



**OPTIMASI KONSENTRASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA  
DAN KECEPATAN PENGADUKAN DALAM PREPARASI  
*HOLLOW MICROSPHERES* KETOPROFEN  
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

**SKRIPSI**

Oleh

**Ratih Dhiyah Tri Rahayu  
NIM 142210101117**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2018**



**OPTIMASI KONSENTRASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA  
DAN KECEPATAN PENGADUKAN DALAM PREPARASI  
*HOLLOW MICROSPHERES* KETOPROFEN  
MENGUNAKAN 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

**Ratih Dhiyah Tri Rahayu  
NIM 142210101117**

**BAGIAN FARMASETIKA  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2018**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini dipersembahkan untuk:

1. Kedua orang tua tercinta, Bapak Djoko Antono dan Ibu Suwarti sebagai tanda bakti, hormat, serta ucapan terima kasih penulis atas do'a, dukungan, dan jerih payah yang dilakukan demi kesuksesan penulis.
2. Kakak-kakak tersayang, Yogik Subagio dan Adi Kurniawan yang senantiasa memberikan do'a, semangat, dan motivasi kepada penulis.
3. Guru-guru sejak Taman Kanak - Kanak hingga SMA dan seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember atas segala ilmu dan pengetahuan yang telah diberikan kepada penulis.
4. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

## MOTTO

“Barang siapa yang menempuh jalan untuk mencari suatu ilmu. Niscaya Allah memudahkannya ke jalan menuju surga”. (**HR. Turmudzi**)

“Sesungguhnya, hanya orang-orang yang bersabarlah yang dicukupkan pahala mereka tanpa batas”. (**QS. Az-Zumar : 10**)

“Menyia-nyiakan waktu lebih buruk dari pada kematian. Karena kematian memisahkanmu dari dunia sementara menyia-nyiakan waktu memisahkanmu dari Allah .” (**Imam bin Al Qayim**)

**PERNYATAAN**

Saya yang tertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ratih Dhiyah Tri Rahayu

NIM : 142210101117

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Kecepatan Pengadukan dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Ketoprofen menggunakan Desain Faktorial” 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, 12 September 2018

Yang menyatakan,



Ratih Dhiyah Tri Rahayu

142210101117

**SKRIPSI**

**OPTIMASI KONSENTRASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA  
DAN KECEPATAN PENGADUKAN DALAM PREPARASI  
*HOLLOW MICROSPHERES* KETOPROFEN  
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

Oleh

Ratih Dhiyah Tri Rahayu

NIM 142210101117

Pembimbing

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

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

## PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Kecepatan Pengadukan dalam Preparasi *Hollow Microspheres* Ketoprofen Menggunakan Desain Faktorial" telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

Hari, tanggal : 12 September 2018

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

### Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,



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

NIP. 197503092001121001

Dosen Pembimbing Anggota,



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

NIP. 197910032003122001

### Tim Penguji

Dosen Penguji I,



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

NIP. 198401242008011001

Dosen Penguji II,



Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 198608302009121007

Mengesahkan



Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



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

NIP 197604142002122001

## RINGKASAN

***Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Kecepatan Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Ketoprofen menggunakan Desain Faktorial***; Ratih Dhiyah Tri Rahayu, 142210101117; 2018: 97 Halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Osteoarthritis adalah penyakit sendi yang menduduki peringkat pertama penyebab nyeri dan disabilitas (ketidakmampuan) pada lansia yang umumnya menyerang sendi–sendi penopang berat badan terutama sendi lutut. Osteoarthritis adalah suatu kondisi kronis pada cairan sinovial sendi yang dapat menimbulkan nyeri, kekakuan, inflamasi hingga pembengkakan. Ketoprofen merupakan golongan NSAID yang sering digunakan untuk pengobatan osteoarthritis. Ketoprofen bekerja dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin dan tromboksan dari asam arakidonat sehingga dapat mengurangi inflamasi.

Ketoprofen termasuk dalam BCS kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi. Pemberian oralnya dikaitkan dengan risiko efek samping yang tinggi seperti iritasi, ulserasi saluran pencernaan, dan ulserasi peptik bila diminum secara oral untuk jangka waktu lama. Waktu paruh ketoprofen juga tergolong pendek, yakni sekitar 1,5 hingga 4 jam, oleh karena itu ketoprofen dapat dijadikan sebagai kandidat obat yang baik untuk bentuk sediaan pelepasan terkontrol.

Sistem pelepasan obat terkontrol merupakan suatu penghantaran obat pada tingkat yang telah ditentukan untuk penggunaan lokal maupun sistemik dalam jangka waktu tertentu. Sistem ini menawarkan banyak keuntungan, yakni dapat menyesuaikan tingkat pelepasan obat, dapat memberikan perlindungan terhadap obat, serta peningkatan kenyamanan dan kepatuhan pasien.

Salah satu contoh dari sistem pelepasan obat terkontrol adalah sistem *hollow microspheres*. *Hollow microspheres* merupakan suatu partikel berbentuk bola kosong



yang memiliki ukuran kurang dari 200 mikrometer. *Hollow microspheres* memiliki berat jenis yang lebih rendah dibandingkan dengan cairan lambung sehingga sistem ini memiliki daya yang cukup untuk mengapung dan tetap berada di dalam saluran pencernaan untuk jangka waktu yang lama.

Metode *emulsion solvent evaporation* merupakan metode yang paling sering digunakan dalam preparasi *hollow microspheres*. *Hollow microspheres* pada metode *emulsion solvent evaporation* dipreparasi menggunakan difusi pelarut dan dengan metode penguapan untuk membuat inti berongga. Formula yang digunakan pada penelitian ini adalah HPMC dan etil selulosa yang berfungsi sebagai polimer, etanol 96% dan diklorometana sebagai pelarut, serta PVA sebagai *emulsifier*.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan formula terbaik dari penggunaan HPMC dan kecepatan pengadukan serta melihat efek dan interaksinya terhadap respon, yakni berupa % *entrapment efficiency* dan % *buoyancy*. Formula optimum yang diperoleh selanjutnya dikarakterisasi berupa penentuan nilai *yield*, analisis SEM, dan indentifikasi pembentukan kompleks menggunakan FT-IR.

Hasil analisis yang dilakukan menunjukkan bahwa formula optimum yang didapat adalah jumlah HPMC dan kecepatan pengadukan masing-masing 100 mg dan 800 rpm. Nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* optimum yang diperoleh pada formula tersebut masing-masing adalah  $77,767\% \pm 1,153$  dan  $88,215\% \pm 1,403$ . Jumlah HPMC dan kecepatan pengadukan dapat menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*, namun jumlah HPMC merupakan faktor yang paling dominan dalam menurunkan nilai *entrapment efficiency*, sedangkan kecepatan pengadukan merupakan faktor yang paling dominan dalam menurunkan nilai *buoyancy*.

Berdasarkan hasil karakterisasi yang telah dilakukan didapatkan nilai *yield*  $63,196\% \pm 1,419$  dan ukuran partikel rata-rata 160,1  $\mu\text{m}$ . Hasil identifikasi pembentukan kompleks menggunakan FT-IR menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara bahan aktif ketoprofen, polimer HPMC, dan polimer etil selulosa dalam sediaan *hollow microspheres* ketoprofen.

## PRAKATA

Segala puji bagi Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah yang dilimpahkan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *Optimasi Konsentrasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Kecepatan Pengadukan dalam Preparasi Hollow Microspheres Ketoprofen menggunakan Desain Faktorial*. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Orang tua terbaik yang Allah hadirkan, Bapak Djoko Antono dan Ibu Suwarti atas segala pengorbanan, kasih sayang, serta do'a yang tak henti-hentinya dipanjatkan demi mengiringi keberhasilan penulis. Merekalah alasan bagi penulis untuk tetap tegak berdiri meghadapi segala kesulitan yang ada.
2. Kakak-kakak tercinta Yogik Subagio dan Adi Kurniawan yang senantiasa memberikan perhatian, dukungan, dan selalu mendampingi dalam setiap permasalahan yang dihadapi penulis.
3. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
4. Bapak Dian Agung Pangaribowo, S. Farm., M. Farm., Apt. dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan arahan dan bimbingan bagi penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
5. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah berkenan meluangkan waktu, pikiran, tenaga, serta senantiasa memberikan arahan kepada penulis demi kelancaran skripsi ini.

6. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II atas segala saran dan masukan yang diberikan demi kemanjuran skripsi ini.
7. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah berjasa dan tak pernah lelah dalam memberikan ilmu yang bermanfaat, serta staff karyawan yang memudahkan penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
8. Ibu Itus Solihatus Sallamah dan Mbak Titin Nur Farida selaku teknisi Laboratorium Farmasetika, Ibu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Laboratorium Kimia, serta Mbak Dini dan Mbak Indri selaku teknisi Laboratorium Biomedik yang telah membantu kelancaran penelitian penulis.
9. Sahabat seperjuangan Bismillah Siap Dimantu, Alfita, Vivi, dan Disti yang telah bekerja keras dan menjadi partner terbaik dalam penelitian hingga terselesaikannya skripsi ini. Terima kasih atas kesabaran, semangat, dan keseruan yang dibagikan untuk penulis selama penelitian.
10. Teman-teman di Laboratorium Farmasetika, Feni, Uul, Indah, Joppy, Dani, Cahyanti, Devay, Nina, Tya, Desy Exo, Anjar, Intan Fahri, Novita, Tiara, Dila, dan Desi Diana, terima kasih karena telah meramaikan suasana selama penelitian.
11. Sahabat terbaik sekaligus saudari, Yulintan Maulidar, yang selalu sabar menemani dalam suka maupun duka serta menjadi tempat untuk mencurahkan segala keluh kesah selama ini. Terima kasih karena selalu menguatkan dan membagikan canda tawa kepada penulis.
12. Keluarga kos Yudya Residence, Tata, Alfita, Yulintan, Lisa, Laili, Mace, Sheila dan teman-teman yang lain atas kebersamaan yang dibagikan kepada penulis.
13. Sahabat IAI Kota Kediri, Rafli, Ary, dan Yulintan, atas semangat dan dukungan yang diberikan. Terima kasih telah menjadi “rumah” bagi penulis untuk berbagi segala kesedihan, keceriaan maupun canda tawa.

14. Sahabat-sahabat Getewe, Yashinta, Poppy, Sarah, Hesti, Yulintan, dan Dofi atas semangat, dukungan, dan motivasi yang amat berarti untuk penulis.
15. Keluarga KKN 55 OA OE, Mia, Usi, Barlian, Edwin, Juni, Mas Denis, Levia, Dewi, dan Desi, yang selalu menyemangati dan memberikan dukungan kepada penulis.
16. Keluarga besar UKMO Fassenden Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mengajarkan penulis dalam meningkatkan softskills serta membagikan pengetahuan baru dan pengalaman berorganisasi yang amat berharga bagi penulis.
17. Sahabat-sahabat farmasi 2014, PHARMAGEN, terima kasih atas canda tawa, keceriaan, dan pengalaman luar biasa bersama kalian selama masa perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Jember. Kebersamaan penulis dengan kalian merupakan suatu kenangan berharga yang tak akan pernah terlupakan.

Hanya ucapan terima kasih dan do'a yang dapat penulis sampaikan atas segala kebaikan dan dukungan yang diberikan. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Jember, 24 Juli 2018

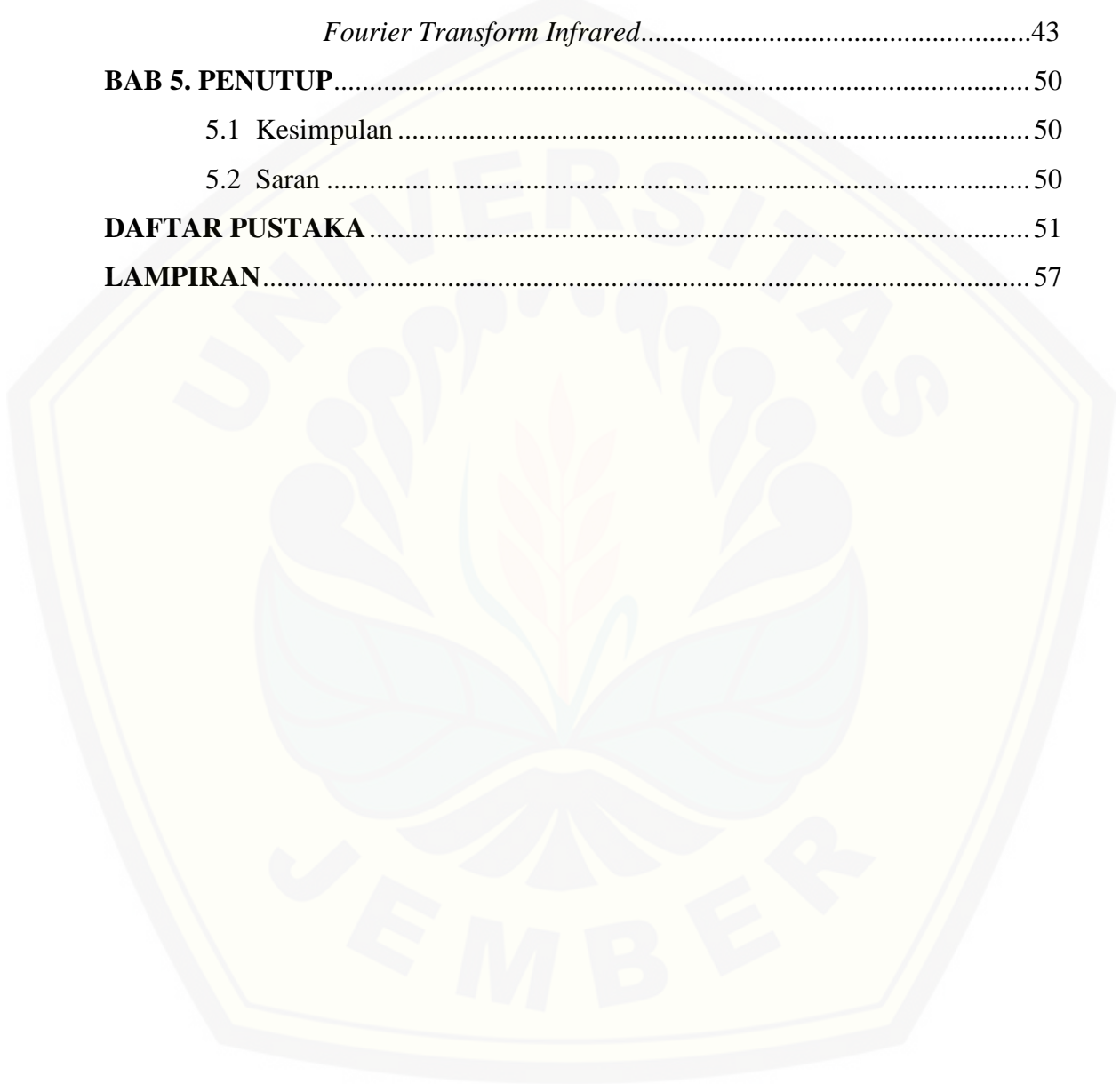
Penulis

DAFTAR ISI

|  | Halaman |
|--|---------|
| <b>HALAMAN JUDUL</b> .....                           | i       |
| <b>HALAMAN SAMPUL</b> .....                          | ii      |
| <b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....                     | iii     |
| <b>HALAMAN MOTTO</b> .....                           | iv      |
| <b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....                      | v       |
| <b>HALAMAN PEMBIMBING</b> .....                      | vi      |
| <b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....                      | vii     |
| <b>RINGKASAN</b> .....                               | viii    |
| <b>PRAKATA</b> .....                                 | x       |
| <b>DAFTAR ISI</b> .....                              | xiii    |
| <b>DAFTAR TABEL</b> .....                            | xvi     |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> .....                           | xvii    |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....                         | xviii   |
| <b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....                      | 1       |
| 1.1 Latar Belakang .....                             | 1       |
| 1.2 Rumusan Masalah.....                             | 4       |
| 1.3 Tujuan Penelitian .....                          | 4       |
| 1.4 Manfaat Penelitian .....                         | 5       |
| <b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....                 | 6       |
| 2.1 Sistem Pelepasan Obat Terkontrol.....            | 6       |
| 2.2 <i>Microspheres</i> .....                        | 6       |
| 2.2.1 <i>Hollow Microspheres</i> .....               | 8       |
| 2.2.2 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> .....     | 9       |
| 2.2.3 Karakteristik <i>Hollow Microspheres</i> ..... | 11      |
| 2.3 Ketoprofen .....                                 | 12      |
| 2.4 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) .....        | 13      |

|  |    |
|--|----|
| 2.5 Etil Selulosa .....  | 14 |
| 2.6 Desain Faktorial .....   | 15 |
| <b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b> .....  | 16 |
| 3.1 Rancangan Penelitian.....  | 16 |
| 3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....   | 16 |
| 3.2.1 Alat.....  | 16 |
| 3.2.2 Bahan .....  | 16 |
| 3.3 Lokasi Penelitian.....   | 17 |
| 3.4 Prosedur Penelitian .....  | 18 |
| 3.4.1 Perancangan Optimasi Formula.....  | 18 |
| 3.4.2 Preparasi <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen.....                                     | 19 |
| 3.4.3 Penetapan Persen <i>Entrapment Efficiency</i> .....                                      | 20 |
| 3.4.4 Penetapan <i>Buoyancy</i> .....  | 22 |
| 3.4.5 Penentuan Formula Optimum dengan <i>Software Design</i><br><i>Expert</i> .....           | 22 |
| 3.4.6 Karakterisasi Formula Optimum .....  | 23 |
| <b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....   | 24 |
| 4.1 Pembuatan <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen.....                                       | 24 |
| 4.2 Hasil Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency Hollow Microspheres</i><br>Ketoprofen ..... | 26 |
| 4.2.1 Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen .....  | 26 |
| 4.2.2 Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency Hollow Microspheres</i><br>Ketoprofen.....      | 28 |
| 4.2.3 Analisis Desain Faktorial pada nilai <i>Entrapment Efficiency</i> ....                   | 30 |
| 4.3 Hasil Penentuan <i>Buoyancy Hollow Microspheres</i> Ketoprofen.....                        | 33 |
| 4.3.1 Analisis Desain Faktorial pada Nilai <i>Buoyancy</i> .....                               | 36 |
| 4.4 <i>Overlay Plot</i> .....  | 39 |
| 4.5 Karakterisasi Formula Optimum <i>Hollow Microspheres</i><br>Ketoprofen.....                | 41 |

|   |    |
|---|----|
| 4.5.1 Penentuan Nilai <i>Yield</i> .....  | 42 |
| 4.5.2 Analisis Scanning Electron Microscope (SEM) .....   | 43 |
| 4.5.3 Identifikasi Pembentukan Kompleks menggunakan Analisis<br><i>Fourier Transform Infrared</i> ..... | 43 |
| <b>BAB 5. PENUTUP</b> .....   | 50 |
| 5.1 Kesimpulan .....  | 50 |
| 5.2 Saran .....   | 50 |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....   | 51 |
| <b>LAMPIRAN</b> .....   | 57 |



DAFTAR TABEL

|  | Halaman |
|--|---------|
| 3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua <i>level</i> .....                                 | 18      |
| 3.2 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial .....   | 19      |
| 3.3 Formula <i>hollow microspheres</i> ketoprofen .....  | 19      |
| 3.4 Preparasi <i>hollow microspheres</i> ketoprofen .....  | 20      |
| 4.1 Hasil organoleptis formula <i>hollow microspheres</i> ketoprofen .....                                 | 26      |
| 4.2 Hasil pengukuran <i>entrapment efficiency hollow microspheres</i> ketoprofen ..                        | 29      |
| 4.3 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) terhadap nilai <i>entrapment efficiency</i> .....                 | 30      |
| 4.4 Nilai efek faktor dan interaksinya terhadap <i>entrapment efficiency</i> .....                         | 34      |
| 4.5 Hasil pengukuran <i>buoyancy hollow microspheres</i> ketoprofen .....                                  | 34      |
| 4.6 Nilai efek faktor dan interaksinya terhadap <i>buoyancy</i> .....                                      | 36      |
| 4.7 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) terhadap nilai <i>buoyancy</i> .....                              | 36      |
| 4.8 Solusi yang ditawarkan oleh <i>Design Expert</i> .....   | 41      |
| 4.9 Hasil penentuan nilai <i>yield</i> dari formula optimum <i>hollow microspheres</i><br>ketoprofen ..... | 42      |
| 4.10 Hasil pengujian spektra FT-IR ketoprofen murni dan <i>hollow microspheres</i><br>ketoprofen .....     | 49      |



DAFTAR GAMBAR

|  | Halaman |
|--|---------|
| 2.1 Penampakan <i>hollow microspheres</i> .....  | 9       |
| 2.2 Preparasi <i>hollow microspheres</i> ketoprofen.....   | 10      |
| 2.3 Struktur kimia ketoprofen.....   | 13      |
| 2.4 Struktur kimia hidroksipropil metilselulosa.....   | 14      |
| 2.5 Struktur kimia etil selulosa.....  | 14      |
| 3.1 Skema langkah kerja penelitian.....  | 18      |
| 4.1 Serbuk <i>hollow microspheres</i> ketoprofen.....  | 25      |
| 4.2 Spektra hasil pengukuran absorbansi larutan dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 260 menggunakan spektrofotometri UV-Vis. .... | 27      |
| 4.3 Kurva baku ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.....   | 28      |
| 4.4 <i>Countour plot</i> 2D dari respon <i>entrapment efficiency</i> .....   | 33      |
| 4.5 <i>Countour plot</i> 3D dari respon <i>entrapment efficiency</i> .....   | 33      |
| 4.6 <i>Countour plot</i> 2D dari respon <i>buoyancy</i> .....  | 38      |
| 4.7 <i>Countour plot</i> 3D dari respon <i>buoyancy</i> .....  | 38      |
| 4.8 <i>Overlay plot</i> dari respon <i>entrapment efficiency</i> dan <i>buoyancy</i> .....   | 40      |
| 4.9 Kriteria formula optimum.....  | 43      |
| 4.10 Bentuk dan morfologi dari <i>hollow microspheres</i> ketoprofen menggunakan <i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i> .....         | 43      |
| 4.11 Spektra FT-IR ketoprofen murni.....   | 45      |
| 4.12 Spektra FT-IR hidroksipropil metilselulosa.....   | 45      |
| 4.13 Spektra FT-IR etil selulosa.....  | 47      |
| 4.14 Spektra FT-IR formula optimum <i>hollow microspheres</i> ketoprofen.....  | 48      |
| 4.15 Spektra FT-IR ketoprofen murni dan spektra FT-IR formula optimum <i>hollow microspheres</i> ketoprofen.....                         | 48      |

DAFTAR LAMPIRAN

|  | Halaman |
|--|---------|
| A. <i>Certificate of Analysis</i> Ketoprofen.....                                  | 57      |
| B. Hasil <i>Scanning</i> Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen.....                | 57      |
| C. Kurva Baku Ketoprofen dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4.....                    | 61      |
| D. Hasil Uji Linearitas Larutan Standar Ketoprofen .....                           | 62      |
| E. Penentuan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i> .....                              | 63      |
| F. Penentuan Nilai <i>Buoyancy</i> .....   | 64      |
| G. Hasil Analisis Desain Faktorial.....  | 65      |
| H. Hasil Analisis SPSS 16.0 .....  | 70      |
| I. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya .....                                  | 74      |
| J. Hasil Karakterisasi Formula Optimum <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen ..... | 75      |
| K. Dokumentasi Penelitian.....   | 77      |

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis adalah penyakit sendi yang menduduki peringkat pertama penyebab nyeri dan disabilitas (ketidakmampuan) pada lansia yang umumnya menyerang sendi–sendi penopang berat badan terutama sendi lutut (Arismunandar, 2015). Osteoarthritis merupakan suatu kondisi kronis pada cairan sinovial sendi yang dapat menimbulkan nyeri, kekakuan, inflamasi hingga pembengkakan. Dampak lain dari penyakit ini dapat berupa hilangnya kartilago serta struktur dari sendi (Alhambra *et al.*, 2014). Data dari Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 menyatakan bahwa Indonesia memiliki persentase penderita penyakit sendi sebesar 11,9%. Prevalensi penyakit sendi juga terus meningkat mengikuti pertambahan usia, dimana sebagian besar penderitanya berusia  $\geq 75$  tahun. Prevalensi tertinggi pada penyakit sendi lebih banyak terjadi pada wanita (13,4%) dibandingkan dengan pria (10,3%) (Riskesmas, 2013).

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) merupakan acuan dalam manajemen nyeri pada osteoarthritis (Costa *et al.*, 2017). NSAID adalah sekelompok asam organik yang memiliki sifat analgesik, anti-inflamasi, dan antipiretik. NSAID merupakan inhibitor enzim siklooksigenase yang secara langsung bekerja dengan menghambat biosintesis prostaglandin dan tromboksan dari asam arakidonat (Sweetman, 2013).

Ketoprofen merupakan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) yang tidak larut dalam air, bersifat analgesik dan antipiretik yang sering digunakan untuk pengobatan rheumatoid arthritis dan osteoarthritis (Rother *et al.*, 2007). Ketoprofen termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi (Shohin *et al.*, 2011). Pemberian oralnya dikaitkan dengan risiko efek samping yang tinggi seperti iritasi, ulserasi saluran pencernaan, edema, pusing, dan ulserasi peptik bila diminum secara oral untuk jangka waktu lama (Lanza *et al.*, 1998). Dosis ketoprofen yang digunakan

untuk pengobatan osteoarthritis adalah 50 mg sebanyak 4 kali dalam sehari atau 75 mg sebanyak 3 kali dalam sehari (Lacy *et al.*, 2009). Fraksi obat yang diserap setelah pemberian oral adalah sebesar 90%. Konsentrasi plasma puncak ( $C_{max}$ ) dari ketoprofen tercapai dalam waktu 0,5-2 jam ( $T_{max}$ ) setelah pemberian dengan dosis tunggal. Waktu paruh ketoprofen juga tergolong pendek, yakni sekitar 1,5 hingga 4 jam (Sweetman, 2013), oleh karena itu ketoprofen dapat dijadikan sebagai kandidat obat yang baik untuk bentuk sediaan pelepasan terkontrol (Abdallah *et al.*, 2012).

Beberapa sistem penghantaran obat oral memiliki keterbatasan fisiologis yang dinamakan dengan waktu retensi lambung. Salah satu contohnya adalah sediaan dalam bentuk *single unit* (tablet) yang tidak dapat dimanfaatkan untuk memperpanjang waktu pengosongan lambung dikarenakan proses pengosongan lambung yang tidak dapat diprediksi, sehingga nantinya dapat menyebabkan iritasi lokal akibat besarnya jumlah obat yang masuk pada saluran pencernaan. Bentuk sediaan *multiple unit* memiliki beberapa kelebihan, yakni dapat melewati saluran pencernaan untuk menghindari pengosongan lambung dan mengatur pelepasan obat, sehingga dapat mengurangi risiko iritasi lokal pada saluran pencernaan (Varshosaz *et al.*, 2007; Soppimath *et al.*, 2001).

Keuntungan lain dari sistem pelepasan terkontrol adalah dapat meningkatkan kepatuhan pasien dikarenakan berkurangnya frekuensi pemberian dosis, penurunan intensitas efek samping, dan dapat memberikan efek terapeutik yang berkepanjangan (Desai *et al.*, 2006). Salah satu usaha yang dapat dilakukan untuk mempertahankan sediaan dalam waktu yang lebih lama di dalam saluran pencernaan adalah dengan mengembangkan sistem penghantaran terapung (*hollow microspheres*). *Hollow microspheres* merupakan salah satu sistem penghantaran obat *multiple unit* yang disiapkan untuk mendapatkan penghantaran obat yang berkepanjangan, meningkatkan bioavailabilitas dan menargetkan obat ke lokasi tertentu (Sudhamani *et al.*, 2010). Sistem penghantaran ini memiliki berat jenis yang lebih rendah dibandingkan dengan berat jenis cairan lambung, sehingga sistem tersebut dapat mempertahankan obat untuk waktu yang lama di dalam pencernaan tanpa dipengaruhi

oleh tingkat pengosongan lambung. Obat kemudian akan dilepaskan secara perlahan dari sistem pada waktu yang diinginkan ketika berada dalam cairan lambung. Hal tersebut nantinya dapat menghasilkan peningkatan waktu retensi lambung dan kontrol yang lebih baik terhadap fluktuasi obat di dalam plasma (Nayak *et al.*, 2010).

Beberapa metode yang dapat digunakan dalam preparasi *microspheres*, antara lain adalah *emulsion solvent evaporation*, *emulsion cross linking*, *co-acervation*, *spray drying*, *emulsion-solvent diffusion*, *multiple emulsion*, dan *ionic gelation* (Hire & Derle, 2014). Metode *solvent evaporation* merupakan metode yang paling sering digunakan dalam preparasi *hollow microspheres*. *Hollow microspheres* pada metode tersebut dipreparasi menggunakan difusi pelarut dan dengan metode penguapan untuk membuat inti berongga. Polimer terlebih dahulu dilarutkan dalam pelarut organik, selanjutnya obat dilarutkan atau didispersikan dalam larutan polimer tersebut. Larutan yang mengandung obat kemudian diemulsikan ke dalam fase cair yang mengandung polivinil alkohol untuk membentuk minyak dalam emulsi air. Pelarut organik kemudian diuapkan dengan meningkatkan suhu serta dengan pengadukan yang kontinyu. Penguapan pelarut kemudian menyebabkan pengendapan polimer pada antarmuka o/w serta membentuk rongga sehingga dapat terbentuk lubang yang dapat mengapung (Gholap *et al.*, 2010).

Polimer hidrofilik dan lipofilik adalah eksipien yang banyak digunakan untuk mengontrol laju pelepasan obat dari matriks (Nokhodchi *et al.*, 2002). Polimer yang bersifat hidrofilik dan lipofilik banyak diaplikasikan dalam sistem pelepasan terkontrol dikarenakan polimer tersebut memiliki karakteristik bioavailabilitas yang tinggi, pelepasannya berkelanjutan, serta dapat digunakan untuk melapisi berbagai obat (Murtaza, 2012). HPMC merupakan polimer hidrofilik yang banyak digunakan secara luas dalam sistem penghantaran obat terkontrol (Garud & Garud, 2012). Penambahan HPMC akan mempengaruhi nilai *entrapment efficiency*, *buoyancy*, dan *yield* (Rao *et al.*, 2009), sedangkan kecepatan pengadukan akan berpengaruh terhadap nilai *yield*, *buoyancy*, dan ukuran partikel dari sediaan *hollow microspheres* (Satish *et al.*, 2010).

Desain faktorial merupakan suatu desain eksperimental yang digunakan untuk menentukan efek dari masing-masing faktor perlakuan terhadap respon yang diamati dan untuk menentukan apakah ada interaksi antara dua atau lebih faktor-faktor perlakuan (Colbourn *et al.*, 2010). Desain eksperimental ini dipilih dalam penelitian dikarenakan desain faktorial merupakan metode yang paling sering digunakan dalam bidang industri (Antony, 2014). Respon yang akan diamati pada penelitian ini adalah nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* dari sistem *hollow microspheres* yang terbentuk.

Berdasarkan beberapa penjelasan tersebut, maka diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi konsentrasi HPMC dan kecepatan pengadukan untuk memperoleh formula optimum dari *hollow microspheres* ketoprofen.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

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

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi polimer HPMC dan kecepatan pengadukan terhadap nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* obat ketoprofen dalam sistem *hollow microspheres*.

2. Mengetahui konsentrasi HPMC dan kecepatan pengadukan yang menghasilkan *hollow microspheres* ketoprofen dengan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* maksimum.
3. Mengetahui hasil karakteristik (nilai *yield*, ukuran partikel, dan analisis FT-IR) formula optimum *hollow micropsheres* ketoprofen yang dihasilkan.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

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

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Sistem Pelepasan Obat Terkontrol

Sistem pelepasan obat terkontrol merupakan suatu penghantaran obat pada tingkat yang telah ditentukan untuk penggunaan lokal maupun sistemik dalam jangka waktu tertentu. Obat pada sistem ini dilepaskan dengan laju yang terkontrol serta dalam jangka waktu yang lebih lama. Sistem pelepasan terkontrol juga menawarkan banyak keuntungan dibandingkan sistem pelepasan obat secara konvensional, yakni penyesuaian tingkat pelepasan obat, dapat memberikan perlindungan terhadap obat, serta peningkatan kenyamanan dan kepatuhan pasien. Kelebihan lain dari sistem pelepasan obat terkontrol adalah dapat menurunkan fluktuasi obat di dalam darah, mengurangi akumulasi obat pada terapi penyakit kronis, mengurangi toksisitas obat, serta dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Bhowmik *et al.*, 2012).

Terapi yang efektif dapat tercapai apabila kadar obat dalam plasma masuk dalam rentang indeks terapeutik obat. Kadar obat yang tidak terkontrol dalam plasma dapat diakibatkan oleh pemberian dosis yang berulang serta absorpsi yang tidak sempurna. Sistem pelepasan obat terkontrol bertujuan untuk menyediakan jumlah obat yang tepat pada interval waktu yang konstan dan pada tempat yang tepat untuk mempertahankan efek terapeutik obat dalam darah. Formulasi sistem pelepasan terkontrol dibuat menggunakan beberapa polimer yang dapat mengembang sehingga dapat mengontrol laju pelepasan suatu obat (Modi *et al.*, 2013).

### 2.2 *Microspheres*

*Microspheres* merupakan sekumpulan partikel kecil berukuran 1-1000  $\mu\text{m}$  yang terdiri dari protein maupun polimer sintetik yang bersifat *biodegradable* di alam. *Microspheres* memiliki struktur bulat yang dapat membawa obat atau agen terapeutik yang selanjutnya didistribusikan ke seluruh matriks (Alagusundaram *et*



*al.*, 2009). Menurut Namdev *et al* tahun 2015 serta Hire & Derle tahun 2014 *microspheres* terdiri dari beberapa jenis, antara lain sebagai berikut:

a. *Bioadhesive microspheres*

*Bioadhesive microspheres* merupakan jenis *microspheres* yang memiliki waktu tinggal lebih lama pada lokasi yang diinginkan dengan menciptakan kontak langsung pada permukaan membran mukosa sehingga dapat meningkatkan efek terapeutik yang lebih baik.

b. *Mucoadhesive microspheres*

*Mucoadhesive microspheres* merupakan *microspheres* yang terdiri dari polimer *mucoadhesive* serta memiliki keuntungan tambahan, yakni dapat menciptakan penyerapan yang lebih efisien, dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, memiliki kontak yang lebih baik dengan membran mukosa, serta penargetan obat yang lebih spesifik oleh permukaan *microspheres* menuju tempat absorpsi.

c. *Floating microspheres (Hollow microspheres)*

*Floating microspheres* adalah sistem pelepasan obat yang memiliki berat jenis lebih rendah dibandingkan dengan cairan lambung sehingga dapat mengapung dalam saluran cerna tanpa dipengaruhi oleh pengosongan lambung. Obat yang dikembangkan dengan sistem *floating microspheres* dilepaskan secara perlahan pada tingkat yang diinginkan dengan tujuan mengurangi frekuensi pemberian dosis dan untuk mengurangi kemungkinan timbulnya dosis yang terbuang.

d. *Magnetic microspheres*

*Magnetic microspheres* merupakan suatu sistem yang bertujuan untuk terapi pada penyakit tertentu, seperti tumor. Tujuan dari sistem ini adalah untuk mencapai target yang spesifik agar dapat meningkatkan efisiensi pengiriman obat serta untuk mengurangi toksisitas dan efek samping.

e. *Radioactive microspheres*

*Radioactive microspheres* merupakan terapi immobilisasi radio oleh *microspheres* berukuran 10-30 nm. *Microspheres* ini disuntikkan ke arteri yang mengarah pada tumor. *Radioactive microspheres* diberikan dalam dosis radiasi yang

tinggi ke area yang ditargetkan tanpa merusak jaringan normal di sekitarnya. Sistem ini menawarkan solusi baru bagi pasien yang membutuhkan obat dengan target spesifik seperti tumor, ulkus diabetes dan penyakit dengan tujuan terapi spesifik lainnya.

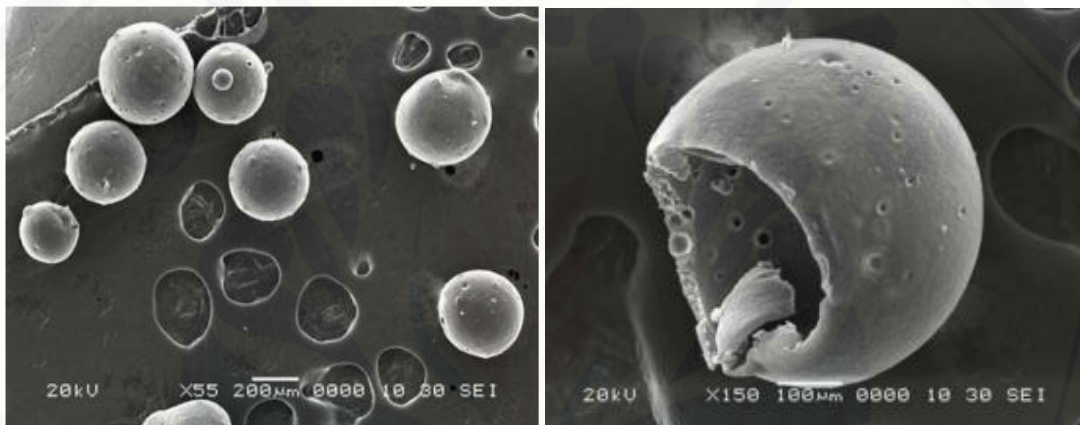
f. *Polymeric microspheres*

*Polymeric microspheres* diklasifikasikan menjadi 2, yakni *biodegradable polymeric microspheres* dan *synthetic polymeric microspheres*. *Biodegradable polymeric microspheres* merupakan polimer alami seperti pati yang bersifat *biodegradable* dan biokompatibel yang dapat mengembang ketika kontak dengan membran mukosa serta berguna untuk memperpanjang waktu tinggal obat. Tingkat pelepasan obat nantinya dapat dikontrol oleh konsentrasi polimer dengan pola pelepasan yang berkelanjutan. *Synthetic polymeric microspheres* merupakan polimer yang banyak digunakan dalam aplikasi klinis serta berguna sebagai *bulking agent*, *filler*, partikel embolik, dan sebagai agen pengiriman obat yang terbukti aman dan biokompatibel.

2.2.1 *Hollow Microspheres*

*Hollow microspheres* merupakan suatu partikel berbentuk bola kosong tanpa inti yang dapat mengalir bebas serta terdiri dari protein ataupun polimer sintesis. *Hollow microspheres* memiliki ukuran kurang dari 200 mikrometer. *Microspheres* yang menggabungkan obat terdispersi atau terlarut pada seluruh partikel matriks memiliki potensi untuk digunakan dalam pelepasan obat terkontrol. *Gastroretentive floating microspheres* adalah sistem dengan berat jenis yang lebih rendah dibandingkan dengan cairan lambung sehingga sistem ini memiliki daya yang cukup untuk mengapung dan tetap berada di dalam saluran pencernaan untuk jangka waktu yang lama. Obat selanjutnya akan dilepaskan secara perlahan-lahan pada tingkat yang diinginkan ketika sistem mengapung di atas cairan lambung, sehingga dapat menyebabkan penurunan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma.

Agen pembentuk gel, yakni polisakarida akan mengembang membentuk gel ketika *microspheres* bersentuhan dengan cairan lambung, selanjutnya polimer hidrat akan membentuk penghalang gel koloid yang mengontrol laju penetrasi cairan ke dalam sistem dan mengontrol laju pelepasan obat. Lapisan gel dari permukaan sediaan yang larut kemudian akan dipertahankan oleh hidrasi dari lapisan hidrokoloid. Udara yang terperangkap oleh polimer selanjutnya akan mengembang sehingga menurunkan densitas dan menghasilkan daya apung terhadap *microspheres* (Gholap *et al.*, 2010)

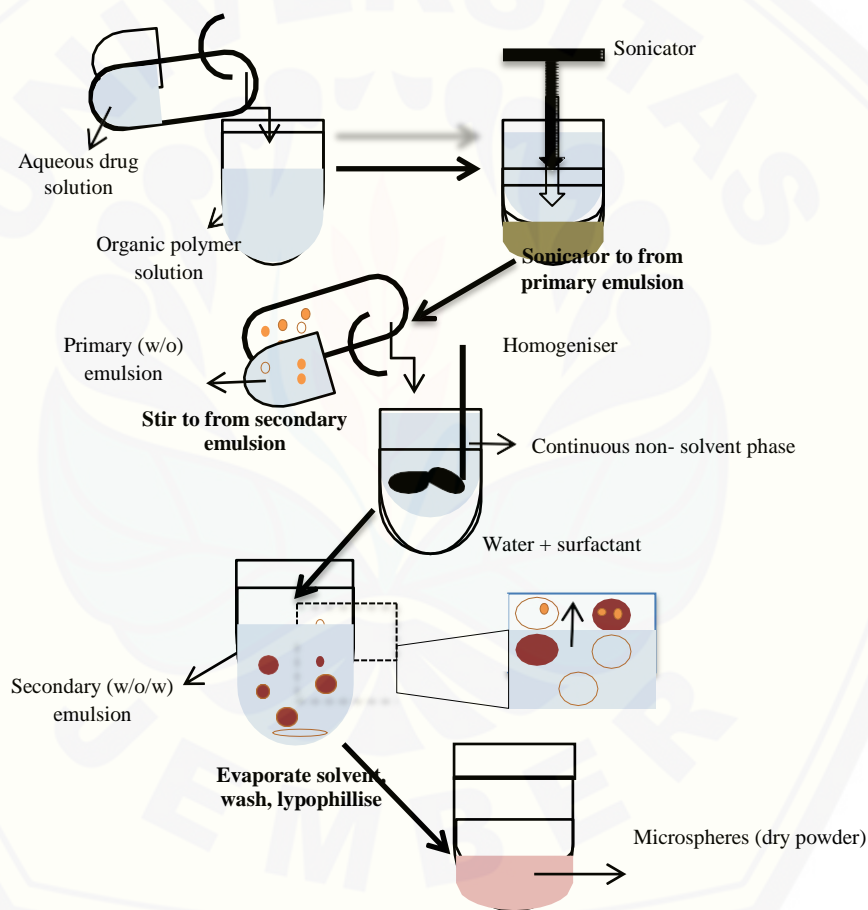


Gambar 2.1 Penampakan *hollow microspheres* (Najmuddin *et al.*, 2010)

### 2.2.2 Preparasi *Hollow Microspheres*

Menurut Hire dan Derle tahun 2014 ada beberapa metode yang dapat digunakan dalam preparasi *microspheres*, antara lain *emulsion solvent evaporation*, *emulsion cross linking*, *co-acervation*, *spray drying*, *emulsion-solvent diffusion*, *multiple emulsion*, dan *ionic gelation*. Metode *emulsion solvent evaporation* merupakan metode yang paling sering digunakan dalam preparasi *hollow microspheres*. *Hollow microspheres* pada metode *emulsion solvent evaporation* dipreparasi menggunakan difusi pelarut dan dengan metode penguapan untuk membuat inti berongga. Polimer terlebih dahulu dilarutkan dalam pelarut organik, selanjutnya obat dilarutkan atau didispersikan dalam larutan polimer tersebut. Larutan

yang mengandung obat tersebut kemudian diemulsikan ke dalam fase cair yang mengandung polivinil alkohol untuk membentuk minyak dalam emulsi air. Pelarut organik kemudian diuapkan dengan meningkatkan suhu serta dengan pengadukan yang kontinyu. Penguapan pelarut kemudian menyebabkan pengendapan polimer pada antarmuka o/w serta membentuk rongga sehingga dapat terbentuk lubang yang dapat mengampung (Gholap *et al.*, 2010).



Gambar 2.2 Preparasi *hollow microspheres* ketoprofen (Varde & Pack, 2004)

### 2.2.3 Karakteristik *Hollow Microspheres*

#### a. *Entrapment Efficiency*

*Entrapment Efficiency* merupakan karakteristik dari *hollow microspheres* yang menggambarkan berapa jumlah obat yang terperangkap dalam sistem. *Entrapment Efficiency* dihitung menggunakan persamaan berikut (Namdev *et al.*, 2015):

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

#### b. *Buoyancy*

*Buoyancy* merupakan suatu pengujian yang dilakukan dengan tujuan untuk menguji kemampuan mengapung pada *hollow microspheres* yang dipreparasi dengan kombinasi dari EC atau HPMC. Nilai dari *buoyancy* dapat diperoleh menggunakan persamaan berikut (Raut *et al.*, 2013):

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

#### c. *Yield*

*Yield* merupakan karakteristik yang menunjukkan seberapa efisien metode yang digunakan untuk membentuk *hollow microspheres* (Sappidi *et al.*, 2014). Nilai dari *yield* dapat dihitung menggunakan persamaan berikut (Najmuddin *et al.*, 2010):

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

#### d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

*Scanning Electron Microscope* (SEM) merupakan suatu analisis yang digunakan untuk melihat penampakan ukuran dan morfologi permukaan dari *hollow microspheres* (Garud & Garud, 2012). *Hollow microspheres* yang ideal memiliki ukuran kurang dari 200 mikrometer (Gholap *et al.*, 2010).

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

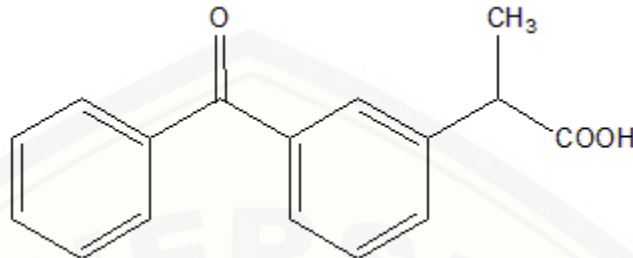
FTIR merupakan analisis spektroskopi dengan menggunakan sinar inframerah yang memungkinkan identifikasi substansi gugus kompleks dari suatu senyawa. Spektroskopi inframerah bekerja dengan cara memindai sampel menggunakan sinar inframerah, selanjutnya sinar akan menembus sampel dan kemudian ditangkap oleh detektor. Hasil pemindaian dari sampel kemudian diinterpretasikan oleh komputer dalam bentuk spektra. Spesifikasi kimia dari FTIR berasal dari interaksi (absorpsi) dari sinar IR dengan mode vibrasi yang berasal dari molekul yang diamati. Informasi yang lengkap dari suatu spektra IR memungkinkan banyaknya sampel yang dapat dianalisis dalam satu kali pengukuran (Wibisono, 2017)

FTIR digunakan untuk melihat ada atau tidaknya interaksi antara obat dengan polimer yang digunakan dalam preparasi *hollow microspheres* (Hire & Derle, 2014). Spektra dikatakan murni apabila tidak ada perbedaan signifikan antara puncak spektra obat dengan spektra sampel. Hal tersebut juga dapat diartikan bahwa antara obat dengan polimer dari *hollow microspheres* tidak memiliki interaksi (Akash *et al.*, 2013).

### 2.3 Ketoprofen

Ketoprofen ( $C_{16}H_{14}O_3$ ) adalah turunan asam propionat dengan berat molekul 254.3 g/mol, berupa kristal berwarna putih atau hampir putih yang praktis tidak larut dalam air, bebas larut dalam alkohol, aseton, dan diklorometana. Ketoprofen termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi (Shohin *et al.*, 2011). Ketoprofen mudah diserap pada saluran gastrointestinal, sedangkan konsentrasi plasma puncaknya muncul sekitar 0,5 hingga 2 jam setelah pemberian dosis oral. Ketoprofen terikat 99% pada protein plasma dan memiliki waktu paruh eliminasi sekitar 1,5 hingga 4 jam (Sweetman, 2013), sedangkan fraksi dosis yang diserap

adalah sebesar 90% (Faassen *et al.*, 2004). Struktur dari ketoprofen dapat dilihat pada Gambar 2.3.



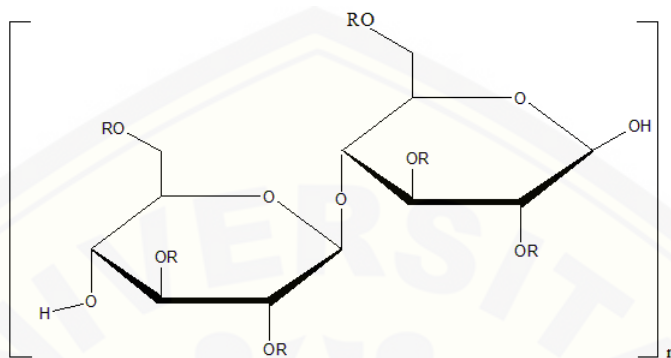
Gambar 2.3 Struktur kimia ketoprofen

Ketoprofen merupakan golongan dari *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) yang dapat digunakan untuk pengobatan osteoarthritis, dimana mekanisme kerjanya adalah dengan cara menghambat sintesis prostaglandin oleh enzim siklooksigenase (Sweetman, 2013). Dosis ketoprofen yang digunakan untuk pengobatan osteoarthritis adalah 50 mg sebanyak 4 kali dalam sehari atau 75 mg sebanyak 3 kali dalam sehari (Lacy *et al.*, 2009). NSAID banyak dikaitkan dengan risiko efek samping yang tinggi seperti iritasi, ulserasi saluran pencernaan, edema, pusing, dan ulserasi peptik bila diminum secara oral untuk jangka waktu yang lama pada penggunaannya (Lanza *et al.*, 1998)

#### 2.4 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) merupakan turunan dari selulosa yang berupa serbuk tidak berasa, tidak berbau, dan berwarna putih. HPMC larut dalam air dingin, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol 95% dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, serta campuran air dan alkohol (Rowe *et al.*, 2009). HPMC sering digunakan dalam penelitian karena sifatnya yang tidak beracun, mudah untuk dikompresi, tingkat pemuatan obat yang tinggi, serta dominan bersifat hidrofilik sehingga cocok

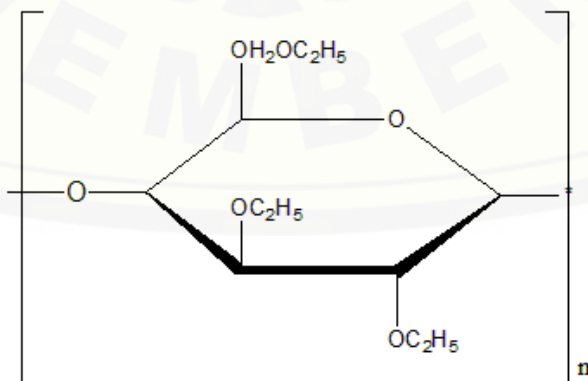
digunakan dalam bentuk sediaan pelepasan terkontrol (Fu *et al.*, 2004). Struktur dari hidroksipropil metilselulosa dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Struktur kimia hidroksipropil metilselulosa

## 2.5 Etil Selulosa

Etil selulosa merupakan serbuk yang berwarna putih hingga berwarna terang cokelatan, tidak berasa, dan dapat mengalir bebas. Etil selulosa praktis tidak larut dalam gliserin, propilenglikol, dan air, namun larut dalam kloroform, etanol 95%, etil asetat, metanol, dan toluena (Rowe *et al.*, 2009). *Microspheres* yang dilapisi dengan polimer etil selulosa menunjukkan sifat pelepasan obat yang baik, terutama untuk obat yang sangat lipofilik karena polimer ini memiliki kemampuan membentuk membran, memiliki daya tahan yang sangat baik, dan memerlukan biaya yang rendah (Shi *et al.*, 2009). Struktur dari etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur kimia etil selulosa



## 2.6 Desain Faktorial

Tujuan dari desain faktorial adalah untuk menentukan efek dari masing-masing faktor perlakuan pada respon yang diamati dan untuk menentukan apakah ada interaksi antara dua atau lebih faktor-faktor perlakuan (Colbourn *et al.*, 2010). Desain faktorial terdiri dari dua jenis, yaitu *simple factorial design* dan *complex factorial design*. *Simple design factorial* (desain faktor dua faktor) digunakan apabila yang diamati adalah efek dari dua faktor perlakuan, sedangkan *complex factorial design* (desain faktor multi faktor) digunakan ketika percobaan menggunakan lebih dari dua faktor perlakuan (Kothari, 2004).

Terdapat beberapa istilah dalam desain faktorial, antara lain faktor, *level*, efek, dan interaksi. Faktor adalah variabel yang diberikan. Faktor bisa bersifat kualitatif ataupun kuantitatif tergantung tujuan dari percobaan. *Level* merupakan nilai tetapan dari faktor. Efek adalah perubahan dari suatu respon yang disebabkan oleh berbagai tingkat faktor. Interaksi merupakan respon yang menunjukkan hubungan antar faktor.

Beberapa keuntungan dari desain faktorial antara lain; (1) tanpa adanya interaksi, desain faktorial memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama; (2) jika ada interaksi, desain faktorial diperlukan untuk menunjukkan dan mengidentifikasi interaksi; (3) karena efek dari faktor ditentukan pada berbagai tingkat faktor lain, kesimpulan berlaku pada berbagai kondisi; (4) semua efek dan interaksi yang diperkirakan tidak dipengaruhi oleh efek faktor lain dalam percobaan (Bolton & Bon, 2010).

## 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 HPMC dan kecepatan pengadukan sebagai variabel bebas dengan menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *hollow microspheres* ketoprofen sesuai rancangan formula; (3) Pengukuran *entrapment efficiency* dan *buoyancy*; (4) Penentuan formula optimum dengan *Software Design Expert 10.0.0* versi *trial*; dan (5) Karakterisasi formula optimum terpilih.

### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

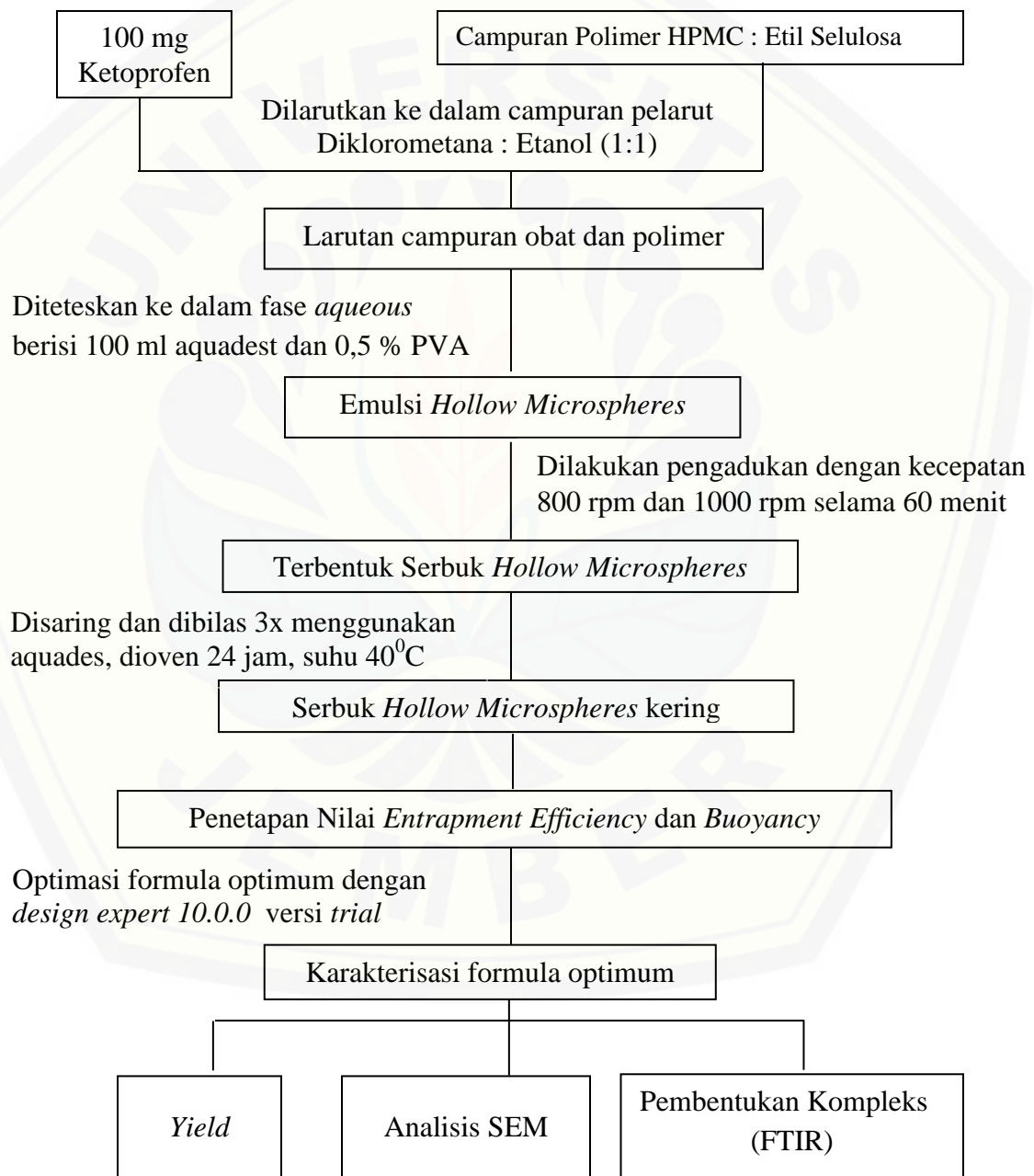
*Scanning Electron Microscopy / SEM (TM 3000 Hitachi)*, *Four-blades propeller (IKA Labortechnik, Germany)*, Spektrofotometri UV-Vis (*Genesys 10S, Thermo Scientific, USA*), Oven (*Memmert, Germany*), Neraca analitik (*Adventurer TM Ohaus, USA*), *Hot plate*, pH meter (*Elmetron*), Corong *Buchner*, Desikator, Alat-alat gelas, *Stopwatch*, Mortir dan stamper, *Magnetic stirrer*, Kertas saring *whatmann no. 1*, Kertas saring biasa.

#### 3.2.2 Bahan

Ketoprofen (*Societa Italiana Medicinali Icandicci*), HPMC (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), Etil selulosa (*PT. Phapros, Tbk Indonesia*), Polivinil alkohol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Diklorometana (*PT. Bratachem, Indonesia*), Etanol (*PT. Bratachem, Indonesia*), Aquadestilata (*PT. Bratachem, Indonesia*), Tween 80, HCL 0,1 N.

### 3.3 Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan April-Juli. 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 dibuat empat macam rancangan formula *hollow microspheres*. Hal yang membedakan masing-masing formula adalah perbandingan konsentrasi HPMC dan kecepatan 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:

- a. Variabel bebas : Perbandingan konsentrasi polimer HPMC dan kecepatan pengadukan.
- b. Variabel terkontrol : Perbandingan pelarut, konsentrasi etil selulosa, konsentrasi surfaktan, jumlah ketoprofen, suhu, 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* minimum dengan notasi (-1). Tujuannya adalah untuk mengetahui konsentrasi HPMC dan kecepatan pengadukan yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *hollow 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<br>(Konsentrasi HPMC) | Faktor B<br>(Kecepatan Pengadukan) | Interaksi<br>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) |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Konsentrasi HPMC            | 100 mg                   | 200 mg                   |
| <b>Kecepatan pengadukan</b> | <b>800 rpm</b>           | <b>1000 rpm</b>          |

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                   |
| <b>HPMC</b>   | <b>100 mg / 200 mg</b> | <b>Polimer</b>                |
| Etil selulosa | 600 mg                 | Polimer                       |
| Diklorometana | 5 ml                   | Pelarut                       |
| Etanol        | 5 ml                   | Pelarut                       |
| PVA           | 0,5 gram               | Surfaktan / <i>Emulsifier</i> |
| Aquadest      | 100 ml                 | Fase aqueous / agen pencuci   |

#### 3.4.2 Preparasi *Hollow Microspheres* Ketoprofen

*Hollow microspheres* ketoprofen dipreparasi menggunakan teknik *emulsion solvent evaporation*. Sebanyak 100 mg atau 200 mg polimer HPMC dicampur dengan 600 mg polimer etil selulosa, lalu campuran tersebut dilarutkan dengan campuran pelarut berisi diklorometana 5 ml dan etanol 5 ml membentuk suatu larutan polimer. Bahan aktif ketoprofen ditimbang sebanyak 100 mg kemudian dimasukkan ke dalam larutan polimer. Larutan campuran obat dan polimer selanjutnya diteteskan secara perlahan-lahan ke dalam fase *aqueous* yang mengandung 0,5% b/v PVA, sehingga

terbentuk *droplet* (tetesan) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *four-blades propeller*. Pengadukan dilakukan selama 60 menit dengan kecepatan 800 rpm dan 1000 rpm pada temperatur 40<sup>0</sup>C. Serbuk *hollow microspheres* yang terbentuk kemudian disaring menggunakan kertas *whatmann* no. 1. Hasil saringan lalu dibilas dengan aquades sebanyak tiga kali. Serbuk *hollow microspheres* selanjutnya dikeringkan dalam oven selama 24 jam pada temperatur 40<sup>0</sup>C. Preparasi *hollow microspheres* ketoprofen secara ringkas dapat dilihat pada tabel 3.4.

Tabel 3.4 Preparasi *hollow microspheres* ketoprofen

| Formula | Ketoprofen (mg) | (HPMC:EC) (mg) | PVA (%b/v) | (DCM:EtOH) (mL) | Suhu (°C) | Kec. & Lama Pengadukan |
|---------|-----------------|----------------|------------|-----------------|-----------|------------------------|
| 1       | 100             | 100 : 600      | 0,5        | 5:5             | 40        | 800 rpm, 60 menit      |
| A       | 100             | 200 : 600      | 0,5        | 5:5             | 40        | 800 rpm, 60 menit      |
| B       | 100             | 100 : 600      | 0,5        | 5:5             | 40        | 1000 rpm, 60 menit     |
| AB      | 100             | 200 : 600      | 0,5        | 5:5             | 40        | 1000 rpm, 60 menit     |

### 3.4.3 Penetapan Persen *Entrapment Efficiency*

#### 1. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen

##### a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan induk dibuat dalam konsentrasi 500 ppm yang dibuat dengan cara menimbang 50 mg ketoprofen yang dilarutkan dalam 100 mL larutan dapar fosfat pH 7,4. Larutan kemudian dipipet sebanyak 5 mL dan dilarutkan dalam 25 mL pelarut sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 100 ppm. Pengenceran kembali dilakukan dengan memipet 1 ml larutan dan dimasukkan dalam labu ukur 10 ml ditambah dapar fosfat salin pH 7,4 hingga

didapat larutan dengan kadar 10 ppm. Larutan tersebut kemudian diamati absorbansinya pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Panjang gelombang maksimum ketoprofen sesuai dengan penelitian yang dilakukan Deveswaran *et al.* (2010) adalah 260 nm.

#### b. Preparasi Kurva Baku

Kurva baku dibuat dengan membuat 2 larutan induk, yaitu 500 ppm dan 250 ppm. Larutan induk 500 ppm dibuat dengan cara menimbang 25,1 mg ketoprofen yang dilarutkan dalam 50 mL larutan dapar fosfat pH 7,4. Larutan induk 502 ppm tersebut selanjutnya dipipet sebanyak 5 ml dan ditambahkan sebanyak 25 ml hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 100,4 ppm. Larutan induk 250 ppm dibuat dengan melarutkan 25 mg ketoprofen dalam 100 ml larutan dapar fosfat pH 7,4. Larutan induk 250 ppm selanjutnya diencerkan hingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 5; 8,032; 10,04; 12,048; dan 16,064 ppm. Larutan-larutan tersebut kemudian diamati absorbansinya menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 260 nm.

#### 2. Pengukuran *Entrapment Efficiency*

Pengukuran *entrapment efficiency* dilakukan dengan cara menimbang *hollow microspheres* yang mengandung ketoprofen setara 25 mg selanjutnya *hollow microspheres* tersebut digerus hingga halus dalam mortar menggunakan stamper, lalu obat didispersikan dengan melarutkan *hollow microspheres* halus ke dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 100 mL. Larutan kemudian disonikasi hingga *hollow microspheres* di dalamnya larut selama 30 menit. Larutan obat lalu disaring dan filtrat diambil sebanyak 1 ml lalu ditambahkan pelarut dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 25 ml hingga tanda batas. Larutan selanjutnya dianalisis menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 260 nm untuk menentukan konsentrasi dari ketoprofen.

#### 3.4.4 Penetapan *Buoyancy*

Serbuk *hollow microspheres* yang mengapung ditimbang sebanyak 50 mg. Serbuk kemudian dimasukkan ke dalam gelas beaker yang berisi 300 ml HCl 0,1 N dengan pH 1,2 dan mengandung 0,01% b/v tween 80 pada temperatur 37<sup>0</sup> (Taneja *et al.*, 2014). Campuran kemudian diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan pengadukan 100 rpm selama 4 jam (Hafeez *et al.*, 2013). Lapisan *hollow microspheres* yang mengapung kemudian dipisahkan dengan penyaringan dan dikeringkan pada suhu 37<sup>0</sup>C hingga berat konstan dan kemudian ditimbang. Nilai *buoyancy* ditentukan dengan membandingkan berat *hollow microspheres* yang mengapung dibagi dengan jumlah total *hollow microspheres* dikali 100%.

#### 3.4.5 Penentuan Formula Optimum dengan *Software Design Expert*

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data yang didapatkan menggunakan metode desain faktorial. Data yang diperoleh dari penentuan *entrapment efficiency* dan *buoyancy hollow microspheres* ketoprofen adalah nilai dari masing-masing respon, sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon.

Berdasarkan rumus  $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$  dapat dihitung harga koefisien  $b_0$ ,  $b_a$ ,  $b_b$ ,  $b_{ab}$ . Hasil perhitungan menggunakan rumus tersebut selanjutnya dapat dibuat *countour plot* dengan menggunakan *software design expert* 10.0.0 *versi trial*. Pembuatan *countour plot* meliputi nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*, sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek interaksi faktor terhadap respon.

Hasil dari *countour plot* tersebut akan menunjukkan komposisi optimum dari konsentrasi polimer HPMC dan kecepatan pengadukan terhadap *entrapment efficiency* dan *buoyancy hollow microspheres* ketoprofen. Formula yang dipilih adalah formula yang menghasilkan respon (*entrapment efficiency* dan *buoyancy*)



## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Konsentrasi HPMC dan kecepatan pengadukan memiliki pengaruh dalam menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*. Konsentrasi HPMC merupakan faktor yang paling dominan dalam menurunkan nilai *entrapment efficiency*, sedangkan faktor yang paling dominan dalam penurunan nilai *buoyancy* adalah kecepatan pengadukan. Interaksi antara kedua faktor tersebut memiliki efek dalam meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy*.
2. Kombinasi optimum konsentrasi HPMC dan kecepatan pengadukan untuk mendapatkan nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* pada sistem *hollow microspheres* ketoprofen masing-masing adalah 100 mg dan 800 rpm.
3. *Hollow microspheres* ketoprofen yang dihasilkan memiliki nilai *yield* sebesar  $63,196\% \pm 1,419$  dan ukuran partikel rata-rata 160,1  $\mu\text{m}$ . Hasil analisis spektra FT-IR menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara bahan aktif ketoprofen, polimer HPMC, dan polimer etil selulosa dalam *hollow microspheres* ketoprofen.

### 5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, maka disarankan:

1. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan obat agar diketahui seberapa besar keberhasilan sediaan untuk digunakan sebagai sistem penghantaran obat terkontrol.
2. Perlu dilakukan penelitian uji stabilitas untuk menjamin mutu sediaan *hollow microspheres* ketoprofen.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Abdallah, M. H., O. A. Sammour, H. A. El-Ghamry, H. M. El-Nahas, & W. Barakat. 2012. Development and Characterization of Controlled Release Ketoprofen Microspheres. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. Vol. 2(3): 60–67.
- Akash, M. S. H., F. Iqbal, M. Raza, K. Rahman, S. Ahmed, Y. Shahzad, & S. N. H. Shah. 2013. Characterization of Ethylcellulose and Hydroxypropyl Methylcellulose Microspheres for Controlled Release of Flurbiprofen. *Journal of Pharmaceutics & Drug Delivery Research*. Vol. 2(1).
- Alagusundaram, M., C. M. S. Chetty, K. Umashankari, A. V. Badarinath, C. Lavanya, & S. Ramkanth. 2009. Microspheres as a novel drug delivery system - A review. *International Journal of ChemTech Research*, Vol. 1(3): 526-534.
- Alhambra, D. P., N. Arden, & D. J. Hunter. 2014. *Osteoarthritis*. New York: Oxford University Press.
- Antony, J. 2014. *Design of Experiments for Engineers and Scientists* 2<sup>nd</sup> edition. Elsevier.
- Arismunandar, R. 2015. The Relations Between Obesity and Osteoarthritis Knee in Elderly Patients. *J Majority*. Vol. 4(5): 110–116.
- Balitbang Kemenkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. 2013. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI.
- Bhowmik, D., H. Gopinath, B. P. Kumar, S. Duraiavel, & K. P. S. Kumar. 2012. Controlled Release Drug Delivery Systems. *The Pharma Innovation*, Vol. 1(10): 24–32.
- Bolton, S. & C. Bon. 2010. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*(Fifth Edition). New York: CRC Press.

- Colbourn, C. J. & J. H. Dinitz. 1996. *The CRC Handbook of Combinatorial Designs*. New York: CRC Press.
- Costa, B. R. da, S. Reichenbach, N. Keller, L. Nartey, S. Wandel, P. Jüni, & S. Trelle. 2017. Effectiveness of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for the Treatment of Pain in Knee and Hip Osteoarthritis: A Network Meta-analysis. *The Lancet*. Vol. 390: 21–33.
- Das, M. K. & K. R. Rao. 2006. Evaluation of Zidovudine Encapsulated Ethylcellulose Microspheres Prepared by Water-in-Oil-in-Oil (W/O/O) Double Emulsion Solvent Diffusion Technique. *Polish Pharmaceutical Society*. Vol. 63(2): 141-148.
- Desai, J., K. Alexander, & A. Riga. 2006. Characterization of Polymeric Dispersions of Dimenhydrinate in Ethyl Cellulose for Controlled Release. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 308: 115–123.
- Deveswaran, R., R. Manavala, V. Madhavan, & S. Bharath. 2010. Formulation and Optimization of Ketoprofen Microspheres using Response Surface Methodology. *International Journal of PharmTech Research* Vol. 2(4): 2319–2326.
- Ding, C., M. Zhang, & G. Li. 2015. Preparation and characterization of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) blend film. *Carbohydrate Polymers*. Vol. 119: 194–201.
- Ekta G., J. Rahul, & J. Aviral. 2015. Preparation and Characterization of Gastroretentive Floating Microballoons of Acrycoat S-100 Bearing Carvedilol. *AJP*. 120-124.
- Es-Haghi, H., S. M. Mirabedini, M. Imani, & R. R. Farnood. 2014. Preparation and characterization of pre-silane modified ethyl cellulose-based microcapsules containing linseed oil. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. Vol. 447: 71–80.
- Faassen, F., H. Vromans. 2004. Biowaivers for Oral Immediate Release Products: Implications of Linear Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. Vol. 43(15): 1117–1126.

- Fu, X. C., G. P. Wang, W. Q. Liang, W. Q., & M. S. S. Chow. 2004. Prediction of Drug Release from HPMC Matrices: Effect of Physicochemical Properties of Drug and Polymer Concentration. *Journal of Controlled Release*. Vol. 95(2): 209–216.
- Garg, R & G. D. Gupta. 2010. Gastroretentive Floating Microspheres of Silymarin: Preparation and In Vitro Evaluation. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. Vol. 9(1): 59-66.
- Garud, N. & A. Garud. 2012. Preparation and In-vitro Evaluation of Metformin Microspheres using Non-Aqueous Solvent Evaporation Technique. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. Vol. 11(4): 577–583.
- Gholap, S. B., S. K. Banarjee, D. D. Gaikwad, S. L. Jadhav, & R. M. Thorat. 2010. Hollow Microsphere: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. Vol. 1(1): 74–79.
- Hafeez, A., A. Maurya, J. Singh, & L. Rana. 2013. In- vitro Evaluation of Floating Microspheres of Ketoprofen. *Journal of Scientific and Innovative Research*. Vol. 2(3): 714–722.
- Hire, N. N. & Derle D. V. 2014. Microsphere As Drug Carrier: A Review. *Int. J. Adv. Res.* Vol. 2(3): 901–913.
- Kawashima, Y. T. Niwa, H. Takeuchi, T. Hino, & Y. Itoh. 1992. Hollow Microspheres for Use as a Floating Controlled Drug Delivery System in the Stomach. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 81(2): 135-140.
- Kothari, C. R. 2004. *Research Methodology: Methods & Techniques*. New Delhi: New Age International (P) Ltd.
- Lacy, C. F., L. L. Amstrong, M. P. Goldman, & L. L. Lance. 2009. *Drug Information Handbook A Comprehensive Resources for all Clinicians and Healthcaer Professionals 17<sup>th</sup> edition*. United States: Lexi-Comp Inc.

- Lanza, F. L., J. R. Codispoti, & E. B. Nelson. 1998. An Endoscopic Comparison of Gastroduodenal Injury with Over-the-Counter Doses of Ketoprofen and Acetaminophen. *American Journal of Gastroenterology*. Vol. 93(7): 1051–1054.
- Modi, K., M. Monali, M. Durgavati, P. Mittal, S. Umesh, & S. Pragna. 2013. Oral Controlled Release Drug Delivery System: an Overview. *International Research Journal of Pharmacy*. Vol. 4(3): 70–76.
- Murtaza, G. 2012. Ethylcellulose Microparticles : a Review. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*. Vol. 69(1): 11–22.
- Najmuddin, M., S. Shelar, A. Ali, V. Patel, & T. Khan. 2010. Formulasi And In Vitro Evaluation of Floating Microspheres of Ketoprofen Prepared by Emulsion Solvent Diffusion Method. *Int. J. Appl. Pharm.* Vol. 2(1): 13–17.
- Namdev A., R. Issarani, M. P. Khinci. 2015. Microsphere as a Novel Drug Delivery System: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. Vol. 3(1): 15–24.
- Nayak, A. K., R. Maji, & B. Das. 2010. Gastroretentive Drug Delivery Systems: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Vol. 3(1): 2–10.
- Nila, M. V., M. R. Sudhir, T. A. Cinu, N. A. Aleykutty, S. Jose. 2013. Floating Microspheres of Carvedilol as Gastro Retentive Drug Delivery System: 32 Full Factorial Design and In Vitro Evaluation. *Drug Deliv, Early Online*: 1–8.
- Nokhodchi, A., S. N. Sani, M. R. S. Shadbad, F. Lotfipoor, & M. Saeedi. 2002. The Effect of Various Surfactants on the Release Rate of Propranolol Hydrochloride from Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)-Eudragit Matrices. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol. 54(3): 349–356.
- Raut, N. S., S. Somvanshi, A. B. Jumde, H. M. Khandelwal, M. J. Umekar, N. R. Kotagale. 2013. Ethyl Cellulose and Hydroxypropyl Methyl Cellulose Buoyant

Microspheres of Metoprolol Succinate: Influence of pH Modifiers. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. Vol. 3(3): 163-170.

Rao, M. R. P., S. G. Borate, K.C. Thanki, A.A. Ranpise, & G.N. Parikh. 2009. Development and In Vitro Evaluation of Floating Rosiglitazone Maleate Microspheres. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 35(7): 834–842.

Rother, M., B. J. Lavins, W. Kneer, K. Lehnhardt, E. J. Seidel, & S. Mazgareanu. 2007. Efficacy and Safety of Epicutaneous Ketoprofen in Transfersome (IDEA-033) Versus Oral Cefecoxib and Placebo in Osteoarthritis of the Knee: Multicentre Randomised Controlled Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Vol. 66(9): 1178–1183.

Rowe, R. C., P. J. Sheskey, & M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.

Sabitha, P., J. V. Ratna, & K. R. Reddy. 2010. Design and Evaluation of Controlled Release Chitosan-Calcium Alginate Microcapsules of Anti Tubercular Drugs for Oral Use. *International Journal of ChemTech Research*. Vol. 2(1): 88–98.

Sánchez-Dasi, M. J., S. Garrigues, M. L. Cervera, & M D. L. 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. *Analytica Chimica Acta*. Vol. 361(3): 253–260.


Sappidi, S., K. Thadkala, J. Kota, & J. Aukunuru. 2014. Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Microspheres Encapsulating Metformin Hydrochloride and Glipizide. *Der Pharma Chemica*. Vol. 6(4): 213–226.

Shi, P., Y. Zuo, Q. Zou, J. Shen, L. Zhang, Y. Li, & Y. S. Morsi. 2009. Improved Properties of Incorporated Chitosan Film with Ethyl Cellulose Microspheres for Controlled Release. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 375(1–2): 67–74.

- Shirolkar, S. V., M. G. Tawar, N. S. Gandhi, N. B. Deore. 2010. Development and Evaluation of Floating Microspheres of Pioglitazone Hydrochloride using Ethyl Cellulose. *Der Pharmacia Lettre*. Vol. 2(5): 261-277.
- Shohin, I. E., J. I Kulinich, G. V. Ramenskaya, & G. F. Vasilenko. 2011. Evaluation of In Vitro Equivalence for Drugs Containing BCS Class II Compound Ketoprofen. *Dissolution Technologies*. pp.26–29.
- Soppimath, K. S., A. R. Kulkarni, & T. M. Aminabhavi. 2001. Development of Hollow Microspheres as Floating Controlled-Release Systems for Cardiovascular Drugs: Preparation and Release Characteristics. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 27(6): 507–515.
- Sudhamani, T., K. N. Reddy, V. R. R. Kumar, R. Ramadoss, & V. Ganesan. 2010. Preparation and Evaluation of Ethyl Cellulose Microspheres of Ibuprofen for Sustained Drug Delivery. *International Journal of Pharma Research and Health Science*. Vol. 8(2):119–125.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference 36<sup>th</sup> edition*. London: Pharmaceutical Press.
- Varde, N. K., & D. W. Pack. 2004. Microspheres for Controlled Release Drug Delivery. *Expert Opinion on Biological Therapy*. Vol. 4(1): 35–51.
- Varshosaz, J., M. Tabbakhian, & M. Zahrooni. 2007. Development and Characterization of Floating Microballoons for Oral Delivery of Cinnarizine by A Factorial Design. *Journal of Microencapsulation*. Vol. 24(3): 253–262.
- Wibisono, Y. 2017. *Biomaterial dan Bioproduk*. Malang: UB Press.
- Yadav, A., & D. K. Jain. 2011. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Microballoons of Anti Diabetic Drug. *Asian Journal of Pharmacy & Life Science*. Vol. 1(2): 101–112.

## LAMPIRAN

### A. Certificate of Analysis Ketoprofen



**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 IVA/VAT Number: IT 03076410463

Telefoni 055.863051 - 3 linee - Fax 055.863008 - C.C.I.A.A. Firenze 298960 - Iscr. Trib. Firenze N. 30820  
OUR BANKERS: CARIGE Fglive Valdarno - Branch IBAN code: IT882061753785100000027280

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

CERTIFICATE OF ANALYSIS      Fag. 1 / 2      REGGELLO      31.05.2017

Batch n° 1E4421

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

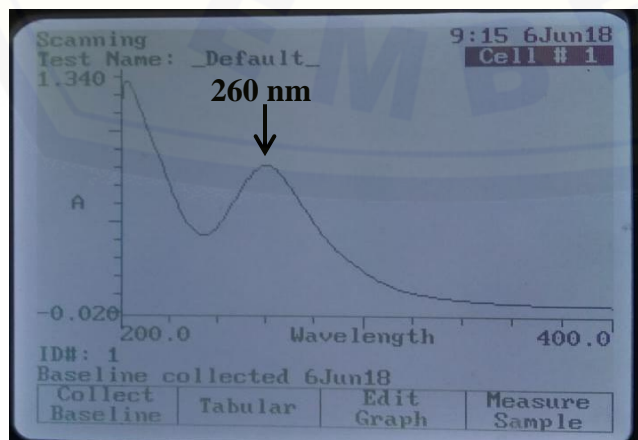
Product: KETOPROFEN ✓      \*\*Int.Code 0431-1 P

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%  |

### B. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen





| Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|
| 200               | 1,122      |
| 201               | 1,236      |
| 202               | 1,278      |
| 203               | 1,275      |
| 204               | 1,263      |
| 205               | 1,234      |
| 206               | 1,207      |
| 207               | 1,171      |
| 208               | 1,137      |
| 209               | 1,102      |
| 210               | 1,068      |
| 211               | 1,028      |
| 212               | 0,995      |
| 213               | 0,959      |
| 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               | 0,65       |
| 223               | 0,616      |
| 224               | 0,588      |
| 225               | 0,558      |
| 226               | 0,53       |
| 227               | 0,51       |
| 228               | 0,489      |
| 229               | 0,473      |
| 230               | 0,461      |
| 231               | 0,447      |
| 232               | 0,437      |
| 233               | 0,43       |

| Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|
| 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      |
| 248               | 0,628      |
| 249               | 0,647      |
| 250               | 0,671      |
| 251               | 0,697      |
| 252               | 0,717      |
| 253               | 0,734      |
| 254               | 0,75       |
| 255               | 0,767      |
| 256               | 0,783      |
| 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      |

| Panjang Gelombang | Absorbansi | Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| 268               | 0,739      | 303               | 0,205      |
| 269               | 0,722      | 304               | 0,198      |
| 270               | 0,703      | 305               | 0,189      |
| 271               | 0,683      | 306               | 0,182      |
| 272               | 0,663      | 307               | 0,175      |
| 273               | 0,643      | 308               | 0,168      |
| 274               | 0,623      | 309               | 0,161      |
| 275               | 0,603      | 310               | 0,156      |
| 276               | 0,581      | 311               | 0,149      |
| 277               | 0,562      | 312               | 0,144      |
| 278               | 0,542      | 313               | 0,139      |
| 279               | 0,519      | 314               | 0,133      |
| 280               | 0,501      | 315               | 0,13       |
| 281               | 0,482      | 316               | 0,125      |
| 282               | 0,463      | 317               | 0,121      |
| 283               | 0,447      | 318               | 0,118      |
| 284               | 0,429      | 319               | 0,114      |
| 285               | 0,411      | 320               | 0,111      |
| 286               | 0,396      | 321               | 0,107      |
| 287               | 0,382      | 322               | 0,105      |
| 288               | 0,367      | 323               | 0,1        |
| 289               | 0,352      | 324               | 0,099      |
| 290               | 0,339      | 325               | 0,097      |
| 291               | 0,325      | 326               | 0,094      |
| 292               | 0,314      | 327               | 0,092      |
| 293               | 0,303      | 328               | 0,091      |
| 294               | 0,29       | 329               | 0,088      |
| 295               | 0,279      | 330               | 0,086      |
| 296               | 0,27       | 331               | 0,085      |
| 297               | 0,259      | 332               | 0,082      |
| 298               | 0,25       | 333               | 0,081      |
| 299               | 0,241      | 334               | 0,079      |
| 300               | 0,232      | 335               | 0,078      |
| 301               | 0,222      | 336               | 0,077      |
| 302               | 0,213      | 337               | 0,075      |

| Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|
| 338               | 0,073      |
| 339               | 0,073      |
| 340               | 0,071      |
| 341               | 0,07       |
| 342               | 0,068      |
| 343               | 0,068      |
| 344               | 0,066      |
| 345               | 0,065      |
| 346               | 0,064      |
| 347               | 0,063      |
| 348               | 0,062      |
| 349               | 0,061      |
| 350               | 0,059      |
| 351               | 0,06       |
| 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               | 0,05       |
| 365               | 0,051      |
| 366               | 0,049      |
| 367               | 0,049      |
| 368               | 0,048      |
| 369               | 0,047      |
| 370               | 0,047      |

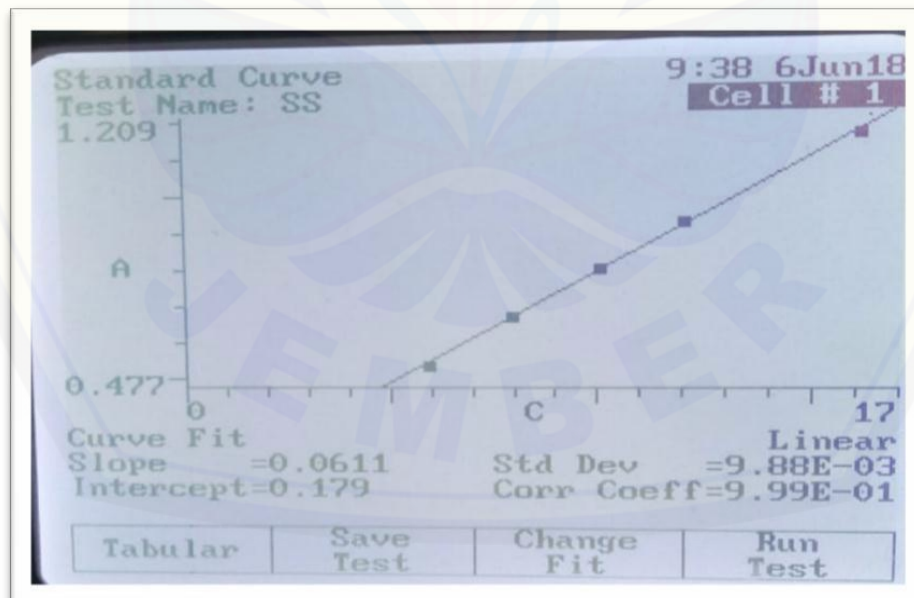
| Panjang Gelombang | Absorbansi |
|-------------------|------------|
| 371               | 0,047      |
| 372               | 0,047      |
| 373               | 0,047      |
| 374               | 0,046      |
| 375               | 0,046      |
| 376               | 0,046      |
| 377               | 0,045      |
| 378               | 0,045      |
| 379               | 0,045      |
| 380               | 0,044      |
| 381               | 0,044      |
| 382               | 0,044      |
| 383               | 0,043      |
| 384               | 0,043      |
| 385               | 0,043      |
| 386               | 0,043      |
| 387               | 0,042      |
| 388               | 0,042      |
| 389               | 0,041      |
| 390               | 0,041      |
| 391               | 0,041      |
| 392               | 0,041      |
| 393               | 0,041      |
| 394               | 0,041      |
| 395               | 0,04       |
| 396               | 0,039      |
| 397               | 0,04       |
| 398               | 0,04       |
| 399               | 0,04       |
| 400               | 0,039      |

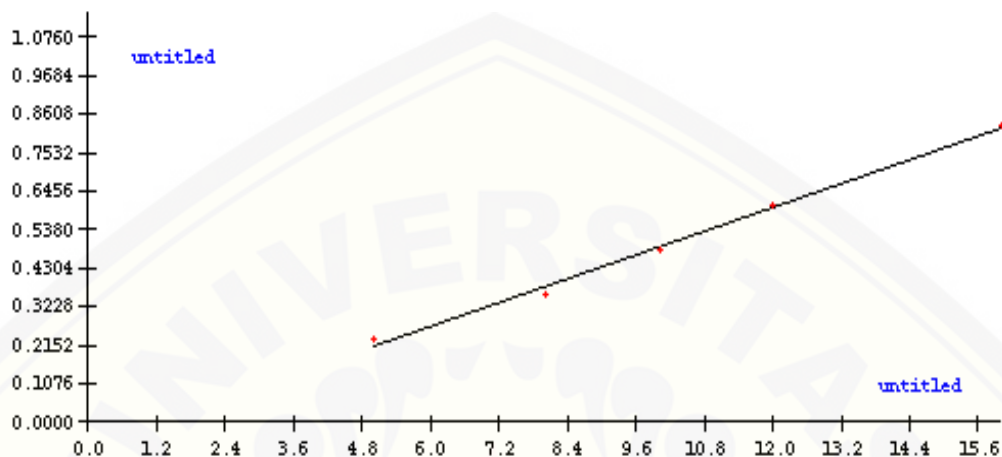
**C. Kurva Baku Ketoprofen dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4**

| Konsentrasi Standar (ppm) | Absorbansi |
|---------------------------|------------|
| 5                         | 0,229      |
| 8,032                     | 0,356      |
| 10,04                     | 0,479      |
| 12,048                    | 0,605      |
| 16,064                    | 0,831      |

Persamaan Regresi :  $y = -0,06959772 + 0,05579915x$

Koefisien Korelasi : 0,99758560



**D. Hasil Uji Linearitas Larutan Standar Ketoprofen**

**Line equation** :  $Y = -0.06959772 + 0.05579915X$

**Correlation coefficient** : 0.99758560

**Vx0 value** : 3.26556100%

|                                |                                   |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Method</b>                  | : <b>Linearity</b>                |
| <b>Probability</b>             | : <b>95%</b>                      |
| <b>Number of data</b>          | : <b>5</b>                        |
| <b>Line equation</b>           | : $Y = -0.06959772 + 0.05579915X$ |
| <b>Correlation coefficient</b> | : <b>0.99758560</b>               |
| <b>Sy value</b>                | : <b>0.01860056</b>               |
| <b>Vx0 value</b>               | : <b>3.26556100%</b>              |
| <b>Xp value</b>                | : <b>2.40769100</b>               |

**The Correlation 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 Optimum**

| Formula | Replikasi | Konsentrasi HPMC | Kecepatan Pengadukan | <i>Entrapment Efficiency</i> (%) | Rata-rata <i>Entrapment Efficiency</i> (%) ± SD |
|---------|-----------|------------------|----------------------|----------------------------------|---|
| (1)     | 1         | 100 mg           | 800 rpm              | 78,603                           | 77,767 ± 1,153                                  |
|         | 2         | 100 mg           | 800 rpm              | 78,245                           |   |
|         | 3         | 100 mg           | 800 rpm              | 76,452                           |   |
| (A)     | 1         | 200 mg           | 1000 rpm             | 64,982                           | 65,460 ± 0,548                                  |
|         | 2         | 200 mg           | 1000 rpm             | 66,058                           |   |
|         | 3         | 200 mg           | 1000 rpm             | 65,341                           |   |
| (B)     | 1         | 100 mg           | 800 rpm              | 69,284                           | 69,463 ± 0,646                                  |
|         | 2         | 100 mg           | 800 rpm              | 70,180                           |   |
|         | 3         | 100 mg           | 800 rpm              | 68,925                           |   |
| (AB)    | 1         | 200 mg           | 1000 rpm             | 62,445                           | 61,926 ± 0,634                                  |
|         | 2         | 200 mg           | 1000 rpm             | 61,219                           |   |
|         | 3         | 200 mg           | 1000 rpm             | 62,115                           |   |

**Contoh Perhitungan Nilai *Entrapment Efficiency***

Diketahui : berat *hollow microspheres* yang diperoleh 0,5188 gram

Ditimbang *hollow microspheres* yang mengandung 25 gram ketoprofen

$$\frac{100 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} = \frac{0,5188 \text{ g}}{x}$$

$$x = 0,1297 \text{ g}$$

Hasil Penimbangan = 0,1297 g

**Kadar Teoritis**

$$\frac{100 \text{ mg}}{x} = \frac{0,5188 \text{ g}}{0,1297 \text{ g}}; x = 25,0 \text{ mg}$$

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

Hasil penyaringan diambil sebanyak 10 ml

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

Absorbansi hasil analisis = 0,367

$$Y = bx + a$$

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

$$0,369 = 0,05579915x - 0,06959772$$

$$x = 7,8603 \text{ ppm}$$

Sehingga didapatkan pengukuran % *entrapment efficiency* =

$$\frac{7,8603 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 78,603\%$$

## F. Penentuan Nilai *Buoyancy*

### Hasil Perhitungan Nilai *Buoyancy*

| Formula | Replikasi | Konsentrasi HPMC | Kecepatan Pengadukan | <i>Buoyancy</i> (%) | Rata-rata <i>Buoyancy</i> (%) ± SD |
|---------|-----------|------------------|----------------------|---------------------|------------------------------------|
| (1)     | 1         | 100 mg           | 800 rpm              | 89,820              | 88,215 ± 1,403                     |
|         | 2         | 100 mg           | 800 rpm              | 87,600              |                                    |
|         | 3         | 100 mg           | 800 rpm              | 87,225              |                                    |
| (A)     | 1         | 200 mg           | 1000 rpm             | 78,884              | 78,523 ± 1,141                     |
|         | 2         | 200 mg           | 1000 rpm             | 77,245              |                                    |
|         | 3         | 200 mg           | 1000 rpm             | 79,441              |                                    |
| (B)     | 1         | 100 mg           | 800 rpm              | 67,465              | 66,778 ± 0,776                     |
|         | 2         | 100 mg           | 800 rpm              | 66,932              |                                    |
|         | 3         | 100 mg           | 800 rpm              | 65,936              |                                    |
| (AB)    | 1         | 200 mg           | 1000 rpm             | 59,163              | 61,211 ± 2,143                     |
|         | 2         | 200 mg           | 1000 rpm             | 61,034              |                                    |
|         | 3         | 200 mg           | 1000 rpm             | 63,437              |                                    |

**Contoh Perhitungan Buoyancy**

Diketahui : Berat *hollow microspheres* yang mengapung = 0,0450 gram

Berat *hollow microspheres* teoritis = 0,0501 gram

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

$$= \frac{0,0450 \text{ gram}}{0,0501 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 89,820\%$$

**G. Hasil Analisis Desain Faktorial****Response 1 Entrapment Efficiency**

ANOVA for selected factorial model

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

| Source               | Sum of Squares | df | Mean Square | F Value | p-value Prob > F |             |
|----------------------|----------------|----|-------------|---------|------------------|-------------|
| Model                | 417,47         | 3  | 139,16      | 227,32  | < 0.0001         | significant |
| A-HPMC               | 295,31         | 1  | 295,31      | 482,40  | < 0.0001         |             |
| B-Kecepatan pengaduk | 105,10         | 1  | 105,10      | 171,68  | < 0.0001         |             |
| AB                   | 17,06          | 1  | 17,06       | 27,87   | 0,0007           |             |
| Pure Error           | 4,90           | 8  | 0,61        |         |                  |             |
| Cor Total            | 422,37         | 11 |             |         |                  |             |

The Model F-value of 227,32 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.



|                   |       |                 |        |
|-------------------|-------|-----------------|--------|
| Std. Dev.         | 0,78  | R-Squared       | 0,9884 |
| Mean              | 68,65 | Adj R-Squared   | 0,9841 |
| C.V. %            | 1,14  | Pred R-Square   | 0,9739 |
| PRESS             | 11,02 | Adeq Precisiior | 35,066 |
| -2 Log Likelihood | 23,30 | BIC             | 33,24  |
|                   |       | AICc            | 37,01  |

The "Pred R-Squared" of 0,9739 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9841; 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 35,066 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

| Factor                 | Coefficient |  | Standard<br>df | 95% CI |       | VIF   |      |
|------------------------|-------------|--|----------------|--------|-------|-------|------|
|                        | Estimate    |  |                | Error  | Low   |       | High |
| Intercept              | 68,65       |  | 1              | 0,23   | 68,13 | 69,17 |      |
| A-HPMC                 | -4,96       |  | 1              | 0,23   | -5,48 | -4,44 | 1,00 |
| B-Kecepatan pengadukan | -2,96       |  | 1              | 0,23   | -3,48 | -2,44 | 1,00 |
| AB                     | 1,19        |  | 1              | 0,23   | 0,67  | 1,71  | 1,00 |

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

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +68,65 \\ & -4,96 * A \\ & -2,96 * B \\ & +1,19 * AB \end{aligned}$$

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:**

$$\begin{aligned} \text{Entrapment Efficiency} = & \\ & +142,36633 \\ & -0,31385 * \text{HPMC} \\ & -0,065367 * \text{Kec. pengadukan} \\ & +2,38483\text{E-}004 * \text{HPMC} * \text{Kec. pengadukan} \end{aligned}$$

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

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

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

**Response 2 Buoyancy**

ANOVA for selected factorial model

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

| Source                | Squares | df | Square  | Value  | Prob > F |             |
|-----------------------|---------|----|---------|--------|----------|-------------|
| Model                 | 1313,50 | 3  | 437,83  | 206,94 | < 0.0001 | significant |
| A-HPMC                | 174,60  | 1  | 174,60  | 82,53  | < 0.0001 |             |
| B-Kecepatan pengaduan | 1126,13 | 1  | 1126,13 | 532,26 | < 0.0001 |             |
| AB                    | 12,76   | 1  | 12,76   | 6,03   | 0,0396   |             |
| Pure Error            | 16,93   | 8  | 2,12    |        |          |             |
| Cor Total             | 1330,43 | 11 |         |        |          |             |

The Model F-value of 206,94 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

|                   |       |               |        |
|-------------------|-------|---------------|--------|
| Std. Dev.         | 1,45  | R-Squared     | 0,9873 |
| Mean              | 73,68 | Adj R-Squared | 0,9825 |
| C.V. %            | 1,97  | Pred R-Square | 0,9714 |
| PRESS             | 38,08 | Adeq Precisor | 32,155 |
| -2 Log Likelihood | 38,18 | BIC           | 48,12  |
|                   |       | AICc          | 51,90  |

The "Pred R-Squared" of 0,9714 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9825; 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 32,155 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

| Factor                 | Coefficient |    | Standard<br>Error | 95% CI |       | VIF  |
|------------------------|-------------|----|-------------------|--------|-------|------|
|                        | Estimate    | df |                   | Low    | High  |      |
| Intercept              | 73,68       | 1  | 0,42              | 72,71  | 74,65 |      |
| A-HPMC                 | -3,81       | 1  | 0,42              | -4,78  | -2,85 | 1,00 |
| B-Kecepatan pengadukan | -9,69       | 1  | 0,42              | -10,66 | -8,72 | 1,00 |
| AB                     | 1,03        | 1  | 0,42              | 0,063  | 2,00  | 1,00 |

### Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} = & \\ & +73,68 \\ & -3,81 * A \\ & -9,69 * B \\ & +1,03 * AB \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} = & \\ & +200,15733 \\ & -0,26193 * \text{HPMC} \\ & -0,12781 * \text{Kec. pengadukan} \\ & +2,06267\text{E-}004 * \text{HPMC} * \text{Kec. pengadukan} \end{aligned}$$

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

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

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

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

## H. Hasil Analisis SPSS 16.0

### 1. Entrapment Efficiency

#### Tests of Normality

| formula      | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|--------------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
|              | Statistic                       | df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| EE formula 1 | .328                            | 3  | .    | .871         | 3  | .298 |
| formula A    | .253                            | 3  | .    | .964         | 3  | .638 |
| formula B    | .276                            | 3  | .    | .942         | 3  | .537 |
| formula AB   | .284                            | 3  | .    | .934         | 3  | .503 |

a. Lilliefors Significance Correction

#### Test of Homogeneity of Variances

EE

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1.473            | 3   | 8   | .293 |

**ANOVA**

EE

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F       | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|------|
| Between Groups | 417.469        | 3  | 139.156     | 227.316 | .000 |
| Within Groups  | 4.897          | 8  | .612        |         |      |
| Total          | 422.366        | 11 |             |         |      |

**Multiple Comparisons**

EE

LSD

| (I) formula | (J) formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|-------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|             |             |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| formula 1   | formula A   | 12.306333*            | .638837    | .000 | 10.83317                | 13.77949    |
|             | formula B   | 8.303667*             | .638837    | .000 | 6.83051                 | 9.77683     |
|             | formula AB  | 15.840333*            | .638837    | .000 | 14.36717                | 17.31349    |
| formula A   | formula 1   | -12.306333*           | .638837    | .000 | -13.77949               | -10.83317   |
|             | formula B   | -4.002667*            | .638837    | .000 | -5.47583                | -2.52951    |
|             | formula AB  | 3.534000              | .638837    | .001 | 2.06084                 | 5.00716     |
| formula B   | formula 1   | -8.303667*            | .638837    | .000 | -9.77683                | -6.83051    |
|             | formula A   | 4.002667*             | .638837    | .000 | 2.52951                 | 5.47583     |
|             | formula AB  | 7.536667*             | .638837    | .000 | 6.06351                 | 9.00983     |
| formula AB  | formula 1   | -15.840333*           | .638837    | .000 | -17.31349               | -14.36717   |
|             | formula A   | -3.534000             | .638837    | .001 | -5.00716                | -2.06084    |
|             | formula B   | -7.536667*            | .638837    | .000 | -9.00983                | -6.06351    |

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

2. Buoyancy

Tests of Normality

| Formula            | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|--------------------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
|                    | Statistic                       | df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| buoyancy Formula 1 | .336                            | 3  | .    | .856         | 3  | .256 |
| Formula A          | .291                            | 3  | .    | .925         | 3  | .471 |
| Formula B          | .245                            | 3  | .    | .970         | 3  | .669 |
| Formula AB         | .200                            | 3  | .    | .995         | 3  | .863 |

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

buoyancy

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| .963             | 3   | 8   | .456 |

ANOVA

buoyancy

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F       | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|------|
| Between Groups | 1313.502       | 3  | 437.834     | 206.940 | .000 |
| Within Groups  | 16.926         | 8  | 2.116       |         |      |
| Total          | 1330.428       | 11 |             |         |      |

**Multiple Comparisons**

buoyancy  
LSD

| (I) formula | (J) formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|-------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|             |             |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| formula 1   | formula A   | 9.691667              | 1.187646   | .000 | 6.95295                 | 12.43038    |
|             | formula B   | 21.437333             | 1.187646   | .000 | 18.69862                | 24.17605    |
|             | formula AB  | 27.003667             | 1.187646   | .000 | 24.26495                | 29.74238    |
| formula A   | formula 1   | -9.691667             | 1.187646   | .000 | -12.43038               | -6.95295    |
|             | formula B   | 11.745667             | 1.187646   | .000 | 9.00695                 | 14.48438    |
|             | formula AB  | 17.312000             | 1.187646   | .000 | 14.57328                | 20.05072    |
| formula B   | formula 1   | -21.437333            | 1.187646   | .000 | -24.17605               | -18.69862   |
|             | formula A   | -11.745667            | 1.187646   | .000 | -14.48438               | -9.00695    |
|             | formula AB  | 5.566333              | 1.187646   | .002 | 2.82762                 | 8.30505     |
| formula AB  | formula 1   | -27.003667            | 1.187646   | .000 | -29.74238               | -24.26495   |
|             | formula A   | -17.312000            | 1.187646   | .000 | -20.05072               | -14.57328   |
|             | formula B   | -5.566333             | 1.187646   | .002 | -8.30505                | -2.82762    |

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



## I. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya

### 1. *Entrapment Efficiency*

| Formula | Faktor   |          |                   | Respon<br><i>Entrapment Efficiency (%)</i> |
|---------|----------|----------|-------------------|--|
|         | Faktor A | Faktor B | Interaksi A dan B |  |
| (1)     | -1       | -1       | +1                | 77,767                                     |
| (A)     | +1       | -1       | -1                | 65,460                                     |
| (B)     | -1       | +1       | -1                | 69,463                                     |
| (AB)    | +1       | +1       | +1                | 61,926                                     |

- Efek faktor A =  $\frac{65,460 + 61,926}{2} - \frac{77,767 + 69,463}{2} = -9,922$

- Efek faktor B =  $\frac{69,463 + 61,926}{2} - \frac{77,767 + 65,460}{2} = -5,919$

- Efek faktor AB =  $\frac{77,767 + 61,926}{2} - \frac{65,460 + 69,463}{2} = 2,385$

### 2. *Buoyancy*

| Formula | Faktor   |          |                   | Respon<br><i>Buoyancy (%)</i> |
|---------|----------|----------|-------------------|-------------------------------|
|         | Faktor A | Faktor B | Interaksi A dan B |                               |
| (1)     | -1       | -1       | +1                | 88,215                        |
| (A)     | +1       | -1       | -1                | 78,523                        |
| (B)     | -1       | +1       | -1                | 66,778                        |
| (AB)    | +1       | +1       | +1                | 61,211                        |

- Efek faktor A =  $\frac{78,523 + 61,211}{2} - \frac{88,215 + 66,778}{2} = -7,6295$
- Efek faktor B =  $\frac{66,778 + 61,211}{2} - \frac{88,215 + 78,523}{2} = -19,3745$
- Efek faktor AB =  $\frac{88,215 + 61,211}{2} - \frac{78,523 + 66,778}{2} = 2,0625$

## J. Hasil Karakterisasi Formula Optimum *Hollow Microspheres* Ketoprofen

### 1. Contoh Perhitungan *Yield*

Diketahui : Berat *hollow microspheres* yang diperoleh = 0,5188 gram

Berat *hollow microspheres* teoritis = 0,8002 gram

*Buoyancy*

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

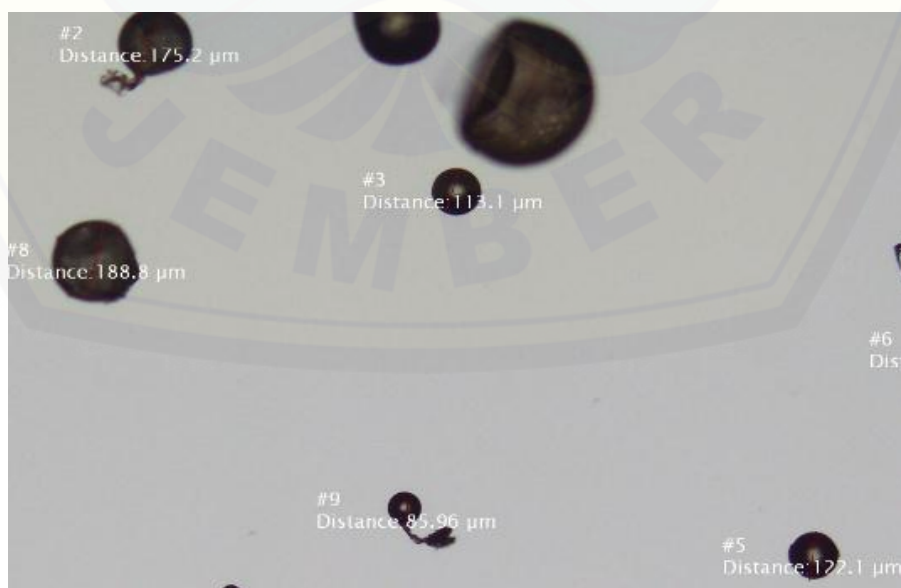
$$= \frac{0,5188 \text{ gram}}{0,8002 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 64,834\%$$

### 2. Hasil Pengukuran Partikel *Hollow Microspheres* Ketoprofen menggunakan SEM

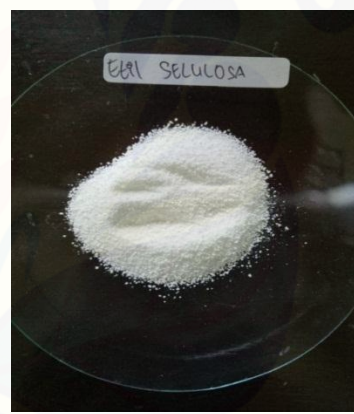
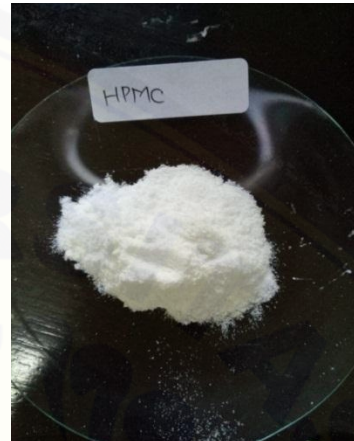
| Replikasi 1 (µm) | Replikasi 2 (µm) | Replikasi 3 (µm) |
|------------------|------------------|------------------|
| 188,2            | 144,1            | 146,1            |
| 136,5            | 130,4            | 181,8            |
| 183,2            | 198,3            | 193,9            |
| 138,8            | 189,7            | 118,5            |
| 165,2            | 153,9            | 182,6            |
| 197,5            | 175,2            | 195,7            |
| 128,8            | 188,8            | 180,8            |
| 164,4            | 174,8            | 106,3            |

|   |                   |                   |
|---|-------------------|-------------------|
| 173,9   | 127,0             | 101,8             |
| 126,2   | 135,7             | 126,6             |
| 192,1   | 125,4             | 137,0             |
| 171,8   | 114,4             | 195,7             |
| 171,5   | 110,5             | 182,5             |
| 187,1   | 129,4             | 111,7             |
| 176,1   | 107,0             | 167,3             |
| 198,3   | 179,6             | 156,0             |
| 143,5   | 175,2             | 125,2             |
| 173,9   | 162,3             | 141,8             |
| 178,8   | 131,1             | 170,8             |
| 160,2   | 132,3             | 186,2             |
| 184,5   | 135,0             | 194,8             |
| 168,9   | 161,4             | 186,7             |
| 197,5   | 145,1             | 193,9             |
| 164,4   | 161,4             | 199,6             |
| 171,8   | 136,6             | 178,3             |
| Rata-rata = 168,8   | Rata-rata = 148,9 | Rata-rata = 162,5 |
| Rata-rata ukuran partikel formula optimum = 160,1 $\mu\text{m}$ |                   |                   |

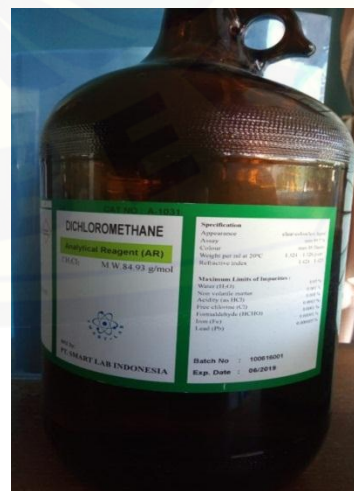


## K. Dokumentasi Penelitian

### 1. Bahan yang Digunakan



Etanol



Diklorometana

2. Proses Penelitian



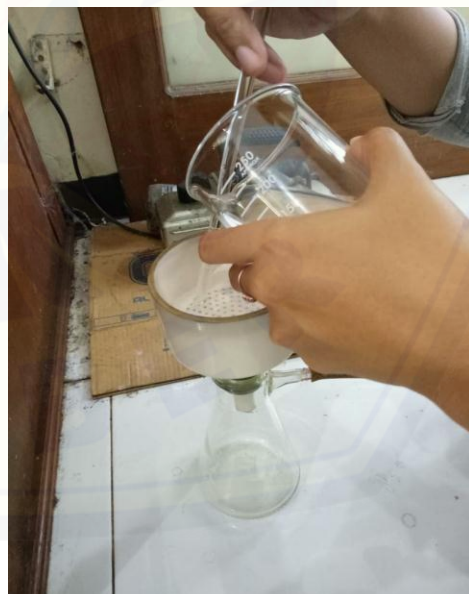
Penimbangan bahan



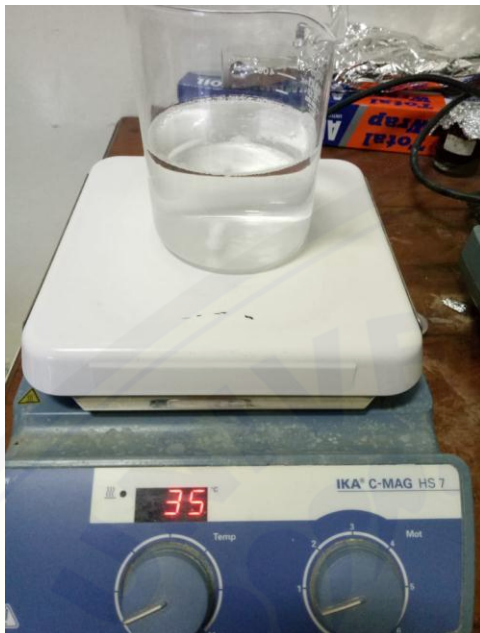
Pembentukan droplet *hollow microspheres* dengan pengadukan



Penyaringan dengan kertas Whatmann No. 1 dibantu dengan Corong *Buchner*



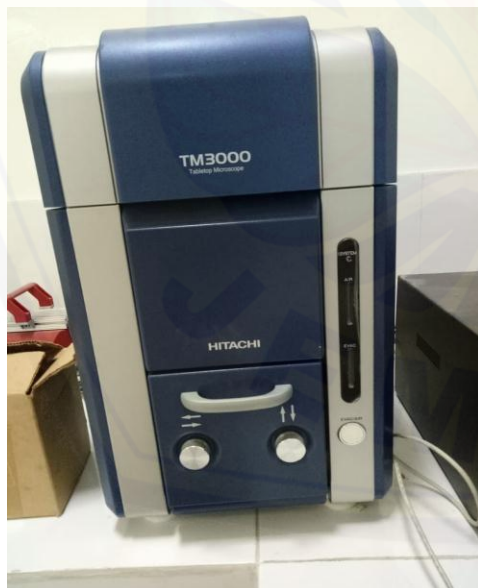
Pengeringan *hollow microspheres* ketoprofen menggunakan oven



Pengadukan *hollow microspheres* menggunakan *magnetic stirrer* untuk penentuan *buoyancy*



Pengamatan ukuran partikel dengan mikroskop binokuler



Analisis morfologi dan bentuk partikel dari *hollow microspheres* ketoprofen



Analisis pembentukan kompleks menggunakan FT-IR