	0,005
216	2,903	257	0,265	298	0,484	339	0,012	379	0,006
217	2,817	258	0,258	299	0,474	340	0,012	380	0,005
218	2,804	259	0,254	300	0,474	341	0,012	381	0,005

219	2,791	260	0,252	301	0,46	342	0,01	382	0,005
220	2,767	261	0,251	302	0,444	343	0,01	383	0,006
221	2,763	262	0,252	303	0,429	344	0,01	384	0,005
222	2,755	263	0,253	304	0,41	345	0,01	385	0,005
223	2,748	264	0,256	305	0,386	346	0,01	386	0,006
224	2,728	265	0,26	306	0,363	347	0,011	387	0,006
225	2,698	266	0,268	307	0,337	348	0,011	388	0,007
226	2,68	267	0,276	308	0,305	349	0,011	389	0,007
227	2,657	268	0,282	309	0,282	350	0,011	390	0,007
228	2,62	269	0,288	310	0,255	351	0,012	391	0,007
229	2,581	270	0,294	311	0,228	352	0,01	392	0,007
230	2,534	271	0,299	312	0,203	353	0,009	393	0,007
231	2,455	272	0,304	313	0,179	354	0,009	394	0,005
232	2,362	273	0,309	314	0,153	355	0,01	395	0,005
233	2,252	274	0,315	315	0,135	356	0,01	396	0,005
234	2,14	275	0,323	316	0,119	357	0,01	397	0,005
235	2,025	276	0,33	317	0,099	358	0,01	398	0,005
236	1,911	277	0,336	318	0,083	359	0,008	399	0,005
237	1,791	278	0,342	319	0,069	360	0,008	400	0,005
238	1,651	279	0,348	320	0,057	361	0,008		
239	1,505	280	0,354	321	0,046	362	0,009		
240	1,363	281	0,36	322	0,036				



B. Kurva Baku Asetosal dalam Dapar Fosfat 6,8



C. Hasil Perhitungan *Entrapment Efficiency*

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	<i>Entrapment Efficiency</i> (%)	Rata-rata ± SD (%)
A	1	0,239	13,64	68,02	67,22 ± 3,67%
	2	0,221	12,64	63,22	
	3	0,247	14,08	70,42	

D. Contoh Perhitungan *Entrapment Efficiency*

- Diketahui : Kadar yang didapatkan = 13,64 ppm
Berat *microspheres* yang didapat = 7400 mg
- Menimbang *microspheres* yang setara dengan 5 mg asetosal

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

$$\frac{3000 \text{ mg}}{7400 \text{ mg}} = \frac{5,00 \text{ mg}}{x} \rightarrow x = 12,33 \text{ mg}$$

- Hasil penimbangan = 12,33 mg
- Kadar sebelum pengenceran = $12,33 \times 10 = 123,3$ ppm
- Berat asetosal

$$\frac{x}{25 \text{ ml}} \times 1000 = 123,3 \text{ ppm} \rightarrow x = 3,4 \text{ mg}$$

- Jumlah total obat dalam *microspheres*

$$\frac{3,4 \text{ mg}}{12,33 \text{ mg}} = \frac{x}{7400 \text{ mg}} \rightarrow x = 2040,55 \text{ mg}$$

- *Entrapment efficiency*

$$\frac{2040,55 \text{ mg}}{3000 \text{ mg}} \times 100\% = 68,02\%$$

E. Contoh Perhitungan *Drug Loading*

Diketahui : *Entrapment efficiency* = 68,02%

Berat asetosal = 3000 mg

Berat *microspheres* = 7400 mg

- *Drug loading* = $\frac{68,02\% \times 3000 \text{ mg}}{7400 \text{ mg}} \times 100\% = 27,57\%$

F. Contoh Perhitungan *Yield*

Diketahui : Berat *microspheres* didapat = 7,400 gram

Berat *microspheres* teoritis = 9,000 gram

- *Yield* = $\frac{7,400}{9,000 \text{ mg}} \times 100\% = 82,22\%$

G. Kekuatan Faktor dari Desain Faktorial

Entrapment Efficiency %

$$\text{Signal (delta)} = 2,00 \quad \text{Noise (sigma)} = 1,00 \quad \text{Signal/Noise (delta/sigma)} = 2,00$$

A

87,6 %

Drug Loading %

Signal (delta) = 2,00 Noise (sigma) = 1,00 Signal/Noise (delta/sigma) = 2,00

A
87,6 %

Yield %

Signal (delta) = 2,00 Noise (sigma) = 1,00 Signal/Noise (delta/sigma) = 2,00

A
87,6 %

Ukuran Partikel (µm)

Signal (delta) = 2,00 Noise (sigma) = 1,00 Signal/Noise (delta/sigma) = 2,00

A
87,6 %

H. Hasil Uji ANOVA

Response 1 entrapment efficiency

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	2322,68	3	774,23	167,79	< 0.0001	significant

<i>A-etil selulosa</i>	2296,89	1	2296,89	497,77	< 0.0001
<i>B-lama pengadukan</i>	25,75	1	25,75	5,58	0,0458
<i>AB</i>	0,043	1	0,043	9,362E-003	0,9253
Pure Error	36,92	8	4,61		
Cor Total	2359,60	11			

The Model F-value of 71,68 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	2,15	R-Squared	0,9844
Mean	51,86	Adj R-Squared	0,9785
C.V. %	4,14	Pred R-Squared	0,9648
PRESS	83,06	Adeq Precision	24,673
-2 Log Likelihood	47,54	BIC	57,48
		AICc	61,25

Factor	Coefficient		Standard		95% CI		VIF
	Estimate	df	Error		Low	High	
Intercept	51,86	1	0,62		50,43	53,29	
A-etil selulosa	13,84	1	0,62		12,41	15,26	1,00
B-lama pengadukan	-1,46	1	0,62		-2,89	-0,035	1,00
AB	-0,060	1	0,62		-1,49	1,37	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{entrapment efficiency} = & \\ & +51,86 \\ & +13,84 * A \\ & -1,46 * B \\ & -0,060 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{entrapment efficiency} = & \\ & +14,21000 \\ & +9,34333 * \text{etil selulosa} \\ & -1,28500 * \text{lama pengadukan} \\ & -0,040000 * \text{etil selulosa} * \text{lama pengadukan} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for

given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for

each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor

because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept

is not at the center of the design space.

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

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

4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon

Response 2 drug loading**ANOVA for selected factorial model****Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Model	15,84	3	5,28	5,51	0,0240 significant
<i>A-etil selulosa</i>	11,02	1	11,02	11,49	0,0095
<i>B-lama pengadukan</i>	4,25	1	4,25	4,43	0,0684
<i>AB</i>	0,57	1	0,57	0,60	0,4621
Pure Error	7,67	8	0,96		
Cor Total	23,51	11			

The Model F-value of 5,51 implies the model is significant. There is only a 2,40% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A is a significant model term. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy) model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,98	R-Squared	0,6737
Mean	25,48	Adj R-Squared	0,5513
C.V. %	3,84	Pred R-Squared	0,2658
PRESS	17,26	Adeq Precision	5,495
-2 Log Likelihood	28,69	BIC	38,63
		AICc	42,40

The "Pred R-Squared" of 0,2658 is not as close to the "Adj R-Squared" of 0,5513 as one might normally expect; i.e. the difference is more than 0.2. This may indicate a large block effect or a possible problem with your model and/or data. Things to consider are model reduction, response transformation, outliers, etc. All empirical models should be tested by doing confirmation runs. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of

5,495 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error		95% CI		VIF
	Estimate	df	Error	Low	High		
Intercept	25,48	1	0,28	24,83	26,13		
A-etil selulosa	0,96	1	0,28	0,31	1,61		1,00
B-lama pengadukan	-0,60	1	0,28	-1,25	0,057		1,00
AB	-0,22	1	0,28	-0,87	0,43		1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{drug loading} = & \\ & +25,48 \\ & +0,96 * A \\ & -0,60 * B \\ & -0,22 * AB \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{drug loading} = & \\ & +22,42667 \\ & +1,07556 * \text{etil selulosa} \\ & +0,060000 * \text{lama pengadukan} \\ & -0,14556 * \text{etil selulosa} * \text{lama pengadukan} \end{aligned}$$

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

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

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

Response 3 yield

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	106,45	3	35,48	1912,85	< 0.0001	significant
<i>A-etil selulosa</i>	87,05	1	87,05	4692,64	< 0.0001	
<i>B-lama pengadukan</i>	2,88	1	2,88	155,32	< 0.0001	
<i>AB</i>	16,52	1	16,52	890,59	< 0.0001	
Pure Error	0,15	8	0,019			
Cor Total	106,60	11				

The Model F-value of 1912,85 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,14	R-Squared	0,9986
Mean	80,06	Adj R-Squared	0,9981
C.V. %	0,17	Pred R-Squared	0,9969
PRESS	0,33	Adeq Precision	98,346
-2 Log Likelihood	-18,66	BIC	-8,72
		AICc	-4,94

The "Pred R-Squared" of 0,9969 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9981; 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 98,346 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI		
	Estimate	df	Error	Low	High VIF
Intercept	80,06	1	0,039	79,97	80,15
A-etil selulosa	2,69	1	0,039	2,60	2,78 1,00
B-lama pengadukan	-0,49	1	0,039	-0,58	-0,40 1,00
AB	1,17	1	0,039	1,08	1,26 1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{yield} = & \\
 & +80,06 \\
 & +2,69 * A \\
 & -0,49 * B \\
 & +1,17 * AB
 \end{aligned}$$

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

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{yield} = & \\ & +84,01333 \\ & -0,55111 * \text{etil selulosa} \\ & -4,01000 * \text{lama pengadukan} \\ & +0,78222 * \text{etil selulosa} * \text{lama pengadukan} \end{aligned}$$

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

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

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

Response 4 ukuran partikel**ANOVA for selected factorial model****Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	24365,33	3	8121,78	8860,12	< 0.0001	significant
<i>A-etil selulosa</i>	19200,00	1	19200,00	20945,45	< 0.0001	
<i>B-lama pengadukan</i>	2700,00	1	2700,00	2945,45	< 0.0001	
<i>AB</i>	2465,33	1	2465,33	2689,45	< 0.0001	
Pure Error	7,33	8	0,92			
Cor Total	24372,67	11				

The Model F-value of 8860,12 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise. Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,96	R-Squared	0,9997
Mean	470,83	Adj R-Squared	0,9996
C.V. %	0,20	Pred R-Squared	0,9993
PRESS	16,50	Adeq Precision	198,997
-2 Log Likelihood	28,14	BIC	38,08
		AICc	41,86

The "Pred R-Squared" of 0,9993 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9996; 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 198,997 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error		95% CI		VIF
	Estimate	df	Error	Low	High		
Intercept	470,83	1	0,28	470,20	471,47		
A-etil selulosa	40,00	1	0,28	39,36	40,64	1,00	
B-lama pengadukan	-15,00	1	0,28	-15,64	-14,36	1,00	
AB	-14,33	1	0,28	-14,97	-13,70	1,00	

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{ukuran partikel} = & \\ & +470,83 \\ & +40,00 * A \\ & -15,00 * B \\ & -14,33 * AB \end{aligned}$$

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

equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors:

ukuran partikel =

+266,83333

+55,33333 * etil selulosa

+28,00000 * lama pengadukan

-9,55556 * etil selulosa * lama 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.

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

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

2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.

3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.

4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

I. Dokumentasi Penelitian

J.1 Proses Penelitian yang Dilakukan



Penimbangan asetosal dan etil selulosa



Proses pengadukan dengan *four blades propeller* sehingga terbentuk *droplet*



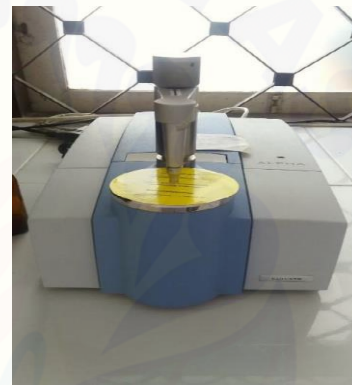
Proses penyaringan *microspheres* Proses pencucian *microspheres*



Penentuan panjang gelombang dan kurva baku dengan spektrofotometer UV-Vis



Penentuan ukuran partikel dan morfologi *microspheres* menggunakan SEM



Analisis FT-IR

J. Hasil Pengukuran SEM

Formula 1	Formula A	Formula B	Formula AB
400	625	300	450
375	500	400	425
350	525	450	500
700	450	550	475
725	550	425	500
450	450	400	550
300	500	450	525
325	650	450	450
400	550	450	450
425	600	475	500
rata-rata = 430±148,88	rata-rata= 540±68,92	rata-rata = 435±63,68	rata-rata = 482,5±39,33

