



**OPTIMASI JUMLAH ETANOL DAN DIKLOROMETANA DALAM
PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES* KETOPROFEN MENGGUNAKAN
DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh :

Yudistia Aimmatun Nisa

142210101118

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018



**OPTIMASI JUMLAH ETANOL DAN DIKLOROMETANA DALAM
PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES* KETOPROFEN MENGGUNAKAN
DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

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

Oleh :

Yudistia Aimmatun Nisa

142210101118

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018

PERSEMBAHAN

Penulis mempersembahkan skripsi ini untuk :

1. Bapak Agus Wahyudi dan Ibu Teti Hendayati sebagai tanda bakti, rasa hormat dan ucapan terima kasih sedalam – dalamnya atas segala doa, dukungan serta pengorbanan yang telah dilakukan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kakak penulis Gustiviani, adik penulis Muhammad Alfi serta Firman Teguh yang telah memberikan semangat dan doa dalam proses penulisan skripsi ini.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. Dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt., yang telah berkenan untuk membimbing penulis sehingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
4. Guru – guru yang telah memberikan ilmu sejak dalam tingkat Taman Kanak-Kanak hingga Sekolah Menengah Atas, serta bapak ibu dosen di Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu pada penulis.
5. Teman – teman Pharmagen angkatan 2014 yang telah memberikan dukungan serta pengalaman suka duka selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Jember ini.
6. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember .

MOTTO

“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”

(QS. Asy Syarh ayat 5)

“Rahasia suatu keberhasilan adalah bekerja keras, bersabar dan mau belajar dari suatu kegagalan”

“Barang siapa yang bersungguh-sungguh, sesungguhnya kesungguhan tersebut untuk kebaikan dirinya sendiri”

(QS. Al-Ankabut ayat 6)

"Waktu bagaikan pedang. Jika engkau tidak memanfaatkannya dengan baik (untuk memotong), maka ia akan memanfaatkanmu (dipotong)"

(HR. Muslim)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Yudistia Aimmatun Nisa

NIM : 142210101118

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi dengan judul : “Optimasi Jumlah Etanol dan Diklorometana dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Ketoprofen Menggunakan Desain Faktorial” adalah benar – benar hasil karya saya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, tanpa adanya tekanan atau paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika pada kemudian hari ini tidak benar.

Jember, Agustus 2018

Yang menyatakan,

Yudistia Aimmatun Nisa

NIM. 142210101118

SKRIPSI

**OPTIMASI JUMLAH ETANOL DAN DIKLOROMETANA DALAM
PREPARASI *HOLLOW MICROSPHERES* KETOPROFEN MENGGUNAKAN
DESAIN FAKTORIAL**

Oleh :

Yudistia Aimmatun Nisa

142210101118

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Jumlah Etanol dan Diklorometana dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Ketoprofen Menggunakan Desain Faktorial” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

Hari, tanggal : Kamis, 9 Agustus 2018

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

NIP. 197530092001121001

NIP. 198401242008011001

Tim Penguji

Dosen Penguji 1,

Dosen Penguji 2,

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

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

NIP. 197910032003122001

NIP. 198004052005012005

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Jumlah Etanol dan Diklorometana dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Menggunakan Desain Faktorial; Yudistia Aimmatun Nisa; 142210101118; 2018; 97 Halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Osteoarthritis (OA) merupakan salah satu penyakit sendi yang paling umum terjadi terutama di Indonesia dengan jumlah pasiennya sedikit melampaui separuh jumlah pasien arthritis. Osteoarthritis diartikan sebagai penyakit sendi degeneratif yang ditandai dengan kerusakan rawan sendi dan pembentukan tulang yang abnormal sehingga menyebabkan nyeri pada sendi. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi penyakit sendi di Indonesia yakni telah mencapai 24,7%. Pilihan terapi yang digunakan pada penderita osteoarthritis adalah ketoprofen.

Ketoprofen merupakan OAINS golongan asam propionat dengan dosis terapi yaitu 150 – 300 mg per hari. Ketoprofen dikategorikan ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II. Ketoprofen memiliki waktu paruh yang pendek yaitu sekitar 1-3 jam sehingga pemberian dosis dilakukan berulang dimana dengan cara ini dapat menimbulkan fluktuasi kadar dalam plasma serta terjadinya efek samping bagi pasien. Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan ketoprofen adalah terjadinya iritasi dan pendarahan pada lambung.

Hollow microspheres merupakan pengembangan sistem pelepasan obat terkendali sediaan oral dengan karakteristik partikel berbentuk bola tanpa inti dengan struktur rongga di tengahnya. *Hollow microspheres* memiliki beberapa keuntungan diantaranya meningkatkan kepatuhan pasien karena dapat menurunkan frekuensi pemberian dosis dan mencegah terjadinya iritasi lambung.

Hollow microspheres ketoprofen dipreparasi dengan menggunakan metode *solvent evaporation*. Bahan aktif dan polimer dilarutkan dalam pelarut, kemudian campuran dimasukkan dalam fase *aqueous* yang mengandung *emulsifier*, dan selanjutnya akan

terbentuk *droplet*. Setelah itu, dilakukan pengadukan dalam kecepatan dan waktu tertentu dan pada suhu yang konstan. Pada proses ini akan terjadi penguapan pelarut yang kemudian terbentuk *hollow microspheres*. Komposisi pelarut dalam proses formulasi juga dapat mempengaruhi nilai *entrapment efficiency* dari suatu *hollow microspheres*. Komposisi pelarut dalam proses formulasi juga dapat mempengaruhi nilai *entrapment efficiency* dari suatu *hollow microspheres*.

Pada penelitian ini, dilakukan optimasi jumlah etanol dan diklorometana dalam preparasi *hollow microspheres* ketoprofen. Optimasi ini dilakukan untuk dapat mengetahui formula optimum *hollow microspheres* ketoprofen dari berbagai jumlah pelarut yang berbeda. Formula optimum didapatkan dengan menganalisis menggunakan metode desain faktorial dalam hasil karakteristik formula yang baik seperti nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* yang paling baik.

Hasil analisis menunjukkan bahwa kombinasi optimum pada jumlah pelarut etanol dan diklorometana dalam preparasi *hollow microspheres* untuk mendapatkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* yang paling baik adalah jumlah etanol 5 ml dan jumlah diklorometana 10 ml. Dengan pencapaian hasil *entrapment efficiency* dan *buoyancy* yaitu $81,467\% \pm 1,565$ dan $79,225\% \pm 3,686$. Jumlah etanol dan diklorometana dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*. Jumlah etanol lebih dominan dalam menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan nilai *buoyancy* yang dihasilkan. Interaksi antara jumlah etanol dan diklorometana dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan nilai *buoyancy* yang dihasilkan.

Hollow microspheres ketoprofen optimum menghasilkan nilai *Yield* sebesar $73,018\% \pm 1,435$ dengan ukuran partikel $179,3 \mu\text{m} \pm 7,00$. Bentuk partikel *Hollow microspheres* ketoprofen yang dihasilkan yaitu sferis dan tekstur permukaan yang halus dan hampir rata. Karakteristik kompleks yang diperoleh menunjukkan jika tidak terdapat interaksi antara bahan obat dengan polimer.

PRAKATA

Puji Syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan dengan baik skripsi dengan judul “Optimasi Jumlah Etanol dan Diklorometana dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Ketoprofen Menggunakan Desain Faktorial”. Skripsi ini disusun guna untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak, untuk itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Orangtua terbaik sepanjang masa, Bapak Agus Wahyudi dan Ibu Teti Hendayati yang senantiasa memberikan doa dan dukungan serta memberikan pengorbanan banyak sehingga skripsi ini dapat berhasil terselesaikan.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.
3. Bapak Dwi Nurahmanto S.Farm., M.Sc., Apt., dan Bapak Dian Agung P., S.Farm., M.Farm., Apt., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan motivasi selama menjalankan studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu serta pikiran untuk memberikan bimbingan serta arahan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. Ibu Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc.,Apt., selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt., selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik dan saran sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat selama masa perkuliahan dan staff karyawan yang telah membantu serta memudahkan selama masa studi di Fakultas ini.
7. Ibu Solihatus Sallamah, Mbak Titin Nur Farida, Mbak Hani, Ibu Wayan, Mbak Dini dan Mbak Indri, selaku teknisi Laboratorium bagian Farmasetika, Kimia dan Biomedik yang telah membantu kelancaran pada penyusunan skripsi ini.
8. Kakak sekaligus sahabat saya Tete Gustiviani dan Adik saya Alfi terimakasih telah hadir yang secara tidak langsung selalu memberikan saya semangat menyelesaikan skripsi ini, serta pada Mas Febri Anggih yang telah membantu dalam kelancaran penyusunan skripsi ini.
9. Sahabat, teman sekaligus partner terbaik Firman Teguh Prasetyo yang telah memberikan semangat sehingga skripsi ini berhasil diselesaikan.
10. Sahabat sekaligus partner skripsi “Bismillah siap dimantu” Vivi Dwi, Ratih Dhiyah dan Alfita Rahmawati yang memberikan semangat dan bantuan serta pikiran sehingga kita dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
11. Sahabat dan teman dari Tim Hore Grup WA Tata, Lisa, Putu, Cathleya, Usi, Sarah, Intan, Vivi, Ratih, Alfita, Laily, Sheila, dan Ayu yang telah meramaikan hari-hari dan memberi dukungan selama proses penyusunan skripsi ini.
12. Teman terbaik Desy Wulandari dan Frisda yang telah memberi saran dan arahan dalam kelancaran penyusunan skripsi
13. Teman – teman pejuang skripsi bagian Farmasetika Nina, Devi, Tya, Joppy, Uul, Feni, Dhani, Diana, Dila, Indah, Novita, Tiara, Cahyanti, Desy, Mbak Nia yang memberikan semangat dalam proses penyusunan skripsi ini.
14. Teman dan sahabat KKN 77 Pancoran Firdha, Sukres, Udin, Muflilh, Ulil, Aseb, Hayun, dan Bambang yang telah memberikan semangat.
15. Teman-teman Pharmagen angkatan 2014 yang telah memberikan pengalaman dan pembelajaran terbaik selama masa perkuliahan ini.
16. Seluruh teman – teman penulis dari SMP, SMA dan di perkuliahan yang telah memberikan semangat pada penulis.

UPT Perpustakaan Universitas Jember

Hanya ucapan terima kasih dan doa yang dapat disampaikan atas kebaikan serta dukungan yang telah diberikan. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca serta memberikan pengembangan ilmu dan teknologi dalam farmasi.

Jember, Juli 2018

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBING	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penulisan.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Hollow Microspheres</i>	5
2.1.1 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i>	6
2.1.2 Metode <i>solvent evaporation</i> tipe emulsifikasi <i>oil in water (o/ w)</i> ...	7
2.1.3 Karakterisasi <i>Hollow Microspheres</i>	9
2.2 Bahan aktif (Ketoprofen)	10
2.3 Pelarut	12
2.4 <i>Emulsifier</i> (Polivinil Alkohol)	12
2.5 Desain Faktorial	13

BAB 3. METODE PENELITIAN	15
3.1 Rancangan Penelitian.....	15
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	15
3.2.1 Alat.....	15
3.2.2 Bahan.....	15
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	15
3.4 Prosedur Penelitian	17
3.4.1 Perancangan Optimasi Formula	17
3.4.2 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> ketoprofen.....	18
3.4.3 Penetapan Persen <i>Entrapment Efficiency</i>	19
3.4.4 Penetapan <i>Buoyancy</i>	20
3.4.6 Penentuan Formula Optimum	21
3.4.7 Karakteristik Formula Optimum.....	21
BAB 4. PEMBAHASAN	23
4.1 Hasil Pembuatan <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen	23
4.2 Hasil Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i> dan Analisis Desain Faktorial .	26
4.2.1 Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen	26
4.2.2 Penentuan <i>Entrapment Efficiency</i>	28
4.2.3 Analisis Desain Faktorial pada Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	29
4.3 Hasil Nilai <i>Buoyancy</i> dan Analisis Desain Faktorial pada <i>Buoyancy</i>	33
4.3.1 Hasil Penentuan Nilai <i>Buoyancy</i>	33
4.3.2 Analisis Desain Faktorial pada Nilai <i>Buoyancy</i>	35
4.4 Penentuan Formula Optimum dengan Desain Faktorial.....	39
4.5 Karakterisasi <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen	41
4.5.1 Analisis Nilai <i>Yield</i>	42
4.5.2 Analisis <i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i>	42
4.5.3 Analisis <i>Fourier Transform Infrared (FT-IR)</i>	43
BAB 5. PENUTUP	50
5.1 Kesimpulan	50

UPT Perpustakaan Universitas Jember

5.2	Saran	50
	DAFTAR PUSTAKA.....	51
	LAMPIRAN.....	57



DAFTAR GAMBAR

2.1	Penampakan <i>Hollow Microspheres</i>	5
2.2	Mekanisme <i>Hollow Microspheres</i>	8
2.3	Struktur Kimia Ketoprofen	11
2.4	Struktur Diklorometana	12
2.5	Struktur Etanol	12
2.6	Struktur Polivinil Alkohol	13
3.1	Skema Langkah Kerja Penelitian	16
4.1	Hasil pembuatan formula <i>hollow microspheres</i> ketoprofen	24
4.2	Spektra serapan ketoprofen dalam dapar fosfat 7,4	26
4.3	Kurva baku ketoprofen dalam larutan dapar pH 7,4	27
4.4	<i>Contour plot</i> dua dimensi dari respon <i>Entrapment Efficiency</i>	32
4.5	<i>Contour plot</i> tiga dimensi dari respon <i>Entrapment Efficiency</i>	33
4.6	<i>Contour plot</i> dua dimensi dari respon <i>buoyancy</i>	38
4.7	<i>Contour plot</i> tiga dimensi dari respon <i>buoyancy</i>	39
4.8	<i>Overlay plot</i> dari respon <i>Entrapment Efficiency</i> dan <i>Buoyancy</i>	40
4.9	Morfologi partikel <i>hollow microspheres</i> ketoprofen menggunakan SEM. .	43
4.10	Spektra FT-IR ketoprofen murni	44
4.11	Spektra FT-IR HPMC	45
4.12	Spektra FT-IR etil selulosa	46
4.13	Spektra FT-IR <i>Hollow microspheres</i> ketoprofen	47
4.14	Spektra FT-IR <i>overlay</i>	48

DAFTAR TABEL

3.1	Rancangan desain faktorial dua faktor dan dua <i>level</i>	17
3.2	Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial.....	18
3.3	Formula <i>Hollow microspheres</i> ketoprofen	18
3.4	Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> ketoprofen	19
4.1	Hasil Organoleptis <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen	25
4.2	Ukuran partikel <i>hollow microspheres</i> ketoprofen	25
4.3	Hasil penentuan <i>entrapment efficiency hollow microspheres</i> ketoprofen ...	28
4.4	Nilai efek faktor dan interaksinya terhadap <i>entrapment efficiency</i>	30
4.5	Hasil <i>buoyancy hollow microspheres</i> ketoprofen.....	34
4.6	Nilai efek faktor dan interaksinya terhadap respon nilai <i>buoyancy</i>	35
4.7	Solusi yang ditawarkan oleh desain faktorial	41
4.8	Hasil perhitungan <i>yield hollow microspheres</i> ketoprofen	42
4.9	Analisis spektra FT-IR <i>overlay</i>	49

DAFTAR LAMPIRAN

A. <i>Certificate of Analysis</i> Ketoprofen.....	57
B. Hasil <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen	58
C. Kurva Baku Ketoprofen dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	61
D. Hasil Uji Linieritas Larutan Standar Ketoprofen.....	62
E. Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	63
F. Penentuan Nilai <i>Buoyancy</i>	65
G. Hasil Analisis SPSS	67
H. Hasil Analisis Desain Faktorial.....	68
I. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya.....	74
J. Hasil Karakterisasi Formula Optimum <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen ...	74
- Contoh Perhitungan <i>Yield</i>	74
- Perhitungan ukuran <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen	75
K. Dokumentasi Penelitian	76
- Bahan yang digunakan.....	76
- Proses Penelitian	77

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Osteoarthritis (OA) merupakan salah satu penyakit sendi yang paling umum terjadi terutama di Indonesia dengan jumlah pasiennya sedikit melampaui separuh jumlah pasien arthritis (Price & Wilson, 2013). Osteoarthritis diartikan sebagai penyakit sendi degeneratif yang ditandai dengan kerusakan rawan sendi dan pembentukan tulang yang abnormal sehingga menyebabkan nyeri pada sendi (Pratiwi, 2015). Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi penyakit sendi di Indonesia yakni telah mencapai 24,7%. Pilihan terapi yang digunakan pada penderita osteoarthritis adalah ketoprofen. Ketoprofen merupakan Obat Anti Inflamasi Non Steroidal (OAINS) dengan efek analgetik dan anti inflamasi yang poten dan efektif dalam mengurangi nyeri karena gangguan traumatis, ortopedi dan rematik (Sarzi *et al.*, 2010).

Ketoprofen merupakan OAINS golongan asam propionat dengan dosis terapi yaitu 150 – 300 mg per hari (Dipiro *et al.*, 2009). Ketoprofen dikategorikan ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yaitu obat memiliki permeabilitas yang tinggi dan solubilitas yang rendah sehingga laju disolusinya menjadi faktor penentu jumlah obat yang diabsorpsi (Ansel, 1989). Ketoprofen memiliki waktu paruh yang pendek yaitu sekitar 1-3 jam sehingga pemberian dosis dilakukan berulang dimana dengan cara ini dapat menimbulkan fluktuasi kadar dalam plasma serta terjadinya efek samping bagi pasien. Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan ketoprofen adalah terjadinya iritasi dan pendarahan pada lambung (Pratiwi, 2015).

Hollow microspheres merupakan pengembangan sistem pelepasan obat terkendali sediaan oral dengan karakteristik partikel berbentuk bola tanpa inti dengan struktur rongga di tengahnya (Mukund *et al.*, 2012). *Hollow microspheres* memiliki

densitas yang lebih rendah dibanding cairan lambung sehingga dapat mengapung di permukaan cairan lambung. Hal ini dapat meminimalkan kontak langsung obat pada mukosa lambung serta meningkatkan waktu tinggal obat dalam lambung. *Hollow microspheres* memiliki beberapa keuntungan diantaranya meningkatkan kepatuhan pasien karena dapat menurunkan frekuensi pemberian dosis dan mencegah terjadinya iritasi lambung (Singh *et al.*, 2015). Ketoprofen memiliki frekuensi pemberian dosis yang tinggi serta memiliki resiko menyebabkan iritasi lambung, sehingga cocok dikembangkan dalam bentuk *hollow microspheres*.

Metode yang paling banyak digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* yaitu metode *solvent evaporation* dan *emulsion solvent diffusion*. Pada metode *solvent diffusion*, pembentukan *hollow microspheres* membutuhkan difusi pelarut dengan menggunakan suhu ruang. Pada metode *solvent evaporation*, melibatkan penghilangan pelarut organik dengan cara penguapan (evaporasi) menggunakan suhu yang lebih tinggi daripada suhu ruang selama 24 jam (Hire & Derle, 2014). Kelebihan pada metode *solvent evaporation* antara lain proses preparasinya lebih cepat dibanding metode *solvent diffusion*, teknik preparasinya mudah, alat yang digunakan sederhana seperti *beaker glass* dan *stirrer*, serta biaya yang dibutuhkan tidak besar (Naik *et al.*, 2012).

Komposisi pelarut merupakan komponen penting dalam proses formulasi *hollow microspheres* untuk mendapatkan ukuran partikel dan bentuk partikel *hollow microspheres* yang baik. Partikel *hollow microspheres* akan membentuk sferis ketika pelarut mengalami penguapan (Mukund *et al.*, 2012). Komposisi pelarut etanol yang lebih tinggi menghasilkan ukuran *hollow microspheres* yang lebih kecil, sehingga memiliki daya mengapungan yang lebih rendah (Wulandari, 2018). Komposisi pelarut dalam proses formulasi juga dapat mempengaruhi nilai *entrapment efficiency* dari suatu *hollow microspheres*.

Kombinasi pelarut etanol dan diklorometana merupakan pelarut organik yang dapat melarutkan ketoprofen yang memiliki sifat sedikit larut dalam air dan polimer yang memiliki sifat tidak larut air. Etanol lebih cepat berdifusi menuju fase air karena sifat etanol lebih polar dibandingkan sifat diklorometana. Diklorometana lebih lama untuk dapat berdifusi menuju fase air dan berevaporasi setelah mendekati bentuk padat *hollow microspheres* (Lee *et al.*, 2001). Jumlah etanol yang semakin meningkat memberikan waktu etanol lebih lama untuk berdifusi ke fase eksternal *aqueous*, membentuk droplet emulsi yang stabil dan mencegah agregasi droplet *microspheres* (Raju *et al.*, 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Najmuddin *et al.*, (2010), perbandingan jumlah etanol : diklorometana (1:1) yang digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* Ketoprofen dapat menghasilkan nilai *entrapment efficiency* yang baik dalam preparasi *hollow microspheres*. Jumlah diklorometana yang semakin meningkat dapat memberikan nilai *entrapment efficiency* yang terbentuk menjadi lebih besar dibandingkan dengan penggunaan etanol yang lebih banyak (Bhardwaj *et al.*, 2010).

Pada penelitian ini, *hollow microspheres* ketoprofen akan dipreparasi dengan menggunakan metode *solvent evaporation*. Bahan aktif dan polimer dilarutkan dalam pelarut, kemudian campuran dimasukkan dalam fase *aqueous* yang mengandung *emulsifier*, dan selanjutnya akan terbentuk *droplet*. Setelah itu, dilakukan pengadukan dalam kecepatan dan waktu tertentu dan pada suhu yang konstan. Pada proses ini akan terjadi penguapan pelarut yang kemudian terbentuk *hollow microspheres* (Singh *et al.*, 2015).

Pada penelitian ini, dilakukan optimasi jumlah etanol dan diklorometana dalam preparasi *hollow microspheres* ketoprofen. Optimasi ini dilakukan untuk dapat mengetahui formula optimum *hollow microspheres* ketoprofen dari berbagai jumlah pelarut yang berbeda. Formula optimum didapatkan dengan menganalisis menggunakan metode desain faktorial dalam hasil karakteristik formula yang baik seperti nilai *entrapment efficiency* dan waktu apung (*buoyancy*) yang paling baik.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Bagaimana pengaruh jumlah etanol dan diklorometana terhadap *entrapment efficiency* dan *buoyancy hollow microspheres* ketoprofen?
2. Berapa jumlah etanol dan konsentrasi diklorometana yang dapat menghasilkan *hollow microspheres* ketoprofen dengan *entrapment efficiency* dan *buoyancy* yang optimum?
3. Bagaimana karakteristik formula (nilai *yield*, ukuran dan morfologi partikel, serta pembentukan kompleks (FT-IR)) optimum *hollow microspheres* ketoprofen yang dihasilkan?

1.3 Tujuan Penulisan

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh jumlah etanol dan diklorometana terhadap *entrapment efficiency* dan *buoyancy hollow microspheres* ketoprofen.
2. Mengetahui jumlah etanol dan diklorometana yang dapat menghasilkan *hollow microspheres* ketoprofen dengan *entrapment efficiency* dan *buoyancy* yang optimum.
3. Mengetahui karakteristik formula (nilai *yield*, ukuran dan morfologi partikel, serta pembentukan kompleks (FT-IR)) optimum *hollow microspheres* ketoprofen yang dihasilkan

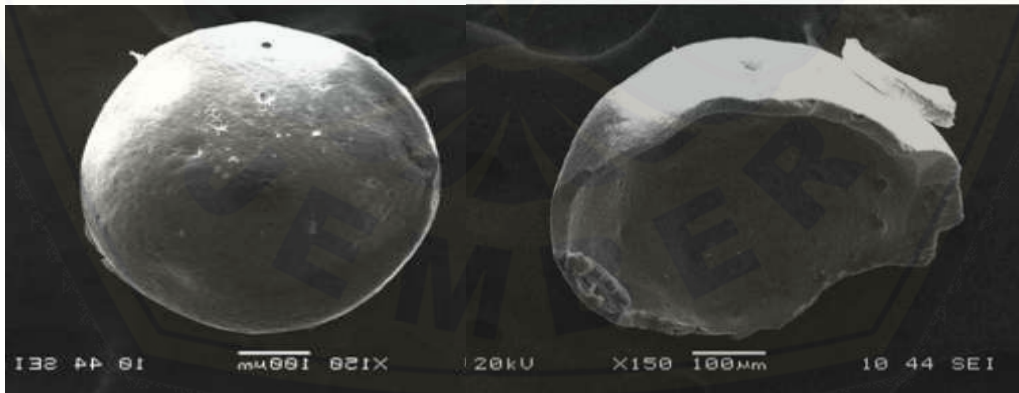
1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memperoleh suatu data ilmiah mengenai jumlah etanol dan diklorometana yang optimum untuk memperoleh sediaan *hollow microspheres* ketoprofen yang baik yang selanjutnya dapat dijadikan dasar pengembangan formulasi sistem penghantaran obat terkendali dalam bentuk *hollow microspheres*.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Hollow Microspheres*

Hollow Microspheres merupakan partikel kosong berbentuk bola tanpa inti yang memiliki struktur rongga dengan udara di dalamnya dengan ukuran ideal <200 μm . Sediaan ini menggabungkan obat yang terdispersi atau yang terlarut seluruhnya dalam matriks partikel obat yang dapat digunakan untuk pelepasan obat terkontrol (Porwal, 2011). *Hollow microspheres* merupakan sediaan *multiple unit* yang memiliki sifat mengapung karena terdapat ruang dalam pusat berisi udara di dalam *microsphere*. Selain itu, berat jenis dalam *hollow microspheres* lebih rendah dibandingkan cairan lambung sehingga dapat mengapung dalam lambung dengan lebih lama. Ketika serbuk *hollow microspheres* mengapung dalam cairan lambung, obat akan dikeluarkan secara perlahan sesuai dengan tingkat yang diinginkan pada sistem (Ganesan & Kanth, 2013).



Gambar 2.1 Penampakan *Hollow Microspheres* (Najmuddin *et al.*, 2010)

Hollow microspheres merupakan sediaan lepas lambat yang terkendali yang diharapkan dapat mempertahankan kadar terapeutik obat selama 8 sampai dengan 12

jam setelah pemberian dosis tunggal (Krowczynski dan Brozyna, 2002). Obat perlahan dilepaskan pada tingkat yang diinginkan karena sistem mengapung di atas cairan lambung, sehingga meningkatkan retensi lambung dengan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat-obatan plasma. Retensi lambung yang berkepanjangan dari *hollow microspheres* meningkatkan bioavailabilitas, meningkatkan kelarutan obat dan mengurangi obat yang terbuang (Varghese *et al.*, 2016).

Manfaat pengembangan obat dalam bentuk *hollow microspheres* antara lain yaitu untuk meningkatkan efek terapi obat dengan waktu paruh pendek, meningkatkan bioavailabilitas obat dan mengurangi terjadinya efek samping obat mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien, obat dapat dikontrol untuk dapat memperpanjang waktu tinggal di saluran cerna serta kadar dalam plasma dapat dipertahankan (Kumar & Manish, 2013).

Pengembangan bentuk sistem pelepasan obat terkendali dalam bentuk *hollow microspheres* ini cocok untuk obat yang dapat menimbulkan efek samping mengiritasi pada saluran gastrointestinal yaitu obat golongan anti inflamasi non-steroid seperti ketoprofen. Selain itu, sistem ini dapat meningkatkan efek terapi untuk obat – obat yang bekerja secara lokal di lambung yaitu ulkus duodenum, gastritis dan eradikasi bakteri *H.pylori* (Faizi *et al.*, 2012)

2.1.1 Preparasi *Hollow Microspheres*

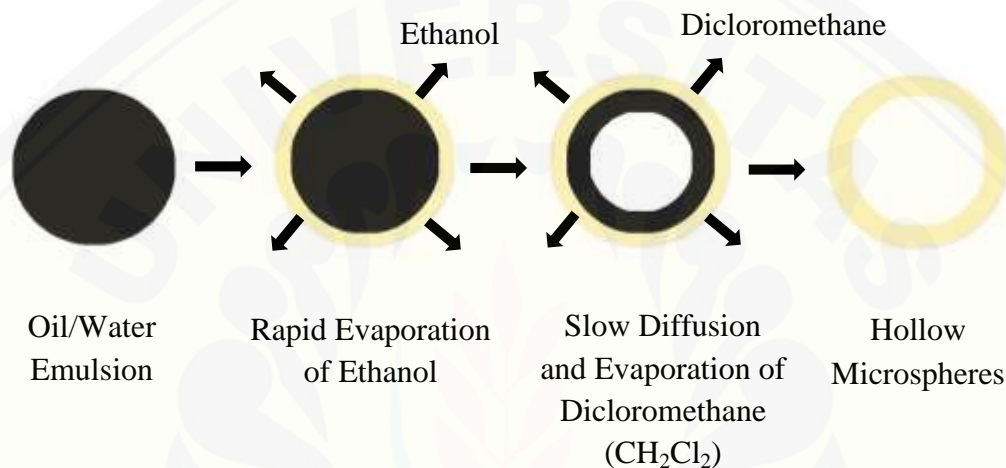
Preparasi *hollow microspheres* dapat dilakukan menggunakan dua macam metode yaitu *solvent evaporation* dan *emulsion solvent diffusion*. Kedua metode ini merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk preparasi *hollow microspheres*. Dalam metode *solvent diffusion*, untuk menguapkan pelarutnya yaitu dengan menggunakan suhu ruang sedangkan pada metode *solvent evaporation* dalam menguapkan pelarutnya menggunakan suhu yang lebih tinggi daripada suhu ruang sehingga preparasi *hollow microspheres* akan lebih cepat dibandingkan dengan metode *solvent diffusion*.

Metode yang paling banyak digunakan dan lebih disukai dalam preparasi *hollow microspheres* yaitu metode *solvent evaporation*. Metode ini banyak digunakan untuk sistem pelepasan obat terkendali karena kemudahan dalam prosesnya dan metode ini tidak menurunkan aktivitas dari bahan aktif. Prinsip pada metode *solvent evaporation* ini adalah emulsifikasi dengan pelarut organik yang mengandung polimer dan bahan aktif obat yang terdispersi dalam fase eksternal dengan menggunakan bantuan pengaduk (Wise, 2010).

Pada metode *solvent evaporation*, bahan aktif dan bahan polimer dilarutkan dalam campuran pelarut yang kemudian diemulsifikasikan dalam fase air yang mengandung *emulsifier*. Campuran bahan aktif, polimer dan pelarut diteteskan ke dalam fase air menggunakan bantuan pengaduk dengan kecepatan dan waktu tertentu pada suhu konstan yang disesuaikan. Mikropartikel dikumpulkan dengan melakukan penyaringa yang dilakukan dengan menggunakan kertas saring *whatmann* no 1. Setelah itu, dilakukan pengeringan menggunakan oven dengan suhu 40° C selama 24 jam (Hire & Derle, 2014).

2.1.2 Metode *solvent evaporation* tipe emulsifikasi *oil in water* (o/w)

Pada metode *solvent evaporation*, terdapat dua tipe teknik yang digunakan preparasi *hollow microspheres* yaitu tipe emulsifikasi *oil in water* (o/w) dan emulsifikasi *water in oil* (w/o). Tipe emulsifikasi *water in oil* ini dapat disebut juga emulsifikasi *oil in oil* (o/o) karena fase air dalam tipe ini digantikan dengan minyak, karena tidak adanya pelarut air dalam tipe emulsifikasi *oil in oil*, ini maka dapat disebut juga *non aqueous solvent evaporation*. Emulsifikasi *oil in water* (o/w) digunakan dalam preparasi *microspheres* dengan bahan aktif yang bersifat hidrofil (larut air), sedangkan metode emulsifikasi *oil in water* (o/w) digunakan untuk preparasi *microspheres* dengan bahan aktif yang memiliki sifat hidrofob (tidak larut air) dan larut dalam pelarut organik yang tidak larut air (Bodmeier, 1998; Li *et al.*, 2008; Wise, 2000). Pada penelitian ini digunakan tipe emulsifikasi *oil in water* karena bahan aktif ketoprofen memiliki sifat tidak larut air.



Gambar 2.2 Mekanisme *Hollow Microspheres* (Kumar & Manish, 2013)

Pada metode *solvent evaporation*, bahan aktif ditambahkan ke dalam fase organik yang terdiri dari bahan polimer yang dilarutkan dalam pelarut, kemudian campuran tersebut akan membentuk emulsi minyak. Emulsi minyak tersebut diemulsikan pada fase air yang mengandung *emulsifier* (PVA) untuk membentuk emulsi minyak dalam air dengan pengadukan yang kuat dan temperatur yang konstan. Hal ini menyebabkan pelarut organik akan menguap. Ketika pelarut menguap, akan menyebabkan mengendapnya polimer pada antarmuka minyak dalam air dari tetesan *droplet* yang terbentuk, maka akan membuat terbentuknya rongga pada *microspheres* sehingga memberikan sifat mengapung (Namdev *et al.*, 2015; Negi, 2014). Setelah itu, dilakukan pengumpulan *hollow microspheres* dengan cara penyaringan dengan menggunakan kertas saring *whatmann* no 1 dan dicuci dengan aquadest sebanyak tiga kali, kemudian di oven selama 24 jam dengan suhu 40° C.

2.1.3 Karakterisasi *Hollow Microspheres*

a. *Entrapment Efficiency* (EE)

Entrapment efficiency merupakan karakteristik *hollow microspheres* yang menunjukkan seberapa banyak obat yang terjerap dalam partikel *hollow microspheres*. *Entrapment efficiency* dapat dianalisis menggunakan spektrofotometer dengan menghitung menggunakan formula berikut :

$$\%Entrapment\ efficiency = \frac{\text{Konsentrasi hasil analisis (ppm)}}{\text{Konsentrasi obat teoritis (ppm)}} \times 100\% \dots\dots(1)$$

b. *Buoyancy*

Buoyancy merupakan salah satu karakteristik *hollow microspheres* yang menunjukkan daya apung suatu sediaan. Uji ini digunakan untuk melihat perilaku pengapungan sediaan *hollow microspheres* di dalam saluran pencernaan. *Buoyancy* dapat dihitung menggunakan rumus berikut :

$$Buoyancy = \frac{\text{Berat hollow microspheres yang mengapung (mg)}}{\text{Total berat hollow microspheres (mg)}} \times 100\% \dots\dots(2)$$

c. *Yield*

Yield merupakan karakteristik *hollow microspheres* yang menunjukkan seberapa efisien metode preparasi yang digunakan untuk mendapatkan *hollow microspheres* yang maksimal sehingga *yield* dapat membantu menentukan metode yang tepat (Sappidi et al., 2014). Nilai *yield* dapat dihitung dengan cara berat *hollow microspheres* yang didapat dibagi dengan total berat obat dan polimer secara teoritis, atau dapat dilihat dengan rumus berikut :

$$Yield = \frac{\text{Total berat hollow microspheres (mg)}}{\text{Total berat obat dan polimer teoritis (mg)}} \times 100\% \dots\dots\dots(3)$$

d. *Scanning Electron Magentic* (SEM)

Scanning Electron Magentic (SEM) merupakan salah satu metode karakteristik *hollow microspheres* yang dapat menunjukkan morfologi permukaan serta ukuran partikel. Ukuran partikel dapat mempengaruhi rasio antara luas permukaan dengan volume partikel *hollow microspheres* sehingga mempengaruhi laju pelepasan obat. Semakin kecil ukuran permukaan partikel maka semakin menurunkan laju degradasi polimer yang tidak permeabel terhadap air. Ukuran partikel yang lebih kecil memungkinkan untuk lebih cepatnya membentuk partikel yang keras karena semakin pendeknya jarak untuk pelarut dapat keluar dari droplet sehingga menyebabkan distribusi obat yang lebih seragam (Varde & Pack, 2004).

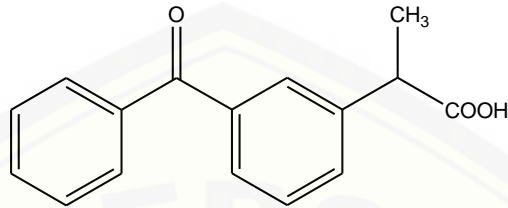
e. *Fourier Transform Infrared* (FT-IR)

Fourier Transform Infrared (FT-IR) merupakan metode karakteristik *hollow microspheres* yang dapat menunjukkan ada tidaknya interaksi antara polimer dengan bahan aktif dan mendeteksi identitas pada bahan aktif, polimer serta interaksi keduanya dengan menggunakan metode spektroskopi IR (Sappidi *et al.*, 2014). Prinsip kerja metode *Fourier Transform Infrared* (FT-IR) yaitu berupa inframerah yang melewati celah ke sampel, dimana celah tersebut berfungsi untuk mengontrol jumlah energi yang disampaikan ke sampel. Kemudian beberapa inframerah diserap oleh sampel dan lainnya ditransmisikan melalui permukaan sampel sehingga sinar inframerah lolos ke detektor dan sinyal yang terukur kemudian dikirim ke komputer (Thermo, 2001).

2.2 Bahan aktif (Ketoprofen)

Ketoprofen (asam 2-(3-benzoilfenil)-propionat) merupakan golongan obat anti inflamasi non steroidal (OAINS) turunan dari asam propionat. Ketoprofen mempunyai rumus molekul $C_{16}H_{14}O_3$ dengan berat molekul sebesar 254,3 g/mol. Ketoprofen memiliki bentuk serbuk hablur berwarna putih atau hampir putih, tidak

atau hampir tidak berbau, praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam etanol, kloroform, serta eter.



Gambar 2.3 Struktur Kimia Ketoprofen

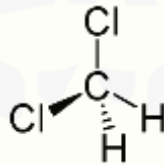
Ketoprofen termasuk dalam sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS) kelas II, dimana dalam klasifikasi biofarmasetika kelas II ini menunjukkan jika senyawa ketoprofen memiliki permeabilitas membran tinggi dan solubilitas rendah, sehingga laju disolusi ketoprofen merupakan faktor penentu dari jumlah obat yang diabsorpsi (Ansel, 1989). Ketoprofen mudah diserap dari saluran pencernaan. Obat ini dimetabolisme di hati dan diekskresikan terutama di dalam urin. Ketoprofen memiliki ikatan protein plasma yang besar yaitu 99% (Sweetman, 2009).

Ketoprofen banyak digunakan untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi yang disebabkan oleh kondisi seperti, osteoarthritis dan rheumatoid arthritis. Mekanisme utama ketoprofen adalah penghambatan siklo-oxygenase (COX), yang menurunkan produksi prostaglandin E₂ (PGE₂), dan juga menghambat jalur lipoxigenase dari asam arakidonat sehingga mengurangi sintesis leukotriene (Walker, JL. 1980). Dosis terapi pada ketoprofen yaitu 150 – 300 mg per hari (Dipiro *et al.*, 2009). Ketoprofen memiliki waktu paruh yang pendek yaitu sekitar 1 sampai 3 jam, sehingga untuk mencapai terapi dalam plasma maka obat diberikan secara berulang sekitar 3 sampai dengan 4 kali dalam sehari. Namun, jika ketoprofen dalam tubuh telah terakumulasi sampai dosis lebih dari 300 mg akan mengakibatkan efek samping yaitu iritasi atau pendarahan pada lambung (Patil *et al.*, 2005). Efek samping lain yang dapat terjadi yaitu gangguan gastrointestinal seperti mual, dispepsia, anoreksia, nyeri abdominal dan diare (Dipiro *et al.*, 2009).

2.3 Pelarut

2.3.1 Diklorometana

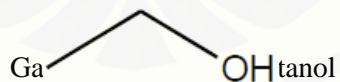
Diklorometana adalah pelarut organik yang memiliki rumus molekul CH_2Cl_2 dengan berat molekul yaitu 84,93. Diklorometana berupa cairan yang tidak berwarna, berbau seperti kloroform dan diklorometana larut dalam air pada suhu 30°C sebesar 15,8 g/L, larut dalam etil asetat, alkohol, heksana, benzena, dan dietil eter (USP 29 NF 24, 2006).



Gambar 2.4 Struktur Diklorometana

2.3.2 Etanol

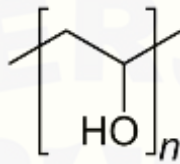
Etanol atau disebut etil alkohol adalah pelarut organik dengan rumus molekul $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ dan memiliki berat molekul yaitu 46,07. Etanol memiliki pemerian yaitu berupa cairan yang mudah menguap, tidak berwarna, dan jernih. Etanol berbau khas dan dapat menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Etanol merupakan pelarut yang mudah menguap meskipun dalam suhu yang rendah, mendidih pada suhu 78°C dan etanol merupakan bahan yang mudah terbakar (Depkes RI, 1995).



2.4 Emulsifier (Polivinil Alkohol)

Polivinil alkohol memiliki rumus molekul $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$ dengan berat molekul sebesar 20.000-200.000. Polivinil alkohol merupakan polimer sintesis non toksik yang larut air, Pemerian dari polivinil alkohol berupa serbuk berwarna putih dengan densitas 1,2-1,3 g/cm^3 . Polivinil alkohol memiliki pH sekitar 5,0-8,0 dengan kelarutan dalam air, agak larut dalam etanol 95%, dan tidak larut dalam pelarut

organik. PVA berfungsi sebagai pengemulsi (*emulsifier*) dalam pembuatan *microspheres*. Gugus hidroksil dari PVA yang bersifat polar dapat berikatan dengan molekul air, dan rantai vinilnya akan berikatan dengan molekul diklorometana sehingga emulsi menjadi lebih stabil (Robani, 2004). Konsentrasi polivinil alkohol sebagai *emulsifier* adalah 0,5% (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.6 Struktur Polivinil Alkohol

2.5 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan desain yang digunakan untuk menentukan efek dari beberapa faktor dan interaksinya secara simultan (Bolton & Bon, 2004). Desain ini melibatkan dua atau lebih variabel bebas secara bersamaan pada suatu percobaan. Desain faktor dibagi dalam dua jenis desain, diantaranya *simple factorial design* dan *complex factorial design*. *Simple factorial design* dapat juga disebut dengan desain faktorial dengan menggunakan dua faktor, sedangkan *complex factorial design* disebut sebagai desain faktorial multi faktor (Kothari, 2004).

Keuntungan menggunakan desain faktorial yaitu dapat menentukan efek utama dari dua faktor hanya dengan satu penelitian tunggal, dapat menghemat biaya dibandingkan dalam penelitian tunggal untuk mendapat tingkat ketelitian yang sama, efisiensi yang maksimum dalam memperkirakan efek utama apabila tidak terjadi interaksi dan dapat menentukan interaksi dari beberapa faktor yang digunakan yang umumnya tidak bisa diperoleh pada satu penelitian tunggal, dan hasil kesimpulan dari penelitian dapat digunakan dalam berbagai kondisi (Bolton & Bon, 2004; Kothari, 2004).

Desain faktorial, memiliki beberapa istilah yang digunakan diantaranya yaitu faktor, *level*, efek, serta interaksi. Istilah faktor dalam desain faktorial diartikan sebagai variabel yang ditentukan dan dapat berpengaruh terhadap efek. *Level* diartikan sebagai besaran dari faktor yang terdiri dari *level* tinggi dan *level* rendah. Efek diartikan sebagai respon yang dapat berubah dengan adanya perbedaan *level* dari faktor. Sedangkan interaksi merupakan respon yang menunjukkan hubungan antar faktor untuk dapat memberikan efek (Bolton & Bon, 2004).

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

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B \dots\dots\dots (4)$$

Y = efek respon yang diamati

X_A = *level* A

X_B = *level* B

b₀, b₁, b₂, b₁₂ = koefisien (dapat dihitung dalam percobaan)

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian ekperimental laboratorik. Tahapan penelitian meliputi : (1) Perancangan optimasi formula dengan jumlah etanol dan konsentrasi polivinil alkohol (PVA) sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *Hollow Microspheres* ketoprofen sesuai dengan rancangan formulasinya; (3) Penetapan nilai *Entrapment Efficiency* dan *buoyancy* masing-masing formula; (4) Penentuan formula optimum dengan Design Expert 10.0.0 versi trial; dan (5) Karakterisasi formula optimum.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

Scanning electron microscopy/ SEM (TM 3000 Hitachi), Spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), Spektroskopi FTIR (*Genesys 10S, Four-blades propeller (IKA Labortechnik, Germany)*), Neraca analitik (*AdventurerTM Ohaus, USA*), pH meter (*Elemetron CP-502*), Oven (*Memmert, Germany*), *Hot plate*, *Corong buchner*, *Stopwatch*, Alat-alat gelas, Desikator, Mortir dan stamper, *Magnetic stirrer*, *Software design expert versi trial 10.0.0*

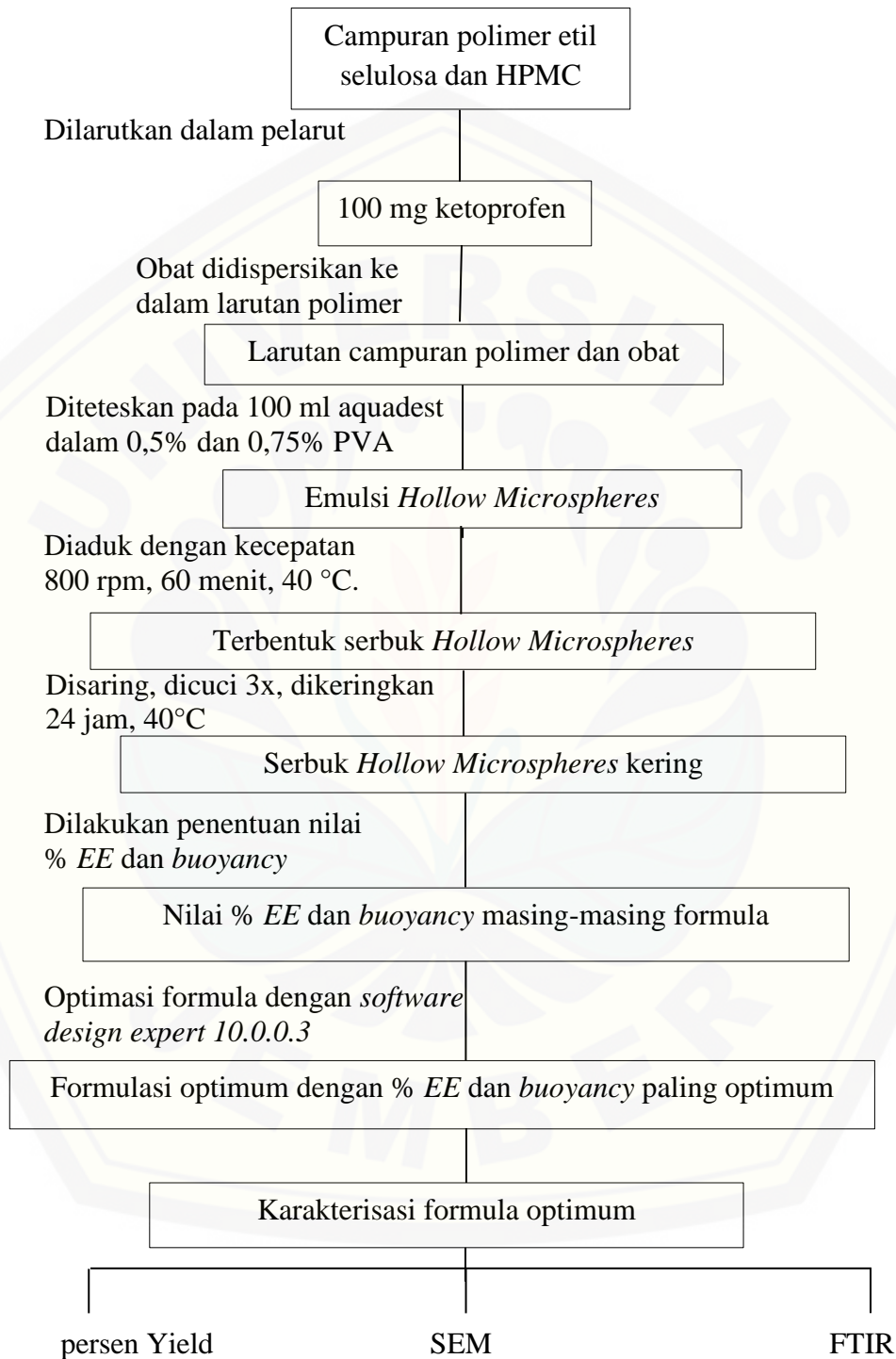
3.2.2 Bahan

Ketoprofen (*Societa Italiana Medicinali Scandicci, Italy*), HPMC, Etil selulosa (*PT. Phapros Indonesia*), Polivinil alkohol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Diklorometana (*PT. Bratachem, Indonesia*), Etanol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Aquades (*PT. Bratachem, Indonesia*), Tween 80 (*PT. Bratachem, Indonesia*), KH_2PO_4 , NaOH 0,2 N, HCL 0,1 N, Kertas saring, Kertas saring *whatmann no.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 sampai dengan bulan Juni 2018. Skema langkah kerja penelitian

dapat dilihat pada gambar 3.1 berikut :



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Perancangan Optimasi Formula

Perancangan optimasi formula pada penelitian ini dibuat dalam empat macam formula *hollow microspheres* ketoprofen. Hal yang membedakan masing-masing formula adalah perbandingan jumlah etanol serta diklorometana yang digunakan dalam pembentukan *hollow microspheres* ketoprofen.

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

- a. Variabel bebas : Perbandingan jumlah pelarut etanol dan diklorometana.
- b. Variabel terkontrol : Perbandingan polimer etil selulosa dan hidroksipropil metil selulosa, polivinil alkohol, suhu, kecepatan dan lama pengadukan
- c. 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* minium dengan notasi (-1). Tujuannya adalah untuk mengetahui jumlah etanol dan diklorometana yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *hollow microspheres* ketoprofen yang optimum. Berikut adalah tabel 3.1 rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua *level*:

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

Formula	Faktor A (Jumlah etanol)	Faktor B (Jumlah DCM)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

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

Tabel 3.2 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> Rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+1)
Jumlah etanol	5 ml	10 ml
Jumlah diklorometana	5 ml	10 ml

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	600 mg	Polimer
Diklorometana	5 ml/10 ml	Pelarut
Etanol	5 ml/10 ml	Pelarut
PVA	0,5 g	<i>Emulsifier</i>
Aquadest	100 ml	Fase <i>aqueous</i>

3.4.2 Preparasi *Hollow Microspheres* ketoprofen

Hollow Microspheres ketoprofen dipreparasi menggunakan teknik *emulsion solvent evaporation*. Dilakukan penimbangan bahan polimer HPMC 100 mg dicampur dengan polimer Etil selulosa 600 mg, dilarutkan dalam campuran pelarut yang berisi diklorometana dan etanol 5 ml serta 10 ml membentuk suatu larutan polimer. Ketoprofen sebanyak 100 mg dimasukkan ke dalam larutan campuran

kombinasi polimer. Selanjutnya larutan campuran obat dan polimer tersebut ditetesi secara perlahan dalam *fase aqueous* dengan polivinil alkohol (PVA) 0,5 % sebagai *emulsifier*, dan akan terbentuk *droplet* (tetesan) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *Four-blades Propeller* dengan kecepatan 800 rpm selama 60 menit pada suhu 40°C. 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 berikut:

Tabel 3.4 Preparasi *Hollow Microspheres* ketoprofen

F	Ketoprofen (mg)	Polimer HPMC:EC (mg)	<i>Emulsifier</i> PVA (gram)	Pelarut DCM:EtOH (ml)	Suhu (°C)	Kecepatan dan Lama Pengadukan
(1)	100	100 : 600	0,50	5:5	40°C	800 rpm, 60 menit
A	100	100 : 600	0,50	5:10	40°C	800 rpm, 60 menit
B	100	100 : 600	0,50	10:5	40°C	800 rpm, 60 menit
AB	100	100 : 600	0,50	10:10	40°C	800 rpm, 60 menit

3.4.3 Penetapan Persen *Entrapment Efficiency*

a. Pembuatan kurva baku Ketoprofen

1. Penentuan panjang gelombang maksimum

Ketoprofen sebanyak ± 25 mg ditimbang, dimasukkan dalam labu ukur 100 ml, ditambahkan dapar fosfat pH 7,4 lalu dikocok hingga larut, ditambahkan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas (larutan baku 500 ppm). Setelah itu, dilakukan pengenceran dengan memipet 5 ml larutan baku tersebut dan dimasukkan dalam labu ukur 25 ml, ditambah dengan dapar fosfat salin 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 salin pH 7,4 sampai tanda batas sehingga didapat larutan dengan kadar 10 ppm. Serapan ketoprofen diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

2. Preparasi kurva baku

Larutan baku induk ketoprofen dibuat dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 (500 ppm dan 250 ppm), dan dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 5 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm dan 16 ppm. Masing-masing larutan baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar ketoprofen terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya. Menurut Deveswaran *et al.*,(2010) panjang gelombang maksimum ketoprofen adalah 260 nm.

b. Pengukuran *Entrapment Efficiency*

Pengukuran entrapment efficiency dilakukan dengan cara menimbang *hollow microspheres* yang mengandung ketoprofen setara 25 mg selanjutnya *hollow microspheres* tersebut dihaluskan dalam mortar menggunakan stamper lalu obat diekstraksi dengan melarutkan *hollow microspheres* halus ke dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 100 ml kemudian larutan disonikasi selama 30 menit. Larutan obat disaring dan filtrat diambil sebanyak 1 ml lalu ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 25 ml hingga tanda batas. Larutan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum untuk menentukan konsentrasi obat (Deveswaran *et al.*, 2010; Abdallah *et al.*, 2012). Perhitungan *entrapment efficiency* dapat dilakukan menggunakan persamaan (1).

3.4.4 Penetapan *Buoyancy*

Hollow microspheres ditimbang sebanyak 50 mg dan dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang berisi 100 mL HCl 0,1 N (pH 1,2) yang mengandung *Tween 80*

(0,01 % b/v) pada suhu 37°C (Taneja *et al.*, 2014). Campuran diaduk dengan kecepatan pengadukan 100 rpm selama \pm 4 jam. Setelah itu, berat *hollow microspheres* ketoprofen yang mengapung ditimbang (Hafeez *et al.*, 2013).

3.4.6 Penentuan Formula Optimum

Analisis data untuk memperoleh formulasi optimum dilakukan menggunakan metode desain faktorial. Dari data hasil pengujian nilai % *entrapment efficiency* dan nilai *buoyancy* 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* dan nilai *buoyancy*).

Berdasarkan 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 10.0.0* versi *trial*. Pembuatan *countour plot* meliputi nilai % *entrapment efficiency* dan nilai *buoyancy* agar dapat diketahui pengaruh efek faktor terhadap respon serta efek interaksi faktor terhadap respon. Dari hasil *countour plot* tersebut akan diperoleh komposisi optimum kombinasi pelarut diklorometana dan etanol terhadap % *Entrapment Efficiency* dan nilai *buoyancy hollow microspheres* ketoprofen.

3.4.7 Karakteristik Formula Optimum

a. Penetapan Nilai *Yield*

Penentuan nilai *yield* dilakukan dengan rasio antara 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 kemudian dikalikan seratus persen (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 tube* lalu ditempatkan di dalam *Scanning Electron Microscope chamber*. Kondisi chamber disesuaikan yaitu pada tekanan ruangan 0,01 mmHg dan tegangan 20 Kv (Sabitha *et al.*, 2010).

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

Identifikasi FT-IR digunakan untuk melihat ada tidaknya interaksi antara bahan aktif dengan polimer. Dalam analisis ini dilakukan *scanning* dengan spektroskopi FTIR dalam resolusi 2 cm^{-1} dan rentang *scanning* $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ masing – masing bahan ketoprofen, HPMC, etil selulosa dan sampel *hollow microspheres* dilakukan *scanning* untuk mendapatkan spektranya, kemudian masing –masing spektra dari bahan dan sampel dibandingkan untuk mengetahui interaksinya (Yadav & Jain, 2011).

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.
- Anonim. 2014. *Farmakope Indonesia*. (Edisi 5). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Ansel, H. C..1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. (Edisi 4). Penerjemah: F. Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia Press
- Basavaraj, Deveswaran, Barath, S. Abraham, S. Furtado, dan Madavan. 2008. Hollow Microspheres of Diclofenac Sodium – A Gastroretentive Controlled Delivery System. *J. Pharm. Sci.* Vol.21. No.4, pp.451-454.
- Bhardwaj, Peeyush., Chaurasia, Himanshu., Chaurasia, Deepti., Prajapati, Sunil., Singh, Shobina. 2010. Formulation and In Vitro Evaluation of Floating Microballoons of Indomethacin. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*. Vol.67 No.3, 291-298.
- Bodmeier. 1998. Biodegradable, somatostatin acetate containing microspheres prepared by various aqueous and non-aqueous solvent evaporation methods. *EJPB*.Vol. 45(1), 75-82.
- Bolton, S. dan Bon, C. 2004. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Application Fourth Edition*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Comoğlu, T., Gönül, N., & Baykara, T. 2003. Preparation and in vitro evaluation of modified release ketoprofen microsponges. *Farmaco (Società Chimica Italiana)* . Vol. 58(2), 101–6.
- Delgado, J. 1991. Hollow Acrylate Polymer Microspheres. *US Patent*
- Depkes, RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)*. Jakarta Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Deveswaran, R., Manavala, R., Madhavan, V., & Bharath, S. 2010. Formulation and Optimization of Ketoprofen Microspheres using Response Surface

Methodology. *IJPR*, 2(4), 2319–2326.

Ding, C., M. Zhang, dan G. Li. 2015. Preparation and Characterization of Collagen/Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) Blend Film. *Carbohydrate Polymers*. Vol. 119, pp. 194–201

Dipiro, J., G.Wells, B., Schwinghammer, T. L., & Dipiro, C. V. (2009). *Pharmacotherapy Handbook*. United States: McGraw-Hill.

Ekta G., Rahul, dan Aviral. 2015. Preparation and Characterization of Gastroretentive Floating Microballoons of Acrycoat S-100 Bearing Carvedilol. *AJP*.

Es-haghi, H., S. M. Mirabedini, M. Imani, dan R. R. Farnood. 2014. Preparation and Characterization of Pre-Silane Modified Ethylcellulose-Based Microcapsules Containing Linseed Oil. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. Vol. 447. 71–80.

Faizi, Rathi, Tajane, Burghate, Wasankar. 2012. Drug Delivery to Absorbtion Window through Floating Microspheres. *Research Journal of Pharmacy Dosage Form and Technology*. Vol. 4(3): 135-142

Gan,TJ. 2010. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*; 26: 1715-31.

Ganesan, V., dan V. S. V. S. P. K. Kanth. 2013. Preparation and In Vitro Evaluation of Microballoon Drug Delivery System of Telmisartan. *IJPSDR*. Vol. 5(4): 141-145.

Hafeez, Abdul., Maurya, Singh, Jagpal., Lakhan. 2013. In- vitro evaluation of floating microspheres of Ketoprofen. *JSIR*. Vol. 2 (3); 714-722.

Hanum, T.I. 2011. Floating Drug Delivery System (Sistem Penyampaian Obat Mengapung). Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, Medan

Hire,N.N., Dr. Derle D.V. 2014. *Microspheres as Drug Carrier*. M.V.P.Samaj' College of Pharmacy,Department of Pharmaceutics Shivaji Nagar Gangapur Road Nashik, M.S. India. ISSN 2320-5407

- Jokhio IA, Siddiqui, Waraich T, Abbas M, Ali A. 1998. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions. *J Pak Med Assoc*; 48: 373-6
- Kapoor, A. Vinu, W. Fujii, T. Kimura, Q. Yang, Kasama, M. Yanagi, dan L. R. Juneja. 2010. Self-Assembly of Mesoporous Silicas Hollow Microspheres via Food Grade Emulsifiers for Delivery Systems. *MMM*, Vol. 128, Issues 1-3, 187-193.
- Kothari, C. R. 2004. *Research Methodology: Methods and Techniques Second Edition*. New Delhi: New Age International.
- Krowczynski, L dan D.P Brozyna. 2000. *Extended Release Dosage Form*, CRC Press Inc, Boca Raton, Florida.
- Kumar, J. V. dan J. Manish. 2013. Microballons Drug Delivery System : A Review. *AJPRD*. Volume 1(1).
- Kumar, H., Manish, Kymonil, K., & Saraf, S. A. (2012). Gastroretentive Ethyl Cellulose Floating Microspheres containing Ranitidine Hydrochloride. *International Journal of Drug Development and Research*, 4(2): 315-321.
- Lakshmana, Shirwaikar, A, S., & A, K. (2009). Formulation and evaluation of sustained release microspheres of rosin. *ARS Pharmaceutica*, Vol. 50, 51-62.
- Li, M., Rouaud, O., Poncelet, D. 2008. Microencapsulation by solvent Evaporation: state of The Art for Process Engineering Approaches. *Int. J. Pharm.*, Vol. 363 (1-2).
- Mayangsari, Fitria. 2016. Optimasi Konsentrasi Polivinil Alkohol dan Temperatur dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak Dengan Desain Faktorial. Fakultas Farmasi Universitas Jember : Jember.
- Moore, N. 2003. Forty years of ibuprofen use. *Int J Clin Pract*; 135 (Suppl.): 28-31.
- Mukund, Yogesh Jagtap; Kantilal, Rohan; Sudhakar, Nisharani. 2012. Floating microspheres : review. STES's Sinhgad College of Pharmacy, Vadgaon (Bk.), Pune, India

- Naik, J. B., Lokhande, S. Mishra dan Kulkarni. 2012. Development of Sustained Release Micro/Nano Particles using Different Solvent Emulsification Techniques: A Review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. Volume 3(4): (P) 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, 2(1), 13–17
- Namdev, Issarani, Kinchi. 2015. Microspheres as a novel Drug Delivery System : A review. ISSN 2320-4850
- Negi, R., L. Goswami, dan P. Kothiyal. 2014. Microballoons: A Better Approach for Gastroretention. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research (IJPBR)*. Vol. 2(2):100-107.
- O'Donnell, P. B. dan J. W. McGinity. 1997. Preparation of Microspheres by the Solvent Evaporation Technique. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 28(1), pp.25-42.
- Patil, P. R., S. Praveen, R. H. S. Rani, and A. R. Paradkar. 2005. Bioavailability Assessment Of Ketoprofen Incorporated In Gelled Self-Emulsifying Formulation: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*.6: 9 -13
- Porwal, Swami, Saraf. 2011. Preparation and evaluation of sustained release microballoons of propranolol. Vol. 19(3): 193–201
- Pratiwi, A. I. (2015). Diagnosis dan Treatment Osteoarthritis. *JM*, Vol.4, No. 4.
- Price, S.A., Wilson, L.M. 2013. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi VI. Jakarta : EGC.
- Putri, W,A. 2016. Optimasi Jumlah Etanol dan Polivinil Alkohol dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Natrium Diklofenak Menggunakan Desain Faktorial. Fakultas Farmasi Universitas Jember : Jember.
- Raju, Tina., Sarkar, Tanushree., Patil, Bhagyashree S., Bhutkar. 2015. Design and Development of Microballons Drug Delivery Systme For Valsartan. *IAJPR*. ISSN : 2231-6876

- Rowe, Sheskey, Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient Sixth Edition*. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- 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. *International Journal of ChemTech Research*, 2(1), 88–98
- Salman, Meryza dan Deni Noviza. 2013. Formulasi Granul Mukoadhesif Dispersi Padat Ketoprofen-PVP K-30 Menggunakan Kitosan. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, Vol. 18, No.1, 2013, hal. 49-55
- Sanchez-Dasi; S. Garrigues; M.L Cervera; de la Guardia. 1998. On-line solvent recycling; a tool for the development of clean analytical chemistry in flow injection Fourier transform infrared spectrometry. Determination of ketoprofen. *Analytical Chimica Acta*. Vol 361: 253-260.
- Sappidi, Thadkala, Kota, dan Aukunuru. 2014. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microspheres Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Der Pharm. Lettre*. Vol 6(4): 213-226
- Sarzi, P; Atzeni, F; Lanata. (2010). Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? ;. *Reumatismo* 62, 172-88.
- Sharma, M., Kohli, S., & Dinda, A. (2015). In-vitro and in-vivo evaluation of repaglinide loaded floating microspheres prepared from different viscosity grades of HPMC polymer. *Saudi Pharmaceutical Journal*, Vol. 23, 675-682
- Singh, P., Chaudhari, V. K., Verma, P. K., Singh, A. K., & Yadav, V. K. (2015). Multiunit Floating Drug Delivery System A Significant Tool For The Treatment of Peptic Ulcer Disease. *IJPSR*, Vol. 6(4): 1351-1362.
- Srifiana, Yudi., Surini, Silvia., Yanuar, Arry. 2014. Mikroenkapsulasi Ketoprofen dengan Metode Konservasi dan Semprot Kering Menggunakan Pregelatinasi Pati Singkong Ftalat sebagai Eksiipien Penyalut. *JIKI*. Vol. 12(2): 162-169.
- Sweetman S.C. 2009. Martindale: *The complete drug reference* (36th ed). London. The Pharmaceutical Press

- Thermo, Nicolet. 2001. Introduction to Fourier Transform Infrared Spectrometry
Thermo Nicolet Corporation: USA
- USP 29-NF 24. 2004. *United States Pharmacopeia and The National Formulary*.
Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.
- Varde, N. K., dan D. W. Pack. 2004. Microspheres for Controlled Release Drug
Delivery. *Expert Opinion*. Vol 4(1).
- Varghese, Shajan A, Leena Jacob. 2016. Formulation and Evaluation of Solid
Dispersion of Anti Arthritic Drug As Floating Microspheres. Department of
Pharmaceutics, Nazareth College of Pharmacy, Othara, Kerala, India.
- Walker, JL. 1980. *Interrelationships of SRS-A production and arachidonic acid
metabolism in human lung tissue. Adv Prostaglandin Thromboxane Res*; 6
- Wise, D. L. 2010. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New
York: Marcel Dekker, Inc.
- Wulandari, Desy. 2018. Optimasi Jumlah Etanol dan Polivinil Alkohol dalam
Preparasi *Hollow Microspheres* Glibenklamid Dengan Desain Faktorial.
Fakultas Farmasi Universitas Jember : Jember
- Yadav, A., & Jain, D. K. 2011. Formulation and evaluation of gastroretentive floating
microballoons of anti diabetic drug. *Asian Journal of Pharmacy & Life Science*,
1(2), 101–112.
- Yadav, A., & Jain, D. K. 2012. Formulation and Characterization of Sustained
Release Floating Microballons of Metformin Hydrochloride. *Tropical Journal
of Pharmaceutical Research*. Vol. 11 (4): 561-568

LAMPIRAN

A. Certificate of Analysis Ketoprofen



S.I.M.S.
Società Italiana Medicinali Scandicci
 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./VAT Number: IT 03078410483
 Telefoni 055.863051 - 3 linee - Fax 055.863008 - C.C.I.A.A. Firenze 298960 - Iscr. Trib. Firenze N. 30820
 OUR BANKERS: CARIGE Fglie Valdarno - Branch IBAN code: IT8220817637651000000727260

REVIEWED
 By Ra.akaarf at 11:25 am, Jun 12, 2017

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		
IDENTIFICATION IR/Identificazione IR	conforming	conforming
CLARITY OF SOLUTION/Chiarezza della soluz.	clear	clear
COLOUR OF SOLUTION/Colore della soluzione	<Y6	n.m.t. Y6
HEAVY METALS/Metalli pesanti	<10 ppm	n.m.t. 10 ppm
LOSS ON DRYING/Perdita di peso	0.04%	n.m.t. 0.5%
SULPHATED ASH/Ceneri solforiche	0.00%	n.m.t. 0.1%
RELATED SUBSTANCES (HPLC)/Comp. simili (HPLC)	.	.
IMPURITY A (STD 370)/Impurezza A (STD 370)	not detected	n.m.t. 0.20%
IMPURITY B (STD 010)/Impurezza B (STD 010)	0.057%	n.m.t. 0.20%
IMPURITY C (STD 567)/Impurezza C (STD 567)	not detected	n.m.t. 0.20%
IMPURITY D (STD 065)/Impurezza D (STD 065)	not quant.	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%

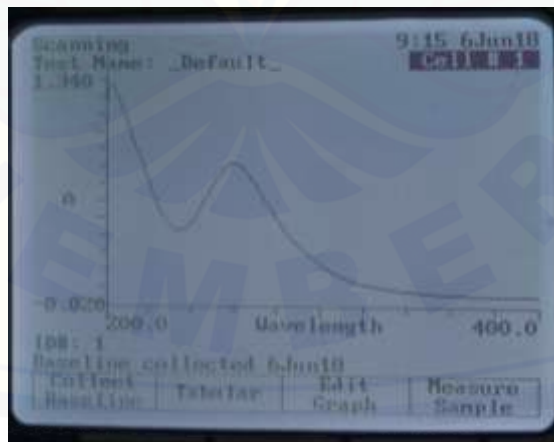
37.8.8 Test result Report (ndf)
PHAROS, PT

Date: 24/01/18
Time: 13:26:07

Quality Order	Batch	Item Number	Insp Loc	Location	Procedure	Qty Pending	Qty Accepted	Qty Rejected	Order Date	Due Date	Eff Date	St
88.16/081401	8484	14305105 ETHYL CELLULOSE NF GRADETYPE N22	PM	GRB	Pemeriksaan QB/BK	38.28	38.28	0.0	06/09/17	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 PENGERINGAN	1.795	<=2.0	PERSEN	yes
2	SISA PEMAJARAN	0.27	<=0.5	PERSEN	yes
3	ARSEN <3	3	<=3	PPM	yes
5	LOGAM BERAT <20	20	<=20	µG/G	yes
6	VISCOSITAS	18.3	18;24	CPS	yes
7	PETUGAS SAMPLING	AK	*		yes
8	PENERIKSA	AK,AV	*		yes
01	CATATAN	RETEST 14/09/14	*		yes

B. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen



Panjang Gelombang	Absorbansi
200	1,122
201	1,236

Panjang Gelombang	Absorbansi
207	1,171
208	1,137

202	1,278
203	1,275
204	1,263
205	1,234
206	1,207
Panjang Gelombang	Absorbansi
214	0,926
215	0,896
216	0,863
217	0,828
218	0,796
219	0,758
220	0,719
221	0,685
222	0,650
223	0,616
224	0,588
225	0,558
226	0,530
227	0,510
228	0,489
229	0,473
230	0,461
231	0,447
232	0,437
233	0,430
234	0,427
235	0,426
236	0,429
237	0,434
238	0,443
239	0,454
240	0,467
241	0,484
242	0,502
243	0,518
244	0,533
245	0,558
246	0,589
247	0,612

209	1,102
210	1,068
211	1,028
212	0,995
213	0,959
Panjang Gelombang	Absorbansi
257	0,795
258	0,803
259	0,809
260	0,812
261	0,809
262	0,806
263	0,801
264	0,792
265	0,782
266	0,769
267	0,754
268	0,739
269	0,722
270	0,703
271	0,683
272	0,663
273	0,643
274	0,623
275	0,603
276	0,581
277	0,562
278	0,542
279	0,519
280	0,501
281	0,482
282	0,463
283	0,447
284	0,429
285	0,411
286	0,396
287	0,382
288	0,367
289	0,352
290	0,339

248	0,628
249	0,647
250	0,671
251	0,697
252	0,717
253	0,734
254	0,750
255	0,767
256	0,783
Panjang Gelombang	Absorbansi
301	0,222
302	0,213
303	0,205
304	0,198
305	0,189
306	0,182
307	0,175
308	0,168
309	0,161
310	0,156
311	0,149
312	0,144
313	0,139
314	0,133
315	0,130
316	0,125
317	0,121
318	0,118
319	0,114
320	0,111
321	0,107
322	0,105
323	0,100
324	0,099
325	0,097
326	0,094
327	0,092
328	0,091
329	0,088
330	0,086
331	0,085

291	0,325
292	0,314
293	0,303
294	0,290
295	0,279
296	0,270
297	0,259
298	0,250
299	0,241
Panjang Gelombang	Absorbansi
344	0,066
345	0,065
346	0,064
347	0,063
348	0,062
349	0,061
350	0,059
351	0,060
352	0,058
353	0,058
354	0,057
355	0,056
356	0,056
357	0,056
358	0,054
359	0,054
360	0,053
361	0,052
362	0,052
363	0,051
364	0,050
365	0,051
366	0,049
367	0,049
368	0,048
369	0,047
370	0,047
371	0,047
372	0,047
373	0,047
374	0,046

332	0,082	375	0,046
333	0,081	376	0,046
334	0,079	377	0,045
335	0,078	378	0,045
336	0,077	379	0,045
337	0,075	380	0,044
338	0,073	381	0,044
339	0,073	382	0,044
340	0,071	383	0,043
341	0,070	384	0,043
342	0,068	385	0,043
343	0,068	386	0,043
Panjang Gelombang	Absorbansi	Panjang Gelombang	Absorbansi
387	0,042	394	0,041
388	0,042	395	0,040
389	0,041	396	0,039
390	0,041	397	0,040
391	0,041	398	0,040
392	0,041	399	0,040
393	0,041	400	0,039

C. Kurva Baku Ketoprofen dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

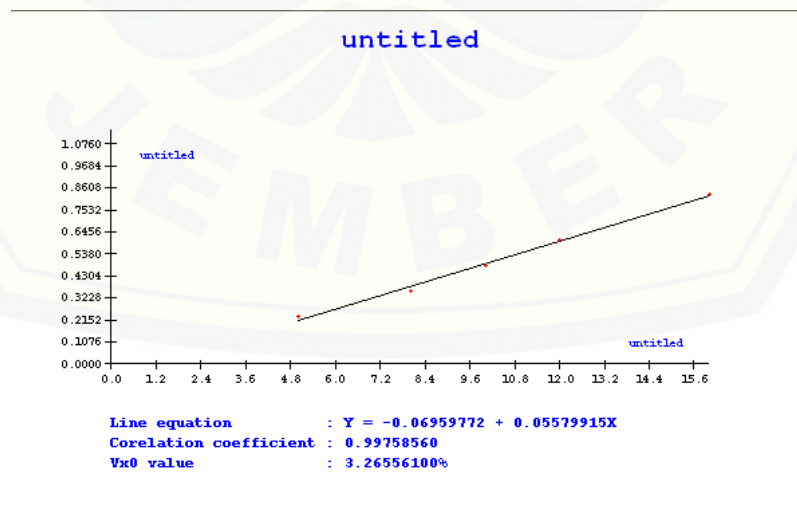
Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi
5,00	0,229
8,00	0,356
10,04	0,479
12,00	0,605
16,00	0,831

Persamaan Garis : $Y = -0,06959772 + 0,05579915x$

Koefisien Korelasi : 0,99758560



D. Hasil Uji Linieritas Larutan Standar Ketoprofen



```

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 )
    
```

E. Penentuan Nilai *Entrapment Efficiency*

Hasil Perhitungan Nilai *Entrapment Efficiency*

Formula	Replikasi	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	<i>Entrapment Efficiency</i> (%)	Rata-Rata <i>Entrapment Efficiency</i> (%) ±SD
(1)	1	0,371	7,896	78,960	79,440 ± 0,416
	2	0,375	7,968	79,680	
	3	0,375	7,968	79,680	
(A)	1	0,369	7,860	78,600	77,763 ± 1,770
	2	0,371	7,896	78,960	
	3	0,353	7,573	75,730	
(B)	1	0,395	8,326	83,260	81,467 ± 1,565
	2	0,381	8,075	80,750	
	3	0,379	8,039	80,390	
(AB)	1	0,355	7,609	76,090	75,020 ± 1,419
	2	0,352	7,556	75,560	
	3	0,340	7,341	73,410	

Contoh Perhitungan Nilai *Entrapment Efficiency*

Diketahui : berat *hollow microspheres* yang diperoleh 0,6175

Ditimbang *hollow microspheres* yang mengandung 25 mg ketoprofen

$$\frac{100 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} = \frac{0,6175 \text{ g}}{x}$$

$$X = 0,1544 \text{ g}$$

Hasil Penimbangan = 0,1544 g

Kadar Teoritis

$$\frac{100 \text{ mg}}{x} = \frac{0,6175 \text{ g}}{0,1544}; X = 25,0 \text{ mg}$$

Hasil pengukuran dalam sampel *hollow microspheres* ketoprofen

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

Hasil penyaringan diambil sebanyak 10 ml

$$\frac{10 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 250 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

Absorbansi hasil analisis = 0,375

$$Y = bx + a$$

$$Y = 0,05579915x - 0,06959772$$

$$0,375 = 0,05579915x - 0,06959772$$

$$x = 7,968 \text{ ppm}$$

Sehingga didapatkan pengukuran % *entrapment efficiency* =

$$\frac{7,968 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 79,68 \%$$

F. Penentuan Nilai *Buoyancy*

Hasil Perhitungan Nilai *Buoyancy*

Formula	Replikasi	Berat <i>Hollow Microspheres</i> Teoritis (gram)	Berat <i>Hollow Microspheres</i> yang mengapung (gram)	<i>Buoyancy</i> (%)	Rata-Rata <i>Buoyancy</i> (%) ±SD
(1)	1	0,0500	0,0356	71,200	71,553 ± 0,923
	2	0,0501	0,0355	70,858	
	3	0,0500	0,0363	72,600	
(A)	1	0,0501	0,0344	68,663	68,084 ± 1,558
	2	0,0502	0,0349	69,552	
	3	0,0501	0,0331	66,522	
(B)	1	0,0501	0,0401	80,040	79,225 ± 3,686
	2	0,0501	0,0413	82,435	
	3	0,0500	0,0376	75,200	
(AB)	1	0,0501	0,0332	66,267	65,182 ± 1,213
	2	0,0503	0,0329	65,408	
	3	0,0501	0,0320	63,872	

Contoh Perhitungan *Buoyancy*

Diketahui : Berat *hollow microspheres* yang mengapung = 0,0356 gram

Berat *hollow microspheres* teoritis = 0,0501 gram

$$\begin{aligned}
 \text{Buoyancy} &= \frac{\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ yang mengapung}}{\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ teoritis}} \times 100\% \\
 &= \frac{0,0356 \text{ gram}}{0,0500 \text{ gram}} \times 100\% = 71,200\%
 \end{aligned}$$

G. Hasil Analisis SPSS (ANOVA)

-Entrapment Efficiency

Tests of Normality

formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
EE 1	.357	3	.	.816	3	.153
A	.273	3	.	.946	3	.551
B	.317	3	.	.888	3	.348
AB	.306	3	.	.905	3	.400

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

EE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.635	3	8	.257

ANOVA

EE

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	89.385	3	29.795	41.771	.000
Within Groups	5.706	8	.713		
Total	95.091	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: EE

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	A	2.033333*	.689589	.018	.44314	3.62353
	B	-2.670000*	.689589	.005	-4.26020	-1.07980
	AB	4.776667*	.689589	.000	3.18647	6.36686
A	1	-2.033333*	.689589	.018	-3.62353	-.44314
	B	-4.703333*	.689589	.000	-6.29353	-3.11314
	AB	2.743333*	.689589	.004	1.15314	4.33353
B	1	2.670000*	.689589	.005	1.07980	4.26020
	A	4.703333*	.689589	.000	3.11314	6.29353
	AB	7.446667*	.689589	.000	5.85647	9.03686
AB	1	-4.776667*	.689589	.000	-6.36686	-3.18647
	A	-2.743333*	.689589	.004	-4.33353	-1.15314
	B	-7.446667*	.689589	.000	-9.03686	-5.85647

*. The mean difference is significant at the .05 level.

-Buoyancy

Tests of Normality

formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Buoyancy 1	.307	3	.	.903	3	.395
A	.186	3	.	.998	3	.922
B	.177	3	.	1.000	3	.965
AB	.309	3	.	.901	3	.388

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Buoyancy

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.495	3	8	.696

ANOVA

Buoyancy

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	510.756	3	170.252	195.642	.000
Within Groups	6.962	8	.870		
Total	517.717	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Buoyancy

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	A	4.107000*	.761674	.001	2.35058	5.86342
	B	-9.039000*	.761674	.000	-10.79542	-7.28258
	AB	8.670333*	.761674	.000	6.91391	10.42676
A	1	-4.107000*	.761674	.001	-5.86342	-2.35058
	B	-13.146000*	.761674	.000	-14.90242	-11.38958
	AB	4.563333*	.761674	.000	2.80691	6.31976
B	1	9.039000*	.761674	.000	7.28258	10.79542
	A	13.146000*	.761674	.000	11.38958	14.90242
	AB	17.709333*	.761674	.000	15.95291	19.46576
AB	1	-8.670333*	.761674	.000	-10.42676	-6.91391
	A	-4.563333*	.761674	.000	-6.31976	-2.80691
	B	-17.709333*	.761674	.000	-19.46576	-15.95291

*. The mean difference is significant at the .05 level.

H. Hasil Analisis Desain Faktorial

Response 1 EE

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	66,94	3	22,31	11,49	0,0029 significant
A-Etanol	49,49	1	49,49	25,50	0,0010
B-Diklorometana	0,39	1	0,39	0,20	0,6678
AB	17,06	1	17,06	8,79	0,0180

Pure Error	15,53	8	1,94
Cor Total	82,47	11	

The Model F-value of 11,49 implies the model is significant. There is only a 0,29% 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.	1,39	R-Squared	0,8117
Mean	78,42	Adj R-Squared	0,7411
C.V. %	1,78	Pred R-Squared	0,5763
PRESS	34,94	Adeq Precision	8,014
-2 Log Likelihood	37,15	BIC	47,09
		AICc	50,86

The "Pred R-Squared" of 0,5763 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,7411; 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 8,014 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	78,42	1	0,40	77,50	79,35		

A-Etanol	-2,03	1	0,40	-2,96	-1,10	1,00
B-Diklorometana	-0,18	1	0,40	-1,11	0,75	1,00
AB	-1,19	1	0,40	-2,12	-0,27	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 EE = & \\
 & +78,42 \\
 & -2,03 * A \\
 & -0,18 * B \\
 & -1,19 * AB
 \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned}
 EE = & \\
 & +74,32000 \\
 & +0,61867 * \text{Etanol} \\
 & +1,35933 * \text{Diklorometana} \\
 & -0,19080 * \text{Etanol} * \text{Diklorometana}
 \end{aligned}$$

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

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

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

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

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

Response 2 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
Model	328,13	3	109,38	23,86	0,0002 significant
<i>A-Etanol</i>	225,76	1	225,76	49,25	0,0001
<i>B-Diklorometana</i>	15,93	1	15,93	3,48	0,0993
<i>AB</i>	86,44	1	86,44	18,86	0,0025
Pure Error	36,67	8	4,58		
Cor Total	364,80	11			

The Model F-value of 23,86 implies the model is significant. There is only a 0,02% 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.	2,14	R-Squared	0,8995
Mean	71,05	Adj R-Squared	0,8618

C.V. %	3,01	Pred R-Squared	0,7738
PRESS	82,51	Adeq Precision	11,361
-2 Log Likelihood	47,46	BIC	57,40
		AICc	61,17

The "Pred R-Squared" of 0,7738 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,8618;

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 11,361 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI		
	Estimate	df	Error	Low	High VIF
Intercept	71,05	1	0,62	69,63	72,48
A-Etanol	-4,34	1	0,62	-5,76	-2,91 1,00
B-Diklorometana	1,15	1	0,62	-0,27	2,58 1,00
AB	-2,68	1	0,62	-4,11	-1,26 1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Buoyancy} = & \\
 & +71,05 \\
 & -4,34 * A \\
 & +1,15 * B \\
 & -2,68 * AB
 \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} = & \\ & +56,45167 \\ & +1,48573 * \text{Etanol} \\ & +3,68160 * \text{Diklorometana} \\ & -0,42943 * \text{Etanol} * \text{Diklorometana} \end{aligned}$$

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

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

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

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

is not at the center of the design space.

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

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

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

Constraints

Name	Goal	Lower		Upper		Importance
		Limit	Limit	Weight	Weight	
A:Etanol	is in range	5	10	1	1	3
B:Diklorometana	is in range	5	10	1	1	3

Entrapment Efficiency maximize	73,41	83,26	1	1	3
Buoyancy maximize	63,872	82,435	1	1	3

I. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya

-Entrapment Efficiency

$$\text{Efek faktor A} = \frac{77,763 + 75,020}{2} - \frac{79,440 + 81,467}{2} = -4,062$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{81,467 + 75,020}{2} - \frac{79,440 + 77,763}{2} = -0,358$$

$$\text{Efek faktor AB} = \frac{79,440 + 75,020}{2} - \frac{81,467 + 77,763}{2} = -2,385$$

-Buoyancy

$$\text{Efek faktor A} = \frac{68,084 + 65,182}{2} - \frac{71,553 + 79,225}{2} = -8,756$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{79,225 + 65,182}{2} - \frac{71,553 + 68,084}{2} = 2,385$$

$$\text{Efek faktor AB} = \frac{71,553 + 65,182}{2} - \frac{79,225 + 68,084}{2} = -5,287$$

J. Hasil Karakterisasi Formula Optimum *Hollow Microspheres* Ketoprofen

-Contoh Perhitungan Yield

Diketahui : Berat *hollow microspheres* yang diperoleh = 0,5871 gram

Berat *hollow microspheres* teoritis = 0,8007 gram

$$\begin{aligned} \text{Yield} &= \frac{\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ yang diperoleh}}{\text{Berat } \textit{hollow microspheres} \text{ teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{0,5871 \text{ gram}}{0,8007 \text{ gram}} \times 100\% \end{aligned}$$

= 73,323%

- Perhitungan ukuran *Hollow Microspheres* Ketoprofen

No.	Replikasi 1 (µm)	Replikasi 2 (µm)	Replikasi 3 (µm)
1	186,5	175,90	183,2
2	193,3	174,00	206,2
3	176,8	193,80	215,9
4	170,9	171,50	211,3
5	181,1	174,50	170,1
6	210,3	211,30	183,2
7	171,1	179,10	213,0
8	182,8	152,70	194,6
9	188,3	199,60	202,8
10	201,4	148,60	152,5
11	171,5	143,70	173,9
12	192,1	187,40	204,8
13	206,2	184,50	183,9
14	183,2	169,20	204,7
15	211,3	174,80	175,4
16	170,1	187,50	127,6
17	183,2	181,50	210,2
18	183,9	185,00	128,3
19	173,9	157,90	174,2
20	194,8	150,10	129,1
21	204,2	168,90	142,6
22	171,2	156,20	123,1
23	175,4	155,80	124,8
24	194,3	138,10	136,8
25	154,2	154,80	128,8
Rata-Rata	185,28	171,6	181,04

K. Dokumentasi Penelitian

Bahan yang digunakan



Diklorometana



Etanol

- Proses Penelitian



Penimbangan bahan



Pembentukan emulsi



Penyaringan *hollow microspheres*



Hollow microspheres dioven selama 24 jam



Penimbangan *hollow microspheres* yang diperoleh



Pengujian *buoyancy*



Pengujian *Entrapment efficiency* menggunakan Spektrofotometri UV-Vis



Perolehan absorbansi dalam Pengujian *Entrapment efficiency*



Pengujian FT-IR *hollow microspheres*



Pengujian FT-IR bentuk *hollow microspheres* menggunakan SEM



Perhitungan ukuran *hollow microspheres* menggunakan mikroskop bx53 (*olympus*) perbesaran 10x