



**OPTIMASI KONSENTRASI ETIL SELULOSA DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI SEDIAAN *HOLLOW MICROSPHERES* KETOPROFEN
MENGUNAKAN
DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh :

VIVI DWI RAHAYU

142210101112

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018



**OPTIMASI KONSENTRASI ETIL SELULOSA DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI SEDIAAN *HOLLOW MICROSPHERES* KETOPROFEN
MENGUNAKAN
DESAIN FAKTORIAL**

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

Oleh :

VIVI DWI RAHAYU

142210101112

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Bapak Mujiono dan Ibu Fariana sebagai tanda termakasih atas segala doa dan dukungan serta jerih payah yang telah dilakukan demi kebahagiaan dan kesuksesan penulis.
2. Kakak saya Eko Rudianto dan Ulfa, terimakasih untuk doa, semangat dan dukungan kepada penulis.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusiana Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt yang telah berkenan menjadi pembimbing hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Guru-guruku sejak Taman Kanak – Kanak hingga SMA serta dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang begitu bejasa memberi ilmu.
5. Teman – teman angkatan 2014 PHARMAGEN yang telah memberikan semangat, pengalaman dan bantuan selama masa perkuliahan.
6. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Seseorang yang keluar dari rumahnya untuk menuntut ilmu niscaya akan Allah SWT mudahkan baginya jalan menuju surga”.

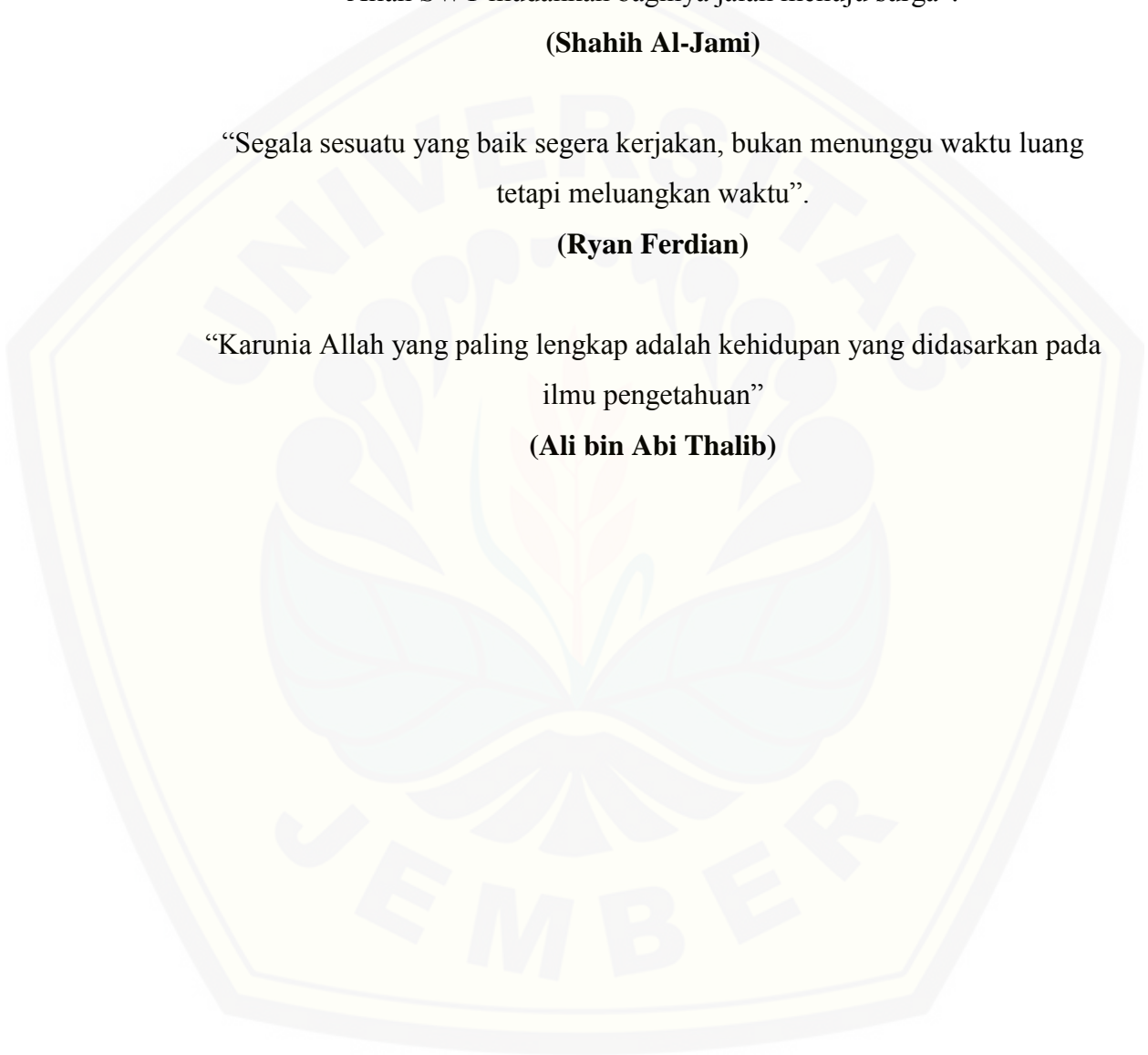
(Shahih Al-Jami)

“Segala sesuatu yang baik segera kerjakan, bukan menunggu waktu luang tetapi meluangkan waktu”.

(Ryan Ferdian)

“Karunia Allah yang paling lengkap adalah kehidupan yang didasarkan pada ilmu pengetahuan”

(Ali bin Abi Thalib)



PERNYATAAN

Saya yang tertanda tangan di bawah ini :

Nama : Vivi Dwi Rahayu

NIM : 142210101112

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Ketoprofen” adalah benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada insitusi 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 tidak benar.

Jember, Agustus 2018

Yang menyatakan,

Vivi Dwi Rahayu

142210101112

SKRIPSI

**OPTIMASI KONSENTRASI ETIL SELULOSA DAN LAMA PENGADUKAN
DALAM PREPARASI HOLLOW MICROSPHERES KETOPROFEN
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

Oleh

Vivi Dwi Rahayu

NIM 142210101112

Pembimbingan

Dosen Pembimbingan 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 Konsentrasi Etil Selulosa dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Ketoprofen Menggunakan Desain Faktorial” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

Hari, tanggal : Jumat, 10 Agustus 2018

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 1,

Dosen Penguji 2,

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

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

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

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

RINGKASAN

Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Lama Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Ketoprofen Menggunakan Desain Faktorial; Vivi Dwi Rahayu 142210101112; 2018; 96 Halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif yang menyerang pada bagian sendi dapat menyebabkan kerusakan kartilago sendi. Bagian organ tubuh yang sering terkena seperti panggul, lutut, dan pergelangan kaki. Salah satu obat yang dapat digunakan untuk terapi osteoarthritis adalah ketoprofen. Ketoprofen merupakan golongan obat Anti Inflamasi Non-Steroid (AINS) yang termasuk kelompok asam organik yang memiliki efek terapi analgesik, anti-inflamasi dan antipiretik yang bekerja dengan menghambat kedua enzim siklooksigenase COX 1 dan COX 2 secara non selektif yang dihasilkan dalam inhibisi sintesis prostaglandin.

Ketoprofen termasuk dalam BCS kelas II, yaitu bahan obat memiliki permeabilitas baik dengan kelarutan yang rendah. Kelarutan yang rendah dapat membuat nilai disolusi yang buruk dan bioavailabilitas yang tidak dapat diprediksi. Ketoprofen memiliki waktu paruh eliminasi yang pendek 1- 3 jam menyebabkan obat lebih cepat dieliminasi dari sirkulasi sistemik dan mengakibatkan pemberian obat secara berulang untuk mempertahankan konsentrasi obat yang efektif dalam sirkulasi sistemik sehingga hal tersebut membuat kepatuhan berkurang, selain itu pemberian dosis yang berulang dapat menimbulkan fluktuasi konsentrasi plasma dalam obat yang dapat menimbulkan efek samping pada gastrointestinal selama terapi dilakukan. Upaya untuk memperpanjang waktu paruh obat dan mengurangi efek samping yang kurang baik utamanya di gastrointestinal dapat ditangani dengan pengembangan sistem pelepasan obat terkontrol, salah satunya *hollow microspheres*.

Sistem pelepasan obat terkendali ini dibuat untuk obat dengan waktu paruh pendek, mengurangi fluktuasi pemberian obat dan mengurangi efek samping pada gastrointestinal.

Hollow microspheres merupakan sistem penghantaran obat terkendali berbentuk mikropartikel bola kosong tanpa inti dengan ukuran ideal kurang dari 200 μm . *Hollow microspheres* memiliki berat jenis lebih rendah dari pada cairan lambung sehingga dapat mengapung di lambung dengan waktu yang lama, tanpa mempengaruhi tingkat pengosongan lambung.

Metode yang digunakan untuk preparasi *hollow microspheres* adalah metode *emulsion solvent evaporation* karena ukuran partikel lebih mudah dikontrol, namun dalam penggunaan metode ini beberapa variabel harus diperhatikan seperti jenis pelarut, volume pelarut dan laju pelepasan obat dari *microspheres*. Pada preparasi *hollow microspheres* ini menggunakan dua polier yaitu etil selulosa (EC) dan hidoksipropil metiselulosa (HPMC), pemilihan kedua polimer tersebut bertujuan agar pelepasan obat terjadi secara perlahan dan dapat bertahan di dalam lambung pada waktu yang lama.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui formula optimum dari konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan serta interasinya menggunakan metode design faktorial. Respon dari metode ini adalah nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*, setelah diketahui farmulasi optimum kemudian dilakukan karakteristik *hollow microspheres* meliputi nilai *yield*, analisis SEM, dan analisis FT-IR.

Hasil analisis menunjukkan bahwa konsentrasi etil selulosa sebesar 600 mg dengan lama pengadukan 45 menit memberikan hasil yang optimum dengan nilai *entrapment efficiency* sebesar $94,373 \pm 1,292$ dan nilai *buoyancy* sebesar $81,37 \pm 0,0118$. Nilai *yield* yang diperoleh $71,003\% \pm 0,265$ dan ukuran partikel sebesar $144,5 \mu\text{m} \pm 5,594$. Hasil analisis FT-IR yang diperoleh menggambarkan bahwa tidak terjadi interaksi antara bahan obat dengan polimer.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “ Optimasi Konsentrasi Etil Selulosa dan Lama Pengadukan dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Ketoprofen Menggunakan Desain Faktorial”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Orang tua yang Allah hadirkan untuk saya, Bapak Mujiono dan Ibu Usrek Fariana yang dalam sujud-sujud panjangnya selalu berdoa untuk kebaikan saya, yang dalam setiap harinya tak pernah berhenti untuk memotivasi, mendukung , nasehat dan membuat saya kembali tegar ketika kehilangan semangat. Beliau menjadi alasan utama dari kegigihan penulis;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu Nia Kristiningrum S.Farm ., M.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik atas arahan, motivasi dan bimbingan selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusya Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota atas kesabaran dalam memberikan bimbingan dan arahan, meluangkan waktu dan pikiran serta perhatian selama penyusunan skripsi ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik;
5. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M. Farm. selaku Dosen Penguji I dan Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik dan saran untuk kemajuan skripsi ini;

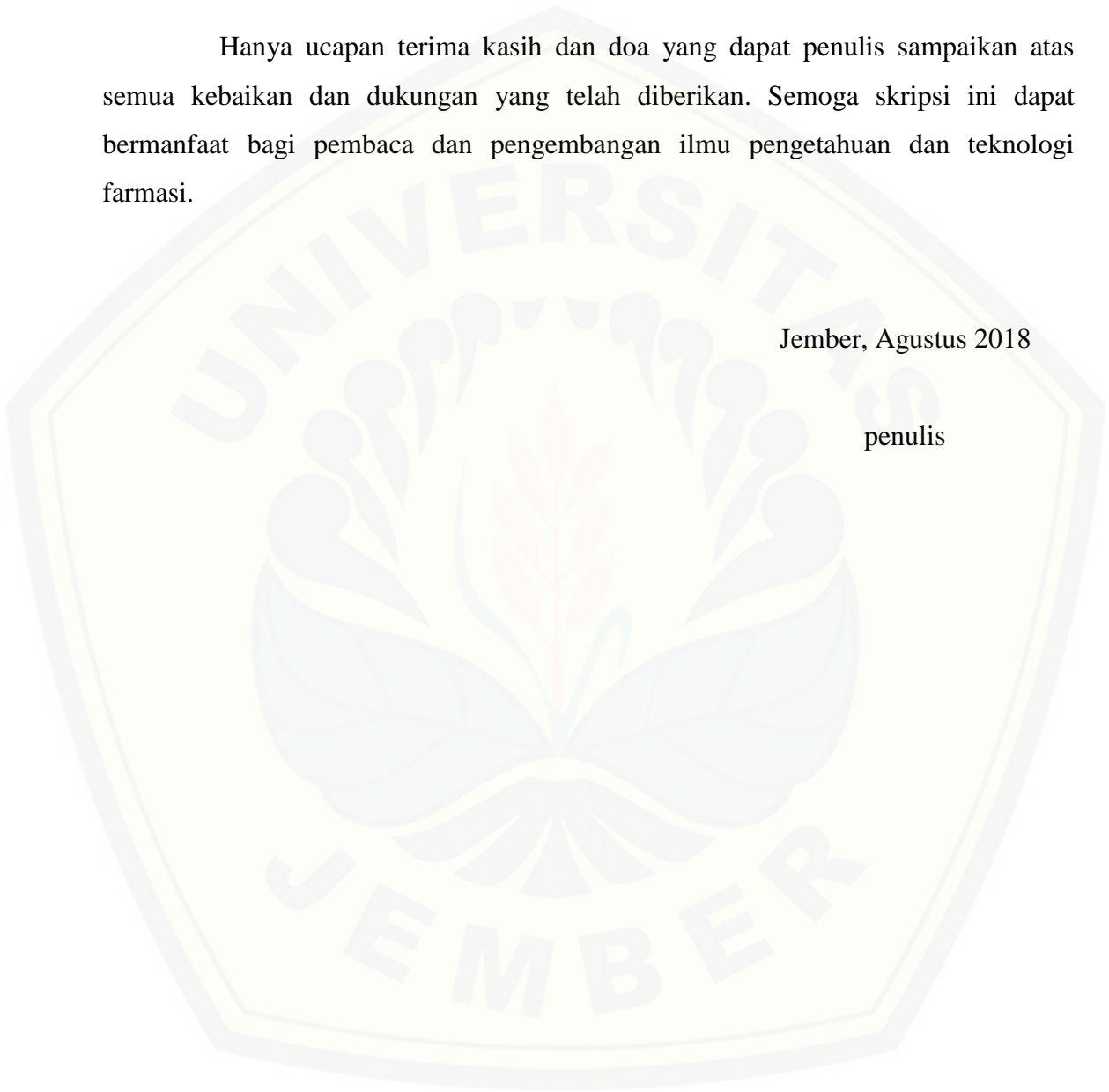
6. Pahlawan tanpa tanda jasa para Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu bermanfaat yang tak terhingga kepada penulis;
7. Ibu itus, Mbak Titin, Ibu Wayan, Mbak Hani, para teknisi yang selalu memberikan kelancaran proses penelitian penulis;
8. Sahabat seperjuangan “Bismillah Siap Dimantu” Alfita Rahmawati, Yudistia Aimmatun Nisa, Ratih Dhiyah yang telah bekerja keras bersama dalam penelitian ini dan menjadi tim terbaik, terimakasih atas keseruan, kebahagiaan, semangat, dukungan, canda tawa yang selalu kalian berikan;
9. Saudara- saudara seperjuangan satu atap di kos “KOBE”, Titis, Anis, Binti. Terima kasih telah memberikan semangat, dukungan dan keseruan kepada penulis selama ini
10. Adikku seperantauan satu atap di kos “KOBE”, Suci Novitasari dan Khana alfian. Terimakasih yang senantiasa menghibur dan telah membuat dunia perantauan menjadi senyaman dirumah dengan segala lika-liku didalamnya, kalian yang terbaik;
11. Sahabat dari kecil Ririn Dwi Anggraini dan Titis Lutyana terimakasih sudah menjadi penguat, penyemangat dan tempat mengadu keluh kesah penulis;
12. Sahabat dan teman seperjuangan Tata, Alfita, Usi, Cathleya, Mace, Disty, Vita, Sarah, Ratih, Cimol, Lisa atas semangat, dukungan dan doa yang diberikan kepada penulis serta seluruh keceriaan dan keseruan selama perkuliahan;
13. Partner super sabar Munif Raufi yang selalu memberi semangat, dukungan, doa dan membantu selama proses pengerjaan skripsi ini;
14. Teman-teman seperjuangan di laboratorium Farmasetika: Cahyanti, Nina, Devi Aprilia, Tya, Desi Diana, Joppy, Dani, Tiara, Novita, Feni, Uul, yang telah memberikan canda tawa dan meramaikan suasana selama penelitian;
15. Sahabat alumni SMA 1 GAMBIRAN, Septi Seruni dan Kiki Dwi Jayanti yang menuntut ilmu di perguruan yang berbeda. Terimakasih selalu menghibur dan memberikan arti persahabatan;

16. Keluarga PHARMAGEN, terima kasih atas kebersamaan dan memberikan kenangan terbaik selama perkuliahan yang tak bisa terlupakan;

Hanya ucapan terima kasih dan doa yang dapat penulis sampaikan atas semua kebaikan dan dukungan yang telah diberikan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi farmasi.

Jember, Agustus 2018

penulis

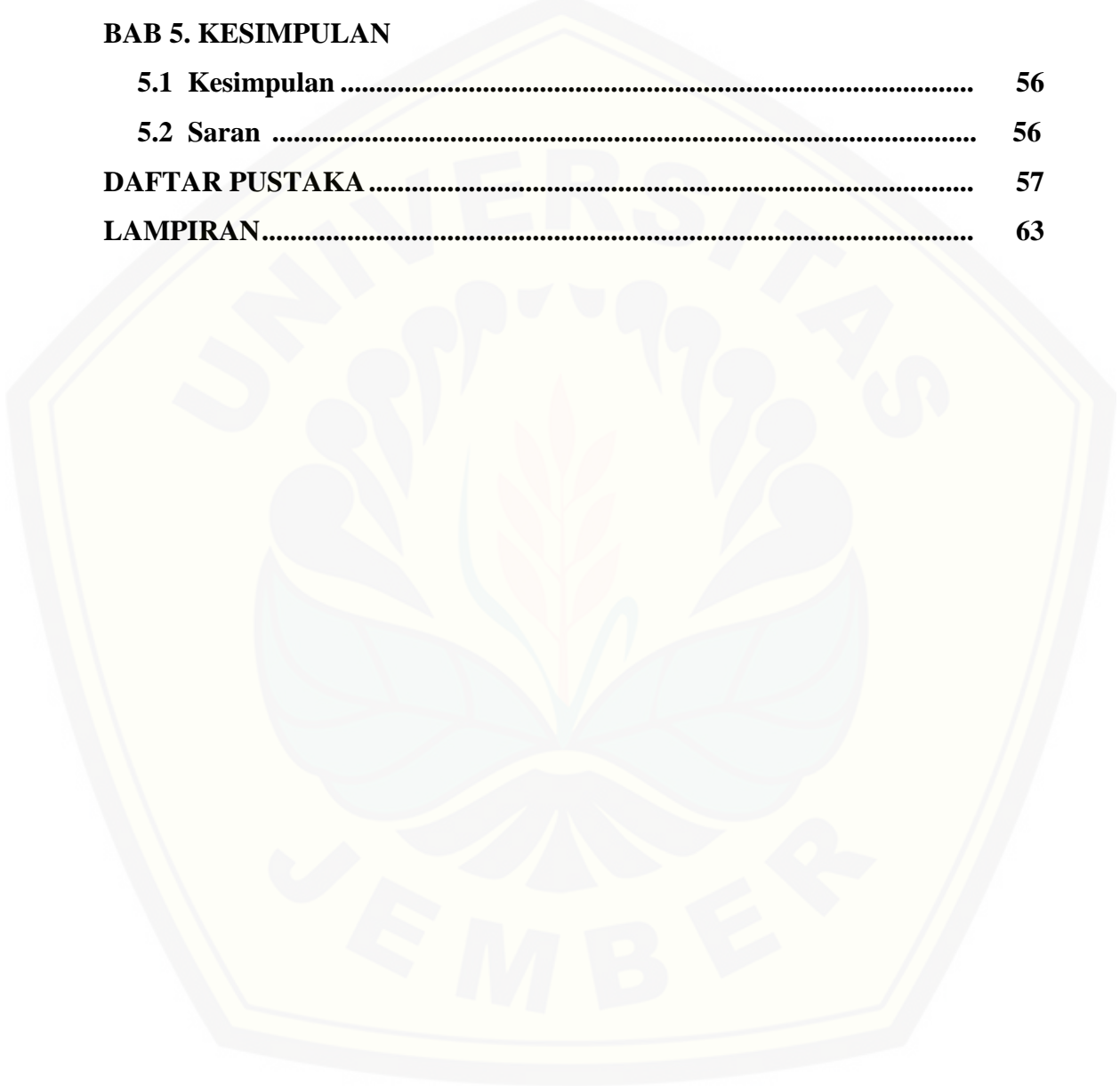


DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
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 Sistem Pelepasan Obat Terkontrol	5
2.2 <i>Microspheres</i>	5
2.3 <i>Hollow Microspheres</i>	7
2.3.1 Manfaat <i>Hollow Microspheres</i>	8
2.3.2 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i>	8
2.3.3 Karakteristik <i>Hollow Microspheres</i>	11
2.4 Ketoprofen	13
2.5 Etil Selulosa	15

2.6	HPMC.....	16
2.7	Desain Faktorial	17
BAB 3. METODE PENELITIAN		
3.1	Rancangan Penelitian	19
3.2	Alat dan Bahan Penelitian.....	19
3.2.1	Alat	19
3.2.2	Bahan.....	19
3.3	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	20
3.4	Prosedur Penelitian.....	21
3.4.1	Perancangan Optimasi Formula	21
3.4.2	Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen	22
3.4.3	Penetapan Persen <i>Entrapment Efficiency</i>	23
3.4.4	Penetapan daya pengapungan (<i>Buoyancy</i>)	24
3.4.5	Penentuan Formula Optimum.....	25
3.4.6	Karakteristik Formula Optimum	26
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN		
4.1	Pembuatan <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen	27
4.2	Hasil Penentuan Formula Optimum dan Analisis Desain Faktorial	
	Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	29
4.2.1.	Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen.....	29
4.2.2.	Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	31
4.2.3.	Analisis Desain Faktorial pada <i>Entrapment Efficiency</i>	34
4.3	Hasil Penentuan Formula Optimum dan Analisis Desain Faktorial	
	Nilai <i>Buoyancy</i>	38
4.3.1	Penentuan Nilai <i>Buoyancy</i>	38
4.3.2	Analisis Desain Faktorial nilai <i>Buoyancy</i>	40
4.3.3	<i>Overlay Plot</i>	44
4.4	Karakteristik <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen.....	46

4.4.1	Hasil Penentuan Nilai <i>Yield</i>	46
4.4.2	Hasil Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	48
4.4.3	Hasil Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FT-IR)	49
BAB 5. KESIMPULAN		
5.1	Kesimpulan	56
5.2	Saran	56
DAFTAR PUSTAKA		57
LAMPIRAN		63



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 <i>Hollow microspheres</i>	7
Gambar 2.2 Preparasi dan mekanisme pembentukan <i>hollow microspheres</i> ..	10
Gambar 2.3 Skema proses metode <i>solvent evaporation</i>	11
Gambar 2.4 Struktur Kimia Ketoprofen.....	14
Gambar 2.5 Struktur Kimia Etil Selulosa	15
Gambar 2.6 Struktur Kimia HPMC	16
Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian	20
Gambar 4.1 Hasil pembuatan empat formula <i>hollow microspheres</i>	28
Gambar 4.2 Spektra panjang gelombang ketoprofen	30
Gambar 4.3 Gambar kurva baku ketoprofen dalam dapar fosfar pH 4,7	30
Gambar 4.4 Contour plot 2D <i>entrapment efficiency</i>	37
Gambar 4.5 <i>Contour plot 3D entrapment efficiency</i>	37
Gambar 4.6 <i>Contour plot 2D</i> dari respon <i>buoyancy</i>	43
Gambar 4.7 <i>Contour plot 3D</i> dari respon <i>Buoyancy</i>	43
Gambar 4.8 <i>Overlay plot</i> dari respon <i>entrapment efficiency</i> dan <i>buoyancy</i> ..	45
Gambar 4.9 Hasil analisis morfologi partikel <i>hollow microspheres</i>	48
Gambar 4.10 Spektra FT-IR ketoprofen murni.....	50
Gambar 4.11 Spektra FT-IR Etil Selulosa Murni	51
Gambar 4.12 Spektra FT-IR HPMC Murni	52
Gambar 4.13 Spektra FT-IR sampel <i>Hollow Microspheres</i>	53
Gambar 2.14 Spektra FT-IR sampel <i>Hollow Microsphere</i> dan ketoprofen murni	54

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua <i>level</i>	21
Tabel 3.2 susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial.....	21
Tabel 3.3 Formula <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen	22
Tabel 3.4 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen.....	23
Tabel 4.1 Hasil pemeriksaan organoleptis <i>hollow microspheres</i> ketoprofen ..	29
Tabel 4.2 Hasil penentuan <i>entrapment efficiency hollow microspheres</i>	32
Tabel 4.3 Hasil uji LSD <i>entrapment efficiency hollow microspheres</i>	32
Tabel 4.4 Nilai efek faktor konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap <i>entrapment efficiency</i>	34
Tabel 4.5 Hasil uji LSD <i>buoyancy hollow microspheres</i>	36
Tabel 4.6 hasil pengujian <i>buoyancy hollow microspheres</i> ketoprofen	38
Tabel 4.7 Nilai efek faktor konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan serta interaksi keduanya.....	40
Tabel 4.8 Solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial	45
Tabel 4.9 Hasil penentuan nilai <i>yield hollow microspheres</i>	47
Tabel 4.10 Analisis spektra FT-IR <i>overlay</i> spektra ketoprofen murni dan <i>hollow microspheres</i> ketoprofen.....	55

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Sertifikat Analisis	63
B. Bahan- bahan Penelitian	65
C. Scanning Panjang Gelombang	66
D. Kurva Baku Ketoprofen dalam Dapar Fosfat pH 7,4.....	69
E. Uji Linieritas Larutan Standar Ketoprofen	70
F. Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	71
G. Penentuan Nilai <i>Buoyancy</i>	73
H. Analisi Data Menggunakan <i>Design Expert Trial</i> Versi 10.0.1	74
I. Hasil ANOVA SPSS <i>Entrapment Efficiency</i>	79
J. Hasil ANOVA SPSS <i>Buoyancy</i>	81
K. Perhitungan efek faktor dan interaksi.....	879
L. Hasil Karakterisasi Formula Optimum <i>Hollow microspheres</i>	84
M. Hasil Pengukuran Partikel <i>Hollow Microspheres</i>	85
N. Dokumentasi Penelitian.....	89

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif yang menyerang pada bagian sendi dapat menyebabkan kerusakan kartilago sendi. Bagian organ tubuh yang sering terkena seperti panggul, lutut, dan pergelangan kaki (Pratintya *et al.*, 2014). Pada penderita osteoarthritis (OA) bantalan tulang mengalami kerusakan dan tidak berfungsi secara normal, hal ini menyebabkan rasa nyeri (Krisna, 2013). Di Indonesia, prevalensi osteoarthritis (OA) mencapai 5% pada usia <40 tahun, 30% pada usia 40-60 tahun, dan 65% pada usia >61 tahun. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Rikesdas) tahun 2013, menyatakan prevalensi penyakit sendi di Indonesia mencapai 24,7%, jika dilihat dari karakteristik umur, prevalensi tertinggi pada umur \geq 75 tahun (54, 8 %). (Rikesdas, 2013).

Salah satu golongan obat yang dapat digunakan untuk terapi osteoarthritis (OA) adalah ketoprofen, merupakan golongan obat Anti Inflamasi Non-Steroid (AINS) yang termasuk kelompok asam organik yang memiliki efek terapi analgesik, anti-inflamasi dan antipiretik dengan dosis konvensional 150-300 mg/hari terbagi menjadi 3-4 kali (Sukandar *et al.*, 2008). Ketoprofen bekerja dengan menghambat kedua enzim siklooksigenase COX 1 dan COX 2 secara non selektif yang dihasilkan dalam inhibisi sintesis prostaglandin (Solomon *et al.*, 2004). ketoprofen memiliki waktu paruh eliminasi yang pendek 1- 3 jam menyebabkan obat lebih cepat dieliminasi dari sirkulasi sistemik dan mengakibatkan pemberian obat secara berulang untuk mempertahankan konsentrasi obat yang efektif dalam sirkulasi sistemik sehingga hal tersebut membuat kepatuhan berkurang (Nayak *et al.*, 2010). Selain itu pemberian dosis yang berulang dapat menimbulkan fluktuasi konsentrasi plasma dalam obat yang dapat menimbulkan efek samping pada duodenum seperti mual, diare, rasa tidak nyaman pada perut selama terapi dilakukan (Charles *et al.*, 2007).

Upaya untuk memperpanjang waktu paruh obat dan mengurangi efek samping yang kurang baik utamanya di gastrointestinal, menimbulkan gagasan terkait pengembangan ketoprofen sebagai kandidat untuk perumusan bentuk sediaan *controlled release oral* yang dapat meningkatkan efektifitas terapi, meminimalkan terjadinya toksisitas, mengurangi frekuensi pemberian obat, mengurangi dosis yang dibutuhkan dan meningkatkan kepatuhan (Khan *et al.*, 2001), selain itu sediaan tersebut dapat mempertahankan konsentrasi obat di dalam saluran gastrointestinal dalam waktu yang lama (Nayak *et al.*, 2010).

Salah satu contoh bentuk sediaan *multiple unit*, yaitu *hollow microspheres*. *Hollow microspheres* adalah partikel yang berbentuk bola kosong tanpa inti yang dapat mengapung disaluran cerna dalam waktu yang lama (Joshi & Jaimini, 2013). *Hollow microspheres* idealnya memiliki ukuran kurang dari 200 μm dan memiliki berat jenis lebih rendah dari pada cairan lambung sehingga dapat mengapung di dalam saluran cerna untuk waktu lama tanpa dipengaruhi tingkat pengosongan lambung dan obat akan terlepas secara perlahan pada tingkat yang diinginkan, sistem ini mengakibatkan peningkatan waktu retensi lambung dengan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Gholap *et al.*, 2010).

Preparasi *hollow microspheres* dapat menggunakan polimer alami, sintesis maupun semi sintesis, dalam penelitian ini menggunakan dua macam polimer yaitu Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dan Etil Selulosa (EC). Peran polimer pada pembuatan *hollow microspheres* untuk melindungi bahan aktif dari reaksi hidrolisi dan oksidasi. HPMC memiliki sifat sebagai *gelling agent* sehingga mampu mengontrol pelepasan obat, memiliki sifat kelarutan yang khas dalam pelarut organik, air dan cairan lambung (Siswanto & Soebagyo, 2006). Polimer etil selulosa memiliki sifat hidrofobik dan dapat larut dalam pelarut organik yang digunakan sebagai barier penahan untuk berbagai sediaan farmasi, dan diketahui stabil terhadap cahaya, panas, oksigen ataupun kelembaban (Rowe *et al.*, 2009). Etil selulosa sering digunakan sebagai polimer untuk obat lepas terkontrol karena sifatnya yang non toksik, non ionik, hidrofobik inert, dan biokompatibel (Das & Rao, 2006). Selain itu etil selulosa

memiliki kelebihan dalam biokompatibilitas dan dapat didegradasi dalam tubuh menjadi materi non toksik untuk kemudian diekskresikan (Avañço & Bruschi, 2008). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Garud (2012), menunjukkan bahwa etil selulosa merupakan polimer yang dapat digunakan untuk sediaan *microspheres* karena memiliki pelepasan obat paling stabil dan ukuran partikel terkecil dibandingkan HPMC, kitosan dan karbopol.

Faktor yang dapat mempengaruhi karakteristik *hollow microspheres* berbasis etil selulosa seperti rasio polimer, rasio obat polimer, rasio pelarut, kecepatan dan lama pengadukan (Yadav & Jain, 2012) yang akan berpengaruh terhadap nilai *entrapment efficiency*, *bouyency*, *yield*, dan ukuran partikel. Jumlah polimer etil selulosa yang digunakan akan berpengaruh terhadap peningkatan atau penurunan dari nilai *entrapment efficiency*, *bouyency*, *yield*, dan ukuran partikel.

Metode yang sering digunakan pada preparasi *hollow microspheres* adalah *emulsion solvent evaporation* dengan prinsip dasar yaitu bahan aktif dan polimer yang diemulsifikasi menggunakan pelarut organik dan terdispersi pada fase eksternal menggunakan bantuan pengaduk dengan waktu dan suhu yang sudah ditentukan (Wise, 2000). Pada penelitian Perumandla & Priya (2014), didapatkan nilai *entrapment efficiency*, *bouyency* yang berbeda pada konsentrasi polimer etil selulosa yang berbeda. Nilai *entrapment efficiency*, *bouyency*, dan ukuran partikel tidak hanya dipengaruhi oleh konsentrasi polimer namun juga lama pengadukan. Menurut penelitian Rathod *et al* (2012) lama pengadukan dapat mempengaruhi nilai *entrapment efficiency* dan ukuran partikel. Semakin lama waktu pengadukan menunjukkan penurunan terhadap persen *entrapment efficiency* dan ukuran partikel *microspheres*.

Berdasarkan penjelasan diatas, maka perlu dilakukan optimasi konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan dalam preparasi *hollow microspheres* terhadap obat ketoprofen dengan metode *emulsion solvent evaporation* guna memperoleh hasil yang memenuhi persyaratan dari sifat-sifat sistem *hollow microspheres*.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi polimer etil selulosa dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* obat ketoprofen dalam sistem *hollow microspheres*?
2. Berapa konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan yang menghasilkan *hollow microspheres* ketoprofen dengan nilai *entrapment efficiency* dan nilai *buoyancy* maksimum?
3. Bagaimana hasil karakteristik (ukuran partikel, analisis FT-IR, dan *yield*) formula optimum *hollow micropsheres* ketoprofen yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi polimer etil selulosa dan lama pengadukan serta interaksinya terhadap nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* obat ketoprofen dalam sistem *hollow microspheres*.
2. Mengetahui konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan yang menghasilkan *hollow microspheres* ketoprofen dengan nilai *entrapment efficiency* dan nilai *buoyancy* maksimum.
3. Mengetahui hasil karakteristik (ukuran partikel, analisis FT-IR, dan *yield*) formula optimum *hollow micropsheres* ketoprofen yang dihasilkan.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai eujukan ilmiah pada pengembangan penelitian lebih lanjut dalam bidang farmasetika mengenai pembuatan obat ketoprofen dengan sistem *hollow micropheres*, sebagai sistem penghantaran obat terkontrol yang potensial.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Pelepasan Obat Terkontrol

Sistem pelepasan obat terkontrol merupakan sistem yang menghasilkan penghantaran obat secara berkelanjutan untuk waktu yang sebelumnya telah ditetapkan sehingga bahan obat dapat mempertahankan sediaan dalam waktu lama di saluran pencernaan. Sistem pelepasan obat terkontrol memiliki keuntungan (1) baik untuk obat dengan waktu paruh pendek, karena dapat menurunkan kegagalan terapi dengan mengurangi fluktuasi pemberian obat pada pasien, (2) mengurangi efek samping pada gastrointestinal, (3) efek obat yang seragam, (4) kadar plasma obat kurang berfluktuasi, (4) lebih menyenangkan untuk pasien karena frekuensi pemberian obat yang tidak berulang (Goeswin, 2008).

2.2 *Microspheres*

Microspheres didefinisikan sebagai bola monolitik atau agen terapeutik yang memiliki ukuran partikel 1-1000 nm yang dapat didistribusikan kedalam metrik sebagai dispersi molekular ataupun partikular. *Microspher* digunakan untuk menghambat pelepasan obat karena ukuran partikelnya yang kecil, didistribusikan secara luas ke seluruh gastrointestinal sehingga dapat meningkatkan penyerapan obat dan mengurangi efek samping akibat iritasi lokal pada mukosa gastrointestinal (Hire & Derle, 2014). Obat dalam bentuk sediaan *microspheres* umumnya dapat memperbaiki kualitas pengobatan dengan cara melokalisasi senyawa aktif obat pada daerah aksi dengan memperpanjang pelepasan obat (Wise, 2000). Menurut Hire & Derle, 2014 terdapat beberapa jenis *microspheres* diantaranya :

a. *Bioadhesive microspheres*

Adhesi dapat didefinisikan sebagai melekatnya obat pada membran dengan menggunakan sifat polimer yang larut dalam air. Jenis *bioadhesive microspheres* ini menunjukkan waktu tinggal yang lama ditempat aksi dan dapat melekat dengan tempat penyerapan sehingga menghasilkan efek terapeutik yang lebih baik.

b. *Magnetic microspheres*

Magnetic microspheres dapat membawa obat pada tempat aksi dengan efek lokal di jaringan target. *Microspheres* ini dapat digunakan untuk agen penghantaran seperti obat kemoterapi pada tumor.

c. *Polymeric microspheres*

Polymeric microspheres dapat diklasifikasikan sebagai berikut, *biodegradable polymeric microspheres* dan *synthetic polymeric microspheres*. *biodegradable polymeric microspheres* memiliki kemampuan memperpanjang waktu tinggal saat kontak dengan membran mukosa karena memiliki sifat mengembang dan dapat membentuk gel. Namun kelemahan dari jenis *microspheres* ini adalah efisiensi *biodegradable polymeric* sangat kompleks dan sulit untuk mengendalikan pelepasan obat. *Synthetic polymeric microspheres* banyak digunakan sebagai bahan bulking, pengisi, pembawa, dan mudah rusak.

d. *Radioactive microspheres*

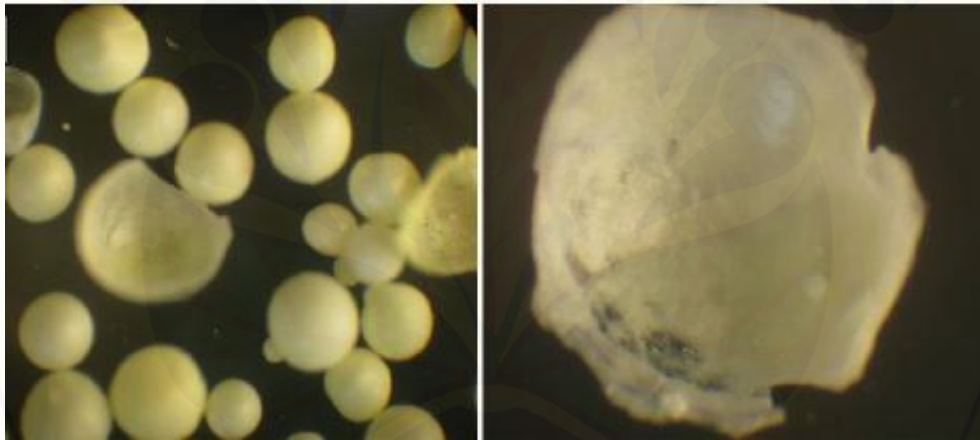
Radioactive microspheres merupakan terapi emobilisasi radio yang berukuran 10-30 nm lebih besar dari pada kapiler. *Microspheres* disuntikkan ke arteri yang langsung menuju daerah sasaran atau tumor dengan pemberian radiasi tinggi tanpa merusak jaringan normal disekitarnya. Sistem penghantaran obat jenis ini menggunakan aktifitas radioisotop yang tidak dilepaskan, tetapi bekerja dari dalam sediaan sebagai radioisotop emisi α , β dan γ .

e. *Floating microspheres*

Floating microspheres dapat disebut juga sebagai *hollow microspheres*, *floating microspheres* memiliki berat jenis lebih rendah dibandingkan cairan lambung sehingga *mikrospheres* tetap mengapung di gastrointestinal tanpa mempengaruhi tingkat pengosongan lambung dan obat dilepaskan perlahan pada target yang diinginkan sehingga dapat mereduksi frekuensi pemberian dosis karena obat akan lebih lama di lambung.

2.3 *Hollow Microspheres*

Hollow microspheres merupakan sistem penghantaran obat terkendali berbentuk mikropartikel bola kosong tanpa inti. *Hollow microspheres* memiliki karakteristik berupa serbuk mudah mengalir yang terdiri dari protein atau polimer sintesis dengan ukuran ideal kurang dari 200 μm . *Hollow microspheres* memiliki berat jenis lebih rendah dari pada cairan lambung sehingga dapat mengapung di lambung dengan waktu yang lama, tanpa mempengaruhi tingkat pengosongan lambung. Kerja dari sistem *hollow microspheres* dengan pelepasan obat secara perlahan pada tingkat yang diinginkan, hal ini akan menghasilkan peningkatan waktu retensi lambung dan mengontrol fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma menjadi lebih baik (Ganesan & Kanth, 2013).



Gambar 2.1 *Hollow microspheres* (Maghsoodi *et al.*, 2011)

Hollow microspheres adalah sistem penghantaran obat *gastroretentive* berdasarkan pendekatan *non-effervescent*. Pada sediaan obat dengan sistem pelepasan obat terkontrol terbagi menjadi dua yaitu dalam bentuk *singel unit* dan *multiple unit*. *Hollow microspheres* termasuk dalam bentuk *multiple unit* dengan hasil lebih baik dibandingkan *singel unit*. Umumnya, bentuk *single unit* kurang cocok untuk sediaan lepas terkendali karena pola pelepasan yang variatif di saluran gastrointestinal. Bentuk *single unit* memiliki kelemahan (1) dapat mengakibatkan perbedaan bioavailabilitas yang sangat tinggi, (2) dapat mengakibatkan iritasi lokal karena

adanya sejumlah obat yang hanya berada di dalam satu posisi saluran gastrointestinal (Goyal *et al.*, 2011; Narang, 2011). Sedangkan kelebihan dari bentuk *multiple unit* yaitu, (1) pelepasan obat dapat dikendalikan, (2) mengurangi resiko iritasi lokal, (3) pelepasan obat yang seragam sepanjang saluran pencernaan sehingga absorpsi obat menjadi lebih baik (Malik *et al.*, 2013; Patela *et al.*, 2011).

2.3.1 Manfaat *Hollow Microspheres*

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengurangi efek samping dari obat yang mengiritasi lambung, salah satu sistem yang dapat digunakan adalah sistem lepas kontrol salah satunya *hollow microspheres* yang dianggap sebagai salah satu sistem penghantaran terkontrol paling baik karena menggabungkan keunggulan dari sistem *multiple unit* dan *floating* yang baik, dengan ukuran partikel kecil *hollow microspheres* dapat menyebar secara merata disaluran cerna, hal ini dapat meningkatkan penyerapan obat dan dapat mengurangi variabilitas dalam penyerapan dan resiko iritasi lambung (Goyal *et al.*, 2011).

Hollow microspheres sangat efektif untuk pelepasan obat terkontrol sehingga mampu mengurangi efek samping terutama iritasi pada saluran pencernaan. Beberapa kelebihan dari penggunaan *hollow microspheres* adalah: (1) baik untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dan mengurangi intensitas dari *adverse effects* dan *first pass effect*, karena fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma dapat hindari, (2) dapat mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien, (3) pelepasan obat dapat dikontrol untuk memperpanjang waktu tinggal dalam saluran pencernaan dan konsentrasi obat dalam plasma dapat dipertahankan, (4) menghindari iritasi gastrointestinal, (5) dapat meningkatkan efek terapi pada obat yang memiliki waktu paruh pendek (Kumar & Manish, 2013).

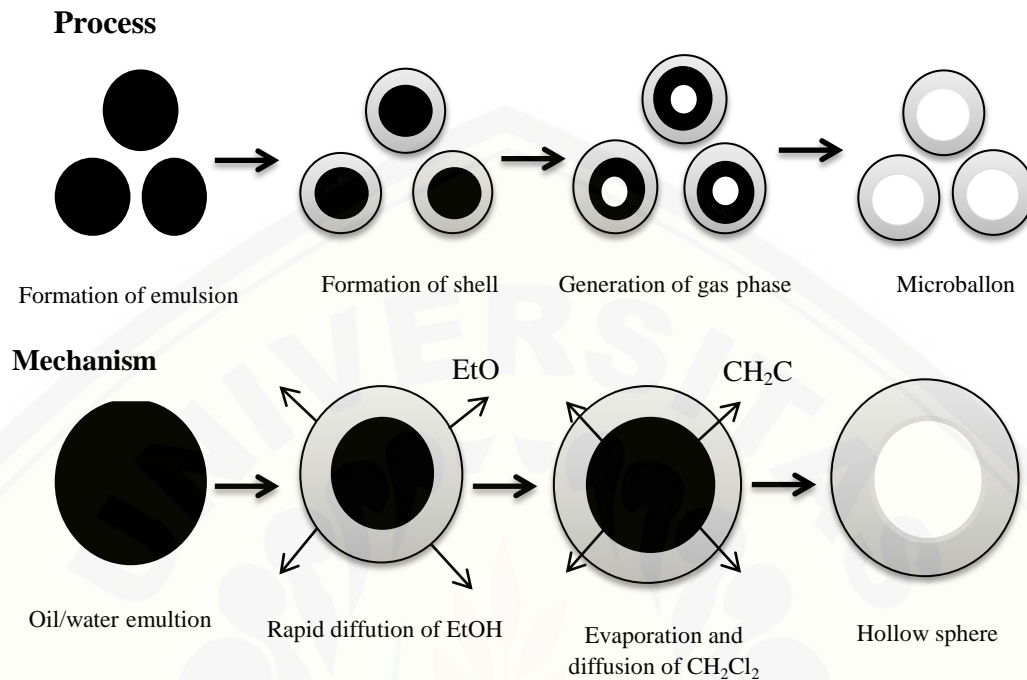
2.3.2 Preparasi *Hollow Microspheres*

Pemilihan metode yang digunakan untuk preparasi *hollow microspheres* tergantung pada ukuran partikel, rute pemberian, durasi pelepasan obat dan sifat bahan aktifnya, untuk mendapatkan hasil yang sesuai diperlukan preparasi

microspheres yang memenuhi kriteria seperti (1) pelepasan obat dapat dikontrol pada durasi waktu yang lama, (2) ukuran partikel dan dapat didispersikan dalam larutan (3) memiliki stabilitas yang baik, (4) dapat digunakan untuk konsentrasi obat yang cukup tinggi (Sree Giri Prasad *et al.*, 2014). *Hollow microspheres* dapat dipreparasi dengan berbagai metode seperti *emulsion solvent evaporation*, *emulsion cross linking*, *co-acevation*, *spray drying*, *emulsion-solven difusion*, *multiple emulsion* dan *ionic gelation* (Hire & Derle, 2014). Metode yang sering digunakan dalam preparasi mikrospheres yaitu *emulsion solvent evaporation* (penguapan pelarut) dan *emulsion-solven difusion* untuk membuat inti yang berongga (penyebaran pelarut dalam bentuk emulsi). Metode tersebut lebih mudah digunakan karena menggunakan alat-alat yang umum dilaboratorium dan lebih ekonomis (Varde & Pack, 2004).

Metode *emulsion solvent evaporation* lebih baik dibandingkan dengan metode lain karena ukuran partikel lebih mudah dikontrol, namun dalam penggunaan metode ini beberapa variabel harus diperhatikan seperti jenis pelarut, volume pelarut dan laju pelepasan obat dari *microspheres* (Tiwari & Verma, 2011). Prinsip dari metode ini yaitu bahan aktif dan polimer yang diemulsifikasi menggunakan pelarut organik dan terdispersi pada fase eksternal menggunakan bantuan pengaduk dengan waktu dan suhu yang sudah ditentukan (Wise, 2000).

Pada metode *emulsion solvent evaporation*, melarutkan obat dalam larutan polimer yang sudah dilarutkan dalam pelarut organik kemudian didispersi pada fase air yang mengandung surfaktan untuk membentuk *droplet* emulsi minyak dalam air (*oil in water*) dan diikuti proses pengadukan dengan kecepatan dan waktu yang ditentukan pada suhu pemanasan yang dibuat konstan. Selama proses berlangsung terjadi penguapan pelarut organik, yang menyebabkan pengendapan pada antarmuka *oil/water* dari *droplet* sehingga membentuk rongga yang dapat mengapung pada tahap akhir mikropartikel dipisahkan dengan cara disaring lalu dibilas dengan pelarut yang sesuai (O'Donnell & McGinity, 1997). Lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar di bawah ini:

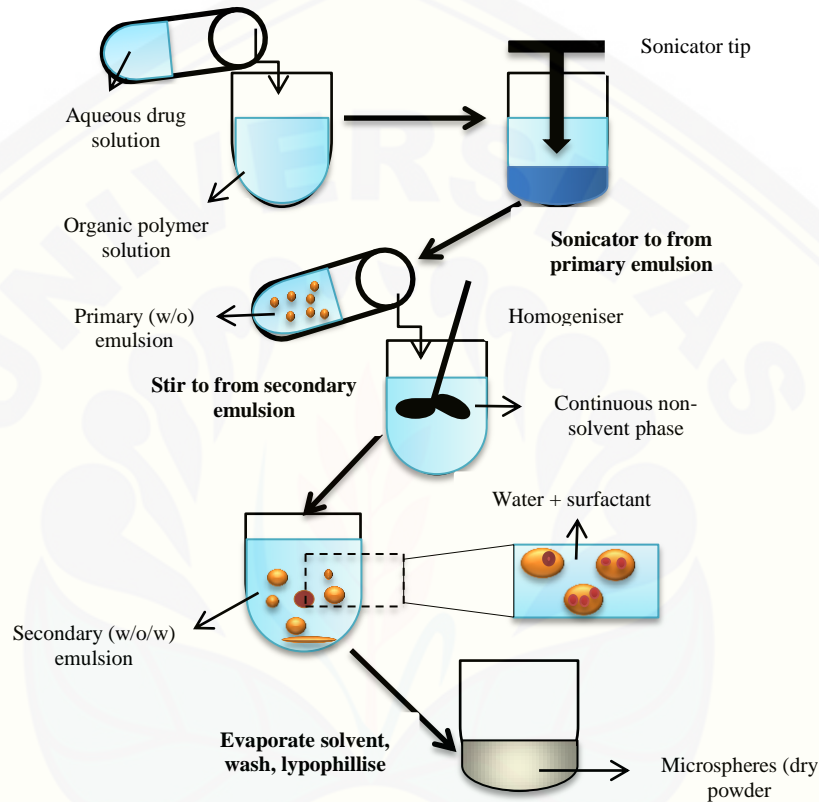


Gambar 2.2 Preparasi dan mekanisme pembentukan sistem *hollow microspheres* (Streubel, Siepmann, & Bodmeier, 2006)

Pada metode *emulsion solvent evaporation* terdapat dua teknik emulsifikasi yakni *single-emulsion solvent evaporation technique* dan *multiple-emulsionsolvent evaporation technique*. *single-emulsion solvent evaporation technique* dibagi menjadi dua, yaitu emulsifikasi minyak dalam air (*oil-in-water emulsification*) dan emulsifikasi air dalam minyak (*water-in-oil-emulsification*), sedangkan *multiple-emulsionsolvent evaporation technique* merupakan teknik emulsifikasi air dalam minyak dalam air (*water-in-oil-in-water emulsification*) (Wise, 2000).

Beberapa teknik dari metode *emulsion solvent evaporation* biasanya digunakan berdasarkan sifat polimer, hidrofilitas atau hidrofobisitas bahan aktif. Teknik *single emulsion oil in water emulsification* umumnya menggunakan pelarut air, teknik ini digunakan untuk membuat *microspheres* dengan bahan aktif dan polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam pelarut organik yang tidak larut air. Pada teknik ini bahan aktif dilarutkan ke dalam campuran polimer yang sudah

dilarutkan dalam pelarut organik, hasil dari fase minyak di emulsifikasikan pada larutan *aqueous* yang mengandung *emulsifier* atau surfaktan (Wise, 2000; Naik *et al.*, 2012).



Gambar 2.3 Skema proses metode *solvent evaporation* (Varde & Pack, 2004)

2.3.3 Karakteristik *Hollow Microspheres*

a. *Entrapment Efficiency*

Nilai *entrapment efficiency* merupakan salah satu karakteristik *hollow microspheres* yang menggambarkan terjeratnya jumlah atau kandungan obat dalam partikel *microspheres*. Penentuan nilai *entrapment efficiency* dapat dilakukan dengan membandingkan kandungan obat sebenarnya (hasil analisis) dengan hasil obat secara teoritis lalu dikali 100 % (Hire & Derle, 2014). Penentuan jumlah obat yang terjerat

dalam *microspheres* dapat dianalisis dengan menggunakan metode spektrofotometri, dengan persamaan (Ganesan & Kanth, 2013):

$$\% \text{ Entrapment Efficiency} = \frac{\text{konsentrasi obat analisis (ppm)}}{\text{konsentrasi obat teoritis (ppm)}} \times 100\% \dots (1)$$

b. *Bouyancy*

Bouyancy percentage adalah suatu uji daya pengapung yang dilakukan untuk mengetahui perilaku mengapung suatu *hollow microspheres* yang dipreparasi dengan menggunakan polimer HPMC, Etil selulosa atau kombinasi keduanya di dalam lambung. Nilai *Bouyancy percentage* dapat dihitung dengan menggunakan persamaan (Kotagale et al., 2013).

$$\% \text{ Bouyancy} = \frac{\text{Berat hollow microspheres mengapung (mg)}}{\text{Berat total hollow microsphere (mg)}} \times 100\% \dots (2)$$

c. *Yield*

Nilai *yield* adalah salah satu karakteristik *hollow microspheres* yang digunakan untuk menggambarkan seberapa efisien metode preparasi untuk menghasilkan *hollow microspheres*. *yield* dapat ditentukan dengan menggunakan persamaan (P. K. Perumandla & Priya, 2014a).

$$\% \text{ Yield} = \frac{\text{Berat hollow microspheres yang sebenarnya (mg)}}{\text{Berat total hollow microsphere teoritis (mg)}} \times 100\% \dots (3)$$

d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Analisis SEM dapat digunakan untuk melihat morfologi, ukuran, bentuk permukaan partikel *hollow microspheres*. Ukuran partikel dapat mempengaruhi rasio antara luas permukaan dengan volume partikel *hollow microspheres* sehingga mempengaruhi pelepasan obat dan peningkatan difusi obat dari *microspheres* ke lingkungan, hal ini karena ukuran partikel akan memberikan peningkatan luas permukaan partikel. Ukuran partikel yang lebih kecil membuat distribusi obat lebih seragam karena partikel lebih cepat tersebar dan menjadi partikel yang lebih keras

dengan adanya jarak yang lebih pendek untuk pelarut keluar dari *droplet* partikel (Varde & Pack, 2004; Hire & Derle, 2014).

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

Fourier Transform Infrared (FT-IR) merupakan metode spektroskopi IR yang dapat mengidentifikasi kandungan gugus kompleks dalam senyawa tetapi tidak dapat menentukan unsur-unsur penyusunnya (Kencana, 2009). Spektra FTIR digunakan untuk mengidentifikasi bahan aktif, polimer dan ada tidaknya interaksi antara bahan aktif dengan polimer, pembentukan kompleks dapat dilihat dari adanya interaksi antara bahan aktif dengan polimer yang digunakan.

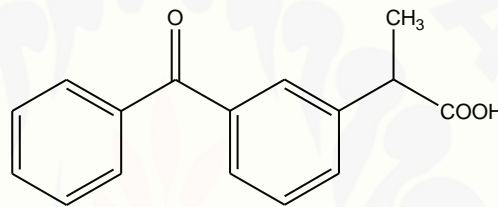
Radiasi IR dilewatkan sampel untuk menghasilkan spektrum IR, sebagian dari radiasi IR diserap oleh sampel dan sebagian lainnya diteruskan. Jika frekuensi dari suatu vibrasi spesifik sama dengan frekuensi radiasi IR yang langsung menuju molekul, molekul akan menyerap radiasi tersebut. Spektrum yang dihasilkan menggambarkan absorpsi dan transmisi molekular membentuk sidik jari molekular suatu sampel (Kencana, 2009).

2.4 Ketoprofen

Ketoprofen adalah salah satu kelas asam propionat dari obat golongan NSAID's yang memiliki sifat analgesik dan antipirektik, berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) ketoprofen termasuk dalam kelas II, yaitu bahan obat memiliki permeabilitas baik dengan kelarutan yang rendah. Kelarutan yang rendah dapat membuat nilai disolusi yang buruk dan bioavailabilitas yang tidak dapat diprediksi. Pada golongan obat ini, peningkatan kecepatan disolusi berpengaruh penting untuk mencapai bioavailabilitas yang diinginkan (Aberg *et al.*, 2009).

Ketoprofen atau *RS*)-2-(3-Benzoylphenyl)propionic acid merupakan obat yang memiliki sifat tidak mudah larut dalam air (hidrofobik) (Sweetman, 2009) yang bekerja menghambat enzim cyclooxygenase yaitu COX 1 dan COX 2 yang mengakibatkan penghambatan sintesis prostaglandin. Ketoprofen dapat digunakan

untuk mengobati *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, *dismenore*, sebagai pereda nyeri serta membutuhkan dosis tinggi untuk terapi pada arthritis (Prajapati, Prajapati, & Patel, 2012). Prostaglandin berfungsi menstimulasi mukosa GI dengan membentuk lapisan sitoprotektif dan meningkatkan sekresi bikarbonat untuk menetralkan keasaman lambung serta menyebabkan vasodilatasi untuk melindungi mukosa lambung terhadap asam lambung. NSAID non selektif menghambat COX 1 pada saluran cerna sehingga mengurangi proteksi mukosa saluran cerna (Dhikav *et al.*, 2003).



Gambar 2.4 Struktur Kimia Ketoprofen

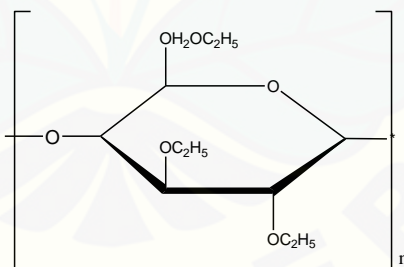
Ketoprofen berbentuk serbuk kristal, berwarna putih atau hampir putih, tidak larut air namun larut dalam alkohol, aseton dan diclorometana. Ketoprofen memiliki berat molekul sebesar 254,3 dan titik leleh 94-97°C dengan rumus kimia C₁₆H₁₄O₃ (Sweetman, 2009). Ketoprofen memiliki kelarutan pada pH rendah 1,2-4,0 meskipun pada pH 4,6 dan 6,8 telah memenuhi syarat. Ketoprofen memiliki nilai pKa sebesar 4,55 yang bersifat asam lemah, ketoprofen sepenuhnya terionisasi dan sangat larut pada pH bagian atas duodenum karena rata-rata pH bagian atas duodenum 5,8-6,5 (Nidhi *et al.*, 2012).

Dosis ketoprofen sebesar 150-300 mg/hari terbagi menjadi 3-4 kali sehari (Sukandar *et al.*, 2008). Ketoprofen mudah diserap di saluran pencernaan dan konsentrasi plasma puncak sekitar 0,5-2 jam setelah dosis pemberian (Prajapati *et al.*, 2012), ketoprofen memiliki waktu paruh eliminasi yang relatif pendek sekitar 1- 3 jam, sehingga diperlukan pemakaian berulang untuk mempertahankan kadar terapetiknya (Najmuddin *et al.*, 2010). Selain itu sifat dari ketoprofen memiliki onset

kurang dari 30 menit dengan durasi hingga 6 jam, obat ini terikat 99% pada protein plasma dan memiliki bioavailabilitas 90% (Charles *et al.*, 2007). Penggunaan ketoprofen pada dosis tinggi dapat menyebabkan iritasi pada lambung dan usus. Terapi secara oral menggunakan ketoprofen memang sangat efektif dilakukan, tetapi ketoprofen dapat menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan berupa peradangan, pendarahan, ulserasi, dan perforasi (Sweetman, 2009; Katzung BG, 2006).

2.5 Etil Selulosa

Etil selulosa merupakan polimer berbentuk serbuk berwarna putih dengan densitas sekitar $0,4 \text{ gram/cm}^3$, mudah mengalir, tidak berasa, larut dalam pelarut organik atau campuran pelarut, praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. Etil selulosa biasanya banyak digunakan sebagai agen pelapis yang bersifat hidrofobik pada granul atau tablet, penggunaan etil selulosa ini digunakan untuk memodifikasi pelepasan obat, menutupi rasa yang tidak menyenangkan atau untuk meningkatkan stabilitas formulasi, etil selulosa dapat digunakan sebagai matriks dalam tablet lepas lambat dengan konsentrasi 3,0-20,0% w/w (Rowe *et al.*, 2009).



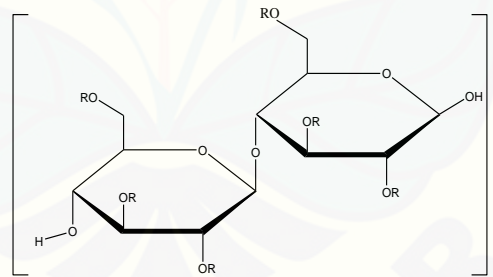
Gambar 2.5 Struktur Kimia Etil Selulosa

Etil selulosa merupakan polimer semi sintetik yang bersifat hidrofobik yang dapat digunakan untuk sistem penghantaran obat terkendali (Grattard *et al.*, 2002). Etil selulosa memiliki kelebihan dalam biokompatibilitas dan dapat didegradasi dalam tubuh menjadi materi non toksik untuk kemudian diekskresikan (Avanço & Bruschi, 2008). Polimer ini bekerja dengan menurunkan laju pelepasan

obat dari sediaan karena membentuk matriks yang kuat dan memiliki biokompatibilitas yang baik serta mengurangi porositas (Kar *et al.*, 2011). Etil selulosa dapat digunakan untuk memperpanjang pelepasan obat yang larut dalam air maupun obat yang tidak larut dalam air (Mastiholimath *et al.*, 2008).

2.6 HPMC

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) merupakan polimer hidrofilik yang berbentuk serbuk granul atau serat, putih atau putih krem, tidak berasa, tidak berbau dan bersifat stabil meskipun higroskopis setelah pengeringan dan akan mengalami penurunan viskositas pada kenaikan temperatur yang tinggi. HPMC dapat larut dalam air dingin dan praktis tidak larut dalam kloroform etanol (95%) dan eter, tetapi dapat larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana serta campuran air dan alkohol. Konsentrasi HPMC yang digunakan untuk sediaan lepas lambat sekitar 10-80 %. HPMC mengandung gugus metoksi 19,0 – 24,0 % dan hidroksipropol 4,0 – 12,0 % (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.6 Struktur Kimia HPMC

HPMC bersifat *gelling agent* yang dapat menghambat pelepasan obat secara terkontrol dalam saluran pencernaan (Siswanto & Soebagyo, 2006). HPMC sering digunakan dengan mekanisme pelepasan terkontrol untuk menghambat pelepasan zat aktif dengan cara memperlama obat dalam saluran pencernaan. HPMC memiliki rantai polimer yang panjang dan semakin panjang rantai polimer dapat

membentuk lapisan gel yang semakin tebal. Rantai polimer panjang ini akan kontak dengan media disolusi dan membentuk lapisan gel yang tebal dengan bertambahnya waktu, menjadikan zat aktif obat yang berdifusi keluar dari matrik harus melewati penghalang sehingga semakin sulit dalam berinteraksi dengan medium disolusi (Rowe *et al.*, 2009).

2.7 Desain Faktorial

Desain faktorial adalah suatu desain yang digunakan untuk penentuan secara simultan suatu efek dari beberapa faktor dan interaksinya yang signifikan. Metode ini menggunakan teknik hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas (Bolton & Bon, 2004).

Keuntungan menggunakan desain faktorial adalah (1) dapat menentukan efek utama dari dua faktor dengan hanya satu penelitian tunggal, (2) dapat menghemat biaya dibandingkan melakukan penelitian tunggal untuk mendapatkan tingkat ketelitian yang sama, (3) hasil kesimpulan dari penelitian dapat digunakan dalam berbagai kondisi, (4) desain faktorial memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama jika tidak terjadi interaksi, jika terdapat interaksi desain faktorial dapat menentukan interaksi dari beberapa faktor yang digunakan umumnya tidak bisa didapatkan pada satu penelitian tunggal (Bolton & Bon, 2004 ; Kothari, 2004).

Desain faktorial memiliki beberapa istilah diantaranya faktor, *level*, efek, dan interaksi. Faktor adalah variabel yang ditentukan dapat memberikan pengaruh pada efek. *Level* adalah besaran dari faktor, dimana terdapat *level* tinggi dan *level* rendah. Efek adalah respon yang berubah akibat adanya perbedaan *level* dari faktor. Interaksi adalah respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton & Bon, 2004). Persamaan dari desain faktorial yang menggunakan dua faktor adalah sebagai berikut :

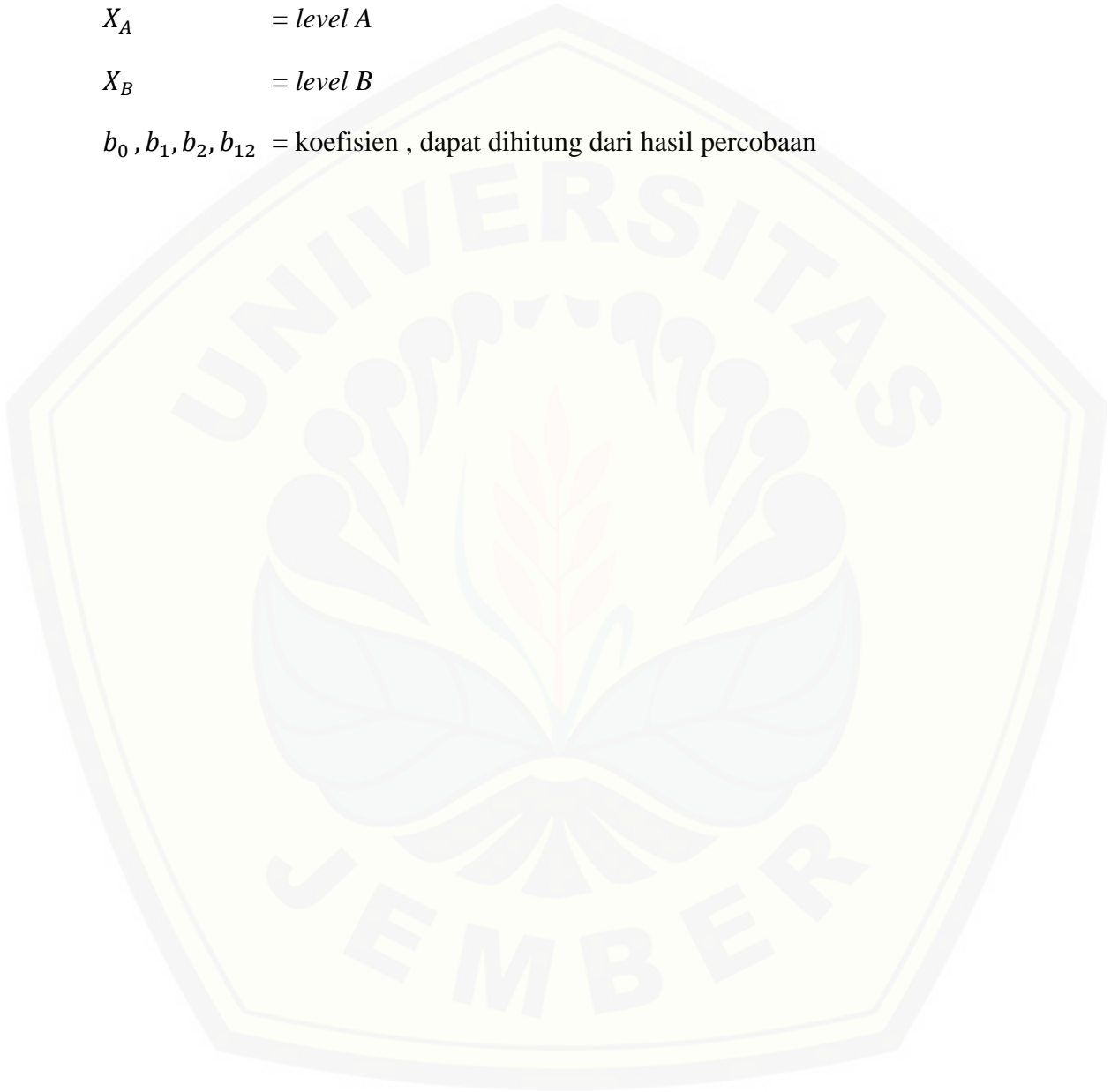
$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$$

Y = efek respon yang diamati

X_A = level A

X_B = level B

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



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimen laboratorium. Tahap penelitian meliputi : (1) rancangan formulasi dengan konsentrasi polimer dan lama pengadukan sebagai variabel bebas dengan menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *hollow microspheres* ketoprofen sesuai rancangan formula; (3) Pengukuran *entrapment efficiency*; (4) Penentuan formula optimum dengan Software *Design Expert versi trial 10*; dan (5) Karakteristik formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

Scanning electron microscopy/ SEM (TM 3000 Hitachi), Spektrofotometri UV-VIS (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), Spektroskopi FTIR (*Genesys 10S, Four-blandes propeller* (IKA Labortechnik, Germany), pH meter (Elemetron CP-502), Oven (*Memmert, Germany*), Neraca analitik (*AdventurerTM Ohaus, USA*) Hot plate, Corong buchner, Alat-alat gelas, Desikator, Mortir dan stamper, Magnetic stirer, Software design expert versi trial 9.0.6, Stopwatch.

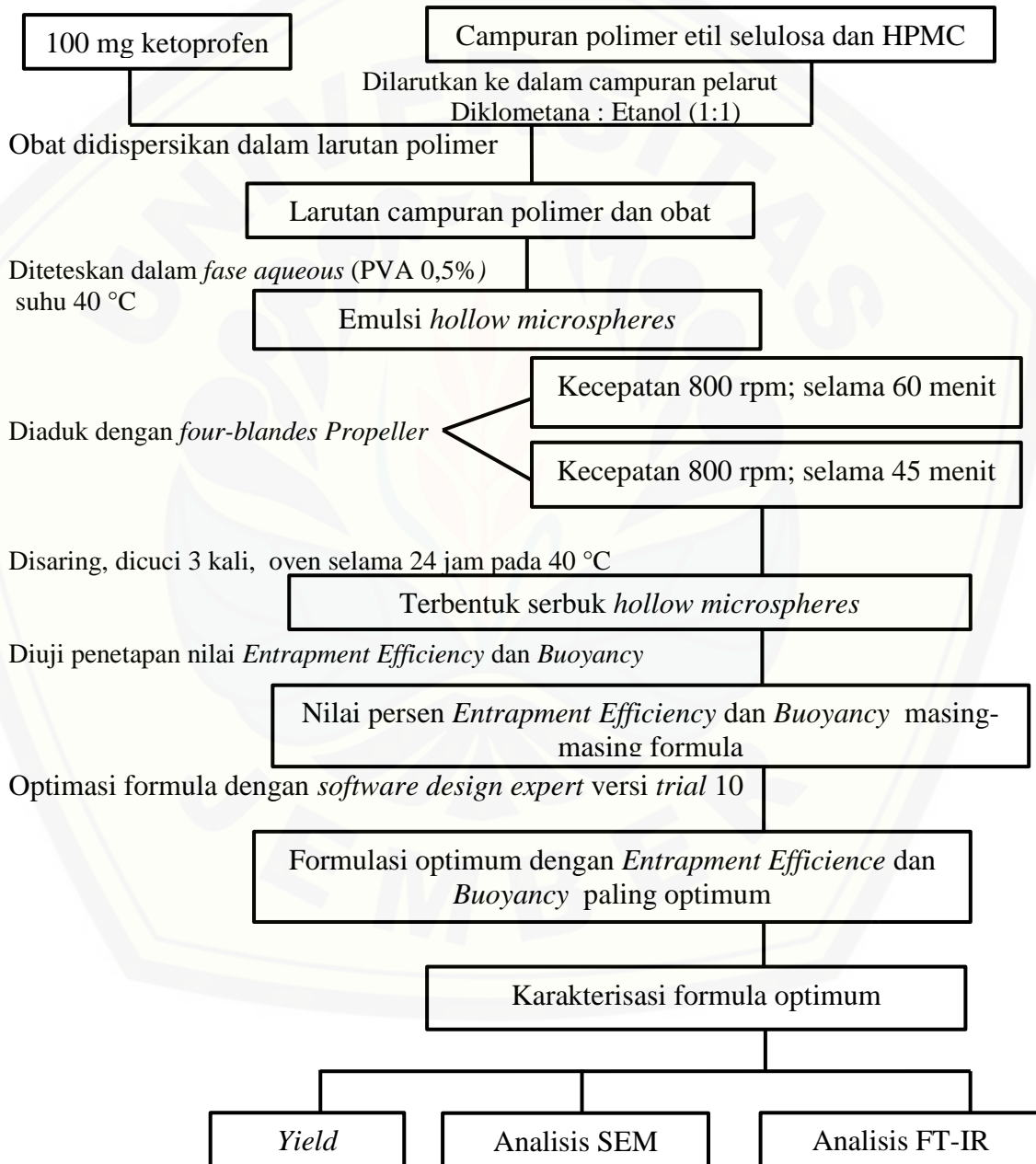
3.2.2 Bahan

Ketoprofen (*societa Italiana Medicinali Scandicci*), HPMC (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), Etil selulosa (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), Etanol (*PT.Bratachem, Indonesia*), Polivinil alkohol (*PT.Bratachem, Indonesia*), Diklorometana (*PT.Bratachem, Indonesia*), Aquadest (*PT.Bratachem, Indonesia*), Tween 80, KH_2PO_4 0,2 M, NaOH 0,2 N, HCl 0,1.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan April 2018.

Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada gambar 3.1



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Perancangan Optimasi Formula

Pada penelitian di buat empat macam rancangan formula *hollow microspheres*, yang membedakan pada masing-masing formula adalah perbandingan konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan dalam pembuatan *hollow microspheres* ketoprofen. Penelitian ini menggunakan metode desain faktorial dua *level* dua faktor dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut:

- Variabel bebas : Konsentrasi polimer etil selulosa dan lama pengadukan
- Variabel terkontrol : Ketoprofen, HPMC, pelarut dan surfaktan
- Variabel terikat : nilai *Entrapment Efficiency* dan *Buoyancy*

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

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

Formula	Faktor A (Konsentrasi Etil Selulosa)	Faktor B (Lama Pengadukan)	Interaksi A dan B
I	-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 berikut :

Tabel 3.2 susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+)
Konsentrasi Etil Selulosa	300 mg	600 mg
Lama Pengadukan	45 menit	60 menit

Adapun susunan formula *hollow microspheres* ketoprofen yang akan diteliti dapat dilihat pada Tabel 3.3. berikut :

Tabel 3.3 Formula *Hollow Microspheres* Ketoprofen

Bahan	Jumlah	Fungsi Bahan
Ketoprofen	100 mg	Bahan aktif
HPMC	100 mg	Polimer
Etil Selulosa	300/600 mg	Polimer
Diklorometana	5 ml	Pelarut
Etanol	5 ml	Pelarut
PVA	0,5 gram	<i>Emulsifier</i>
Aquades	100 ml	<i>Fase aqueous</i>

3.4.2 Preparasi *Hollow Microspheres* Ketoprofen

Hollow microspheres ketoprofen dipreparasi menggunakan teknik *emulsion solvent evaporation*. Dilakukan penimbangan bahan aktif ketoprofen sebanyak 100 mg. Polimer HPMC 100 mg dicampurkan dengan variasi polimer Etil selulosa 300 mg atau 600 mg, lalu keduanya dilarutkan dengan campuran pelarut berisi diklometana 5 ml dan etanol 5 ml membentuk suatu larutan polimer. Bahan aktif ketoprofen yang sudah ditimbang sebanyak 100 mg dimasukkan ke dalam larutan polimer. Selanjutnya larutan campuran obat dan polimer tersebut ditetesi secara perlahan dalam *fase aqueous* dengan polivinil alkohol (PVA) 0,5 % sebagai surfaktan, maka akan terbentuk droplet (tetesan) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *Four-blades Propeller* dengan kecepatan 800 rpm pada suhu ruang selama 45 menit dan 60 menit sesuai formula yang akan diuji. Pada formula (1) konsentrasi etil selulosa 300 mg kemudian diaduk dengan kecepatan 800 rpm selama 45 menit, formulasi (A) konsentrasi etil selulosa 600 mg kemudian dilakukan pengadukan selama 45 menit, formulasi (B) konsentrasi etil selulosa 300 mg kemudian dilakukan pengadukan selama 60 menit, formulasi (AB) konsentrasi etil selulosa 600 mg kemudian dilakukan pengadukan selama 60 menit. Serbuk *hollow microspheres* yang terbentuk disaring dengan kertas *Whatmann* no. 1, hasil saringan kemudian dicuci dengan aquadest sebanyak tiga kali. Setelah itu serbuk *hollow microspheres* dikeringkan semalaman pada suhu 40°C.

Preparasi *hollow microspheres* ketoprofen dapat dilihat pada tabel 3.4 :

Tabel 3.4 Preparasi *Hollow Microspheres* Ketoprofen

formula	Ketoprofen(mg)	Polimer HPMC: EC (mg)	PVA (g)	Pelarut DCM: EtOH (mL)	Temperatur (⁰ C)	Kecepatan (rpm)& Lama Pengadukan (menit)
(1)	100	100 : 300	0,5	5:5	40	800 rpm, 45 menit
(A)	100	100 : 600	0,5	5:5	40	800 rpm, 45 menit
(B)	100	100 :300	0,5	5:5	40	800 rpm, 60 menit
(AB)	100	100 : 600	0,5	5:5	40	800 rpm , 60 menit

3.4.3 Penetapan Persen *Entrapment Efficiency*

1. Pembuatan kurva baku Ketoprofen
 - a. Penentuan panjang gelombang maksimum

Larutan baku induk dibuat dari ± 25 mg ketoprofen yang dilarutkan dalam 50 mL larutan dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda batas sehingga didapat kadar 500 ppm. Setelah itu, dilakukan pengenceran dengan memipet 5 ml larutan baku tersebut dan dimasukkan dalam labu ukur 25 ml, ditambah dengan dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda batas sehingga didapat larutan 100 ppm. Pengenceran kembali dilakukan dengan memipet 1 ml dan dimasukkan dalam labu ukur 10 ml ditambah dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda batas sehingga didapat larutan dengan kadar 10 ppm. Panjang gelombang ditentukan dengan *scanning* larutan standar baku konsentrasi pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-VIS. Panjang gelombang maksimum ketoprofen yakni 260 (Deveswaran *et al.*, 2010).

- b. Preparasi kurva baku ketoprofen

Kurva baku disiapkan dengan menggunakan larutan dapar fosfat pH 7,4 dengan bantuan spektrofotometer UV. Pembuatan kurva baku ketoprofen dibuat dengan membuat 2 larutan induk 250 dan 500 ppm. Larutan induk 1 dibuat dengan melarutkan 25 mg ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 hingga mencapai

volume 50 mL dan diperoleh 500ppm, dari larutan 500 ppm dipipet sebanyak 5 ml dan ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 hingga 25 ml dan diperoleh larutan baku induk 100 ppm. Larutan induk 2 dibuat dengan melarutkan 25 mg ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 hingga mencapai volume 100 mL dan akan diperoleh larutan baku induk 250 ppm. Dari larutan baku induk tersebut dilakukan pengenceran dengan memipet sejumlah tertentu larutan kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak volume tertentu, sehingga diperoleh konsentrasi 5; 8; 10; 12 dan 16 ppm. Masing-masing larutan standar ditentukan absorbansinya dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva baku kadar ketoprofen terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya. Panjang gelombang maksimum ketoprofen 260 (Deveswaran *et al.*, 2010).

2. Pengukuran *Entrapment Efficiency*

Pengukuran *entrapment efficiency hollow microspheres* dilakukan dengan menimbang *hollow microspheres* yang mengandung ketoprofen sekitar 25 mg lalu *hollow microspheres* dihaluskan dalam mortir menggunakan stemper lalu obat didispersikan dengan melarutkan *hollow microspheres* dalam 100 ml larutan dapar fosfat pH 7,4 dan disonikasi sekitar 30 menit untuk melarutkan polimernya, lalu larutan disaring dan filtrat diambil 1 ml lalu ditambah dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 25 ml hingga tanda batas. Larutan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimumnya, empat formula dengan 3 replikasi diukur serapannya untuk meperoleh nilai absorbansi, dari absorbansi tersebut dapat digunakan untuk menghitung nilai *entrapment efficiency* (Abdallah *et al.*, 2012).

3.4.4 Penetapan daya pengapungan (*Buoyancy*)

Hollow microspheres yang mengandung ketoprofen setara 50 mg di dispersikan pada 300 ml larutan HCl 0,1 N (pH 1,2) mengandung tween 80 (0,02 w/v %) untuk menstimulasikan cairan lambung pada suhu 37°C (Taneja *et al.*, 2014). Campuran diaduk dengan *magnetic stirrer* 100 rpm selama ± 4 jam, Lapisan *hollow*

microspheres yang mengapung dan *hollow microspheres* yang tenggelam disaring dan dipisahkan dengan metode filtrasi secara bersamaan. *Hollow microspheres* dikeringkan pada suhu 40°C hingga diperoleh berat konstan. Setiap berat *hollow microspheres* tersebut ditimbang dan ditentukan nilai *buoyancy* melalui perbandingan berat *hollow microspheres* yang mengapung dengan jumlah total *hollow microspheres* dan dikali 100% (Hafeez *et al.*, 2013).

3.4.5 Penentuan Formula Optimum

Analisis data untuk memperoleh formulasi optimum dilakukan menggunakan metode desain faktorial. Dari data hasil pengujian nilai % *entrapment efficiency*, *buoyancy* dan ukuran partikel ketoprofen didapat hasil yang disebut dengan respon, masing-masing respon di analisis menggunakan metode desain faktorial untuk melengkapi persamaan (4), sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (% *entrapment efficiency* *buoyancy* dan ukuran partikel).

Rumus $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dapat dihitung nilai koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Dari hasil perhitungan, dapat dibuat *countour plot* dengan menggunakan *software design expert 10 versi trial*. *Countour plot* adalah gambaran grafik dengan permukaan tiga dimensi pada bidang dua dimensi, fungsi *Countour plot*, $f(x, y)$, menunjukkan *countour set level* yang mewakili nilai-nilai tertentu dari fungsi. Menunjukkan x dan y yang mewakili nilai z dari persamaan $f(x, y) = z$. Ruang di antara garis biasanya diarsir untuk membantu membedakannya. *Countour plot* dapat menunjukkan bagaimana nilai-nilai dari fungsi dalam satu wilayah dari bidang x y dibandingkan dengan nilai-nilai di bidang lain. *Countour plot* juga cocok untuk melihat fungsi yang tidak bervariasi dengan cepat (Wickham T. & Jones, 1994). Pembuatan *countour plot* meliputi nilai % *entrapment efficiency* dan *buoyancy* dan ukuran partikel *hollow microspheres* ketoprofen agar dapat diketahui pengaruh efek faktor terhadap respon serta efek interaksi faktor terhadap respon. Dari hasil *countour plot* tersebut akan diperoleh formulasi optimum kombinasi konsentrasi etil selulosa

dan lama pengadukan terhadap % *entrapment efficiency* dan *bouyancy hollow microspheres* ketoprofen (Tripathi, Radhika, & Sivakumar, 2011).

3.4.6 Karakteristik Formula Optimum

a. Penetapan Nilai *Yield*

Penentuan nilai % *yield* dilakukan dengan membandingkan berat *hollow microspheres* sebenarnya yang didapat dari hasil preparasi dengan berat *hollow microspheres* teoritis yang didapat dari total penjumlahan berat bahan aktif dan polimer yang digunakan lalu dikali 100% (Najmuddin *et al.*, 2010).

b. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Penentuan ukuran, bentuk dan morfologi permukaan *hollow microspheres* dilihat dengan menggunakan *scanning electron microscope* dengan perbesaran 800 kali. Sejumlah *hollow microspheres* diletakkan secara tersebar di atas glass tub lalu ditempatkan di dalam *scanning electron microscope chamber*. Kondisi chamber disesuaikan yaitu dengan tekakn ruangan 0,01 mmHg dan tegangan 20 Kv (Sabitha, Vijaya Ratna, & Ravindra Reddy, 2010).

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

Identifikasi pembentukan kompleks digunakan untuk melihat ada tidaknya interaksi antara bahan aktif ketoprofen dengan etil selulosa dan HPMC, maka dilakukan *scanning* dengan spektroskopi FTIR dengan resolusi 2 cm^{-1} dan rentang *scanning* $400 - 4000\text{ cm}^{-1}$. Masing – masing bahan ketoprofen, HPMC, etil selulosa dan campuran ketoprofen HPMC, etil selulosa (sampel *hollow microspheres*) di *scanning* untuk mendapatkan spektranya, sehingga masing–masing spektra dari bahan tersebut dapat dibandingkan untuk mengetahui interaksinya (Yadav & Jain, 2011).

BAB 5. KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah

1. Konsentrasi etil selulosa memiliki pengaruh meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*, sedangkan lama pengadukan dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan menurunkan nilai *buoyancy*. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki efek menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*.
2. Kombinasi optimum antara konsentrasi polimer etil selulosa dan lama pengadukan dalam preparasi *hollow microspheres* ketoprofen untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* adalah 600 mg dengan lama pengadukan 45 menit.
3. Berdasarkan karakteristik *hollow microspheres* ketoprofen didapatkan nilai *yield* sebesar $71,003\% \pm 0,265$ dan ukuran partikel sebesar $144,5 \mu\text{m} \pm 5,594$. Karakteristik kompleks pada formulasi optimum *hollow microspheres* ketoprofen yang diperoleh menggambarkan bahwa tidak terjadi interaksi antara bahan obat dengan polimer.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan dan melihat keberhasilan *hollow microspheres* sebagai penghantar obat terkendali.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh konsentrasi etil selulosa dan lama pengadukan menggunakan polimer yang berbeda untuk mengetahui pengaruh penggunaan polimer lain terhadap kemampuan *hollow microspheres* untuk menjerat suatu obat

DAFTAR PUSTAKA

- Abdallah, M. H., Sammour, O. A., El-Ghamry, H. A., El-Nahas, H. M., & Barakat, W. 2012. Development and characterization of controlled release ketoprofen microspheres. *JAPS*, 2(3): 60–67.
- Aberg, J. A., Lacy, C., Amstrong, L., Goldman, M., & Lance, L. L. 2009. *Drug Information Handbook*. America: American Pharmacists Association.
- Avanco, G. B., & Bruschi, M. L. 2008. Preparation and characterization of ethyl cellulose microparticles containing propolis. *Rev. Cienc. Farm. Basica Apl. JBAPS*, 29(2): 129–135.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. *Laporan Nasional 2013*, 1–384.
- Bolton, S., & Bon, C. 2004. *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Charles, F. lacy, Lora L. Amstrong, Goldman, Marton P., & Lance, L. 2007. *Drug Information Handbook*. America: American Pharmacists Association.
- Comoglu, T., Gonul, N., & Baykara, T. 2003. Preparation and in vitro evaluation of modified release ketoprofen microsponges. *Farmaco (Società Chimica Italiana : 1989)*, 58(2): 101–6.
- Dashora, A., & Jain, C. P. 2009. Development and characterization of pectin-prednisolone microspheres for colon targeted delivery. *IJCTR*, 1(3):751–757
- Das, M. K., & Rao, K. R. 2006. Evaluation Of Zidovudine Encapsulated Ethylcellulose Microspheres Prepared By Water-In-Oil-In-Oil (W / O / O) Double Emulsion Solvent Diffusion Technique. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 63(2): 141–148.
- Deveswaran, R., Manavalan, R., Madhavan, V., & Bharath, S. 2010. Formulation and Optimization of Ketoprofen Microspheres using Response Surface Methodology. *IJCTR*, 2(4): 2319–2326.
- Devi, G.C & K. P. R. Chowdary 2012. Reclinical pharmacokinetic evaluation of pioglitazone floating tablets formulated employing cross-linked starch-urea. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(1): 104–106.

- Dhikav, V., Singh, S., Pande, S., Chawla, A., & Anand, K. S. 2003. Non-Steroidal Drug-induced Gastrointestinal Toxicity: Mechanisms And Management. *JIACM*, 4(4): 315–322.
- Ding, C., Zhang, M., & Li, G. 2015. Preparation and characterization of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) blend film. *Carbohydrate Polymers*, 119, 194–201.
- Ekta G., Rahul, dan Aviral. 2015. Preparation and Characterization of Gastroretentive Floating Microballoons of Acrycoat S-100 Bearing Carvedilol. *AJP*.
- Ganesan, V., & Kanth, V. S. V. S. P. K. 2013. Preparation and In-vitro Evaluation of Microballoon Drug Delivery System of Telmisartan. *IJPSDR*, 5(4), 141–145.
- Garud, N., & Garud, A. 2012. Preparation and in-vitro evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent evaporation technique. *TJPR*, 11(4): 577–583.
- Gholap, S. B., Banarjee, S. K., Gaikwad, D. D., Jadhav, S. L., & Thorat, R. M. 2010. Hollow microsphere: A review. *IJPSRR*, 1(1): 74–79.
- Goyal, P., Gill, S. 2011. Development and characterization of rifampicin loaded floating microspheres. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, 39(5): 330–334.
- Grattard, N., Pernin, M., Marty, B., Roudaut, G., Champion, D., & Le Meste, M. 2002. Study of release kinetics of small and high molecular weight substances dispersed into spray-dried ethylcellulose microspheres. *JCR*, 84(3): 125–135.
- Haghi, E. H., Mirabedini, S. M., Imani, M., & Farnood, R. R. 2014. Preparation and characterization of pre-silane modified ethyl cellulose-based microcapsules containing linseed oil. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 447, 71–80.
- Hafeez, A., Maurya, A., Singh, J., & Rana, L. 2013. In- vitro evaluation of floating microspheres of Ketoprofen. *JSIR* 2(3): 714–722.
- Hire, & Derle. 2014. Microsphere As Drug Carrier : A Review. *IJAR*, 2(3): 901–913.
- Jan, S. U., Khan, G. M., Khan, K. A., Ur Rehman, A., & Khan, H. 2011. In-vitro release pattern of Ketoprofen using ethyl cellulose ether derivatives. *JAP*, 3(1): 149–158.

- Kar, S. K., Panigrahy, R. N., & Mahale, A. M. 2011. Design And Development Of Indomethacin Matrix Tablet With Ph Modulated Release Kinetics . *IJCP*, 2(1).
- Katzung, BG. 2006. *Basic & Clinical Pharmacology*. New York: McGraw-Hill Companies.
- Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., & Itoh, Y. 1992. Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach. *JPS* 81(2): 135–140.
- Kencana, A. L. 2009. Perlakuan Sonikasi Terhadap Kitosan : Viskositas Dan Bobot Molekul Kitosan. Diterbitkan. Skripsi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. IPB.
- Khan, A. I., Lei, L., Norquist, A. J., & O'Hare, D. 2001. Intercalation and controlled release of pharmaceutically active compounds from a layered double hydroxide. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 22(22): 2342–2343.
- Kotagale, N., Raut, N., Somvanshi, S., Umekar, M., Jumde, A., & Khandelwal, H. 2013. Ethyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose buoyant microspheres of metoprolol succinate: Influence of pH modifiers. *IJPI*, 3(3): 163.
- Kothari, C. R. 2004. *Research Methodology: Methods & Techniques*. New Delhi: *New Age International (P) Limited*.
- Krisna ,A. 2013. kumpulan informasi kesehatan umum, Jakarta: informasi medika
- Kumar, J. V., & Manish, J. 2013. Microballoons For Drug Delivery: A Review. *AJPRD*, 1(1): 7–17.
- Maghsoodi, M., Hemati, E., Qadermazi, B., & Yari, Z. 2011. Hollow microspheres For Gastroretentive Floating- Pulsatile Drug Delivery: Preparation and in vitro evaluation. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 1(2): 55–61.
- Maji, R., Ray, S., Das, B., & Nayak, A. K. 2012. Ethyl Cellulose Microparticles Containing Metformin HCl by Emulsification-Solvent Evaporation Technique: Effect of Formulation Variables. *ISRN Polymer Science*, 1–7.
- Malik, P., Nagaich, U., Malik, R. K., & Gulati, N. 2013. Pentoxifylline Loaded Floating Microballoons: Design, Development and Characterization. *Journal of Pharmaceutics*, 2–6.

- Mastiholimath, V. S., Dandagi, P. M., Gadad, A. P., Mathews, R., & Kulkarni, A. R. 2008. In vitro and in vivo evaluation of ranitidine hydrochloride ethyl cellulose floating microparticles. *Journal of Microencapsulation*, 25(5): 307–314.
- Naik, J. B., Lokhande, A. B., Mishra, S., & Kulkarni, R. D. 2012. Development of sustained release micro/nano particles using different solvent emulsification techniques: A review. *IJPBS*, 3(4): 573–590.
- Najmuddin, M., Shelar, S., Ali, A., Patel, V., & Khan, T. 2010. Formulation And In Vitro Evaluation Of Floating Microspheres Of Ketoprofen Prepared By Emulsion Solvent Diffusion Method. *IJAP*, 2(1): 13–17.
- Narang, N. 2011. An updated review on: Floating drug delivery system (FDDS). *IJAP*, 3(1): 1–7.
- Nayak, A. K., Maji, R., & Das, B. 2010. Gastroretentive drug delivery systems: A review. *AJPCR*, 3(1): 2–10.
- Negi, R., Goswami, L., & Kothiyal, P. 2014. Microballoons : A better approach for gastro retention. *IJCPR* 2(2): 100–107.
- Nidhi, K., Indrajeet, S., Khushboo, M., Gauri, K., & Sen, D. J. 2012. Hydrotrophy: A promising tool for solubility enhancement: A review. *IJDR*, (2): 26–33.
- Nilkumhang, S., & Basit, A. W. 2009. The robustness and flexibility of an emulsion solvent evaporation method to prepare pH-responsive microparticles. *IJP*, 377: 135–141.
- Novak, D. S., Sporar, E., Baumgartner, S., & Vrecer, F. 2012. Characterization of physicochemical properties of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) type 2208 and their influence on prolonged drug release from matrix tablets. *JPBA*, 66: 136–143.
- O'Donnell, P. B., & McGinity, J. W. 1997. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 28: 25–42.
- Patela, K., Jainb, P. K., Baghelb, R., Tagdea, P., & Patila, A. 2011. Preparation and in vitro evaluation of a microballoon delivery system for domperidone. *Der Pharmacia Lettre*, 3(6): 131–141.
- Perumandla, P. K., & Priya, S. 2014. Formulation and in vitro evaluation of floating microspheres of Dextromethorphan hydrobromide. *IJPPS*, 6(4): 206–210.

- Prajapati, Vc., Prajapati, Gb., & Patel, Pr. 2012. Formulation, optimization and evaluation of sustained release microsphere of ketoprofen. *JPBS*, 4(5): 101.
- Pratintya, A. D., Harmilah, & Subroto. 2014. Kompres hangat menurunkan nyeri persendian osteoarthritis pada lanjut usia. *Jurnal Kebidanan dan Keperawatan*, 10(1): 2.
- Pratiwi, A. I. 2015. Diagnosis and treatment osteoarthritis. *Diagnosis and Treatment Osteoarthritis*, 4: 10–17.
- Rai, G., Yadav, A. K., Jain, N. K., & Agrawal, G. P. (2015). Eudragit-coated dextran microspheres of 5-fluorouracil for site-specific delivery to colon. *Drug Delivery*, 23(1), 328–337.
- Rathod, U. C., Patel, A. K., & Shah, D. A. 2012. Statistical Evaluation and Optimization of Influence of Stirring Speed and Polymer Concentration on Hollow Microspheres of Diltiazem HCl, 4(3): 972–978.
- Rowe, R., Sheskey, P., & Quinn, M. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press.
- Sabitha, P., Vijaya Ratna, J., & Ravindra Reddy, K. 2010. Design and evaluation of controlled release chitosan-calcium alginate microcapsules of anti tubercular drugs for oral use. *IJCTR*, 2(1): 88–98.
- Sánchez-Dasi, M. J., Garrigues, S., Cervera, M. L., & De La Guardia, M. 1998. On-line solvent recycling: A tool for the development of clean analytical chemistry in flow injection fourier transform infrared spectrometry. Determination of ketoprofen. *Analytica Chimica Acta*, 361(3): 253–260.
- Shirolkar, S. V., Tawar, M. G., Gandhi, N. S & Deore, N. B. 2010. Development and Evaluation of Floating Microspheres of Pioglitazone Hydrochloride Using Ethyl Cellulose. *Der Pharm. Lattre*, 2(5): 261-277.
- Siswanto, A., & Soebagyo, S. S. 2006. Optimasi formula sediaan tablet lepas lambat teofilin dengan bahan matrik HPMC, Na CMC, dan xanthan gum. *Agus Siswanto Majalah Farmasi Indonesia*, 17(3): 143–148.
- Solomon, D. H., Schneeweiss, S., Glynn, R. J., Kiyota, Y., Levin, R., Mogun, H., & Avorn, J. 2004. Relationship between Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Acute Myocardial Infarction in Older Adults. *JAHS* 109(17): 2068–2073.
- Sree Giri Prasad, B., Gupta, V. R. M., Devanna, N., & Jayasurya, K. 2014. Microspheres as drug delivery system - A review. *JGTPS*, 5(3): 1961–1972.


- Streubel, A., Siepmann, J., & Bodmeier, R. 2006. Gastroretentive drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 3(2): 217–233.
- Sukandar, E.Y., Andrajati, R. Sigit, J.I. 2009. ISO Farmakoterapi. Jakarta: PT.ISFI Penerbitan.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press.
- Taneja, R., M. K. Kataria, and A. Bilandi. 2014. Formulation and evaluation of floating microspheres of glibenclamide. *IJPRS*. 2(3): 361–369.
- Tiwari, S., & Verma, P. 2011. Microencapsulation technique by solvent evaporation method (Study of effect of process variables). *IJPLS*, 2(8): 998–1005.
- Tripathi, M., Radhika, P. R., & Sivakumar, T. 2011. Formulation And Evaluation Of Glipizide Hollow Microballoons For Floating Drug Delivery. *BPR*, 1(1): 67-74.
- Varde, N. K., & Pack, D. W. 2004. Microspheres for controlled release drug delivery. *Expert Opin. Biol. Ther*, 4(1), 35–51.
- Wickham T. & Jones. 1994. Mathematica Graphics. California : Telson The Electronic Library of Science.
- Wise, D. I. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker.
- Yadav, A., & Jain, D. K. 2011. Formulation and evaluation of gastroretentive floating microballoons of anti diabetic drug. *AJLS*, 1(2): 101–112.

LAMPIRAN

A. Sertifikat Analisis

A1. Ketoprofen

REVIEWED
 By Ila.aksari at 11:25 am, Jun 12, 2017



S.I.M.S.
Società Italiana Medicinali Scandiaci
 STABILIMENTI CHIMICO-FARMACEUTICI INDUSTRIALI
Società a responsabilità limitata - Capitale interamente versato € 2.750.000
 Stabilimento e Amministrazione: Loc. Filarone - 50066 REGGELLO (FI)
 Sede legale: Via Dante Da Castiglione, 8 - 50125 Firenze
 Codice Fiscale/Partita I.V.A./NAT Number: IT 03076410483
 Telefoni 055.863051 - 3 linee - Fax 055.863008 - C.C.I.A.A. Firenze 298960 - Iscr. Trib. Firenze N. 30820
 OUR BANKERS: CARIGE Fglione Valdarno - Branch IBAN code: IT8820617537651000000727260

CERTIFICATE OF ANALYSIS Pag. 1 / 2 REGGELLO 31.05.2017

Batch n° 184421

P.T. MENJANGAN SAKTI
 MENSA BUILDING JL.HR RASUNA SAID
 KAV B.34 KUNINGAN JAKARTA

Product: KETOPROFEN **Int.Code 0431-1 P

Quantity Kg. 100,00 Packing FIBRE DRUMS

APPEARANCE: A white or almost white, crystalline powder; odourless or almost odourless.
 SOLUBILITY: Practically insoluble in water; freely soluble in acetone, in alcohol and in methylene chloride.
 STORAGE: Ketoprofen should be kept in well-closed containers, protected from light.
 The product is evaluated according to the 'Note for Guidance on Impurities: Residual solvents (CPMP/ICH/283/95 and annexes), to the 'CPMP/ICH/1507/02' and to the Current USP General chapter <467>.

type of analysis	result/outcome	prescribed
BP-EP	conforming	conforming
IDENTIFICATION IR/Identificazione IR	clear	clear
CLARITY OF SOLUTION/Chiarezza della soluz.	<Y6	n.m.t. Y6
COLOUR OF SOLUTION/Colore della soluzione	<10 ppm	n.m.t. 10 ppm
HEAVY METALS/Metalli pesanti	0.04%	n.m.t. 0.5%
LOSS ON DRYING/Perdita di peso	0.00%	n.m.t. 0.1%
SULPHATED ASH/Ceneri solforiche	.	.
RELATED SUBSTANCES(HPLC)/Comp.simili(HPLC)	not detected	n.m.t. 0.20%
IMPURITY A (STD 370)/Impurezza A (STD 370)	0.057%	n.m.t. 0.20%
IMPURITY B (STD 010)/Impurezza B (STD 010)	not detected	n.m.t. 0.20%
IMPURITY C (STD 567)/Impurezza C (STD 567)	not quant.	n.m.t. 0.20%
IMPURITY D (STD 065)/Impurezza D (STD 065)	not detected	n.m.t. 0.20%
OTHER SPECIFIED IMPURITY/Altra imp.specif.	not detected	n.m.t. 0.20%
OTHER DETECTABLE IMPURITY/Altra imp.rivel.	not detected	n.m.t. 0.10%

A2. Etil Selulosa

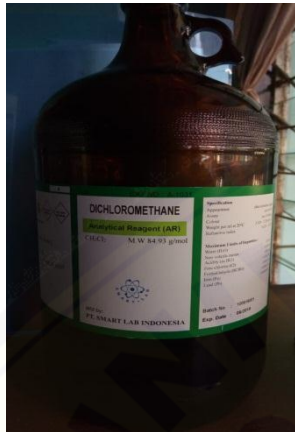
37.8.6 Test result Report (pdf)*
PHAPROS, PT

Date: 24/01/18
Time: 13:28:07

Quality Order	Batch	Item Number	Insp Loc	Location	Procedure	Qty Pending	Qty Accepted	Qty Rejected	Order Date	Due Date	Eff Date	St
BB.16/0814U1	6484	14305106 ETHYL CELLULOSE NF GRADETYPE N22	PM	GBB	Pemeriksaan BB/BK	36.28	36.28	0.0	08/09/17	18/09/17	15/09/17	C

Op Number	Characteristic	Actual Results	Specification	Measure	Pass
200 01	PEMERIAN	SESUAI	*		yes
02	KELARUTAN	SESUAI	*		yes
03	IDENTIFIKASI	SESUAI	*		yes
1	SUSUT PENDINGINGAN	1.795	<=3.0	PERSEN	yes
2	SISA PEMIJARAN	0.27	<=0.5	PERSEN	yes
3	ARSEN <3	3	<=3	PPM	yes
5	LOGAM BERAT <20	20	<=20	µG/G	yes
6	VISCOSITAS	18.9	18;24	CPS	yes
7	PETUGAS SAMPLING	AN	*		yes
8	PEMERIKSA	AN,AV	*		yes
81	CATATAN	RETEST 14/09/18	*		yes

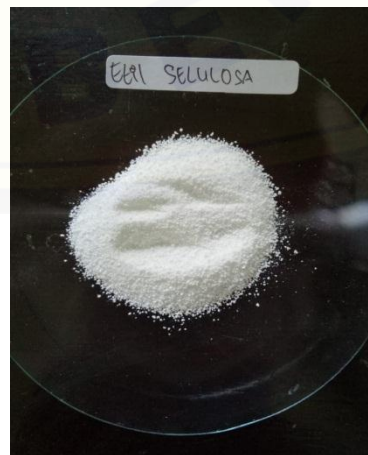
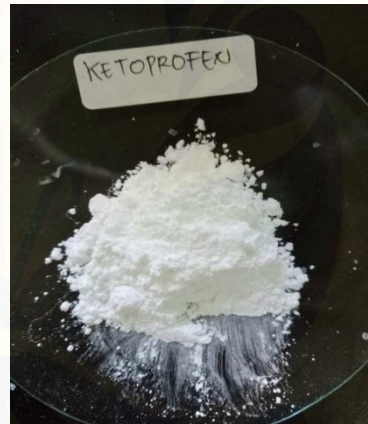
B. Bahan- bahan Penelitian



Diklorometana



Etanol p.a

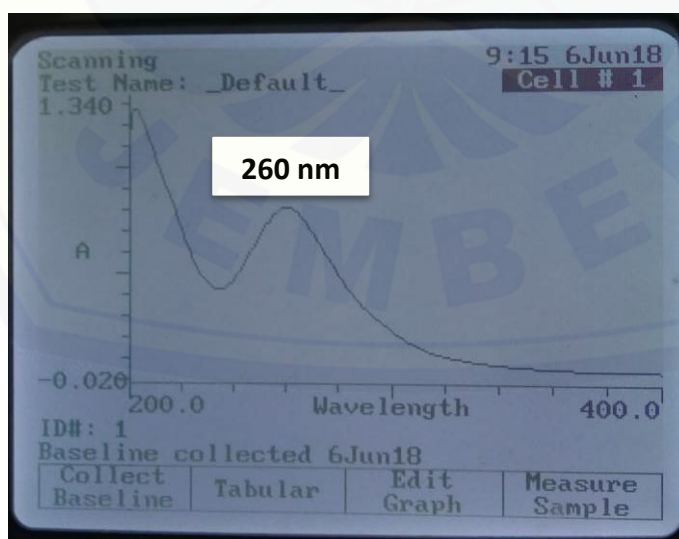


C. Scanning Panjang Gelombang

Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
200	1,122	241	0,484
201	1,236	242	0,502
202	1,278	243	0,518
203	1,275	244	0,533
204	1,263	245	0,558
205	1,234	246	0,589
206	1,207	247	0,612
207	1,171	248	0,628
208	1,137	249	0,647
209	1,102	250	0,671
210	1,068	251	0,697
211	1,028	252	0,717
212	0,995	253	0,734
213	0,959	254	0,750
214	0,926	255	0,767
215	0,896	256	0,783
216	0,863	257	0,795
217	0,828	258	0,803
218	0,796	259	0,809
219	0,758	260	0,812
220	0,719	261	0,809
221	0,685	262	0,806
222	0,650	263	0,801
223	0,616	264	0,792
224	0,588	265	0,782
225	0,558	266	0,769
226	0,530	267	0,754
227	0,510	268	0,739
228	0,489	269	0,722
229	0,473	270	0,703
230	0,461	271	0,683
231	0,447	272	0,663
232	0,437	273	0,643
233	0,430	274	0,623
234	0,427	275	0,603
235	0,426	276	0,581
236	0,429	277	0,562

237	0,434	278	0,542
238	0,443	279	0,519
239	0,454	280	0,501
240	0,467	281	0,482
Panjang gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
282	0,463	325	0,097
283	0,447	326	0,094
284	0,429	327	0,092
285	0,411	328	0,091
286	0,396	329	0,088
287	0,382	330	0,086
288	0,367	331	0,085
289	0,352	332	0,092
290	0,339	333	0,081
291	0,325	334	0,079
292	0,314	335	0,078
293	0,303	336	0,077
294	0,290	337	0,075
295	0,279	338	0,073
296	0,270	339	0,073
297	0,259	340	0,071
298	0,250	341	0,070
299	0,241	342	0,068
300	0,232	343	0,068
301	0,222	344	0,066
302	0,213	345	0,065
303	0,205	346	0,064
304	0,198	347	0,062
305	0,189	348	0,062
306	0,182	349	0,061
307	0,175	350	0,059
308	0,168	351	0,060
309	0,161	352	0,058
310	0,156	353	0,058
311	0,149	354	0,057
312	0,144	355	0,056
313	0,139	356	0,056
314	0,133	357	0,056
315	0,130	358	0,054
316	0,125	359	0,054
317	0,121	360	0,053

318	0,118	361	0,052
319	0,114	362	0,052
320	0,111	363	0,051
321	0,107	364	0,050
322	0,105	365	0,051
323	0,100	366	0,049
324	0,099	367	0,049
Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
368	0,048	385	0,043
369	0,047	386	0,043
370	0,047	387	0,042
371	0,047	388	0,042
372	0,047	389	0,041
374	0,046	390	0,041
375	0,046	391	0,041
376	0,046	392	0,041
377	0,045	393	0,041
378	0,045	394	0,041
379	0,045	395	0,040
380	0,044	396	0,039
381	0,044	397	0,040
382	0,044	398	0,040
383	0,043	399	0,040
384	0,043	400	0,039



D. Kurva Baku Ketoprofen dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi
5,000	0,560
8,032	0,669
10,04	0,797
12,048	0,924
16,064	1,148

- Perhitungan kurva baku

a) Larutan induk 100 ppm dan 250 ppm

- Menimbang 25 mg ketoprofen

- **Larutan induk 1 250 ppm**

- $\frac{25,1}{50 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 502 \text{ ppm}$ (diencerkan menjadi 100 ppm)
- $\frac{5 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 502 \text{ ppm} = 100,4 \text{ ppm}$

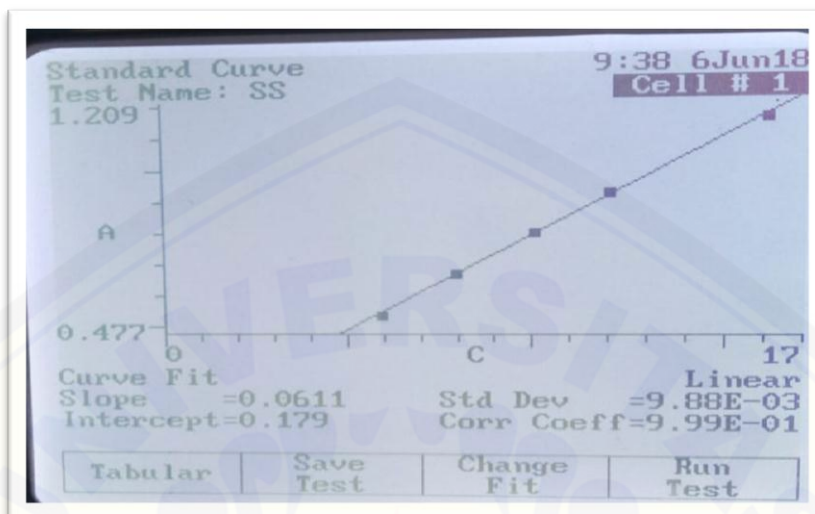
- **Larutan induk 2 100 ppm**

- $\frac{25 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 250 \text{ ppm}$

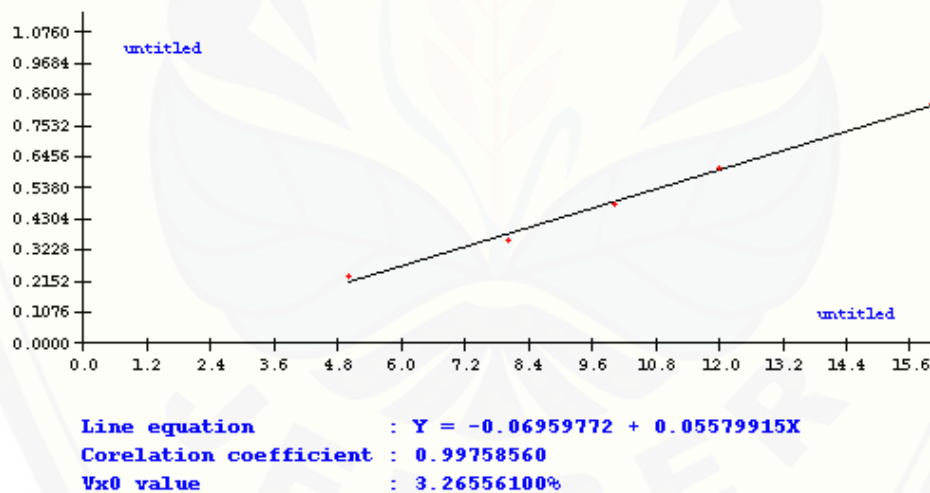
b) Pengenceran larutan induk

- $\frac{5 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 250 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$
- $\frac{2 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 8,032 \text{ ppm}$
- $\frac{1 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 10,04 \text{ ppm}$
- $\frac{3 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 12,048 \text{ ppm}$
- $\frac{8 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 16,064 \text{ ppm}$

Nilai	
A	0,05579915
B	-0,06959772
R	0,99758560
Persamaan	$Y = -0,06959772 + 0,05579915 x$



E. Uji Linieritas Larutan Standar Ketoprofen dengan *Software Validation Method of Analysis*



Method : **Linearity**
Probability : **95%**
Number of data : **5**
Line equation : **$Y = -0.06959772 + 0.05579915X$**
Corelation coefficient : **0.99758560**
Sy value : **0.01860056**
Vx0 value : **3.26556100%**
Xp value : **2.40769100**

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

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

The Xp value is OK (< 5.00000000)

F. Penentuan Nilai *Entrapment Efficiency*

F1. Hasil Pengukuran Absorbansi Sampel

Formula	Replikasi	Notasi Desain Faktorial			<i>Entrapment Efficiency</i> (%)	Rata-rata <i>Entrapment Efficiency</i> (%)± SD
		X _A	X _B	X _C		
(1)	1				71,255	72,390±1,166
	2	-1	-1	+1	72,330	
	3				73,585	
(A)	1				93,298	94,373±1,292
	2	+1	-1	-1	94,015	
	3				95,807	
(B)	1				82,725	82,128±0,884
	2	-1	+1	-1	81,112	
	3				82,546	
(AB)	1				85,233	86,249±0,920
	2	+1	+1	+1	86,488	
	3				87,026	

F2. Cara Perhitungan Nilai *Entrapment Efficiency*

- Berat *hollow microspheres* yang didapatkan 0,5696 g
- Menimbang *hollow microspheres* yang mengandung 25 mg ketoprofen
- $\frac{25 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times \frac{x \text{ mg}}{0,5696}$; $x = 142,4 \text{ mg}$, yang ditimbang 142,4 mg
- Kadar teoritis ketoprofen dalam sampel *hollow microspheres*

$$\frac{25 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 1000 \text{ mg} = 250 \text{ mg}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mg}} \times 250 \text{ mg} = 10 \text{ ppm}$$

Dipipet 1 mL dan diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 ad 25 mL

- Kadar ketoprofen dalam sampel *hollow microspheres* hasil percobaan

$$y = 0,06959772 + 0,05579915x$$

$$0,451 = 0,06959772 + 0,05579915x$$

$$X = 9,32985$$

- Persen *Entrapment Efficiency*

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

$$EE\% = \frac{9,32985}{10 \text{ ppm}} \times 100 \%$$

$$= 93,298\%$$

G. Penentuan Nilai *Buoyancy*

G1. Hasil Pengukuran *Hollow Microspheres* yang Mengapung

Formula	Replikasi	Notasi Desain Faktorial			<i>Buoyancy</i> (%)	Rata-rata <i>buoyancy</i> (%)± SD
		X _A	X _B	X _C		
(1)	1				61,400%	61,65%±0,0054
	2	-1	-1	+1	61,278%	
	3				62,275%	
(A)	1				82,634%	81,37%±0,0118
	2	+1	-1	-1	81,200%	
	3				80,278%	
(B)	1				68,862%	68,49%±0,0044
	2	-1	+1	-1	68,600%	
	3				68,000%	
(AB)	1				73,653%	74,04%±0,0066
	2	+1	+1	+1	74,800%	
	3				74,653%	

G2. Perhitungan Nilai *Bouyancy*

- $$\text{Buoyancy (\%)} = \frac{\text{Berat hollow microspheres mengapung(mg)}}{\text{Total berat hollow microspheres diuji (mg)}} \times 100\%$$
- $$\begin{aligned} \text{Buoyancy (\%)} &= \frac{41,4 \text{ mg}}{50,1 \text{ g}} \times 100\% \\ &= 82,634 \% \end{aligned}$$

H. Analisa Data Menggunakan *Design Expert Trial* Versi 10.0.1

H1. Hasil ANOVA *Entrapment Efficiency Hollow Microspheres* Ketoprofen
Respon 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	752,33	3	250,78	215,34	< 0.0001	significant
<i>A-konsentrasi EC</i>	<i>511,09</i>	<i>1</i>	<i>511,09</i>	<i>438,87</i>	<i>< 0.0001</i>	
<i>B-Lama pengadukan</i>	<i>1,95</i>	<i>1</i>	<i>1,95</i>	<i>1,68</i>	<i>0,2315</i>	
<i>AB</i>	<i>239,29</i>	<i>1</i>	<i>239,29</i>	<i>205,48</i>	<i>< 0.0001</i>	
Pure Error	9,32	8	1,16			
Cor Total	761,65	11				

The Model F-value of 215,34 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, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	1,08	R-Squared	0,9878
Mean	83,78	Adj R-Squared	0,9832
C.V. %	1,29	Pred R-Squared	0,9725
PRESS	20,96	Adeq Precision	35,284
-2 Log Likelihood	31,02	BIC	40,96
		AICc	44,73

The "Pred R-Squared" of 0,9725 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9832; 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 35,284 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	83,79	1	0,31	83,07	84,50		
A-konsentrasi EC	6,53	1	0,31	5,81	7,24	1,00	
B-Lama pengadukan	0,40	1	0,31	-0,32	1,12	1,00	
AB	-4,47	1	0,31	-5,18	-3,75	1,00	

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Entrapment Efficiency} &= \\
 &+83,79 \\
 &+6,53 * A \\
 &+0,40 * B \\
 &-4,47 * AB
 \end{aligned}$$

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

Entrapment Efficiency =

-32,39233

+0,25190 * konsentrasi EC

+1,83998 * Lama pengadukan

-3,96933E-003 * konsentrasi EC * 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.

H2. Hasil ANOVA *Buoyancy Hollow Microspheres* Ketoprofen
Respon 2 Buoyancy

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	635,20	3	211,73	369,83	< 0.0001	significant
<i>A-konsentrasi EC</i>	491,56	1	491,56	858,58	< 0.0001	
<i>B-lama pengadukan</i>	0,021	1	0,021	0,036	0,8543	
<i>AB</i>	143,62	1	143,62	250,86	< 0.0001	
Pure Error	4,58	8	0,57			
Cor Total	639,78	11				

The Model F-value of 369,83 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, 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.	0,76	R-Squared	0,9928
Mean	71,47	Adj R-Squared	0,9902
C.V. %	1,06	Pred R-Squared	0,9839
PRESS	10,31	Adeq Precision	45,140
-2 Log Likelihood	22,50	BIC	32,44
		AICc	36,21

The "Pred R-Squared" of 0,9839 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9902; 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 45,140 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	71,47	1	0,22	70,97	71,97	
A-konsentrasi EC	6,40	1	0,22	5,90	6,90	1,00
B-lama pengadukan	-0,041	1	0,22	-0,55	0,46	1,00
AB	-3,46	1	0,22	-3,96	-2,96	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} &= \\ &+71,47 \\ &+6,40 * A \\ &-0,041 * B \\ &-3,46 * AB \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} &= \\ &+21,25667 \\ &+0,11186 * \text{konsentrasi EC} \end{aligned}$$

+0,68916 * lama pengadukan

-1,53759E-003 * konsentrasi EC * 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. Hasil ANOVA SPSS *Entrapment Efficiency*

Test of Normality

EE								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	3	72,39000	1,166158	,673282	69,49310	75,28690	71,255	73,585
A	3	94,37333	1,292313	,746117	91,16305	97,58362	93,298	95,807
B	3	82,12767	,884135	,510455	79,93135	84,32398	81,112	82,725
AB	3	86,24900	,920083	,531210	83,96339	88,53461	85,233	87,026
Total	12	83,78500	8,321097	2,402094	78,49803	89,07197	71,255	95,807

Test of Homogeneity of Variances

EE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,218	3	8	,881

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	752,331	3	250,777	215,340	,000
Within Groups	9,316	8	1,165		
Total	761,647	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: *Entrapment Efficiency*

	(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	1	A	-21,98333 [*]	,881121	,000	-24,80499	-19,16167
		B	-9,73767 [*]	,881121	,000	-12,55933	-6,91601
		AB	-13,85900 [*]	,881121	,000	-16,68066	-11,03734
	A	1	21,98333 [*]	,881121	,000	19,16167	24,80499
		B	12,24567 [*]	,881121	,000	9,42401	15,06733
		AB	8,12433 [*]	,881121	,000	5,30267	10,94599
	B	1	9,73767 [*]	,881121	,000	6,91601	12,55933
		A	-12,24567 [*]	,881121	,000	-15,06733	-9,42401
		AB	-4,12133 [*]	,881121	,007	-6,94299	-1,29967
AB	1	13,85900 [*]	,881121	,000	11,03734	16,68066	
	A	-8,12433 [*]	,881121	,000	-10,94599	-5,30267	
	B	4,12133 [*]	,881121	,007	1,29967	6,94299	

J. Hasil ANOVA SPSS Buoyancy

Test of Normality

Buoyancy								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	3	61,65100	,543832	,313981	60,30005	63,00195	61,278	62,275
A	3	81,37067	1,187236	,685451	78,42141	84,31992	80,278	82,634
B	3	68,48733	,441906	,255135	67,38958	69,58509	68,000	68,862
AB	3	74,36867	,624128	,360341	72,81825	75,91909	73,653	74,800
Total	12	71,46942	7,626412	2,201556	66,62383	76,31501	61,278	82,634

Test of Homogeneity of Variances

Buoyancy

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,324	3	8	,333

ANOVA

Buoyancy

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	635,204	3	211,735	369,826	,000
Within Groups	4,580	8	,573		
Total	639,784	11			

Multiple Comparisons							
Dependent Variable: Buoyancy							
	(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	1	A	-19,719667*	,617805	,000	-21,69810	-17,74124
		B	-6,836333*	,617805	,000	-8,81476	-4,85790
		AB	-12,717667*	,617805	,000	-14,69610	-10,73924
	A	1	19,719667*	,617805	,000	17,74124	21,69810
		B	12,883333*	,617805	,000	10,90490	14,86176
		AB	7,002000*	,617805	,000	5,02357	8,98043
	B	1	6,836333*	,617805	,000	4,85790	8,81476
		A	-12,883333*	,617805	,000	-14,86176	-10,90490
		AB	-5,881333*	,617805	,000	-7,85976	-3,90290
	AB	1	12,717667*	,617805	,000	10,73924	14,69610
		A	-7,002000*	,617805	,000	-8,98043	-5,02357
		B	5,881333*	,617805	,000	3,90290	7,85976

K. Perhitungan efek faktor dan interaksi

- *Entrapment efficiency*

Fomula	Faktor			Respon Entrapment Efficiency %
	Faktor A	Faktor B	Interaksi AB	
1	-1	-1	+1	72,390%
A	+1	-1	-1	86,249%
B	-1	+1	-1	82,128%
AB	+1	+1	+1	94,373%

- Efek Faktor A = $\frac{86,249+94,373}{2} - \frac{72,390+82,128}{2} = 13,052$
- Efek Faktor B = $\frac{82,128+94,373}{2} - \frac{2,390+86,249}{2} = 8,930$
- Efek Faktor AB = $\frac{72,390+94,373}{2} - \frac{86,249+82,128}{2} = -0,807$

- *Buoyancy*

Fomula	Faktor			Respon <i>Buoyancy</i> %
	Faktor A	Faktor B	Interaksi AB	
1	-1	-1	+1	61,65%
A	+1	-1	-1	81,37%
B	-1	+1	-1	68,49%
AB	+1	+1	+1	74,04%

- Efek Faktor A = $\frac{81,37+74,04}{2} - \frac{61,65+68,49}{2} = 12,635$
- Efek Faktor B = $\frac{68,49+74,04}{2} - \frac{61,65+81,37}{2} = -0,245$
- Efek Faktor AB = $\frac{61,65+74,04}{2} - \frac{81,37+68,49}{2} = -7,085$

L. Hasil Karakterisasi Formula Optimum *Hollow microspheres* Ketoprofen
Contoh Perhitungan *Yield*

Formula	Replikasi	Notasi Desain Faktorial			Yield(%)	Rata-rata <i>yield</i> (%)± SD
		X _A	X _B	X _C		
(1)	1				70,429%	69,56%±0,011398
	2	-1	-1	+1	69,992%	
	3				68,273%	
(A)	1				71,191%	71,85%±0,012839
	2	+1	-1	-1	71,116%	
	3				70,703%	
(B)	1				68,663%	64,94%±0,033154
	2	-1	+1	-1	63,842%	
	3				62,310%	
(AB)	1				71,616%	70,56%±0,010356
	2	+1	+1	+1	73,238%	
	3				69,361%	

Diketahui :

Berat *hollow microspheres* yang diperoleh = 0,5696 gram

Berat *hollow microspheres* teoritis = 0,8001 gram

$Yield = \frac{\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ yang diperoleh}}{\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ teoritis}} \times 100\%$

$$= \frac{0,5696 \text{ gram}}{0,8001 \text{ gram}} \times 100\% = 71,191\%$$

M. Hasil Pengukuran Partikel Hollow Microspheres dengan Mikroskop Digital

M1 Formula A

No.	Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
1	143,6	157,1	142
2	168,5	137,2	127,2
3	131,2	130,7	145,9
4	110,1	191,9	103,1
5	173,1	141,6	154,9
6	193	116,7	138,2
7	103,8	107,8	130,6
8	161,3	169,6	154,2
9	118,3	124	143,0
10	112,8	187	130,6
11	133	115,5	118,5
12	173,8	134,2	171,3
13	156,8	107,8	121
14	136,5	143,9	197,6
15	143,5	126,7	170,9
16	149,5	123	155,7
17	148,7	169,6	198
18	122,1	104,5	133,9
19	157	171,8	150,1
20	185,9	152,9	129,3
21	147,8	148,9	165,6
22	134,3	146,2	168,5
23	174,8	121,7	156,8
24	147,2	113,3	136,5
25	159,7	107,6	156,6
Rata-rata	147,452	138,048	148
Rata-Rata 3 Replikasi Formula A	144,5 μm		

M.2 Formula B

No.	Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
1	262,2	274,2	248,1
2	273,6	266,8	113,4
3	204,3	166,7	113,1
4	166,1	234,0	114,9
5	165,6	134,3	161,4
6	274,2	171,6	136,5
7	112,8	153,3	114,9
8	244,8	187,1	114,2
9	252,4	210,1	118,5
10	132,9	147,8	132
11	131,0	210,5	115,8
12	252,4	140,5	1184,3
13	370,5	145,8	185,9
14	297,0	151,3	162,7
15	203	137,9	137,5
16	253	154,6	140,2
17	296,7	126,6	230
18	262,7	215,7	171
19	261,3	169,6	140,4
20	118,3	143,0	272,1
21	146,2	152,5	157,4
22	154,1	137,0	104,5
23	150,5	231,0	171,2
24	170	137,8	110
25	279,5	298,9	108,4
Rata-rata	217,404	179,544	150,336
Rata-Rata 3 Replikasi B		182,428 μm	

M.3 Formula 1

No.	Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
1	241,9	139,6	208,8
2	121,1	240,3	188,2
3	254,6	243,3	155,1
4	161,5	152,8	270,4
5	280,9	169,8	219,8
6	247,7	187,7	218,3
7	204,4	128	147,0
8	163,6	243,8	122,6
9	203,5	119,1	105,3
10	181,4	131,2	102,3
11	230,2	225,9	129,3
12	223,6	190,1	99,61
13	210,8	217,6	126,5
14	266,1	242,3	225,7
15	291,6	193,6	88,17
16	143,8	299,2	171,8
17	140,9	272,8	113,3
18	162,5	299,2	86,13
19	191,5	200,1	107,6
20	288,2	96,72	206,6
21	189,1	287,1	85,25
22	254,8	165,4	128,8
23	289,4	180,9	143
24	219,5	277,6	121,7
25	189,8	126,4	187,5
Rata-rata	214,096	201,220	150,350
Rata-Rata 3 Replikasi Formula 1		188,555 μm	

M.4 Formula AB

No.	Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
1	179,4	118,6	117,3
2	166,8	158	172,7
3	113,3	148,1	134,9
4	99,15	123,5	195,7
5	149,4	169,4	116
6	129,8	118,5	104,7
7	121,3	132,5	131,1
8	162,8	152,2	118,4
9	126,8	170,5	139,4
10	129,1	171,7	185,9
11	157,1	141,1	151,5
12	137,0	168	191,5
13	154,0	133,9	100,9
14	114,4	129,7	175,7
15	175,2	168	120,1
16	187,4	188,3	141,4
17	144,3	126,2	161,4
18	187,4	143,4	154,4
19	159,0	159,5	148,5
20	124,7	129,3	138,4
21	132,2	167,8	105,8
22	180,8	126,8	112,2
23	142,1	124,3	150,6
24	106,3	177,7	187,1
25	114,1	138,2	131,5
Rata-rata	234,258	147,420	143,484
Rata-Rata 3 Replikasi Formula AB	175,054 μm		

N. Dokumentasi Penelitian

a. Penimbangan Bahan



b. Proses Pembuatan Emulsi



c. Proses Penyaringan dengan *Buchner*



d. Proses Pengeringan



e. Proses Pengujian *Buoyancy*



f. Karakteristik *Hollow Microspheres*

-SEM



- Mikroskop Digital



- FT-IR

