



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN PADA  
PREPARASI *MICROSPHERES* ASETOSAL**

**SKRIPSI**

Oleh :

**Erlita Dinda Nur Imamah**

**NIM 132210101020**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2017**



**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN PADA  
PREPARASI *MICROSPHERES* ASETOSAL**

**SKRIPSI**

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

Oleh :

**Erlita Dinda Nur Imamah**

**NIM 132210101020**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2017**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

1. Kedua orang tuaku Ibu Erna Winasti dan Bapak Imam Bisri, terimakasih atas semua doa yang selalu mengiringi langkahku di dalam menuntut ilmu, segala dukungan, kegigihan, kesabaran, pengorbanan, cinta, serta kasih sayang yang tidak terbatas. Semoga Ibu dan Bapak selalu bahagia dan dalam lindungan Allah SWT;
2. Kakak perempuanku Deztyra Nur Imamah dan adik laki-lakiku Muhammad Nur Fakhri Zakiy tersayang serta seluruh keluarga besarku, terimakasih atas dukungan dan doanya;
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. yang telah berkenan membimbing saya dan memberikan masukan lainnya hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
4. Para guru sejak SD hingga SMA, dosen dan segenap civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember yang sangat berjasa;
5. Seluruh keluarga, sahabat dan teman-teman angkatan 2013 yang telah memberikan doa, semangat, dan bantuan selama masa perkuliahan;
6. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan.

(Terjemahan Q.S. Al-Mujadalah: 11)

Dengan ilmu kita menuju kemuliaan.

(Ki Hajar Dewantara)

Memiliki pengetahuan memang penting, tetapi memiliki kemampuan untuk memanfaatkannya secara bijaksana adalah hal yang jauh lebih penting

(Sulaiman Budiman)

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Erlita Dinda Nur Imamah

NIM : 132210101020

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

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

Jember, 04 Desember 2017

Yang Menyatakan

Erlita Dinda Nur Imamah

NIM. 132210101020

**SKRIPSI**

**OPTIMASI KECEPATAN DAN LAMA PENGADUKAN PADA  
PREPARASI *MICROSPHERES* ASETOSAL**

Oleh

Erlita Dinda Nur Imamah

NIM 132210101020

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Lusya Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan pada Preparasi *Microspheres* Asetosal” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Senin

Tanggal : 04 Desember 2017

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Viddy Agustian R,S.Farm.,M.Sc.,Apt. Antonius Nugraha W.P,S.Farm.,Apt.,M.P.H  
NIP. 198608302009121007 NIP. 198309032008121001

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

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



## RINGKASAN

***Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan pada Preparasi Microspheres Asetosal***: Erlita Dinda Nur Imamah (132210101020); 2017; 87 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Asetosal merupakan salah satu golongan obat AINS (Anti Inflamasi Non-Steroid) yang memiliki khasiat analgesik, antipiretik, anti inflamasi, dan antiplatelet. Waktu paruh plasma asetosal yaitu selama 15 menit dan memiliki bioavailabilitas oral yang baik, yaitu 80%. Asetosal memiliki beberapa efek samping. Banyak pasien yang tidak dapat mentoleransi efek sampingnya seperti mual, muntah dan nyeri epigastrium. Timbulnya efek samping ini terjadi karena asetosal dapat mengiritasi lambung. Polimer yang digunakan dalam preparasi penelitian ini adalah etil selulosa. Polimer etil selulosa merupakan polimer *non-biodegradable*, *biocompatible*, tidak beracun, dan banyak digunakan dalam formulasi oral dan topikal.

Sistem penghantaran obat yang ideal telah banyak dikembangkan salah satunya yaitu sistem penghantaran obat yang terkontrol. Sistem penghantaran suatu obat di dalam tubuh salah satunya dipengaruhi oleh bentuk sediaan. Bentuk sediaan *multiple unit* seperti *microspheres* merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi pelepasan obat terkontrol pada *gastrointestinal*. *Microspheres* dapat didefinisikan sebagai suatu padatan yang berbentuk *spheris* dengan rentang ukuran 1-1.000 $\mu$ m. Sediaan *microspheres* dapat meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas serta dapat menghantarkan obat pada target yang spesifik. Pada umumnya, sediaan dalam bentuk *microspheres* dapat mengurangi risiko terjadinya toksisitas. Oleh karena itu, pada penelitian ini dibuat formulasi sediaan *microspheres* asetosal yang diharapkan dapat mengurangi efek samping dari asetosal. Preparasi *microspheres* pada penelitian ini menggunakan teknik *emulsification solvent evaporation*. Prinsipnya adalah melarutkan polimer di dalam pelarut yang mudah menguap, kemudian obat didispersikan atau dilarutkan dalam larutan polimer. Larutan polimer



tersebut diemulsikan di dalam fase pendispersi, dan pelarut di biarkan menguap kemudian mikropartikel dihasilkan dengan proses pencucian, penyaringan, dan pengeringan.

Efek variabel pada proses preparasi seperti kecepatan dan lama pengadukan telah diketahui berpengaruh pada beberapa aspek seperti bentuk partikel, ukuran partikel, dan *entrapment efficiency* yang dimiliki oleh *microspheres*. Metode optimasi yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan desain faktorial. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan komposisi kecepatan dan lama pengadukan serta interaksi keduanya untuk memperoleh *entrapment efficiency* yang optimum dan mengetahui ukuran partikel yang dihasilkan. Respon dari metode adalah *entrapment efficiency* dan ukuran partikel. Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan *four blades propeller* sebagai alat pengadukan dan menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk melakukan pengukuran *entrapment efficiency* serta menggunakan mikroskop SEM untuk melakukan pengukuran partikel *microspheres*.

Berdasarkan analisis dengan *software Design Expert* kecepatan pengadukan berpengaruh meningkatkan *entrapment efficiency* dan menurunkan ukuran partikel, lama pengadukan berpengaruh menurunkan *entrapment efficiency* dan menurunkan ukuran partikel serta interaksi keduanya berpengaruh meningkatkan *entrapment efficiency* dan menurunkan ukuran partikel. Kombinasi optimum antara kecepatan dan lama pengadukan untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency* dan ukuran partikel yang optimum adalah 1.000 rpm selama 2 jam.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa *microspheres* asetosal yang terbentuk memiliki nilai *entrapment efficiency* sebesar 81,614%, *drug loading* sebesar 45,582 %, *yield* sebesar 89,521 %, dan ukuran partikel sebesar 726,667  $\mu\text{m}$  serta hasil FTIR tidak menunjukkan adanya interaksi antara bahan aktif asetosal dengan polimer etil selulosa dalam *microspheres*.

## PRAKATA

Puji syukur alhamdulillah penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan pada Preparasi *Microspheres* Asetosal”.

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

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota, atas waktu, pikiran, dan perhatiannya dalam membimbing dan memberikan petunjuk sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan;
3. Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Antonius Nugraha Widhi Pratama, S.Farm., Apt., M.P.H. selaku Dosen Penguji II yang banyak memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun dalam penyusunan skripsi ini;
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang membimbing selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Bapak/Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu dan bimbingannya kepada penulis selama menjadi mahasiswa di Fakultas Farmasi Universitas Jember hingga terselesaikannya skripsi ini;
6. Bu Itus, Mbak Titin, Bu Wayan dan Mbak Hani yang selalu membantu kelancaran proses penelitian penulis;
7. Orang tuaku tercinta, Ibu Erna Winasti dan Bapak Imam Bisri, yang sudah memberi semangat, dukungan, dan do'a yang tidak pernah putus, serta yang menjadi motivator utama untuk menyelesaikan skripsi ini; Kakakku Deztyra Nur

Imamah dan Arif Wicaksono, adikku Muhammad Nur Fakhri Zakiy dan seluruh keluarga besar di Banyuwangi yang selalu memberikan semangat, dukungan serta do'anya;

8. Sahabat-sahabatku, Milly Farisa Kurnia, Elok Faiqo Hasani, Mia Rahmaniah, Rizki Putri Aulia, yang telah membagikan semangat dan kebersamaan selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
9. Teman-teman seperjuangan, Raras Puspa, Angela Merici, Fergi Rizkhaltum, Siti Marfu'ah, yang saling memberikan semangat, bantuannya selama menempuh pendidikan dan melaksanakan penelitian;
10. Teman-temanku April, Seli, dan Raka yang telah membagikan semangat serta doa selama melaksanakan penelitian ini;
11. Teman-teman kosku Mbak Putri, Mbak Zulviyati, Yoan, Yuli, Daning, Via dan semua teman-teman kos kalimantan 46 yang telah menemani, membagikan semangat serta doa selama melaksanakan penelitian ini;
12. Teman-teman Farmasetamol 2013 Fakultas Farmasi Universitas Jember atas semangat, kekeluargaan, persahabatan, bantuan tenaga dan do'anya selama ini;
13. Guru-guruku yang terhormat mulai TK, SD, SMP, dan SMA yang telah membagikan ilmu pengetahuan yang bermanfaat;
14. Semua pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung memberikan bantuan dan dukungannya dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 04 Desember 2017

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iv
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PEMBIMBING</b> .....	vi
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvi
<b>BAB1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
<b>2.1 <i>Microspheres</i></b> .....	5
2.1.1 <i>Manfaat <i>Microspheres</i></i> .....	5
2.1.2 <i>Preparasi <i>Microspheres</i></i> .....	6
2.1.3 <i>Emulsification-Solvent Evaporation</i> .....	6
2.1.4 <i>Karakteristik</i> .....	8
<b>2.2 Asetosal</b> .....	9
<b>2.3 Etil Selulosa</b> .....	11
<b>2.4 Desain Faktorial</b> .....	11
<b>BAB3. METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	13
<b>3.1 Rancangan Penelitian</b> .....	13
<b>3.2 Alat dan Bahan Penelitian</b> .....	13
3.1.1 <i>Alat</i> .....	13
3.1.2 <i>Bahan</i> .....	13
<b>3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian</b> .....	14
<b>3.4 Prosedur Penelitian</b> .....	16

3.4.1. Rancangan Optimasi Formula .....	16
3.4.2. Preparasi <i>Microspheres</i> Asetosal.....	17
3.4.3. Penetapan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	18
3.4.4. Penentuan Formula Optimum.....	20
3.4.5. Karakterisasi Formula Optimum .....	20
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 Hasil Pembuatan <i>Microspheres</i> Asetosal.....</b>	<b>22</b>
<b>4.2 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i> .....</b>	<b>23</b>
4.2.1 Pembuatan Kurva Baku Asetosal .....	23
4.2.2 Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	25
<b>4.3 Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....</b>	<b>28</b>
<b>4.4 Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Daerah Optimum .....</b>	<b>30</b>
<b>4.5 Karakterisasi <i>Microspheres</i> Asetosal .....</b>	<b>38</b>
4.5.1 Analisis FTIR .....	38
4.5.2 Penetapan <i>Drug Loading</i> .....	42
4.5.3 Penetapan <i>Yield</i> .....	43
<b>BAB 5. PENUTUP .....</b>	<b>44</b>
<b>5.1 Kesimpulan .....</b>	<b>44</b>
<b>5.2 Saran .....</b>	<b>44</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>45</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>50</b>



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3. 1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua <i>level</i> .....	16
Tabel 3. 2 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial .....	16
Tabel 3. 3 Formula <i>microspheres</i> asetosal.....	17
Tabel 3. 4 Preparasi <i>microspheres</i> asetosal.....	18
Tabel 4. 1 Hasil pengujian <i>entrapment efficiency</i> .....	26
Tabel 4. 2 Hasil penentuan ukuran partikel <i>microspheres</i> asetosal .....	29
Tabel 4. 3 Nilai efek faktor kecepatan dan lama pengadukan serta interaksi .....	30
Tabel 4. 4 Solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial .....	38
Tabel 4. 5 Gugus fungsi dan bilangan gelombang asetosal murni dan kompleks asetosal-etil selulosa hasil penelitian.....	41
Tabel 4. 6 Nilai <i>drug loading</i> formula optimum.....	42
Tabel 4. 7 Nilai <i>yield</i> formula optimum.....	43

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Penampakan <i>Microspheres</i> (Srivastava et al., 2005) .....	5
Gambar 2. 2 Struktur Kimia Asetosal (2-(acetyloxy)benzionate).....	10
Gambar 2. 3 Struktur Etil Selulosa .....	11
Gambar 3. 1 Tahap Pembuatan <i>Microspheres</i> Asetosal.....	15
Gambar 4. 1 Hasil pembuatan empat formula <i>microspheres</i> asetosal.....	23
Gambar 4. 2 Spektra panjang gelombang asetosal.....	24
Gambar 4. 3 Kurva baku asetosal .....	25
Gambar 4. 4 Kurva rata-rata hasil penentuan <i>entrapment efficiency</i> .....	27
Gambar 4. 5 Hasil SEM dari empat formula <i>microspheres</i> asetosal .....	28
Gambar 4. 6 <i>Contour plot</i> 2D untuk respon <i>entrapment efficiency</i> .....	34
Gambar 4. 7 <i>Contour plot</i> 3D untuk respon <i>entrapment efficiency</i> .....	34
Gambar 4. 8 <i>Contour plot</i> 2D untuk respon ukuran partikel .....	35
Gambar 4. 9 <i>Contour plot</i> 3D untuk respon ukuran partikel .....	35
Gambar 4. 10 <i>Overlay plot</i> .....	37
Gambar 4. 11 Spektra FTIR asetosal murni.....	39
Gambar 4. 12 Spektra FTIR etil selulosa .....	39
Gambar 4. 13 Spektra FTIR <i>microspheres</i> asetosal - etil selulosa .....	40



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Asetosal.....	50
Lampiran 2 Kurva Baku Asetosal dalam Dapar Fosfat 6,8.....	55
Lampiran 3 Hasil Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	56
Lampiran 4 Contoh Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i> .....	57
Lampiran 5 Hasil Pengukuran Ukuran <i>Microspheres</i> Menggunakan (SEM).....	58
Lampiran 6 Hasil Analisis Desain Faktorial .....	60
Lampiran 7 Hasil Karakterisasi Formula Optimum <i>Microspheres</i> Asetosal .....	67
Lampiran 8 Dokumentasi Penelitian.....	68

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Asetosal merupakan salah satu golongan obat AINS (Anti Inflamasi Non-Steroid) yang memiliki khasiat analgesik (peredam nyeri), antipiretik (penurun panas), anti inflamasi (anti radang), dan antiplatelet. Waktu paruh plasma asetosal yaitu selama 15 menit karena obat ini cepat terhidrolisis menjadi asam salisilat. Asetosal memiliki bioavailabilitas oral yang baik, yaitu 80%. Bioavailabilitas obat ini dipengaruhi bentuk sediaan, waktu pengosongan lambung, pH lambung, dan ukuran partikel (Rahmania, 2011). Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2013), asetosal memiliki kelarutan yaitu sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol, larut dalam kloroform dan dalam eter. Asetosal sangat iritatif tetapi merupakan analgetik yang efektif, dengan durasi kerja sekitar 4 jam. Namun banyak pasien yang tidak dapat mentoleransi efek sampingnya seperti mual, muntah dan nyeri epigastrium. Timbulnya efek tersebut terjadi karena asetosal dapat mengiritasi lambung.

Sistem penghantaran obat yang ideal telah banyak dikembangkan salah satunya yaitu sistem penghantaran obat yang terkontrol atau “*controlled released system*” (Kumar, *et al.*, 2012). Rute pemberian merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi sistem penghantaran obat. Pada rute pemberian secara per oral maka sistem penghantarannya dipengaruhi oleh kondisi *gastrointestinal*. Obat yang diberikan secara per oral akan disimpan lebih lama dalam *gastrointestinal* dan melepaskan obat secara perlahan. Sistem penghantaran suatu obat di dalam tubuh juga dipengaruhi oleh bentuk sediaan. Bentuk sediaan *multiple unit* seperti *microspheres* merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi pelepasan obat terkontrol pada *gastrointestinal*. Sediaan dengan sistem *multiple unit* dapat digunakan untuk menghindari pengosongan lambung.

*Microspheres* dapat didefinisikan sebagai suatu padatan yang berbentuk *spheris* dengan rentang ukuran 1-1.000  $\mu\text{m}$  (Arul *et al.*, 2003). *Microspheres* merupakan salah satu sistem penghantaran obat multipartikulat dan dibuat untuk sistem penghantaran terkontrol, meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas serta dapat menghantarkan obat pada target yang spesifik (Patel *et al.*, 2012). Salah satu keuntungan sediaan dalam bentuk *microspheres* yaitu dapat mengurangi intensitas efek samping obat (Sahoo *et al.*, 2015). Pada penelitian ini dibuat formulasi sediaan *microspheres* asetosal yang diharapkan akan mengurangi efek samping dari asetosal.

Preparasi *microspheres* dapat dilakukan menggunakan beberapa teknik di antaranya adalah *solvent evaporation*, *phase-separation* dan *spray drying* (Patel *et al.*, 2013). Berdasarkan beberapa teknik preparasi tersebut, teknik *solvent evaporation* (penguapan pelarut) merupakan teknik yang sering digunakan untuk pembuatan *microspheres*. Preparasi *microspheres* pada penelitian ini menggunakan teknik *emulsification solvent evaporation*. Teknik *emulsification solvent evaporation* telah banyak digunakan dalam pembuatan *microspheres* untuk sistem penghantaran obat terkontrol. Kelebihan dari teknik ini diantaranya karena kemudahan dalam proses pembuatan dan tidak menurunkan efektivitas bahan aktif (Garud dan Garud, 2012). Teknik *emulsification solvent evaporation* adalah teknik yang mudah karena alat-alat yang dibutuhkan sederhana dan ekonomis. *Microspheres* yang dihasilkan dari teknik ini akan terdegradasi dan bahan aktif di dalamnya dapat dilepaskan secara lambat dengan profil pelepasan yang spesifik (Li *et al.*, 2008). Teknik ini umumnya digunakan untuk polimer yang non *biodegradable* seperti etil selulosa.

*Microspheres* terdiri dari polimer yang akan menjerap molekul obat. Etil selulosa dapat digunakan sebagai salah satu polimer untuk preparasi *microspheres*. Etil selulosa merupakan polimer *biocompatible*, tidak beracun, dan banyak digunakan dalam formulasi produk farmasi. Selain itu, etil selulosa adalah polimer yang digunakan sebagai bahan penyalut, pengikat, pembentuk lapisan film, dan bahan pembentuk matriks yang mempunyai sifat tidak larut dalam air (Gusmayandi, 2013). Etil selulosa adalah polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam banyak pelarut

organik (Rowe, 2006). Etil selulosa adalah polimer *non-biodegradable*, *biocompatible*, polimer alam yang tidak beracun dan sering digunakan dalam formulasi oral dan topikal (Patel *et al.*, 2012). Menurut Garud (2012), etil selulosa merupakan polimer yang dapat digunakan untuk sediaan *microspheres* karena memiliki pelepasan obat yang stabil dan ukuran partikel yang kecil.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Patel *et al.*, (2012), preparasi *microspheres* asetosal dengan polimer etil selulosa menggunakan teknik *emulsification solvent evaporation* menunjukkan hasil keseragaman ukuran dan bentuk yang *spheris*. Parameter seperti kecepatan pengadukan dan lama pengadukan berpengaruh signifikan terhadap *entrapment efficiency*, ukuran *microspheres*, dan kapasitas *loading* obat.

Berdasarkan penelitian tersebut, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi kecepatan pengadukan dan lama pengadukan untuk memperoleh formula yang optimum.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh kecepatan pengadukan, lama pengadukan, dan interaksinya terhadap *entrapment efficiency microspheres* asetosal?
2. Bagaimana pengaruh kecepatan pengadukan, lama pengadukan, dan interaksinya terhadap ukuran partikel *microspheres* asetosal?
3. Berapa kecepatan dan lama pengadukan yang menghasilkan *microspheres* asetosal dengan *entrapment efficiency* dan ukuran partikel yang optimum?
4. Bagaimana karakteristik (*entrapment efficiency*, FTIR, *drug loading*, dan *yield*) formula optimum *microspheres* asetosal yang dihasilkan?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh kecepatan pengadukan, lama pengadukan, dan interaksinya terhadap *entrapment efficiency microspheres* asetosal.
2. Mengetahui pengaruh kecepatan pengadukan, lama pengadukan, dan interaksinya terhadap ukuran partikel *microspheres* asetosal.
3. Mengetahui kecepatan dan lama pengadukan yang menghasilkan *microspheres* asetosal dengan *entrapment efficiency* dan ukuran partikel yang optimum.
4. Mengetahui karakteristik (*entrapment efficiency*, FTIR, *drug loading*, dan *yield*) formula optimum *microspheres* asetosal yang dihasilkan.

### 1.4 Manfaat Penelitian

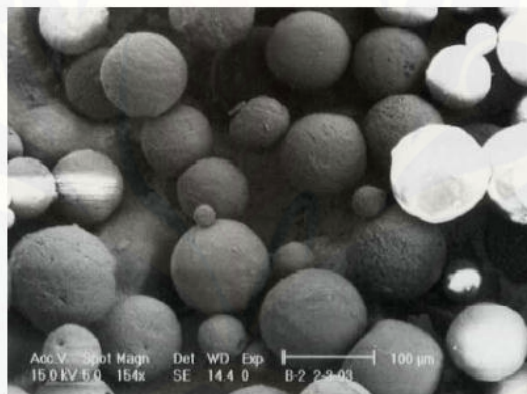
Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat membantu memberikan informasi untuk pengembangan formulasi *microspheres* sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.



## BAB2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Microspheres*

*Microspheres* adalah salah satu sistem penghantaran obat multipartikulat yang dipreparasi untuk mendapatkan penghantaran obat yang terkontrol, untuk meningkatkan bioavailabilitas atau stabilitas dan menargetkan obat ke tempat yang spesifik. *Microspheres* dapat didefinisikan sebagai padatan, *spheris* yang memiliki ukuran mulai dari 1-1.000 $\mu\text{m}$ , mengandung obat terdispersi baik dalam bentuk larutan atau bentuk mikrokristalin (Patel *et al.*, 2012). Bentuk dari sediaan *microspheres* dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Penampakan *Microspheres* (Srivastava *et al.*, 2005)

#### 2.1.1 Manfaat *Microspheres*

Mikropartikel dari segi farmasetik dan biomedik memiliki kelebihan antara lain: (a) mengurangi ukuran partikel untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut, (b) menghasilkan produk lepas lambat dan lepas terkendali, (c) menghasilkan obat dengan pelepasan tertarget, (d) memperbaiki laju alir serbuk, (e) melindungi

senyawa toksik (f) melindungi obat terhadap pengaruh lingkungan (Cahyaningrum, 2014 ; Dubey *et al.*, 2009 ; Park *et al.*, 2002).

### 2.1.2 Preparasi *Microspheres*

Pemilihan teknik preparasi yang akan digunakan dalam pembuatan *microspheres* bergantung pada sifat polimer dan bahan aktif yang digunakan serta tujuan dari preparasi *microspheres*. Beberapa teknik yang dapat digunakan dalam pembuatan *microspheres*, diantaranya *solvent evaporation*, *phase-separation* dan *spray drying* (Patel *et al.*, 2013). Teknik yang paling banyak digunakan untuk preparasi *microspheres* adalah teknik *emulsification solvent evaporation* (penguapan pelarut). Beberapa variabel yang dapat mempengaruhi karakteristik *microspheres* yang dihasilkan diantaranya kelarutan dan morfologi zat aktif, tipe pelarut yang digunakan, suhu, komposisi dan viskositas polimer (Muhaimin, 2013).

Tahap awal teknik ini yaitu membuat emulsi dengan menambahkan fase terdispersi (obat, polimer, dan bahan pendispersi) ke dalam pelarut organik. Dilakukan proses menghilangkan pelarut yang digunakan pada fase terdispersi dari *droplet* yang terbentuk dalam emulsi (Patel *et al.*, 2013). Teknik ini dapat menghasilkan peningkatan efisiensi enkapsulasi obat, tergantung dari sifat hidrofilik atau hidrofobik. Keefektivan teknik ini dipengaruhi oleh keberhasilan zat aktif terjerap dalam partikel (Muhaimin, 2013). Proses tersebut sering berhasil pada obat yang tidak larut atau memiliki kelarutan yang buruk di dalam air (Bodmeier dan McGinity, 1987).

### 2.1.3 *Emulsification-Solvent Evaporation*

Metode penguapan pelarut telah banyak digunakan untuk membuat *microspheres* yang mengandung berbagai obat. Beberapa variabel yang dapat



mempengaruhi sifat *microspheres*, telah diidentifikasi termasuk kelarutan obat, morfologi, jenis pelarut, laju difusi, suhu, komposisi polimer dan viskositas. Ada beberapa metode yang berbeda untuk membuat *microspheres* dengan metode penguapan pelarut. Pilihan metode yang akan menghasilkan enkapsulasi obat yang efisien bergantung pada hidrofilisitas atau hidrofobisitas obat (Muhaimin, 2013).

Teknik emulsifikasi penguapan pelarut pada prinsipnya adalah melarutkan polimer di dalam pelarut yang mudah menguap, kemudian obat didispersikan atau dilarutkan dalam larutan polimer. Larutan polimer yang mengandung obat diemulsikan di dalam fase pendispersi, dan biarkan pelarut menguap kemudian mikropartikel dikumpulkan dengan proses pencucian, penyaringan, dan pengeringan (Benita, 2006).

Tahapan dari teknik ini yaitu (1) pelarutan obat hidrofobik dalam pelarut organik yang mudah menguap; (2) emulsifikasi fase organik ini, disebut fase terdispersi, dalam fase minyak yang disebut fase kontinyu; (3) ekstraksi pelarut dari fase terdispersi dengan fase kontinyu, disertai penguapan pelarut akan mengubah tetesan fase terdispersi menjadi partikel padat; dan (4) pencucian dan pengeringan *microspheres* untuk menghilangkan pelarut residu (Muhaimin, 2013).

Larutan obat, pelarut, dan polimer diemulsi dengan pengadukan dan kondisi suhu yang tepat untuk menghasilkan emulsi yang baik. Emulsi dibuat dengan menggunakan pengaduk berbentuk baling-baling atau bilah magnet untuk mencampur kedua fase. Surfaktan digunakan untuk menstabilkan tetesan fase terdispersi yang terbentuk selama pembentukan emulsi. Setelah emulsi terbentuk, akan terjadi pelepasan pelarut dengan proses penguapan untuk memadatkan tetesan polimer (Muhaimin, 2013).

#### 2.1.4 Karakteristik

##### a. *Entrapment Efficiency*

*Entrapment Efficiency* merupakan jumlah jerapan *microspheres* terhadap bahan obat. Dihitung dari perbandingan konsentrasi obat hasil analisis dengan konsentrasi obat secara teoritis (Hemlata *et al.*, 2012). Analisis kandungan obat dalam *microspheres* dilakukan dengan spektrofotometri (Garud dan Garud, 2012). Perhitungan *entrapment efficiency* dilakukan menggunakan persamaan (1).

##### b. Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

*Fourier Transform Infrared* (FTIR) adalah metode spektroskopi *Infrared* (IR) yang digunakan untuk mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa tetapi tidak dapat mengetahui unsur-unsur penyusunnya (Kencana, 2009).

Pada spektroskopi IR, radiasi IR dilewatkan pada sampel. Sebagian dari radiasi IR diserap oleh sampel dan sebagian lainnya diteruskan. Apabila frekuensi dari suatu vibrasi sama dengan frekuensi adisi IR yang langsung menuju molekul, kemudian molekul akan menyerap radiasi tersebut sehingga akan muncul spektrum yang menggambarkan absorpsi dan transmisi membentuk sidik jari molekular (Kencana, 2009).

##### c. *Drug Loading*

*Drug Loading* merupakan karakterisasi *microspheres* yang menggambarkan seberapa efisien formula yang digunakan. *Drug loading* dapat dihitung dengan membandingkan bobot obat yang terjerap dalam *microspheres* dengan bobot *microspheres* keseluruhan setelah proses pengeringan (Garud dan Garud, 2012). Perhitungan *drug loading* dilakukan menggunakan persamaan (2).

d. Yield

*Yield* dihitung untuk mengetahui metode yang dapat memberikan efisiensi paling baik dalam menghasilkan *microspheres*, sehingga membantu dalam pemilihan metode yang sesuai untuk produksi *microspheres* yang lebih optimal. Persentasi *yield* dihitung dengan membandingkan jumlah *microspheres* yang diperoleh dalam sekali produksi, dengan total bahan meliputi semua eksipien yang digunakan dalam pembuatan *microspheres* (Sappidi *et al.*, 2014). Perhitungan *yield* dapat dilakukan menggunakan persamaan (3).

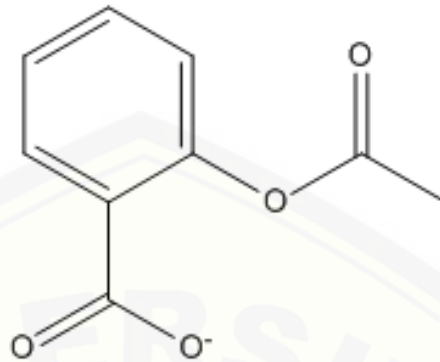
e. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

*Scanning Electron Microscope* (SEM) merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk memvisualisasikan mikropartikel menggunakan sinar terfokus dan elektron energi tinggi. Karakteristik yang dapat diamati dengan SEM berupa 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).

## 2.2 Asetosal

Obat AINS (Anti Inflamasi Non-Steroid) merupakan obat yang memiliki aktivitas penghambat radang dengan mekanisme kerja menghambat biosintesis prostaglandin melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase. Salah satu contoh golongan obat tersebut adalah asetosal (Katzung, 2011).

Asam asetil salisilat yang lebih dikenal sebagai asetosal atau aspirin merupakan salah satu senyawa yang secara luas digunakan. Asetosal digunakan sebagai obat analgetik, antipiretik, dan antiinflamasi (Wilmana, 1995). Struktur kimia asetosal dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2. 2 Struktur Kimia Asetosal (*2-(acetyloxy)benzoate*)

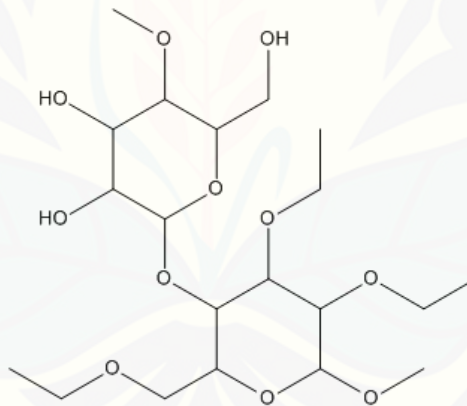
Asetosal merupakan salah satu golongan obat AINS yang memiliki khasiat analgesik (peredam nyeri), antipiretik (penurun panas), dan anti inflamasi (anti radang). Asetosal juga memiliki efek antikoagulan yang sering digunakan untuk penanganan atau profilaksis penyakit seperti penyakit arteri koroner. Selain memiliki banyak aktivitas terapeutik, asetosal mempunyai beberapa efek samping, yang paling umum adalah kecenderungan mengakibatkan gangguan pada saluran cerna dimulai dari dispepsia ringan dan nyeri ulu hati sampai ulkus lambung dan duodenum. Efek samping ini dapat timbul pada minggu-minggu pertama pemberian asetosal dengan dosis 4-5 gram sehari (Brunton *et al.*, 2006).

Asetosal bersifat asam sehingga dapat diabsorpsi di dalam lambung. Asetosal diserap dalam bentuk utuh, dihidrolisis menjadi asam salisilat terutama dalam hati (Tjay, 2007).

Menurut Farmakope Indonesia edisi V, asetosal memiliki kelarutan yaitu sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol, larut dalam kloroform dan dalam eter. Stabilitas asetosal terjadi pada (suhu 25°) dalam suasana pH 2,5 atau pH 7,0 (Connors *et al.*, 1966).

### 2.3 Etil Selulosa

Etil selulosa adalah polimer alami *non-biodegradable*, *biocompatible*, tidak beracun dan digunakan secara luas untuk formulasi sediaan oral dan topikal (Patel *et al.*, 2012). Matrik etil selulosa adalah matrik yang tidak larut didalam air (hidrofob) dan memberi rintangan untuk penetrasi cairan ke dalam matrik, juga difusi obat akan menjadi lambat. Selain sebagai matrik, etil selulosa juga dapat berfungsi sebagai pengikat, sehingga dapat menghasilkan tablet keras dengan kerapuhan yang rendah, biasanya juga menunjukkan pelepasan obat yang kecil (Rowe *et al.*, 2009). Etil selulosa merupakan polimer yang tidak larut dalam air yang secara luas telah digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan *sustained released* dari obat yang larut dalam air. Struktur etil selulosa dapat dilihat pada gambar 2.3.



Gambar 2. 3 Struktur Etil Selulosa

### 2.4 Desain Faktorial

Desain faktorial adalah suatu desain yang digunakan untuk menentukan secara simultan suatu efek dari beberapa faktor dan interaksinya. Terdapat beberapa istilah dalam desain faktorial seperti faktor, *level*, efek dan interaksi. Faktor merupakan



variabel yang berpengaruh pada efek, dan ditentukan sesuai dengan percobaan yang dilakukan. Faktor dapat dikategorikan faktor kualitatif dan kuantitatif. Secara kuantitatif dijelaskan berdasarkan tingkatan angka seperti tingkatan konsentrasi, kondisi dan sebagainya. *Level* merupakan tingkatan dari faktor, pada penelitian dengan desain faktorial dengan dua faktor terdapat dua *level*, yakni *level* tinggi dan *level* rendah. Efek adalah perubahan respon yang disebabkan berbagai tingkatan yang berbeda pada faktor. “Efek utama” merupakan efek yang paling berpengaruh diantara rerata efek dari semua faktor. Interaksi adalah hubungan antar faktor yang berpengaruh pada respon yang dihasilkan (Bolton dan Bon, 2004). Persamaan umum desain faktorial 2 faktor dapat dilihat pada persamaan (4).

### BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

#### 3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi : (1) Rancangan formula dengan kecepatan dan lama pengadukan sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial, (2) Preparasi *microspheres* asetosal sesuai dengan rancangan formula, (3) Penetapan % *entrapment efficiency* dan ukuran partikel, (4) Penentuan formula optimum dengan *Design Expert*, dan (5) Karakterisasi formula optimum.

#### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

##### 3.1.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah : spektrofotometer FTIR Alpha Bruker (Germany), mikroskop SEM (*HITACHI TM3000*), spektrofotometer UV-VIS (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), *four blades propeller* (*IKA Labortechnik, Germany*), *Oven* (*Memmert, Germany*), neraca analitik (*Edventurer TM Ohaus, USA*), alat-alat gelas, *stopwatch*, dan program perangkat lunak (*software Design Expert*).

##### 3.1.2 Bahan

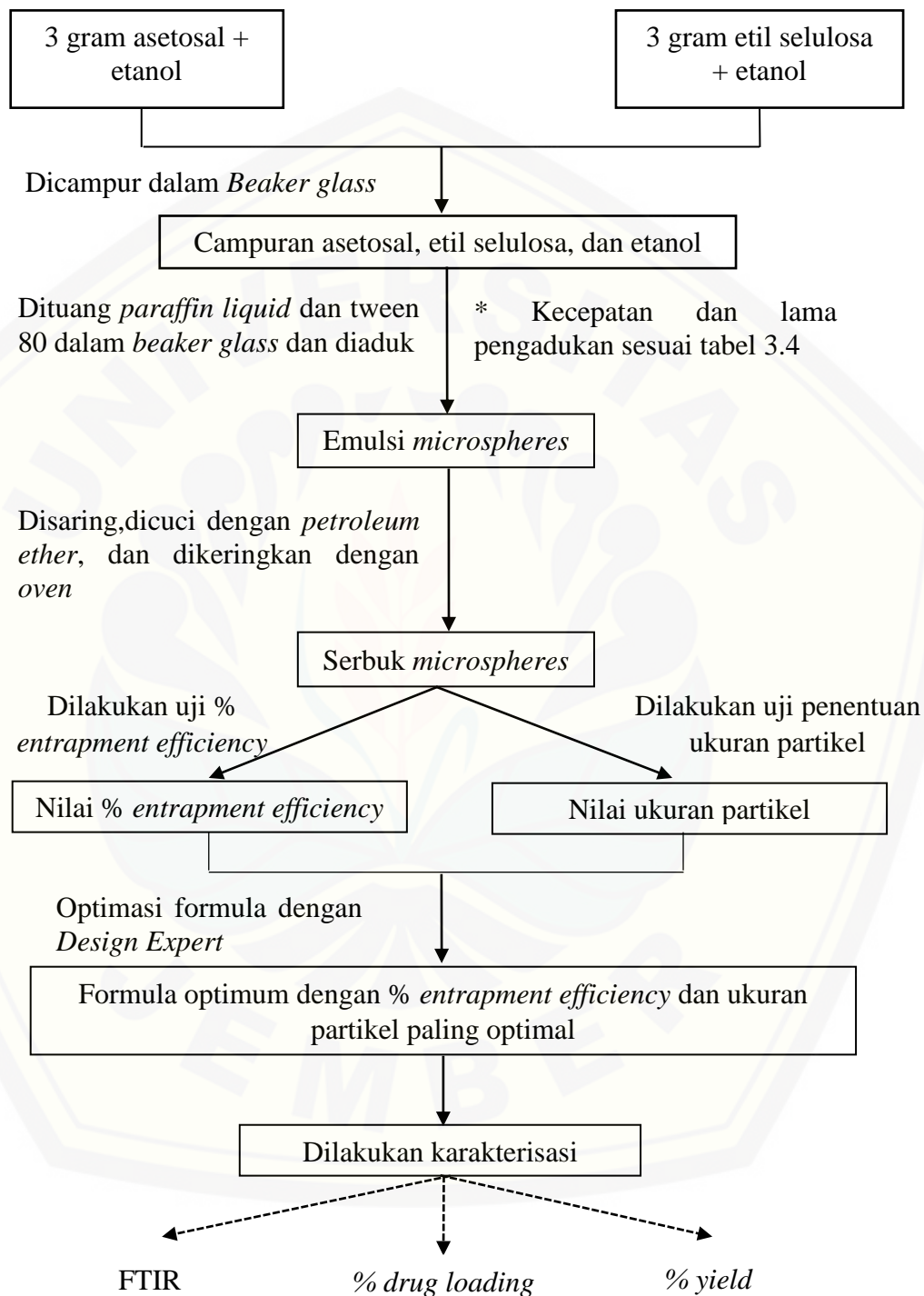
Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah : Asetosal (*PT. Bratachem, Indonesia*), *ethyl cellulose* (*PT. Lawsin Zecha, Indonesia*), tween 80 (*PT. Bratachem, Indonesia*), etanol (*PT. Bratachem, Indonesia*), *paraffin liquid* (*PT. Bratachem, Indonesia*), *petroleum ether* (*PT. Bratachem, Indonesia*).



### **3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian**

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



Gambar 3. 1 Tahap Pembuatan *Microspheres* Asetosal

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1. Rancangan Optimasi Formula

Penelitian ini dibuat empat formula *microspheres* asetosal dengan tahap pembuatan pada gambar 3.1. Perbedaan dari masing-masing formula adalah perlakuan kecepatan pengadukan dan lama pengadukan menggunakan *four blades propeller* dalam pembentukan *microspheres* asetosal. Optimasi dalam penelitian ini menggunakan desain faktorial dengan dua *level* sehingga dibutuhkan empat formula untuk percobaan seperti pada tabel 3.1 berikut ini:

Tabel 3. 1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua *level*

Formula	Faktor A (Kecepatan pengadukan)	Faktor B (Lama pengadukan)	Interaksi A dan B
(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	Level rendah (-1)	Level tinggi (+1)
Kecepatan pengadukan	600 rpm	1.000 rpm
Lama pengadukan	2 jam	4 jam

Adapun rancangan formula *microspheres* asetosal seperti pada tabel 3.3 sebagai berikut :

Tabel 3. 3 Formula *microspheres* asetosal

Bahan	Jumlah yang digunakan	Fungsi
Asetosal	3 gram	Bahan aktif
Etil selulosa	3 gram	Polimer
Tween 80	0,4 gram	Surfaktan
Etanol	40 mL	Pelarut
<i>Paraffin liquid</i>	300 mL	Fase minyak
<i>Petroleum ether</i>	30 mL	Pencuci

Berikut adalah variabel-variabel yang ada dalam penelitian ini :

- Variabel bebas : Kecepatan dan lama pengadukan *four blades propeller*
- Variabel terkontrol : Jumlah asetosal, jumlah etil selulosa, tween 80, etanol, *paraffin liquid*, bentuk pengaduk
- Variabel terikat : *entrapment efficiency* dan ukuran partikel

#### 3.4.2. Preparasi *Microspheres* Asetosal

Sebanyak 3 gram asetosal dan 3 gram etil selulosa masing-masing dilarutkan dengan etanol dalam *beaker glass*. Dituangkan *paraffin liquid* sebanyak 300 mL dan tween 80 sebanyak 0,4 gram kedalam *beaker glass* 1.000 mL dan diaduk dengan *four blades propeller*. Campuran asetosal, etil selulosa, dan etanol dimasukkan kedalam *beaker glass* yang berisi *paraffin liquid* dan tween 80 tersebut. Tahap pengadukan dilakukan dengan *four blades propeller* menggunakan kecepatan dan lama pengadukan yang berbeda. Formula (1) diaduk dengan kecepatan 600 rpm selama 2 jam, formula A diaduk dengan kecepatan 1.000 rpm selama 2 jam, formula

B diaduk dengan kecepatan 600 rpm selama 4 jam, dan formula AB diaduk dengan kecepatan 1.000 rpm selama 4 jam. Penjabaran lebih jelas dapat dilihat pada tabel 3.4.

Tabel 3. 4 Preparasi *microspheres* asetosal

Formula	Asetosal (gram)	Etil selulosa (gram)	Tween 80 (gram)	Etanol (mL)	Paraffin <i>liquid</i> (mL)	Pengadukan	
						Kecepatan (rpm)	Lama (jam)
(1)	3	3	0,4	40	300	600	2
A	3	3	0,4	40	300	1.000	2
B	3	3	0,4	40	300	600	4
AB	3	3	0,4	40	300	1.000	4

Jika proses pengadukan telah selesai, maka *droplet microspheres* yang terbentuk disaring menggunakan *vacuum filtration* yang dilengkapi kertas saring Whatman no.41. Selanjutnya *microspheres* yang ada dicuci dengan 30 mL *petroleum ether* dan dikeringkan dalam *oven* pada suhu 50<sup>0</sup>C. Setelah kering, *microspheres* tersebut ditimbang untuk mengetahui bobot yang didapatkan.

### 3.4.3. Penetapan *Entrapment Efficiency*

#### a. Pembuatan Kurva Baku

##### 1) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan membuat larutan yang memiliki konsentrasi tertentu sebagai larutan baku induk. Kemudian larutan baku induk tersebut di *scanning* pada panjang gelombang 200-400 nm. Lalu ditentukan panjang gelombang maksimum dengan melihat nilai absorbansi paling tinggi.

## 2) Preparasi Kurva Baku

Larutan baku induk dibuat dengan cara menimbang 30,1 mg asetosal dan dilarutkan dalam 100 mL larutan dapar fosfat (301 ppm), dikocok hingga larut. Larutan baku induk dipipet dan dibuat menjadi beberapa seri larutan dengan konsentrasi 6,02; 12,04; 18,06; 24,08; 36,12 ppm untuk larutan standar. Masing-masing konsentrasi tersebut diukur pada panjang gelombang 296 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Lalu dibuat persamaan kurva baku hasil pengukuran tersebut.

### b. Pengukuran *Entrapment Efficiency*

*Microspheres* ditimbang sejumlah formula (1) 8,1 gram, formula A 8,9 gram, formula B 8,1 gram dan formula AB 8,2 gram kemudian dibilas dengan menggunakan larutan dapar fosfat pH 6,8. *Microspheres* disuspensikan dalam 25 mL dapar fosfat pH 6,8. Larutan tersebut kemudian disaring. Hasilnya dipipet 1 mL dan diencerkan dalam 10 mL larutan dapar fosfat. Dilakukan pengukuran menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 296 nm.

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

### c. Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

*Scanning electron microscopy* (SEM) digunakan untuk menganalisis ukuran, bentuk dan morfologi permukaan *microspheres*. Sejumlah *microspheres* disebarkan pada bagian *glass stub* dan ditempatkan di *scanning electron microscopy chamber*. Cara perhitungan ukuran *microspheres* hasil SEM dengan mengukur diameter setiap *microspheres* yang didapatkan menggunakan skala yang ada pada gambar hasil SEM. Skala pada gambar menunjukkan 1.000  $\mu\text{m}$  dengan 10 garis yang



berarti setiap 1 garis pada skala memiliki nilai 100  $\mu\text{m}$ . Setelah didapatkan berbagai ukuran *microspheres* selanjutnya dihitung nilai rata-rata *microspheres*.

#### 3.4.4. Penentuan Formula Optimum

Pada penentuan formula optimum dilakukan dengan cara menganalisis data yang didapatkan dari analisis desain faktorial dengan respon % *entrapment efficiency* dan ukuran partikel. Setelah dianalisis akan didapatkan persamaan hubungan antara faktor (kecepatan dan lama pengadukan) terhadap respon % *entrapment efficiency* dan ukuran partikel.

Berdasarkan persamaan dari data tersebut dapat ditentukan nilai koefisien  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ , dan  $b_{12}$ . Hasil dari perhitungan persamaan tersebut akan dibuat dalam bentuk *counter plot* dengan menggunakan *software Design Expert* sehingga dapat diketahui pengaruh dari kedua faktor serta interaksinya terhadap respon yang dihasilkan.

Persamaan umum desain faktorial dengan dua faktor adalah sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_1XA + b_2XB + b_{12}XAXB \dots\dots\dots(4)$$

Y = respon ruang diamati

Xa = level A

Xb = level B

$b_0, b_1, b_2, b_{12}$  = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

#### 3.4.5. Karakterisasi Formula Optimum

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

Metode spektrofotometri FTIR 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.

b) Penetapan *Drug Loading* (Garud dan Garud, 2012)

*Drug loading* dapat dihitung dengan membandingkan bobot obat yang terjerap dalam *microspheres* dengan bobot *microspheres* keseluruhan setelah proses pengeringan. Sebelum menentukan penetapan *drug loading*, dilakukan penetapan bobot bahan aktif yang sebenarnya melalui perkalian % *entrapment efficiency* dengan bobot bahan aktif teoritis. Kemudian bobot bahan aktif yang sebenarnya dibandingkan dengan bobot *microspheres* setelah pengeringan (bobot *microspheres* sebenarnya).

$$\text{drug loading \%} = \frac{\text{bobot obat terjerap dalam } \textit{microspheres}}{\text{bobot } \textit{microspheres} \text{ yang didapat}} \times 100\% \quad (2)$$

c) Penetapan *Yield* (Garud dan Garud, 2012)

Presentase *yield* digunakan untuk mengetahui seberapa efisien metode yang digunakan sehingga akan menghasilkan *microspheres* yang baik. Presentase *yield* dihitung dari rasio jumlah *microspheres* yang dihasilkan dari preparasi dan jumlah total substansi obat dan polimer.

$$\text{yield \%} = \frac{\text{bobot } \textit{microspheres} \text{ yang dihasilkan}}{\text{total bobot obat dan polimer teoritis}} \times 100\% \quad (3)$$

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Peningkatan kecepatan pengadukan memiliki efek meningkatkan nilai persen *entrapment efficiency*, sedangkan peningkatan lama pengadukan memiliki efek menurunkan nilai *entrapment efficiency*. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki efek meningkatkan nilai persen *entrapment efficiency*.
2. Peningkatan kecepatan pengadukan memiliki efek menurunkan ukuran partikel, peningkatan lama pengadukan memiliki efek menurunkan ukuran partikel. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki efek meningkatkan ukuran partikel.
3. Kombinasi optimum antara kecepatan dan lama pengadukan untuk memperoleh *entrapment efficiency* dan ukuran partikel yang baik adalah 1.000 rpm selama 2 jam.
4. Karakteristik formula optimum *microspheres* asetosal yang terbentuk memiliki nilai *entrapment efficiency* sebesar  $81,614\% \pm 2,977$ , nilai *drug loading* sebesar  $45,582\% \pm 1,571$ , nilai *yield* sebesar  $89,521\% \pm 0,209$ , dan ukuran partikel sebesar  $726,667\ \mu\text{m}$  serta tidak menunjukkan adanya interaksi yang mengakibatkan perubahan gugus fungsi pada asetosal sebagai bahan aktif.

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan :

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

**DAFTAR PUSTAKA**

- Arul, B., R. Kothai, B. Sangameswaran, dan B. Jayakar. 2003. Formulation and evaluation of chitosan microspheres containing isoniazid. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*. 640-642.
- Benita, S. 2006. *Microencapsulation Methods and Industrial Application*. Second Edition. New York: CRC Press.
- Bodmeier, R., dan J. W. McGinity. 1987. The preparation and evaluation of drug containing poly(dl-lactide) microspheres formed by the solvent evaporation method. *Pharmaceutical Research*. 4 (6) : 465-471.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2004. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Application*. Fourth Edition. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Brunton, L. L., J. S. Lazo, dan K. L. Parker. 2006. *Goodman & Gillman's : The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eleventh Edition. New York: McGraw Hill.
- Cahyaningrum, L. P. 2014. Perbandingan Stabilitas Antioksidan Antara Ekstrak Etanol 50% Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*) dengan Bentuk Mikropartikelnya Menggunakan Metode DPPH. *Skripsi*. Jakarta : UIN Jakarta.
- Connors, K. A., G. L. Amidon, dan V. J. Stella. 1966 . *Chemical Stability of Pharmaceuticals : A Handbook for Pharmacist*. Second Edition. USA : Informa Healthcare Inc.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Farmakope Indonesia*. Edisi Kelima. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dubey, K., T. C. Shami, dan K. U. B. Rao. 2009. Microencapsulation technology and applications. *Defence Science Journal*. 59 (1) : 82-95.

- Garud, N. dan A. Garud. 2012. Preparation and in-vitro evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent evaporation technique. *Tropical Journal of Pharma. Research*. 11(4) : 577–583.
- Gusmayandi, I. 2013. Pengaruh perbandingan konsentrasi kombinasi etil selulosa dengan hidroksi propil selulosa sebagai matriks terhadap pelepasan teofilin. *Farmasains*. 2 (2) : 92-97.
- Hemlata, K., S. L. H. Kumar, dan A. Kaur. 2012. Mucoadhesive microspheres as carier in drug delivery system. *International Journal of Drug Developmement & Research*. 4(2) : 21-34.
- Hidayat, Taufik. 2011. Pengaruh Temperatur Annealing terhadap Struktur Mikro Film Tipis Nanopartikel Au dengan Metode Evaporasi. *Skripsi*. Bandung : Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Peengetahuan Alam Universitas Pendidikan Indonesia.
- Katzung, B. G. 2011. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 10. Jakarta : Buku Kedokteran EGC.
- Kencana, A. L. 2009. Perlakuan Sonikasi Terhadap Kitosan: Viskositas dan Bobot Molekul Kitosan. *Skripsi*. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor.
- Kumar K. P. S., D. Bhowmik, S. Srivastava, S. Paswan, dan A. S. Dutta. 2012. Sustained release drug delivery system potential. *The Pharma Journal*. 1(2) : 48-60.
- Li, M., O. Rouaud, dan D. Poncelet. 2008. Microencapsulation by solvent evaporation: state of the art for process engineering approaches. *International Journal of Pharmaceutics*. 363 : 26-39.



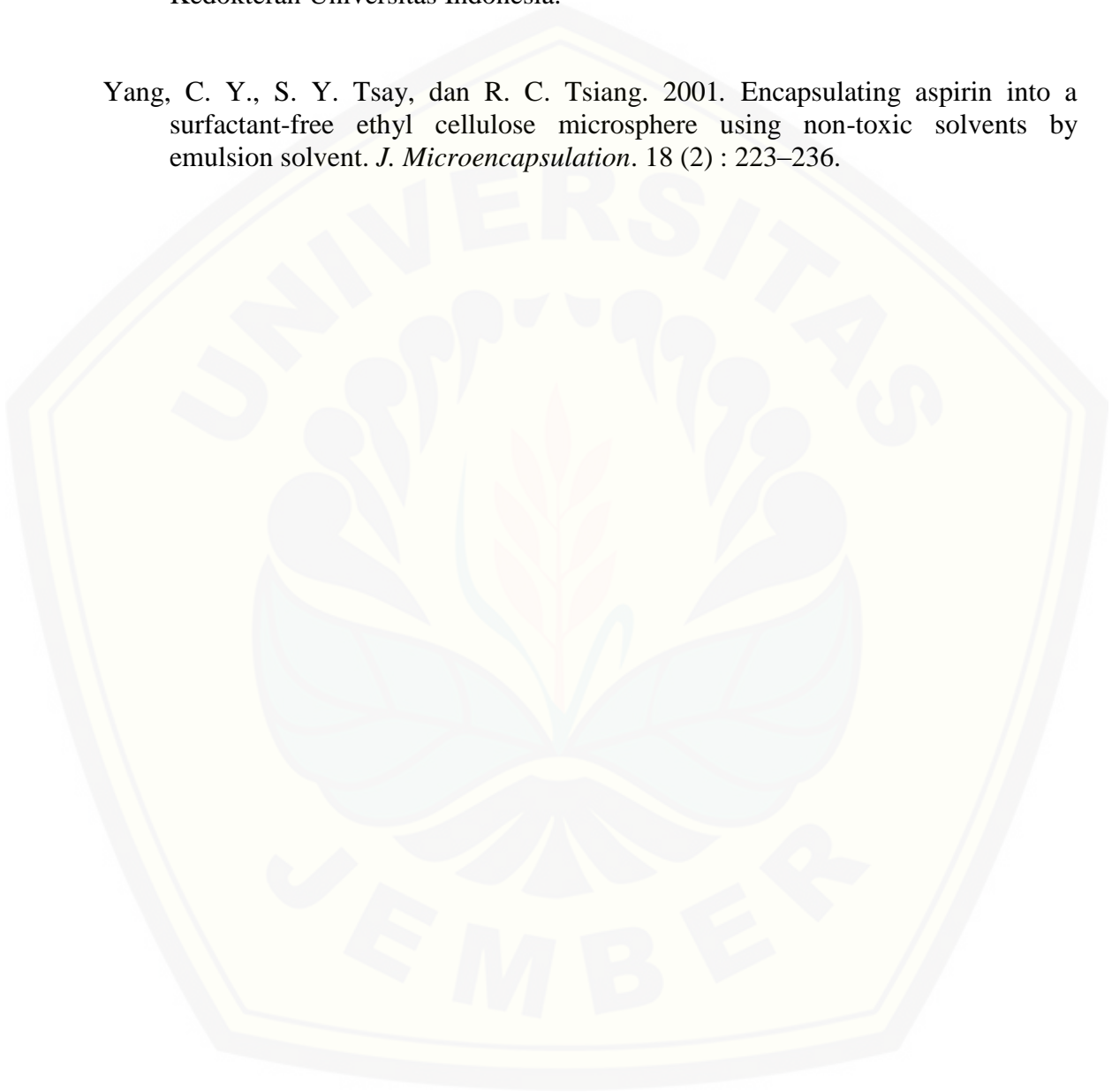
- Maji, R., S. Ray, B. Das, dan A. K. Nayak. 2012. Ethyl cellulose microparticles containing metformin HCl by emulsification-solvent evaporation technique: effect of formulation variables. *ISRN Polymer Science*. 1-7.
- Mao, S., C. Guo, Y. Shi, dan L. C. Li. 2012. Recent advances in polymeric microspheres for parenteral drug delivery-part 1. *Expert Opin, Drug Delivery*. 9 (9) : 1161-1176.
- Motan, G., dan A. Pui. 2014. Studies of different types of aspirin by spectrophotometric methods. *ACTA Chemica IASI*. 22 (2) : 155-164.
- Muhaimin. 2013. Study of Microparticle Preparation By The Solvent Evaporation Method Using Focused Beam Reflectance Measurement (FBRM). *Desertasi*. German : Universitas Berlin.
- Naik, J. B., A. B. Lokhande, S. Mishra, dan R. D. Kulkarni. 2012. Development of sustained release micro/nano particles using different solvent emulsification techniques : a review *.Int. J Pharma and Bioscience*. 3(4) : 573-590.
- Park, K., dan Y. Yeo. 2007. Microencapsulation technology. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. USA : Informa Healthcare Inc.
- Patel. B, V. Modi, K. Patel, dan M. Patel. 2012. Preparation and evaluation of ethyl cellulose microspheres prepared by emulsification - solvent evaporation method. *IJRMP*. 1 (1) : 82-91.
- Patel. K. S., M. B. Patel, A. A. Ajmera, P. B. Patel, dan K. B. Rathod. 2013. Formulation and evaluation of nicorandil microspheres. *Int J Pharm Pharm Sci*. 5 (2) : 593-597.
- Rahmania, H. 2011. Pengaruh pH Urin Terhadap Jumlah Kumulatif Asam Salisilat Yang Diekskresikan Melalui Saluran Kemih Pada Tikus Putih Jantan Yang Diberikan Asetosal Secara Oral. *Skripsi*. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.



- 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.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, S. C. Owen. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Fifth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Rowe, R., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Edition. London: Pharmacheutical Press.
- Sahoo, C. K., S. R. Rao, M. Sudhakar, T. K. Sahoo, dan P. K. Sahoo. 2015. Microspheres a novel Approach on drug delivery systems. *IJPDT*. 5 (1) : 7-14.
- Sappidi, S., K. Thadkala, J. Kota, dan J. Aukunuru. 2014. Preparation and characterization of ethyl cellulose microspheres encapsulating metformin hydrochloride and glipizide. *Der Pharmacia Lettre*. 6 (4) : 213–226.
- Songsurang, K., J. Pakdeebumrung, N. Praphairaksit, dan N. Muangsin. 2010. Sustained release of amoxicillin from ethyl cellulose-coated amoxicillin/chitosan–cyclodextrin-based tablets. *AAPS Pharm Sci Tech*. 12 (1) : 35-45.
- Srivastava, A. K., D. N. Ridhurkar, S. Wadhwa. 2005. Floating microspheres of cimetidine: formulation, characterization and *in vitro* evaluation. *Acta Pharm*. 55 : 277–285.
- Tjay, T. H., dan K. Rahardja. 2007. *Obat-Obat Penting : Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampinynya*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
- Vachon, M. G., dan J. G. Nairn. 1995. Physico-chemical evaluation of acetylsalicylic acid-Eudragit<sup>R</sup> RS100 microspheres prepared using a solvent-partition method. *J. Microencapsulation*. 12 (3) : 287-305.

Wilmana, P. F. 1995. *Analgesik-antipiretik analgesik anti-inflamasi non steroid dan obat pirai*. Dalam Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Editor Ganiswara SG, R. Setiabudi, F. D. Suyatna, Purwastyastuti, dan Nafrialdi. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Yang, C. Y., S. Y. Tsay, dan R. C. Tsiang. 2001. Encapsulating aspirin into a surfactant-free ethyl cellulose microsphere using non-toxic solvents by emulsion solvent. *J. Microencapsulation*. 18 (2) : 223–236.



**LAMPIRAN**

Lampiran 1 *Scanning* Panjang Gelombang Asetosal

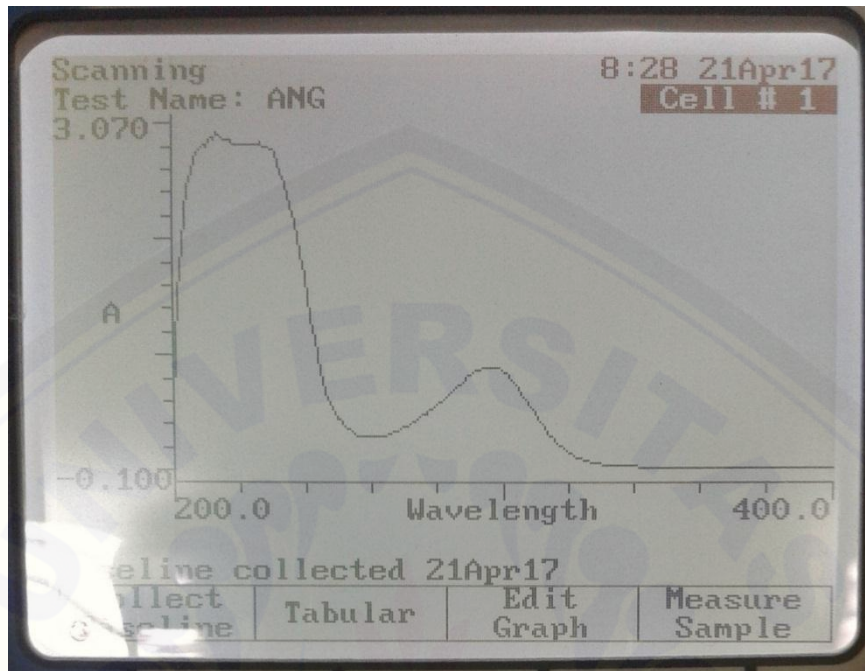
Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
200	0,573	223	2,808
201	1,026	224	2,815
202	1,538	225	2,807
203	1,935	226	2,81
204	2,215	227	2,829
205	2,453	228	2,799
206	2,576	229	2,794
207	2,663	230	2,777
208	2,742	231	2,74
209	2,789	232	2,664
210	2,814	233	2,591
211	2,802	234	2,484
212	2,87	235	2,387
213	2,853	236	2,279
214	2,926	237	2,162
215	2,871	238	2,019
216	2,864	239	1,847
217	2,863	240	1,691
218	2,852	241	1,511
219	2,817	242	1,318
220	2,822	243	1,147
221	2,816	244	1,013
222	2,813	245	0,869

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
246	0,718	272	0,412
247	0,619	273	0,427
248	0,564	274	0,446
249	0,513	275	0,465
250	0,464	276	0,487
251	0,422	277	0,505
252	0,388	278	0,528
253	0,365	279	0,553
254	0,348	280	0,574
255	0,33	281	0,597
256	0,315	282	0,623
257	0,305	283	0,645
258	0,299	284	0,671
259	0,295	285	0,701
260	0,295	286	0,726
261	0,297	287	0,75
262	0,299	288	0,776
263	0,303	289	0,801
264	0,308	290	0,829
265	0,317	291	0,852
266	0,328	292	0,869
267	0,341	293	0,885
268	0,354	294	0,899
269	0,367	295	0,907
270	0,381	296	0,91
271	0,397	297	0,907

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
298	0,901	324	0,105
299	0,89	325	0,096
300	0,875	326	0,086
301	0,855	327	0,079
302	0,829	328	0,073
303	0,802	329	0,067
304	0,771	330	0,063
305	0,733	331	0,059
306	0,695	332	0,055
307	0,652	333	0,053
308	0,604	334	0,051
309	0,558	335	0,049
310	0,514	336	0,046
311	0,464	337	0,044
312	0,428	338	0,042
313	0,384	339	0,042
314	0,341	340	0,04
315	0,307	341	0,039
316	0,278	342	0,038
317	0,248	343	0,036
318	0,218	344	0,034
319	0,192	345	0,034
320	0,169	346	0,033
321	0,151	347	0,033
322	0,134	348	0,032
323	0,117	349	0,032

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
350	0,031	376	0,026
351	0,031	377	0,025
352	0,03	378	0,025
353	0,03	379	0,025
354	0,03	380	0,025
355	0,029	381	0,025
356	0,029	382	0,024
357	0,029	383	0,024
358	0,029	384	0,024
359	0,029	385	0,024
360	0,028	386	0,024
361	0,028	387	0,023
362	0,028	388	0,023
363	0,028	389	0,023
364	0,028	390	0,022
365	0,028	391	0,022
366	0,028	392	0,022
367	0,028	393	0,022
368	0,028	394	0,022
369	0,027	395	0,022
370	0,026	396	0,021
371	0,026	397	0,021
372	0,026	398	0,021
373	0,026	399	0,021
374	0,026	400	0,021
375	0,026		



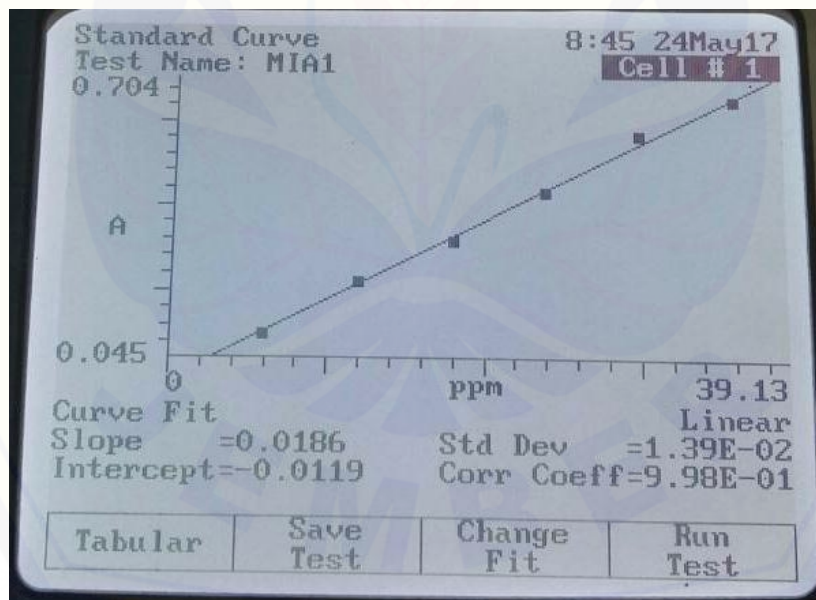


## Lampiran 2 Kurva Baku Asetosal dalam Dapar Fosfat pH 6,8

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
6,02	0,101
12,04	0,21
18,06	0,319
24,08	0,427
36,12	0,545

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

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



Lampiran 3 Hasil Perhitungan *Entrapment Efficiency* dan Ukuran Partikel Formula Optimum

3.1 Hasil Perhitungan *Entrapment Efficiency* Formula Optimum

Formula	Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	<i>Entrapment Efficiency</i> (%)	Rata-Rata (%) $\pm$ SD
A	1	0,297	129,76	84,865	81,614 $\pm$ 2,077
	2	0,276	118,15	79,021	
	3	0,283	160,69	80,955	

3.2 Hasil Perhitungan Ukuran Partikel Formula Optimum

Formula	Replikasi	Ukuran Partikel ( $\mu\text{m}$ )	Rata-Rata ( $\mu\text{m}$ )
A	1	740	726,667
	2	730	
	3	710	

Lampiran 4 Contoh Perhitungan *Entrapment Efficiency*

- Diketahui : Berat *microspheres* yang didapatkan = 5,3809 gram
- Menimbang *microspheres* yang setara dengan 0,005 gram asetosal

$$\frac{3 \text{ gram}}{0,005 \text{ gram}} = \frac{5,3809 \text{ gram}}{x \text{ gram}}$$

$$X = 0,0089 \text{ gram}$$

- Hasil penimbangan = 0,0089 gram / 8,9 mg
- Kadar sebelum pengenceran = 16,843 ppm
- Kadar setelah pengenceran  $16,843 \text{ ppm} \times 10 = 168,43 \text{ ppm}$
- Berat asetosal

$$\frac{X}{25 \text{ mL}} \times 1000 = 168,43 \text{ ppm}$$

$$X = 4,211 \text{ mg}$$

- Jumlah asetosal dalam sampel =  $\frac{4,211 \text{ mg}}{8,9 \text{ mg}} = \frac{X}{5380,9 \text{ mg}}$   
= 2.545,952 mg

- Persen *Entrapment Efficiency*

$$\frac{2.545,952 \text{ mg}}{3.000 \text{ mg}} \times 100\% = 84,865\%$$

Lampiran 5 Hasil Pengukuran Ukuran Partikel *Microspheres* Menggunakan (SEM)

Formula 1

Nomor	Replikasi 1 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 2 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 3 ( $\mu\text{m}$ )
1	900	800	900
2	900	700	900
3	800	800	900
4	900	900	700
5	700	700	600
6	900	700	700
7	800	800	900
8	900	800	800
9	800	800	900
10	800	900	900
Rata-rata	840	790	820

Formula A

Nomor	Replikasi 1 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 2 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 3 ( $\mu\text{m}$ )
1	800	600	600
2	700	900	700
3	700	800	700
4	700	800	700
5	600	600	700
6	800	600	500
7	600	600	800
8	900	800	900
9	800	700	700
10	800	900	800
Rata-rata	740	730	710

## Formula B

Nomor	Replikasi 1 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 2 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 3 ( $\mu\text{m}$ )
1	600	700	800
2	900	900	700
3	800	800	800
4	500	700	600
5	800	700	700
6	800	600	600
7	600	800	800
8	600	600	800
9	800	800	700
10	800	900	800
Rata-rata	720	750	730

## Formula AB

Nomor	Replikasi 1 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 2 ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 3 ( $\mu\text{m}$ )
1	600	800	800
2	700	700	700
3	700	900	700
4	800	600	600
5	600	500	700
6	800	800	800
7	600	700	800
8	900	600	800
9	700	800	600
10	600	700	800
Rata-rata	700	710	730



Lampiran 6 Hasil Analisis Desain Faktorial

6.1 Kekuatan Faktor dari Desain Faktorial

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

Recommended power is at least 80%.

Signal to noise information was not changed from the default on one or more responses.

The power reported may not accurately reflect your process.

Entrapment t%

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

A	B
86,8 %	86,8 %

Ukuran Partilum

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

A	B
86,8 %	86,8 %

6.2 Hasil Uji ANOVA

Use your mouse to right click on individual cells for definitions.

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	2820,91	3	940,30	168,65	< 0.0001	significant
A-Kecepatan	990,94	1	990,94	177,73	< 0.0001	
B-Lama Penç	1791,28	1	1791,28	321,27	< 0.0001	
AB	38,70	1	38,70	6,94	0,0300	
Pure Error	44,61	8	5,58			
Cor Total	2865,52	11				

The Model F-value of 168,65 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.	2,36	R-Squared	0,9844
Mean	62,10	Adj R-Squared	0,9786
C.V. %	3,80	Pred R-Square	0,9650
PRESS	100,36	Adeq Precisor	31,255
-2 Log Likeliho	49,81	BIC	59,75
		AICc	63,52

The "Pred R-Squared" of 0,9650 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9786; 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 31,255 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	62,10	1	0,68	60,53	63,68	
A-Kecepatan f	9,09	1	0,68	7,52	10,66	1,00
B-Lama Penga	-12,22	1	0,68	-13,79	-10,65	1,00
AB	1,80	1	0,68	0,22	3,37	1,00

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

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +62,10 \\ & +9,09 * A \\ & -12,22 * B \\ & +1,80 * AB \end{aligned}$$

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

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

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +83,95767 \\ & +0,018500 * \text{Kecepatan Pengadukan} \\ & -19,40075 * \text{Lama Pengadukan} \\ & +8,97875E-003 * \text{Kecepatan Pengadukan} * \text{Lama Pengadukan} \end{aligned}$$

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.

Use your mouse to right click on individual cells for definitions.

**Response 2                      Ukuran Partikel**

**ANOVA for selected factorial model**

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	19758,33	3	6586,11	19,76	0,0005	significant
<i>A-Kecepatan</i>	9075,00	1	9075,00	27,22	0,0008	
<i>B-Lama Peng</i>	7008,33	1	7008,33	21,02	0,0018	
<i>AB</i>	3675,00	1	3675,00	11,02	0,0105	
Pure Error	2666,67	8	333,33			
Cor Total	22425,00	11				

The Model F-value of 19,76 implies the model is significant. There is only a 0,05% 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.	18,26	R-Squared	0,8811
Mean	747,50	Adj R-Squared	0,8365
C.V. %	2,44	Pred R-Square	0,7324
PRESS	6000,00	Adeq Precisor	9,803
-2 Log Likeliho	98,90	BIC	108,84
		AICc	112,61

The "Pred R-Squared" of 0,7324 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,8365; 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 9,803 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	747,50	1	5,27	735,35	759,65	
A-Kecepatan f	-27,50	1	5,27	-39,65	-15,35	1,00
B-Lama Penga	-24,17	1	5,27	-36,32	-12,01	1,00
AB	17,50	1	5,27	5,35	29,65	1,00

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

Ukuran Partikel =

+747,50

-27,50 \* A

-24,17 \* B

+17,50 \* 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 of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

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

$$\begin{aligned} \text{Ukuran Partikel} = & \\ & +1140,00000 \\ & -0,40000 * \text{Kecepatan Pengadukan} \\ & -94,16667 * \text{Lama Pengadukan} \\ & +0,087500 * \text{Kecepatan Pengadukan} * \text{Lama Pengadukan} \end{aligned}$$

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.



6.3 Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap *Entrapment Efficiency* dan Ukuran Partikel

- *Entrapment Efficiency*

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{81,614 + 60,769}{2} - \frac{67,031 + 39,004}{2} = 18,174$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{39,004 + 60,769}{2} - \frac{67,031 + 81,614}{2} = -24,436$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{67,031 + 60,769}{2} - \frac{81,614 + 39,004}{2} = 3,591$$

- Ukuran Partikel

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{726,667 + 713,333}{2} - \frac{816,667 + 733,333}{2} = -55$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{733,333 + 713,333}{2} - \frac{816,667 + 716,667}{2} = -43,333$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{816,667 + 713,333}{2} - \frac{726,667 + 733,333}{2} = 35$$

6.4 *Constraints*

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:Kecepatan F	is in range	600	1000	1	1	3
B:Lama Penga	is in range	2	4	1	1	3
Entrapment Efi	maximize	37,447	84,865	1	1	3
Ukuran Partikel	minimize	700	840	1	1	3

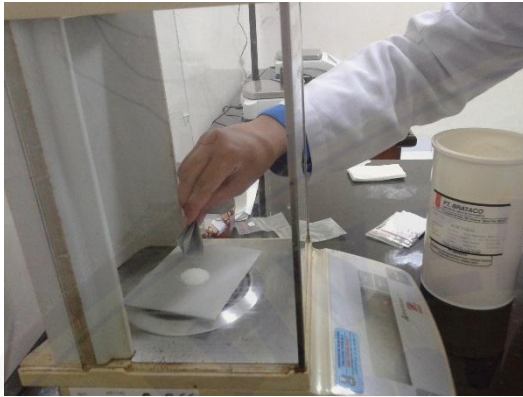
Lampiran 7 Hasil Karakterisasi Formula Optimum *Microspheres* Asetosal7.1 Contoh Perhitungan *Drug Loading*

- Diketahui : % EE = 84,865%  
Berat asetosal = 3 gram  
Berat *microspheres* = 5,3809 gram
- % *drug loading* =  $\frac{84,865 \times 3}{5,3809} \times 100\% = 47,315 \%$

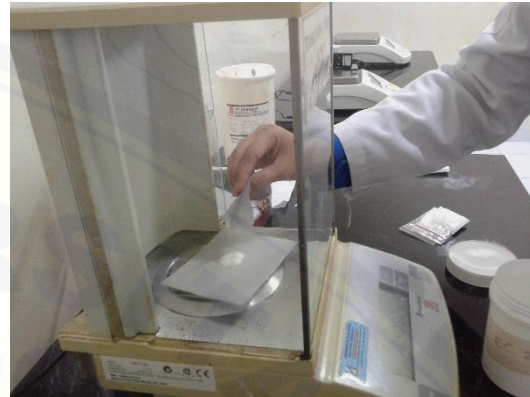
7.2 Contoh Perhitungan *Yield*

- Diketahui : Berat *microspheres* didapat = 5,3809 gram  
Berat *microspheres* teoritis = 6 gram
- % *yield* =  $\frac{5,3809}{6} \times 100\% = 89,682 \%$

Lampiran 8 Dokumentasi Penelitian



Penimbangan asetosal



Penimbangan etil selulosa



Penimbangan tween 80



*Paraffin liquid* dituang dalam beaker glass



Dicampur tween 80 dan sedikit *paraffin liquid*



Dimasukkan campuran tween 80 dan *paraffin liquid*, serta diaduk dengan *four blades propeller*



Asetosal yang telah ditimbang kemudian digerus dalam mortir

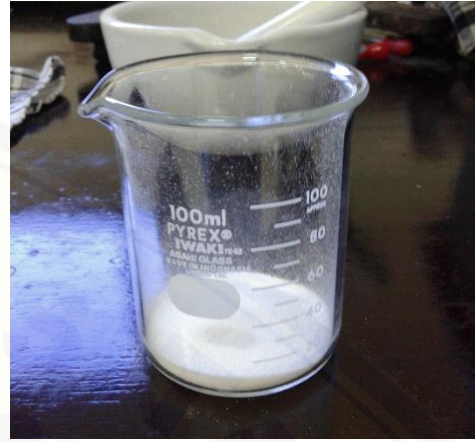


Asetosal yang telah digerus dimasukkan *beaker glass*





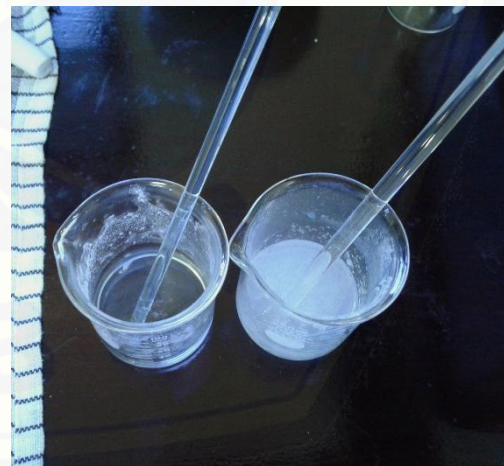
Etil selulosa yang telah ditimbang kemudian digerus dalam mortir



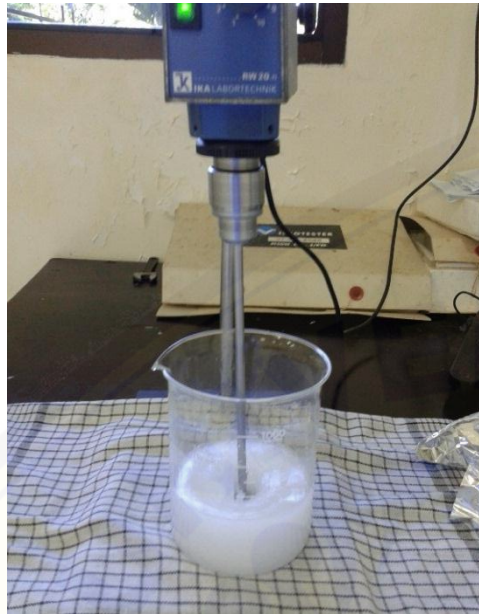
Etil selulosa yang telah digerus dimasukkan *beaker glass*



Disiapkan etanol 96% sebanyak 40mL untuk melarutkan asetosal dan etil selulosa



Asetosal dan etil selulosa masing-masing dilarutkan menggunakan etanol 96%



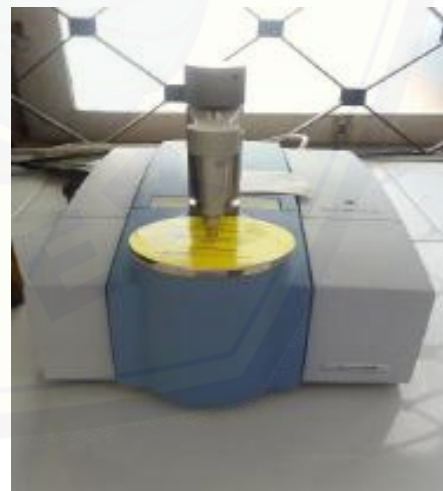
Dilakukan pengadukan dengan *four blades propeller*



Dilakukan proses penyaringan *microspheres* dengan *vacuum* dan pencucian dengan *petroleum ether*



Penentuan ukuran dan morfologi *microspheres* asetosal menggunakan SEM



Analisis spektrofotometer inframerah (FT-IR)