



**OPTIMASI KONSENTRASI POLIVINIL ALKOHOL DAN
TEMPERATUR DALAM PREPARASI SEDIAAN
HOLLOW MICROSPHERES KETOPROFEN
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh :

ALFITA RAHMAWATI

142210101110

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018



**OPTIMASI KONSENTRASI POLIVINIL ALKOHOL DAN
TEMPERATUR DALAM PREPARASI SEDIAAN
HOLLOW MICROSPHERES KETOPROFEN
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

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

Oleh :

ALFITA RAHMAWATI

142210101110

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018

HALAMAN PERSEMBAHAN

Atas terselesaikannya skripsi ini penulis persembahkan kepada :

1. Kedua orang tua tercinta : Ayahanda Abdul Chamid dan Ibunda Widaningsih yang telah membesarkan ananda dengan kasih sayang, mendidik dan membimbing ananda, memberi nasehat, doa, dan semangat yang tidak pernah putus. Ananda haturkan terima kasih atas segala waktu dan pengorbanan yang telah diberikan.
2. Saudara-saudara tercinta. Kakak perempuan ananda Alia Maulida dan adik laki-laki Farhan Dwi Saputra yang telah memberikan doa dan dukungan selama ini.
3. Bapak Eka Dedy Irawan, S. Si, M. Farm, Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Viddy Agustian, S.Farm, M. Farm, Apt. Selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah berkenan membimbing penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Pahlawan tanpa tanda jasa, guru-guru dan dosen penulis sejak Taman Kanak hingga Perguruan Tinggi saat ini. Terimakasih atas ilmu, waktu dan kesabaran telah membimbing yang telah diberikan kepada penulis hingga saat ini.
5. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Dan aku belum pernah kecewa dalam berdoa kepadaMu, ya Tuhanku”

-Q.S. Maryam : 4-

Kenapa aku diuji?

“Apakah manusia itu mengira bahwa mereka dibiarkan (saja) mengatakan : “Kami telah beriman”, sedang mereka tidak diuji lagi ? Dan sesungguhnya kami telah menguji orang-orang sebelum mereka.”

-Q.S. Al Ankabut : 2-3-

Kenapa ujian seberat ini?

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai kesanggupannya”

-Q.S. Al Baqarah : 286-

Bagaimana aku harus menghadapinya ?

“Jadikanlah sabar dan shalat sebagai penolongmu. Sesungguhnya demikian itu sungguh berat, kecuali bagi orang-orang yang khusyu”

-Q.S. Al Baqarah : 45-

Apa yang kudapat dari semua ini?

“Sesungguhnya Allah telah membeli dari orang-orang mukmin diri dan harta mereka dengan memberikan surga untuk mereka.”

-Q.S. At Taubah : 111-

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Alfita Rahmawati

NIM : 142210101110

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Konsentrasi Polivinil Alkohol dan Temperatur dalam Preparasi sediaan *Hollow Microspheres* Ketoprofen menggunakan Desain Faktorial” adalah benar-benar hasil karya saya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah ditujukan kepada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 31 Agustus 2018
Yang menyatakan,

Alfita Rahmawati
NIM 142210101110

SKRIPSI

**OPTIMASI KONSENTRASI POLIVINIL ALKOHOL DAN
TEMPERATUR DALAM PREPARASI SEDIAAN
HOLLOW MICROSPHERES KETOPROFEN
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

Oleh :

Alfita Rahmawati

NIM 142210101110

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Viddy Agustian R. S., S. Farm., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Konsentrasi Polivinil Alkohol dan Temperatur dalam Preparasi Sediaan *Hollow Microspheres* Ketoprofen menggunakan Desain Faktorial” telah diuji dan disahkan pada :

Hari, tanggal : Rabu, 31 Agustus 2018

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota

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

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

NIP 197503092001121001

NIP 198608302009121007

Tim Penguji

Dosen Penguji 1

Dosen Penguji II

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

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

NIP 198401242008011001

NIP 197910032003122001

Mengesahkan

Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Konsentrasi Polivinil Alkohol dan Temperatur dalam Preparasi Sediaan *Hollow Microspheres* Ketoprofen menggunakan Desain Faktorial; Alfita Rahmawati, 142210101110; 2018: 102 Halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi yang bersifat kronis dan umumnya menyerang pasien di usia menengah sampai usia tua sehingga disebut penyakit *degeneratif*. Penyakit ini bersifat kronis dengan progresifitas lambat, menyebabkan inflamasi ringan, dan ditandai dengan terdapat abrasi pada tulang rawan sendi serta pembentukan tulang baru pada permukaan sendi. Salah satu terapi osteoarthritis adalah ketoprofen yang merupakan golongan obat antiinflamasi non steroid (OAINS) yang telah terbukti efektif dalam pengobatan nyeri akut.

Ketoprofen adalah obat OAINS yang berperan sebagai antipiretik dan obat analgesik yang sering digunakan untuk pengobatan rheumatoid arthritis atau osteoarthritis dengan mekanisme kerja obat ini adalah penghambatan prostaglandin sintetase. Efek samping obat ketoprofen terkait mekanismenya sebagai penghambat COX non selektif yang dapat menurunkan sekresi bikarbonat yang berperan dalam menetralkan asam lambung sehingga dapat menurunkan proteksi mukosa lambung. Hal ini mendukung ketoprofen sebagai kandidat yang tepat untuk formulasi sistem *controlled release*. Obat yang mudah diserap di saluran gastrointestinal dan memiliki waktu paruh pendek, dieliminasi dengan cepat dari sirkulasi darah sehingga meningkatkan frekuensi pemberian obat.

Microspheres merupakan salah satu sistem *controlled release* yang telah dikembangkan untuk mengendalikan pelepasan obat secara perlahan dan mempertahankan konsentrasi obat konstan dalam saluran pencernaan untuk jangka waktu yang lebih lama. *Hollow microspheres* dianggap sebagai salah satu sistem yang paling baik karena memiliki kelebihan yang unik sebagai *multiple unit* sekaligus memiliki sifat mengapung yang lebih baik dibandingkan bentuk sediaan lain dengan

sistem mengapung karena terdapat ruang berongga pada inti *microspheres*. *Hollow microspheres* memiliki ukuran ideal kurang dari 200 mikrometer dan densitas lebih rendah jika dibandingkan dengan cairan lambung sehingga obat ini dapat mengapung dalam saluran gastrointestinal (GI) dengan jangka waktu yang lama.

Metode pembuatan *hollow microspheres* yang digunakan adalah *emulsion solvent evaporation*. Metode *emulsion solvent evaporation* memiliki kemudahan dalam fabrikasi, mudah dikontrol dan tidak mengurangi aktivitas dari bahan aktif obat. Pada penelitian saat ini menggunakan dua macam polimer yaitu Etil Selulosa (EC) dan Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC). Penggunaan kombinasi antara polimer hidrofobik seperti etil selulosa dan polimer hidrofilik seperti HPMC menghasilkan suatu sistem *hollow microspheres* dengan pelepasan obat yang terkendali dalam saluran pencernaan.

Parameter yang dioptimasi adalah konsentrasi PVA dan temperatur sementara respon yang diamati adalah nilai *entrapment efficiency* dan nilai *buoyancy*. Konsentrasi PVA memiliki pengaruh menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan meningkatkan nilai *buoyancy*. Temperatur memiliki pengaruh meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan nilai *buoyancy*, namun temperatur memiliki pengaruh lebih dominan dalam meningkatkan nilai *buoyancy* dibandingkan dengan pengaruh konsentrasi PVA. Interaksi diantara kedua faktor tersebut dapat meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan dapat menurunkan nilai *buoyancy*.

Hasil analisis menunjukkan bahwa konsentrasi PVA sebesar 0,5 gram dalam temperatur 60⁰C memberikan hasil yang optimum dengan nilai *entrapment efficiency* 82,725 % ± 0,646 dan nilai *buoyancy* 97,200% ± 1,200. Ukuran partikel *hollow microspheres* sebesar 162,646 µm ± 2,272 dan persen yield sebesar 76,32%. Karakteristik kompleks pada formula optimum *hollow microspheres* ketoprofen yang diperoleh menunjukkan bahwa tidak terjadi interaksi antara bahan obat dengan polimer dan analisis SEM yang dilakukan menunjukkan morfologi *hollow microspheres* pada formula optimum berbentuk sferis dan memiliki rongga.

PRAKATA

Segala puji bagi Allah SWT atas segala hidayah, rahmat serta karunia yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *Optimasi Konsentrasi Polivinil Alkohol dan Temperatur dalam Preparasi Sediaan Hollow Microspheres Ketoprofen menggunakan Desain Faktorial*. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu persyaratan untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dari bantuan, motivasi, semangat dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis menyampaikan terimakasih kepada :

1. Allah SWT atas segala pertolongan-Nya, karunia-Nya dan kemudahan yang diberikan dalam segala prosesnya dan junjungan Nabi Muhammad SAW.
2. Kedua sosok inspiratif dalam hidup saya, ayahanda Abdul Chamid dan Ibunda Widaningsih. Terimakasih atas segala pengorbanan, motivasi, waktu dan kesabaran yang tiada habisnya kepada penulis. Barakallah, sehat selalu untuk kalian berdua.
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M. Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utamadan Bapak Viddy Agustian S.Farm., M. Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah berkenan meluangkan waktu dan kesabaran dalam membimbing penulis menyelesaikan tugas skripsi ini.
4. Bapak Dwi Nurrahmanto, S.F., M. Farm., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lusya Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik dan saran dalam proses penyusunan skripsi ini.
5. Bapak Dian Agung dan Ibu Lidya sebagai Dosen Pembimbing Akademik atas segala arahan dan bimbingan kepada penulis selama di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
6. Para pahlawan tanpa tanda jasa, seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu bermanfaat yang tak terhingga kepada penulis.

7. Kedua saudara saya tercinta. Kakak perempuan saya Alia Maulida dan adik laki-laki saya Farhan Dwi Saputra, atas segala dukungan, penyemangat, dan pelipur rasa lelah dalam setiap perjalanan yang sudah penulis lalui hingga saat ini.
8. Sahabatku tercinta, tim “hollow microspheres”: Vivi, Disti dan Ratih, yang telah kebersamai dalam segala prosesnya baik suka maupun duka. Terimakasih atas segala kebersamaan dalam segala hal sulit dan menantang.
9. Para saudari seperjuangan di kos “Yudya Residence” : Laili, Tata, Intan, Lisa, Sheila, Ayu, Ratih. Terimakasih atas segala canda, tawa, tangis haru yang telah kita lalui bersama dan adik-adik angkatan seperjuangan di kos ini yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu. Terimakasih telah menjadi salah satu alasan penulis untuk tetap tegar, kuat di tanah perantauan dan terimakasih telah membuat dunia rantau yang penuh liku menjadi “rumah kedua” bagi penulis.
10. Keluargaku angkatan 2014 Fakultas Farmasi “PHARMAGEN”. Terimakasih atas segala dukungan dan doa selama masa perkuliahan. Semoga tali silaturahmi tetap terjalin di antara kita.
11. Saudara senasib se-kota kelahiran, alumnus SMAN 1 Boyolangu yang telah kebersamai di kota rantau : Santika, Laili , Tanti, Awi, Ekvan, Raka. Terimakasih, bertemu kalian disini membuatku selalu merasa seperti “pulang”.

Hanya doa dan ucapan terimakasih yang dapat penulis berikan atas semua kebaikan dan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan untuk pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi farmasi.

Jember, 30 Juli 2018

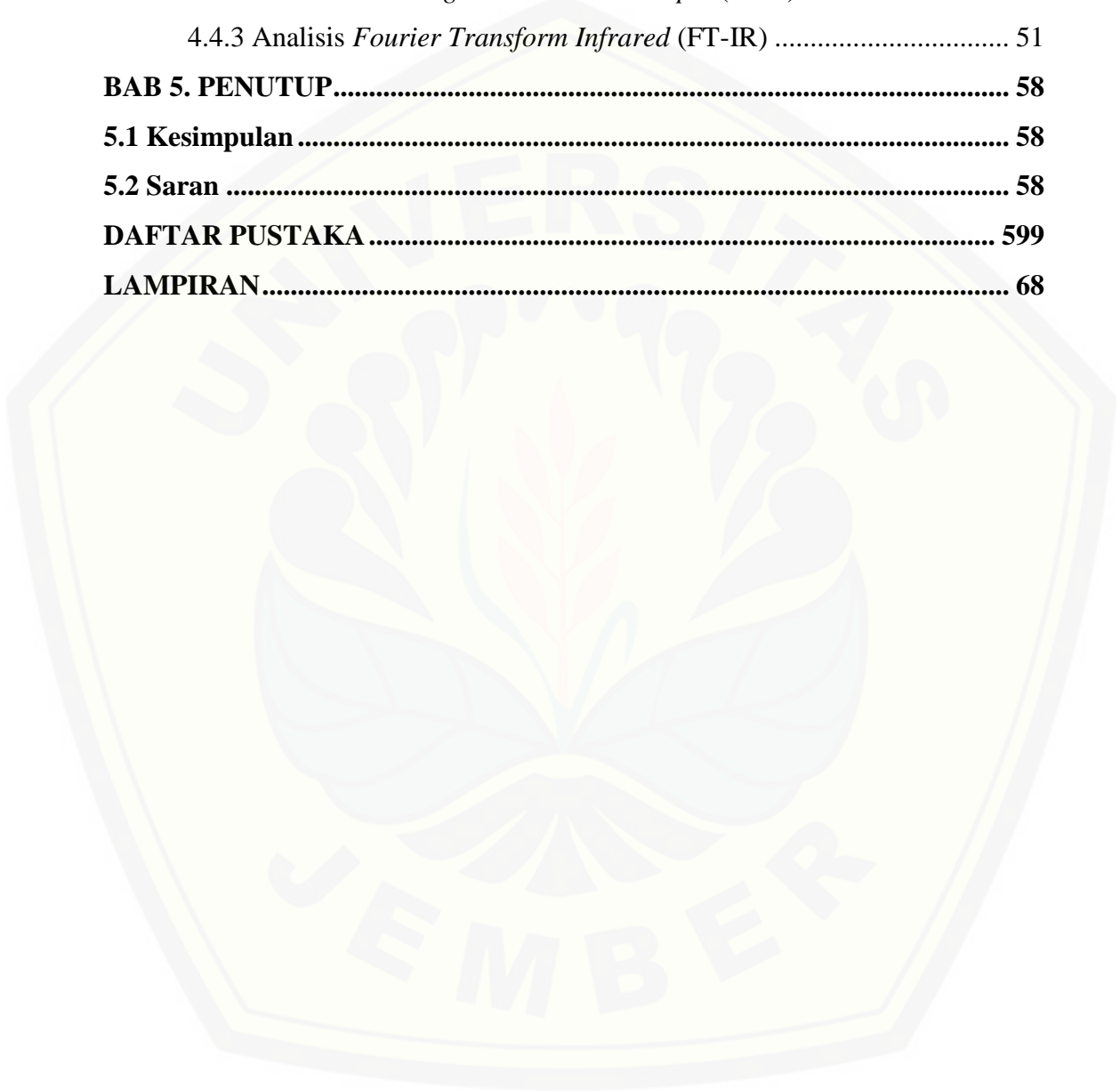
Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN Sampul.....	i
HALAMAN Judul	ii
HALAMAN Persembahan	iii
HALAMAN Motto	iv
HALAMAN Pernyataan	v
HALAMAN Pembimbing	vi
HALAMAN Pengesahan	vii
Ringkasan.....	viii
Pra kata	x
Daftar Isi.....	xii
Daftar Gambar.....	xv
Daftar Tabel	xvii
Daftar Lampiran	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan	5
1.4 Manfaat	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 <i>Gastroretentive Drug Delivery System</i>	6
2.2 <i>Microspheres</i>	8
2.2.1 <i>Hollow microspheres</i>	10
2.2.2 <i>Preparasi Hollow microspheres</i>	12
2.2.3 <i>Karakteristik Hollow microspheres</i>	14
2.3 Ketoprofen	16

2.4 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)	18
2.5 Etil Selulosa (EC)	19
2.6 PoliVinil Alkohol (PVA)	20
2.7 Desain Faktorial	21
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	23
3.1 Rancangan Penelitian	23
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	23
3.2.1 Alat	23
3.2.2 Bahan	23
3.3 Lokasi Penelitian	23
3.4 Prosedur Penelitian	25
3.4.1 Perancangan Optimasi Formula	25
3.4.2 Preparasi <i>Hollow microspheres</i> Ketoprofen	26
3.4.3 Penetapan Persen <i>Entrapment Efficiency</i>	27
3.4.4 Penetapan <i>Buoyancy</i>	29
3.4.5 Analisis Data dengan <i>Software Design Expert</i>	29
3.4.6 Karakterisasi Formula Optimum	30
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1 Hasil Pembuatan <i>Hollow microspheres</i> Ketoprofen	32
4.2 Hasil Penentuan Formula Optimum dan Analisis Desain Faktorial pada Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	34
4.2.1 Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen	34
4.2.2 Penentuan nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	36
4.2.3 Analisis Desain Faktorial pada <i>Entrapment Efficiency</i>	38
4.3 Hasil Penentuan Formula Optimum dan Analisis Desain Faktorial pada Nilai <i>Buoyancy</i>	42
4.3.1 Penentuan Nilai <i>Buoyancy</i>	42
4.3.2 Analisis Desain Faktorial pada <i>Buoyancy</i>	47
4.3.3 <i>Overlay plot</i>	47

4.4 Karakterisasi <i>Hollow microspheres</i> Ketoprofen.....	48
4.4.1 Penentuan Nilai <i>Yield</i>	49
4.4.2 Analisis <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	50
4.4.3 Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FT-IR)	51
BAB 5. PENUTUP.....	58
5.1 Kesimpulan	58
5.2 Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	599
LAMPIRAN.....	68



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 <i>Hollow microspheres</i>	11
2.2 Skema proses <i>solvent evaporation</i>	13
2.3 Struktur Kimia Ketoprofen.....	16
2.4 Struktur Kimia Hidroksi Propil Metil Selulosa.....	18
2.5 Struktur Kimia Etil Selulosa	19
2.6 Struktur Kimia Polivinil Alkohol.....	20
3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian	21
4.1 Hasil pembuatan empat formula <i>Hollow microspheres</i> ketoprofen.....	33
4.2 Spektra Panjang Gelombang Ketoprofen	34
4.3 Kurva Baku Ketoprofen	35
4.4 <i>Countor plot</i> 2D dari respon <i>Entrapment efficiency</i>	41
4.5 <i>Countor plot</i> 3D dari respon <i>Entrapment efficiency</i>	42
4.6 <i>Countor plot</i> 2D dari respon <i>Buoyancy</i>	46
4.7 <i>Countor plot</i> 3D dari respon <i>Buoyancy</i>	46
4.8 <i>Overlay plot</i> 2D dari respon <i>Entrapment efficiency</i> dan <i>Buoyancy</i>	47
4.9 Analisis bentuk dan morfologi partikel <i>hollow microspheres</i> ketoprofen dengan SEM	50
4.10 Spektra FT-IR Ketoprofen murni.....	52
4.11 Spektra FT-IR HPMC	53
4.12 Spektra FT-IR Etil Selulosa	54
4.13 Spektra FT-IR <i>Hollow microspheres</i> Ketoprofen.....	55
4.14 Spektra FT-IR Ketoprofen murni dan <i>Hollow microspheres</i> Ketoprofen	56

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua level.....	25
3.2 Susunan level faktor berdasarkan desain faktorial	26
3.3 Formula <i>Hollow microspheres</i> Ketoprofen	26
3.4 Preparasi <i>Hollow microspheres</i> Ketoprofen	27
4.1 Hasil Organoleptis <i>Hollow Microspheres</i> Ketoprofen	33
4.2 Hasil pengujian <i>Entrapment efficiency hollow microspheres</i> Ketoprofen	36
4.3 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) terhadap nilai <i>entrapment efficiency</i>	37
4.4 Nilai faktor beserta interaksinya terhadap nilai <i>entrapment efficiency</i>	38
4.5 Ukuran partikel <i>hollow microspheres</i> ketoprofen	39
4.6 Hasil pengujian <i>Buoyancy Hollow microspheres</i> Ketoprofen	43
4.7 Hasil analisis <i>post hoc</i> (LSD) terhadap nilai <i>buoyancy</i>	44
4.8 Nilai efek faktor beserta interaksinya terhadap nilai <i>Buoyancy</i>	44
4.9 Solusi yang dihasilkan oleh Desain Faktorial	48
4.10 Hasil pengujian <i>Yield</i> dari formula optimum <i>Hollow microspheres</i> Ketoprofen	49
4.11 Hasil studi FT-IR bilangan gelombang Ketoprofen dan <i>Hollow microspheres</i> Ketoprofen.....	57

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. <i>Certificate of Analysis</i> Ketoprofen	68
B. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen.....	68
C. Kurva Baku Ketoprofen	72
D. Hasil Perhitungan Kurva Baku Ketoprofen	72
E. Uji Linieritas Standar Ketoprofen	73
F. Hasil Perhitungan Nilai <i>Entrapment Efficiency</i>	74
G. Hasil pengujian Nilai <i>Buoyancy</i>	75
H. Hasil analisis ANOVA dari Desain Faktorial	76
I. Uji <i>One Way</i> ANOVA menggunakan <i>software</i> SPSS 16.0	81
J. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya	83
K. <i>Soluton</i>	84
L. Hasil Karakterisasi Formula Optimum Hollow microspheres ketoprofen	84
M. Dokumentasi Penelitian.	86

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi yang bersifat kronis dan umumnya menyerang pasien di usia menengah sampai usia tua sehingga disebut penyakit *degeneratif* (Lestari *et al.*, 2017). Penyakit ini bersifat kronis dengan progresifitas lambat, menyebabkan inflamasi ringan, dan ditandai dengan terdapat abrasi pada tulang rawan sendi serta pembentukan tulang baru pada permukaan sendi (Price dan Wilson, 2005). Nyeri menjadi gejala utama terbesar pada sendi yang mengalami osteoarthritis. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO, 2017), prevalensi osteoarthritis pada pasien dengan usia > 60 tahun diestimasikan sebesar 10-15%. Pasien dengan osteoarthritis sebesar 80% mengalami keterbatasan dalam pergerakan sementara 20% tidak dapat melakukan kegiatan sehari-hari. Menurut WHO (2018), prevalensi populasi lansia di dunia dengan usia > 60 tahun dalam rentang tahun 2015-2050 akan mengalami peningkatan dari 900 juta hingga 2 milyar orang (terjadi peningkatan hampir dua kali lipat dari 12% hingga 22% dari total populasi di dunia). Menurut Riskesdas pada tahun 2013, prevalensi penderita penyakit sendi di Indonesia berdasarkan tenaga kesehatan sebesar 11,29% dan berdasarkan diagnosis atau gejala sebesar 24,7%.

Salah satu terapi osteoarthritis adalah ketoprofen yang merupakan golongan obat antiinflamasi non steroid (OAINS) yang telah terbukti efektif dalam pengobatan nyeri akut. Ketoprofen merupakan salah satu contoh pengobatan untuk osteoarthritis dan tergolong cukup aman dalam penggunaan dengan jangka waktu singkat namun terdapat permasalahan terkait penggunaan jangka waktu yang lamayaitu gangguan pada saluran gastrointestinal (Rother *et al.*, 2007; Dhikav *et al.*, 2003). Obat golongan OAINS non selektif menghambat *cyclooxygenase-1* (COX 1) dan *cyclooxygenase-2* (COX 2) sehingga berpotensi menyebabkan perdarahan gastrointestinal.

Ketoprofen adalah obat OAINS yang berperan sebagai antipiretik dan obat analgesik yang sering digunakan untuk pengobatan rheumatoid arthritis atau osteoarthritis dengan mekanisme kerja obat ini adalah penghambatan prostaglandin sintetase (Sweetman, 2009). Pada umumnya efek samping ketoprofen yang terjadi sebagian besar disebabkan oleh kerusakan pada saluran gastrointestinal seperti ulkus, perforasi, perdarahan, dan obstruksi (Fries *et al.*, 2009; Dhikav *et al.*, 2003). Efek samping obat ketoprofen terkait mekanismenya sebagai penghambat COX non selektif yang dapat menurunkan sekresi bikarbonat yang berperan dalam menetralkan asam lambung sehingga dapat menurunkan proteksi mukosa lambung. Hal ini mendukung ketoprofen sebagai kandidat yang tepat untuk formulasi sistem *controlled release* (Prajapati *et al.*, 2012). Obat yang mudah diserap di saluran gastrointestinal dan memiliki waktu paruh pendek, dieliminasi dengan cepat dari sirkulasi darah sehingga meningkatkan frekuensi pemberian obat (Ma *et al.*, 2008). Pemberian obat yang lebih sering dapat menimbulkan fluktuasi kadar obat dalam plasmasehingga dapat memicu efek samping (Saha dan Ray, 2013).

Microspheres merupakan salah satu sistem *controlled release* yang telah dikembangkan untuk mengendalikan pelepasan obat secara perlahan dan mempertahankan konsentrasi obat konstan dalam saluran pencernaan untuk jangka waktu yang lebih lama (Lj *et al.*, 2011). *Microspheres* adalah sistem obat *multi-unit* yang dapat meningkatkan bioavailabilitas, stabilitas dan spesifitas target obat ke lokasi target yang telah ditentukan. *Microspheres* berbentuk khas seperti serbuk yang mengalir bebas dengan ukuran partikel mulai dari 1-1000 μm (Jyothi *et al.*, 2017). Salah satu contoh dari beberapa tipe *microspheres* adalah *hollow microspheres*.

Hollow microspheres dianggap sebagai salah satu sistem yang paling baik karena memiliki kelebihan yang unik sebagai *multiple unit* sekaligus memiliki sifat mengambang yang lebih baik dibandingkan bentuk sediaan lain dengan sistem mengapung karena terdapat ruang berongga pada inti *microspheres* (Shah *et al.*, 2009). *Hollow microspheres* memiliki ukuran ideal kurang dari 200 mikrometer dan densitas lebih rendah jika dibandingkan dengan cairan lambung sehingga obat ini

dapat mengapung dalam saluran gastrointestinal dengan jangka waktu yang lama (Ramachandran *et al.*, 2010). Di sisi lain, sistem *floating* dalam bentuk *multiple unit* memiliki beberapa kelebihan dibandingkan sistem unit tunggal (Kamel *et al.*, 2011). Ukuran partikel yang kecil pada sistem *multiple unit* memiliki luas permukaan yang lebih besar sehingga obat akan terdistribusi lebih merata dan seragam di saluran gastrointestinal (Goyal *et al.*, 2011).

Pada penelitian saat ini menggunakan dua macam polimer yaitu Etil Selulosa (EC) dan Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC). Etil selulosa adalah salah satu polimer hidrofobik yang paling banyak digunakan dalam pengembangan *microspheres* untuk sistem *controlled release* karena memiliki sifat *biodegradable*, biokompatibel, fleksibilitas yang baik, tidak bersifat toksik (Das dan Rao, 2006; Saravanan dan Anupama, 2011). Polimer ini memiliki sifat sebagai *gelling agent* yang membantu mengontrol pelepasan obat dengan cara mengembang dan membentuk gel dalam air (Siepmann dan Peppas, 2001). HPMC merupakan polimer hidrofilik yang telah digunakan secara luas dan memiliki keuntungan yaitu tidak beracun, mudah diperoleh dan relatif murah (Rowe *et al.*, 2009). Penggunaan kombinasi antara polimer hidrofobik seperti etil selulosa dan polimer hidrofilik seperti HPMC menghasilkan suatu sistem *hollow microspheres* dengan pelepasan obat yang terkendali dalam saluran pencernaan.

Emulsifier memiliki peran penting untuk mengurangi tegangan antar muka antar *droplet* yang tersebar dalam fase kontinyu. *Emulsifier* yang digunakan pada penelitian kali ini adalah polivinil alkohol, karena selain bersifat *biodegradable* dan biokompatibel, polivinil alkohol juga tidak memiliki efek samping serius sehingga tepat diaplikasikan dalam berbagai sediaan farmasi (Marin *et al.*, 2014). Menurut Gurnany *et al.* (2015), konsentrasi *emulsifier* memiliki peran penting dalam preparasi *hollow microspheres*. Pada konsentrasi *emulsifier* yang kecil akan menghasilkan ukuran partikel yang besar sementara pada konsentrasi *emulsifier* yang lebih tinggi, *droplet* emulsi terbentuk dengan baik dengan penurunan ukuran partikel namun terjadi penurunan nilai *entrapment efficiency*.

Pada penelitian kali ini, temperatur merupakan salah satu parameter yang dioptimalkan karena memiliki peran penting dalam morfologi *hollow microspheres*, mengendalikan laju penguapan pelarut, nilai yield serta mempengaruhi kemampuan mengapung pada *hollow microspheres* (nilai *buoyancy*). Pada temperatur yang terlalu rendah akan menghasilkan *hollow microspheres* dengan morfologi yang buruk, namun seiring peningkatan suhu akan menghasilkan *hollow microspheres* dengan bentuk sferis yang lebih baik. Pada temperatur yang lebih tinggi, penguapan pelarut akan dipercepat sehingga struktur berpori dapat segera terbentuk dan menghasilkan kemampuan mengapung yang baik namun dengan suhu yang terlalu tinggi dapat menurunkan nilai *yield* dan *entrapment efficiency* (Satish *et al.*, 2010).

Metode pembuatan *hollow microspheres* secara umum adalah *emulsion solvent evaporation* dan *emulsion solvent diffusion* (Shah *et al.*, 2009). Diantara berbagai metode yang telah dikembangkan untuk pembuatan *microspheres*, metode *emulsion solvent evaporation* telah mendapat banyak perhatian dan lebih disukai karena kemudahan fabrikasi tanpa mengurangi aktivitas dari bahan aktif obat (Garud dan Garud, 2012). Proses pembuatan *hollow microspheres* dengan metode *solvent evaporation* dipengaruhi oleh berbagai parameter seperti laju penguapan pelarut, temperatur, laju pengadukan, konsentrasi polimer dan obat, dan sifat fisiko-kimia serta konsentrasi *emulsifier* yang dapat mempengaruhi hasil karakterisasi *hollow microspheres*. Pada penelitian kali ini menggunakan metode *emulsion solvent evaporation* untuk preparasi *hollow microspheres* dan dievaluasi terhadap presentase nilai *yield*, *buoyancy*, FTIR, analisis SEM, *entrapment efficiency* serta terdapat dua parameter yang akan dioptimalkan yaitu temperatur media pendispersi dan konsentrasi *emulsifier*.

Berdasarkan penjelasan diatas, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimasi konsentrasi polivinil alkohol dan temperatur media pendispersi dalam preparasi *hollow microspheres* untuk memperoleh formula optimum suatu sediaan dengan sistem *hollow microspheres* terhadap obat ketoprofen.

1.2 Perumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi polivinil alkohol, temperatur media pendispersi serta interaksi antara keduanya terhadap nilai respon *entrapment efficiency* dan *buoyancy* pada pemilihan formula optimum obat ketoprofen dalam bentuk sediaan *hollow microspheres* ?
2. Berapa konsentrasi polivinil alkohol dan temperatur media pendispersi yang menghasilkan *hollow microspheres* ketoprofen dengan *entrapment efficiency* dan nilai *buoyancy* yang optimum ?
3. Bagaimana hasil karakterisasi (*yield*, ukuran partikel, pembentukan kompleks dan analisis FT-IR) formula optimum obat ketoprofen dalam sistem *hollow microspheres* ?

1.3 Tujuan

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi polivinil alkohol, temperatur media pendispersi dan interaksi keduanya terhadap nilai respon *entrapment efficiency* dan *buoyancy* pada pemilihan formula optimum obat ketoprofen dalam bentuk sediaan *hollow microspheres*.
2. Mengetahui konsentrasi polivinil alkohol dan temperatur media pendispersi yang menghasilkan *hollow microspheres* ketoprofen dengan *entrapment efficiency* dan nilai *buoyancy* yang optimum.
3. Mengetahui hasil karakterisasi (*yield*, ukuran partikel, analisis SEM dan analisis FT-IR) formula optimum obat ketoprofen dalam sistem *hollow microspheres*.

1.4 Manfaat

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan formulasi *hollow microspheres* sebagai sistem penghantaran obat terkendali yang potensial.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Gastroretentive Drug Delivery System*

Gastroretentive Drug Delivery System (GDDS) merupakan suatu sistem pelepasan obat *controlled release* yang dapat mempertahankan obat di saluran GI dengan jangka waktu lebih lama sehingga membantuproses absorpsi obat dalam durasi waktu yang diinginkan (Gholap *et al.*, 2010).

Sistem pelepasan obat terkendali dapat mengurangi frekuensi pemberian dosis, meningkatkan efektifitas obat di wilayah target lokal dan memperbaiki kekurangan pada bentuk sediaan konvensional yang melepaskan bahan aktif secara cepat. Sistem ini dapat digunakan sebagai alternatif sistem pelepasan obat sediaan konvensional peroral. Sistem ini mendukung pelepasan obat dan mempertahankan konsentrasi obat dalam jendela teraupetik untuk menghindari terjadi fluktuasi konsentrasi obat pada plasma dan tempat aksi seperti pada pelepasan obat bentuk sediaan konvensional peroral. Obat dengan waktu paruh pendek membutuhkan pemberian terapi secara berulang sehingga dikhawatirkan dapat terjadi *over* dan *under dose*. Sistem pelepasan obat terkontrol dapat menurunkan kejadian kegagalan terapi dengan menurunkan frekuensi pemberian berulang sehingga membantu meningkatkan kepatuhan pasien (Rahul *et al.*, 2013). Bentuk sediaan *controlled release* dapat memberikan hasil yang baik untuk obat-obatan yang bekerja secara lokal di saluran cerna atau yang diabsorpsi terutama pada saluran cerna (Dube *et al.*, 2014).

Sistem pelepasan obat terkendali bertujuan agar pemberian secara oral dapat bertahan lebih lama dalam saluran cerna dan dapat diterapkan untuk berbagai obat namun bahan aktif obat tersebut harus dapat diserap dengan baik di saluran pencernaan. Hasil yang tidak diinginkan dapat terjadi apabila kemampuan penyerapan obat di saluran cerna sempit, terdapat masalah stabilitas obat pada cairan GI, atau obat tersebut tidak dapat larut dengan baik di duodenum (Baumgartner *et al.*,

2000; Gholap *et al.*, 2010) serta terdapat berbagai hambatan fisiologis seperti motilitas lambung dan waktu retensi lambung (Pawar *et al.*, 2011). Jadi permasalahan dalam pengembangan bentuk sediaan *oral controlled release* tidak hanya dalam perihal memperpanjang waktu pengiriman obat, namun juga untuk mempertahankan bentuk sediaan obat di saluran gastrointestinal hingga seluruh obat dapat dilepaskan dalam jangka waktu yang diinginkan (Baumgartner *et al.*, 2000; Gholap *et al.*, 2010).

Terdapat beberapa jenis contoh *gastroretentive drugs delivery system* yaitu *high density systems, floating systems; expandable systems; superporous hydrogels; mucoadhesive* atau *bioadhesive systems; magnetic systems; dan dualworking systems*. Dari berbagai pilihan, *floating drug delivery systems* (FDDS) dipilih sebagai sistem dengan pendekatan yang paling mudah dan logis dalam pengembangan bentuk sediaan *gastroretentive drug delivery* (GRDD) (Pawar *et al.*, 2011).

Floating drug delivery systems memiliki kemampuan untuk mempertahankan konsentrasi obat di pencernaan untuk waktu yang lama sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat. Terdapat berbagai jenis pengembangan *floating drug delivery systems* seperti *swelling and expanding system, bioadhesive systems, modified shape systems, high density systems*, dan lain-lain. Sistem ini dikembangkan dengan tujuan untuk meningkatkan keamanan suatu produk obat dan mengurangi efek samping obat (Dutta *et al.*, 2011).

Floating drug delivery systems ini meliputi *microspheres, granules*, serbuk, kapsul, tablet, pil, lapisan film dan lain-lain. Sebagian besar sistem ini umumnya merupakan sistem unit tunggal yang tidak dapat memperpanjang waktu tinggal di saluran pencernaan. Sementara itu bentuk *multi-unit* (misalnya *microspheres*) memiliki kelebihan dapat terdistribusi lebih merata dalam saluran pencernaan dan pengiriman obat secara terkontrol sehingga dapat menghindari variabilitas yang tinggi dan resiko terjadinya iritasi lokal. (Jain *et al.*, 2008; Dutta *et al.*, 2011).

Berbagai upaya pengembangan bentuk sediaan OAINS cenderung menunjukkan upaya untuk menurunkan efek toksisitas OAINS serta penghantaran ke situs target langsung seperti formulasi gel, *patch*, intravena, suppositoria atau

controlled release. Berbagai sistem tersebut memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing, namun baru-baru ini sediaan dalam bentuk partikel nano, liposom, atau *microspheres* disarankan sebagai salah satu bentuk sediaan pelepasan terkendali yang paling tepat (Crofford, 2013).

2.2 *Microspheres*

Microspheres merupakan suatu mikropartikel dengan diameter 1 μm sampai 1000 μm yang bertujuan untuk pengiriman obat terkontrol dan berkepanjangan untuk meningkatkan bioavailabilitas, stabilitas dan target obat ke lokasi tertentu (KS *et al.*, 2017). *Microspheres* dapat diproduksi dari bahan alami atau polimer sintesis yang dapat terurai secara alami (Sahil *et al.*, 2011). Efikasi terapeutik *microspheres* tergantung pada perubahan (sesuai persyaratan) karakteristik mereka seperti perubahan bahan, metode, polimer atau metode yang digunakan (Jyothi *et al.*, 2017).

Menurut Saravana Kumar, Jayachandra Reddy dan Chandra Sekhar pada tahun 2012, *microspheres* terbagi menjadi beberapa jenis seperti berikut :

a. *Bioadhesive Microspheres*

Bioadhesive microspheres merupakan *microspheres* yang dapat melakukan perlekatan ke membran melalui sifat dari polimernya yang larut dalam air. *Bioadhesive microspheres* digunakan sebagai sistem penghantaran obat ke membran mukosa seperti bukal, okular, dubur, nasal dan lain-lain. Jenis *microspheres* ini bekerja dengan cara kontak langsung dengan tempat absorpsi dan memiliki waktu tinggal yang lama di tempat target sehingga menghasilkan tindakan terapeutik yang lebih baik.

b. *Magnetic microspheres*

Magnetic microspheres merupakan *microspheres* yang bertujuan untuk penghantaran obat yang bekerja secara lokal untuk terapi penyakit tertentu. Terdapat dua jenis *magnetic microspheres* yang berbeda yaitu *therapeutic magnetic microspheres* dan *diagnostic microspheres*. *Therapeutic magnetic microspheres* digunakan untuk pengiriman agen kemoterapi ke daerah tubuh yang terdapat tumor.

Obat-obatan seperti protein dan peptida juga dapat ditargetkan melalui sistem ini. Sementara itu jenis *diagnostic microspheres* dapat digunakan untuk visualisasi adanya perkembangan *metastase* pada hati pasien dan untuk membedakan *loop* usus dari struktur perut lainnya dengan membentuk partikel ukuran nano oksida besi super magnetik.

c. *Floating microspheres (Hollow microspheres)*

Floating microspheres merupakan *microspheres* yang memiliki berat jenis serbuk lebih rendah dibandingkan berat jenis cairan saluran pencernaan sehingga dapat bersifat mengapung di saluran pencernaan dalam waktu lama serta terjadi pelepasan obat secara berkelanjutan dan terkontrol tanpa mempengaruhi laju pengosongan lambung.

d. *Polymeric microspheres*

Polymeric microspheres dapat dibedakan menjadi dua jenis, yaitu *biodegradable polymer* dan *synthetic polymer microspheres*. *Biodegradable polymer* mengandung polimer alami seperti pati yang bersifat *biodegradable*, biokompatibel dan juga sebagai adhesi bio sehingga dapat memperpanjang waktu tinggal karena memiliki sifat mengembang saat kontak langsung dengan selaput lendir atau media berair dan menghasilkan medium gel. *Synthetic polymer* banyak digunakan dalam aplikasi klinis seperti agen *bulk* dan filler yang telah terbukti aman dan biokompatibel.

e. *Radioactive microspheres*

Radioactive microspheres merupakan suatu terapi mobilisasi radio dengan menggunakan *microspheres* yang berukuran 10-30 nm lebih besar dari kapiler. *Radioactive microspheres* disuntikkan ke arteri yang menuju ke target tumor kemudian *microspheres* ini melepaskan radiasi tinggi ke daerah target tanpa merusak jaringan normal di sekitarnya. *Radioactive microspheres* ini berbeda dengan sistem pengiriman obat lainnya, karena aktivitas radioaktifnya tidak dilepaskan dari sediaan tetapi bekerja dari dalam sebagai suatu radioisotop emisi α , emisi β , emisi γ .

2.2.1 *Hollow microspheres*

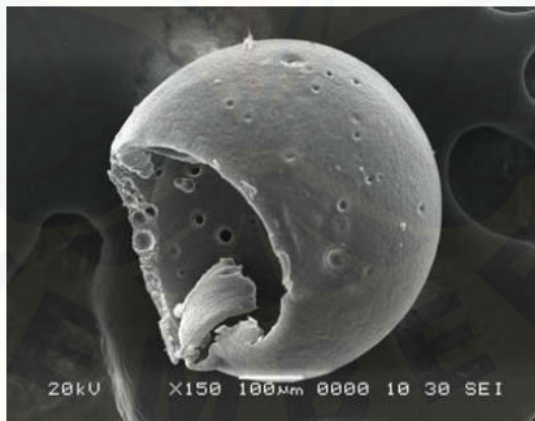
Hollow microspheres merupakan sistem pengiriman obat secara *floating* dengan preparasi secara *non-effervescent*. *Hollow microspheres* merupakan mikropartikel berbentuk sferis, berongga dan tanpa inti. *Hollow microspheres* memiliki ukuran ideal kurang dari 200 mikrometer. *Hollow microspheres* merupakan sistem dengan berat jenis rendah dibandingkan cairan pencernaan sehingga memiliki daya apung di atas cairan pencernaan dan dalam waktu yang lama. Selama obat mengapung di dalam isi lambung, obat dilepaskan perlahan sehingga terjadinya fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma menjadi lebih terkendali (Gholap *et al.*, 2010).

Hollow microspheres umumnya dipreparasi dengan metode *solvent diffusion* atau *solvent evaporation* dan polimer yang digunakan seperti polikarbonat, *cellulose acetate*, kalsium alginat, Eudragit S, agar, *low methoxylated pectin* dan lain-lain. Pelepasan obat dari bentuk sediaan *hollow microspheres* bergantung pada konsentrasi polimer, rasio antara *emulsifier* dan polimer, serta pelarut yang digunakan (Nayak *et al.*, 2010). Menurut Garg dan Gupta pada tahun 2008, *hollow microspheres* dapat mengapung diatas media disolusi dalam suasana asam yang mengandung surfaktan selama lebih dari 12 jam. Manfaat *hollow microspheres* yaitu; (1) meningkatkan kepatuhan pasien karena menurunkan frekuensi pemberian dosis; (2) efek terapeutik obat dengan waktu paruh pendek dapat tercapai dengan lebih baik; (3) pelepasan obat dapat dikontrol untuk memperpanjang waktu tinggal lebih lama (Pawar *et al.*, 2011); (4) dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dan mengurangi insiden terjadinya efek samping karena fluktuasi konsentrasi obat` (Sahil *et al.*, 2011) serta dapat digunakan untuk obat-obatan dengan jendela terapeutik sempit yang diharapkan fluktuasi konsentrasi plasma minimum.

Sistem mengapung pertama kali ditemukan oleh Davis *et al.*, (1986). Sistem ini memiliki berat jenis rendah dibandingkan cairan pencernaan sehingga memiliki kemampuan daya apung untuk mengambang di atas cairan pencernaan dan tetap berada di dalam pencernaan untuk waktu yang lama. Kemudian saat sistem

mengapung berada di atas isi lambung, obat dilepaskan secara perlahan dari sistem sehingga meningkatkan waktu retensi lambung dan mengurangi terjadinya fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma.

Pada sediaan obat dengan bentuk sediaan *floating*, terdapat dua jenis sistem yaitu *single unit* dan *multiple unit*. Sistem *single unit* memiliki sifat *floating* yang baik apabila dikombinasikan dengan kontrol yang akurat untuk menghasilkan pola pelepasan obat yang diinginkan. Terdapat beberapa permasalahan dalam sistem *single-unit* yaitu; terjadinya kontak langsung atau perlekatan sediaan obat di saluran cernadan dapat menyebabkan iritasi lokal (Narang, 2011). Di sisi lain, sistem *multiple unit* dapat menjadi alternatif lain karena telah terbukti; (1) mengurangi variabilitas dalam absorpsi obat sehingga menurunkan kemungkinan terjadinya *dose dumping* (Sungthongjeen *et al.*, 2006); (2) pelepasan obat yang lebih seragam di sepanjang saluran pencernaan sehingga meningkatkan absorpsi obat menjadi lebih baik; (3) dapat didistribusikan secara luas ke seluruh gastrointestinal sehingga memungkinkan untuk mendapatkan pelepasan obat yang tahan lama (Nayak *et al.*, 2010).



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

Terdapat beberapa contoh sediaan obat dengan sistem *multiple unit* seperti *hollow microspheres* yang dipreparasi dengan metode *solvent evaporation* atau *air compartment multiple-unit system, floating minicapsules* (Streubel *et al.*, 2003),

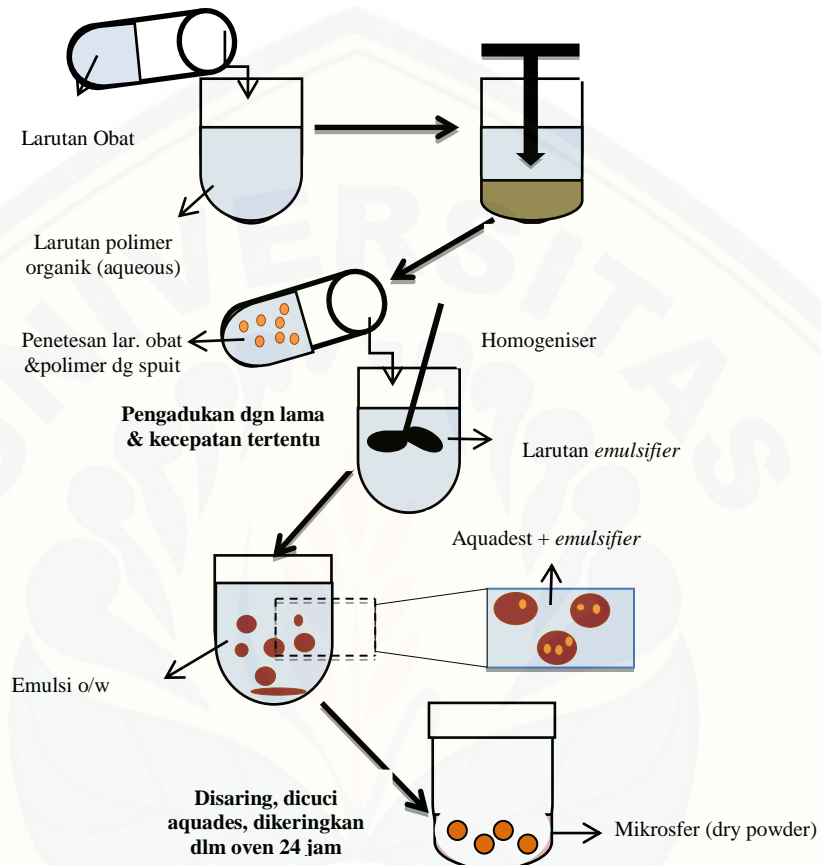
hollow polycarbonate microspheres, hollow beads prepared by emulsion gelatin method (Talukder dan Fassihi, 2004) dan lain-lain.

2.2.2 Preparasi *Hollow microspheres*

Terdapat berbagai metode yang berbeda dalam preparasi *hollow microspheres* dimana pemilihan suatu metode bergantung pada sifat polimer dan obat serta pemilihan metode juga akan mempengaruhi hasil *entrapment efficiency* bentuk sediaan *hollow microspheres* (Nilkumhang dan Basit, 2009; Wise, 2000). Preparasi *hollow microspheres* dapat dilakukan dengan berbagai metode seperti *emulsion solvent evaporation, emulsion solvent diffusion, emulsion cross linking, co-acervation, spray drying, multiple emulsion method, ionic gelation* (Hire dan Derle, 2014), *single emulsion polymerization, double emulsion polymerization, multiple emulsion polymerization, dan sonication technique*.

Metode yang paling umum digunakan untuk preparasi *hollow microspheres* adalah *emulsion solvent evaporation* (Gholap *et al.*, 2010). Metode ini cukup sering digunakan karena relatif mudah dan kompatibel dengan banyak polimer umum serta merupakan metode yang sering digunakan oleh peneliti untuk studi pengiriman obat (Varde and Pack, 2004). Metode *emulsion solvent evaporation* telah banyak digunakan untuk pembuatan *microspheres* untuk pelepasan obat terkendali. Pada metode ini, polimer dilarutkan ke dalam pelarut organik selanjutnya obat dilarutkan ke dalam campuran larutan polimer tersebut, kemudian campuran diteteskan perlahan ke dalam fase *aqueous* yang mengandung polivinil alkohol lalu obat akan membentuk *droplet* berukuran kecil dalam emulsi yang stabil. Setelah pembentukan emulsi stabil, pelarut organik diuapkan dengan pengadukan dalam kecepatan dan waktu tertentu pada suhu pemanasan yang dibuat konstan. Selama proses berlangsung terjadi penguapan pelarut dan terbentuk mikropartikel yang terpisah dari medium akibat adanya sentrifugasi. Penguapan pelarut menyebabkan pengendapan polimer pada antarmuka butiran *droplet*, sehingga terbentuk mikropartikel padat dengan rongga pada inti dan menghasilkan sifat mengapung. Pada tahap akhir mikropartikel

dipisahkan dengan cara disaring lalu dibilas oleh pelarut yang sesuai (Gholap *et al.*, 2010; Nilkumhang dan Basit, 2009).



Gambar 2.2 Skema proses *solvent evaporation*

Metode *solvent evaporation* secara umum dapat dibagi menjadi dua teknik yaitu *single emulsion technique* dan *multiple emulsion technique*. *Multiple emulsion technique* adalah emulsifikasi air dalam minyak dalam air (w/o/w) sedangkan *single emulsion technique* terbagi menjadi dua yaitu emulsifikasi air dalam minyak (w/o) dan emulsifikasi minyak dalam air (o/w). Teknik emulsi ganda atau *multiple emulsion technique* umumnya digunakan untuk pembuatan *microspheres* dengan bahan aktif seperti peptida, protein, atau makromolekul lain. Pada metode ini polimer dilarutkan dalam pelarut organik dan obat dilarutkan dalam air kemudian larutan polimer

dicampurkan ke larutan obat untuk membentuk emulsi *water-in-oil*. Emulsi primer ini kemudian ditetaskan ke dalam fase *aqueous* yang mengandung emulsifier untuk menghasilkan emulsi ganda *water-in-oil-in-water*. Fase organik bertindak sebagai penghalang antara dua kompartemen *aqueous* untuk mencegah terjadinya difusi bahan aktif (Wise, 2000).

Teknik *single emulsion emulsification oil-in-water* umumnya dapat digunakan untuk obat dan polimer yang bersifat hidrofobik. Teknik ini memiliki permasalahan apabila digunakan dalam obat yang bersifat hidrofilik yaitu dapat menghasilkan *entrapment efficiency* yang buruk karena obat yang larut dalam air dapat berdifusi dari fase terdispersi keluar menuju fase *aqueous* sehingga menghasilkan *entrapment* yang buruk. Obat yang larut dalam air seperti theophilin, kafein, dan asam salisilat tidak dapat dipreparasi secara efisien menggunakan metode emulsi *single emulsion emulsification oil-in-water*, sedangkan obat dengan kelarutan air rendah seperti diazepam, hidrokortison, dan ketoprofen dapat dipreparasi membentuk *microspheres* (Wang dan Schwendeman, 1999; Wise, 2000).

Proses pembuatan *microspheres* dengan metode *emulsion solvent evaporation* dipengaruhi oleh banyak parameter seperti. laju penguapan pelarut, suhu, kelarutan polimer, sifat obat dan eksipien pada kedua fase emulsi, laju pengadukan dispersi, viskositas, kelarutan, rasio volume, jumlah polimer dan obat, sifat fisiko-kimia serta konsentrasi *emulsifier* (Mateović-Rojnik *et al.*, 2005).

2.2.3 Karakteristik *Hollow microspheres*

a. *Entrapment Efficiency*

Entrapment efficiency adalah persen jumlah kandungan obat yang terperap dalam bentuk sediaan *hollow microspheres*. *Entrapment efficiency* bergantung pada metode preparasi dan sifat polimer atau obat. *Entrapment efficiency* digambarkan dengan perbandingan konsentrasi hasil obat sebenarnya dengan konsentrasi obat secara teoritis (KS *et al.*, 2017; Alagusundaram *et al.*, 2009).

$$\% \text{ Entrapment efficiency} = \frac{\text{Konsentrasi Obat Hasil Analisis (ppm)} \times 100\%}{\text{Konsentrasi Obat Teoritis (ppm)}} \dots\dots(1)$$

b. *Buoyancy*

Buoyancy adalah salah satu uji untuk mengetahui kemampuan mengapung pada formulasi optimum *hollow microspheres* ketoprofen (Narang, 2011). Nilai *buoyancy* pada *hollow microspheres* bergantung pada jumlah polimer, rasio antara polimer dan surfaktan serta jenis pelarut yang digunakan (Nayak *et al.*, 2010).

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

c. *Yield*

Yield merupakan salah satu uji karakteristik *hollow microspheres* yang dapat menunjukkan akurasi atau efisiensi metode preparasi *hollow microspheres* yang telah dilakukan. *Yield* dinyatakan sebagai perbandingan antara berat total sebenarnya dengan berat total secara teoritis. Nilai *yield* dipengaruhi oleh kecepatan pengadukan, semakin meningkat kecepatan maka semakin menurun ukuran partikel *hollow microspheres* (Jain *et al.*, 2008).

$$\% \text{ Yield} = \frac{\text{Berat Hollow microspheres yang sebenarnya (mg)} \times 100\%}{\text{Berat Hollow microspheres Teoritis (mg)}} \dots\dots\dots(3)$$

d. *Scanning Electron Microscope (SEM)*

Prosedur pengamatan yang paling banyak digunakan untuk memvisualisasikan mikropartikel adalah mikroskop cahaya konvensional (LM) dan *scanning electron microscopy (SEM)* Kedua prosedur pengamatan ini bertujuan untuk pengamatan mikropartikel secara fisik dan berhubungan dengan ukuran partikel namun SEM memberikan resolusi lebih tinggi dan dapat menampilkan sifat berongga dari *hollow microspheres* dibandingkan mikroskop cahaya konvensional

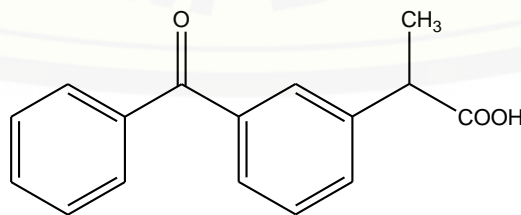
(Alagusundaram *et al.*, 2009; Streubel *et al.*, 2015). Ukuran partikel akan mempengaruhi laju pelepasan obat karena ketika ukuran partikel menurun maka luas permukaan partikel pun meningkat sehingga laju difusi dan penetrasi obat melalui mikropartikel semakin cepat serta disebabkan oleh jarak yang lebih pendek antara permukaan dan inti mikropartikel (Varde dan Pack, 2004).

e. Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

FT-IR merupakan suatu metode spektroskopi IR yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi gugus-gugus kompleks dari senyawa pembawa namun tidak dapat menentukan unsur penyusunnya (KS *et al.*, 2017). Sinar IR melewati sel ATR yang dilewatkan melalui sampel untuk memberikan spektrum IR terhadap permukaan bahan. Sebagian dari radiasi IR diserap oleh sampel dan sebagian lainnya diteruskan. Jika frekuensi dari suatu vibrasi spesifik sama dengan frekuensi radiasi IR yang langsung menuju molekul, molekul akan menyerap radiasi tersebut. FTIR memberikan informasi tentang komposisi permukaan mikrosfer tergantung pada prosedur dan kondisi manufaktur (Kencana, 2009).

2.3 Ketoprofen

Ketoprofen adalah golongan OAINS dengan nama kimia (*RS*)-2(3-*Benzoylphenyl*)propionicacid, memiliki berat molekul sebesar 254,3 dengan rumus kimia $C_{16}H_{14}O_3$. Ketoprofen berbentuk serbuk hablur, berwarna putih atau hampir putih, tidak larut air namun larut dalam alkohol, aseton dan *dichloromethane* (Sweetman, 2009).



Gambar 2.3 Struktur Kimia Ketoprofen

Ketoprofen adalah agen OAINS non selektif dengan sifat analgesik dan antipiretik. Obat ini digunakan untuk mengobati *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, *dismenore*, sebagai pereda nyeri serta membutuhkan dosis tinggi untuk terapi pada arthritis. Ketoprofen memiliki tindakan farmakologis yang mirip dengan NSAID lainnya, yang berhubungan dengan penghambatan sintesis prostaglandin. Efek anti-inflamasi disebabkan oleh terdapat penghambatan baik pada *cyclooxygenase-1* dan *cyclooxygenase-2* (Sweetman, 2009).

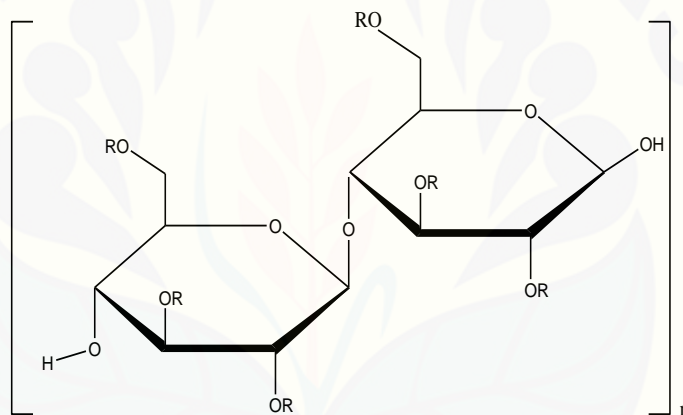
Prostaglandin dikenal sebagai agen penyembuhan mukoprotektif dan ulkus. Prostaglandin melindungi mukosa GI dengan membentuk lapisan sitoprotektif dan meningkatkan sekresi ion bikarbonat untuk menetralkan keasaman lambung. OAINS memiliki mekanisme kerja dengan menghambat sintesis prostaglandin. OAINS non selektif menghambat siklooksigenase 1 yang terdapat pada saluran cerna sehingga mengurangi proteksi mukosa saluran GI (Dhikavet *et al.*, 2003). Obat ini memiliki potensi untuk menyebabkan tukak lambung dan duodenum serta perdarahan baik melalui mekanisme langsung (topikal) atau tidak langsung (sistemik) (Wells *et al.*, 2009).

Ketoprofen memiliki waktu paruh eliminasi dalam plasma selama 1 - 3 jam, serta untuk mempertahankan efek terapeutik harus diberikan paling sedikit tiga kali sehari (Najmuddin *et al.*, 2010). Dosis ketoprofen sebesar 150-300 mg per hari terbagi menjadi 3 sampai 4 dosis. Ketoprofen mudah diabsorpsi di saluran cerna. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan memiliki bioavailabilitas sebesar 90%. Ketoprofen mudah diserap dari saluran pencernaan dan konsentrasi plasma puncak terjadi pada waktu 0,5 - 2 jam serta dapat menyebabkan iritasi lokal pada mukosa gastrointestinal. Ketoprofen merupakan golongan *Biopharmaceutical Classification Systems* (BCS) kelas II dengan kemampuan permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah. Ketoprofen memiliki sifat kelarutan rendah pada pH rendah 1,2-4,0 meskipun pada pH 4,6 dan 6,8 telah memenuhi syarat. Kelarutan ketoprofen meningkat seiring peningkatan pH. Ketoprofen bersifat asam lemah, yaitu pKa 4.55, obat ini menjadi

sepenuhnya terionisasi dan sangat larut pada pH bagian atas duodenum karena rata-rata pH bagian atas duodenum sebesar 5,8-6,5 (Kamel *et al.*, 2011; Igor *et al.*, 2012).

2.4 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)

Hidroksi Propil Metil Sellulosa (HPMC) merupakan salah satu polimer hidrofilik yang paling sering digunakan untuk bentuk sediaan dengan pelepasan terkontrol. HPMC memiliki beberapa kelebihan seperti; tidak beracun, mudah dalam proses preparasi, relatif murah, mudah dipadatkan, mampu mengatasi permasalahan *drug loading* obat yang tinggi serta tidak menimbulkan efek yang signifikan pada proses pelepasan obat (Devjak *et al.*, 2012).



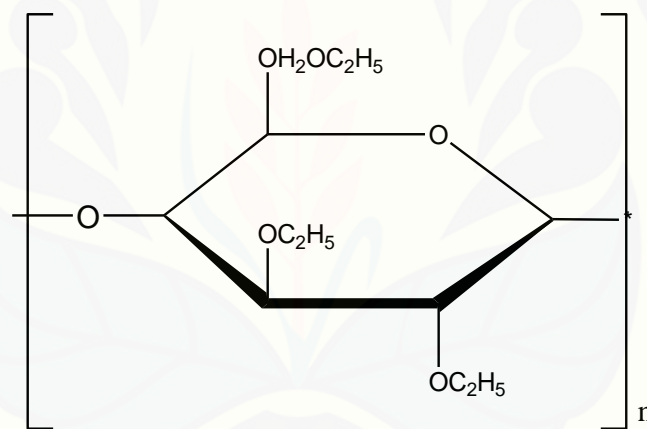
Gambar 2.4 Struktur Kimia Hidroksi Propil Metil Selulosa

Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) umumnya berbentuk serbuk berserat atau serbuk granul berwarna putih atau krem-putih, tidak berbau dan tidak berasa. Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) bersifat larut dalam air dingin membentuk sistem koloid, campuran diklorometana dan etanol, campuran metanol dan diklorometana, campuran air dan alkohol namun tidak larut pada air panas, kloroform, eter dan etanol 95%. Konsentrasi penggunaan HPMC sebagai salah satu

bahan eksipien pada sediaan lepas lambat yaitu sebesar 10%-80% (Rowe *et al.*, 2009).

2.5 Etil Selulosa (EC)

Etil selulosa adalah polimer hidrofobik yang paling umum digunakan untuk pengembangan sistem pelepasan obat terkendali. Polimer ini memiliki kelebihan yaitu biokompatibilitas yang baik, fleksibel, serta biaya yang lebih murah (Vaghani *et al.*, 2010). Etil selulosa digunakan sebagai matriks untuk memperpanjang pelepasan obat baik yang larut air maupun obat yang tidak larut air. Penggunaan etil selulosa dengan tingkat viskositas lebih tinggi cenderung menghasilkan lapisan film yang lebih kuat dan tahan lama (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.5 Struktur Kimia Etil Selulosa

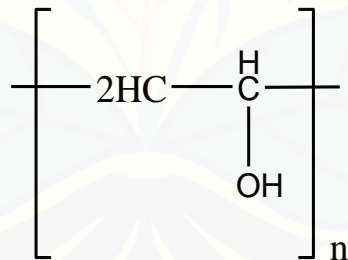
Etil selulosa umumnya berbentuk serbuk berwarna putih, tidak berasa dan sedikit higroskopis serta praktis tidak larut dalam gliserin, propilena glikol, dan air. Etil selulosa yang mengandung kurang dari 46,5% gugus etoksil larut dalam kloroform, metil asetat, dan tetrahidrofur sedangkan etil selulosa yang mengandung lebih dari 46,5% gugus etoksil mudah larut dalam kloroform, etanol (95%), etil asetat, metanol dan toluen. Penggunaan utama etil selulosa adalah sebagai agen *coating* untuk formulasi tablet atau granul. Mikroenkapsulasi etil selulosa bertujuan

untuk memodifikasi sistem pelepasan obat agar lebih lama, menutupi rasa tidak enak, dan meningkatkan stabilitas formulasi.

Etil selulosa digunakan sebagai matriks tablet lepas lambat sebesar 3%-20% sedangkan konsentrasi etil selulosa yang digunakan umumnya pada proses mikroenkapsulasi sebesar 10%-20% (Rowe *et al.*, 2009). Kinerja etil selulosa dalam mengendalikan pelepasan bahan obat telah banyak digunakan dalam tablet berlapis film, *microspheres*, mikrokapsul serta tablet matriks untuk obat terlarut atau tidak larut dengan baik.

2.6 PoliVinyl Alkohol (PVA)

Pemilihan jenis *emulsifier* yang tepat memiliki peran penting dalam proses preparasi *hollow microspheres*. Pada penelitian kali ini digunakan *emulsifier* non-ionik yaitu polivinil alkohol. Polivinil alkohol merupakan polimer sintetis semikristalin dengan sifat biokompatibilitas yang baik.



Gambar 2.6 Gambar Struktur Kimia Polyvinyl Alkohol (PVA)

Polivinil alkohol memiliki sifat larut dalam air, sedikit larut dalam etanol (95%) dan tidak larut dalam pelarut organik lainnya. Polivinil alkohol berbentuk serbuk yang tidak berasa, tidak berbau, berwarna putih sampai krem, serta memiliki kemampuan yang baik untuk membentuk lapisan film dan memiliki sifat biodegradabilitas yang baik dalam jaringan tubuh manusia. Polivinil alkohol memiliki rumus kimia $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$. Konsentrasi polivinil alkohol umumnya digunakan

sebagai agen penstabil emulsi yaitu sebesar 0,25%-0,30% (Rowe *et al.*, 2009; Marin *et al.*, 2014).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nilkumhang dan Basit (2009) dapat disimpulkan bahwa efek konsentrasi *emulsifier* berpengaruh pada distribusi ukuran partikel dimana ketika konsentrasi *emulsifier* berkurang dari 1 % menjadi 0,25% b/b maka distribusi ukuran partikel akan meningkat. Peran penting polivinyl alkohol adalah untuk mengurangi tegangan antar muka antar *droplet* yang tersebar dalam fase kontinyu. Konsentrasi *emulsifier* yang rendah mungkin tidak cukup untuk melindungi seluruh permukaan *droplet* sehingga *droplet* lebih rentan terjadi fusi.

Menurut Gurnanyet *al.* (2015), jenis dan konsentrasi *emulsifier* memiliki peran penting dalam preparasi *hollow microspheres* sehingga tanpa penambahan emulsifier tidak mungkin dapat membentuk *hollow microspheres*. Pada konsentrasi larutan PVA yang kecil, dihasilkan ukuran partikel yang besar. Hal ini disebabkan oleh konsentrasi *emulsifier* yang tidak cukup untuk mengurangi tegangan antar muka antar *droplet* sehingga menghasilkan peningkatan ukuran partikel. Pada konsentrasi PVA yang lebih tinggi, *droplet* emulsi terbentuk dengan baik dengan penurunan ukuran partikel namun terjadi penurunan nilai *entrapment efficiency*. Hal ini disebabkan karena konsentrasi PVA yang berlebihan justru akan menurunkan tegangan permukaan terlalu besar sehingga tidak terbentuk emulsi yang stabil.

2.7 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan suatu desain yang dirancang untuk mengevaluasi apakah terapi kombinasi spesifik lebih efektif dibandingkan monoterapi. Desain faktorial tidak bertujuan untuk mengevaluasi hubungan respon dosis dengan kombinasi yang berbeda, namun secara statistik untuk mengetahui efek dari beberapa faktor atau suatu kondisi dalam suatu penelitian (Ram, 2004).

Terdapat dua jenis tipe dari desain faktorial, yaitu *simple factorial design* dan *complex factorial design*. *Simple factorial design* merupakan desain faktorial yang

menggunakan dua faktor sementara *complex design factorial* merupakan desain faktorial yang menggunakan multi faktor. Desain faktorial memiliki beberapa istilah seperti faktor, *level*, efek, dan interaksi. Faktor adalah variabel yang ditentukan yang dapat memberikan pengaruh pada efek. *Level* adalah suatu tetapan dari faktor, yang tersusun sebagai *level* tinggi dan *level* rendah. Efek adalah respon yang berubah akibat adanya perbedaan *level* dari faktor. Interaksi adalah suatu respon yang menunjukkan hubungan antar faktor dalam memberikan efek (Bolton and Bon, 2016). Persamaan umum dari desain faktorial yang menggunakan dua faktor adalah sebagai berikut

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

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X_A = aras bagian A

X_B = aras bagian B

B₀, b_a, b_b, b_{ab} = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

Keuntungan menggunakan desain faktorial adalah (1) dapat menghemat biaya jika dibandingkan melakukan penelitian tunggal untuk mendapatkan hasil ketelitian yang sama, (2) dapat menentukan efek utama dari dua faktor dengan satu penelitian tunggal, (3) desain faktorial memiliki efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek utama jika tidak ada interaksi, jika terdapat interaksi maka desain faktorial dapat menentukan interaksi dari beberapa faktor yang digunakan dan (4) hasil kesimpulan dari penelitian dapat digunakan dalam berbagai kondisi (Bolton and Bon, 2016).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan tahapan; (1) Perancangan optimasi formula dengan jumlah konsentrasi PVA dan temperatur sebagai variabel bebas menggunakan desain faktorial; (2) Preparasi *hollow microspheres* ketoprofen sesuai rancangan formula; (3) Penetapan *entrapment efficiency* dan *buoyancy* pada tiap formula; (4) Penentuan formulasi optimum dengan *design expert* 10 versi trial dan (5) Karakterisasi formulasi optimum.

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*), Corong *buchner*, pH meter (*Elmetron*), Oven (*Memmert, Germany*), *Hot plat*, Desikator, *Sonikator*, Alat-alat gelas, *Stopwatch*, Mortir dan stamper, Kertas saring *whatmann no. 1*, Kertas saring biasa.

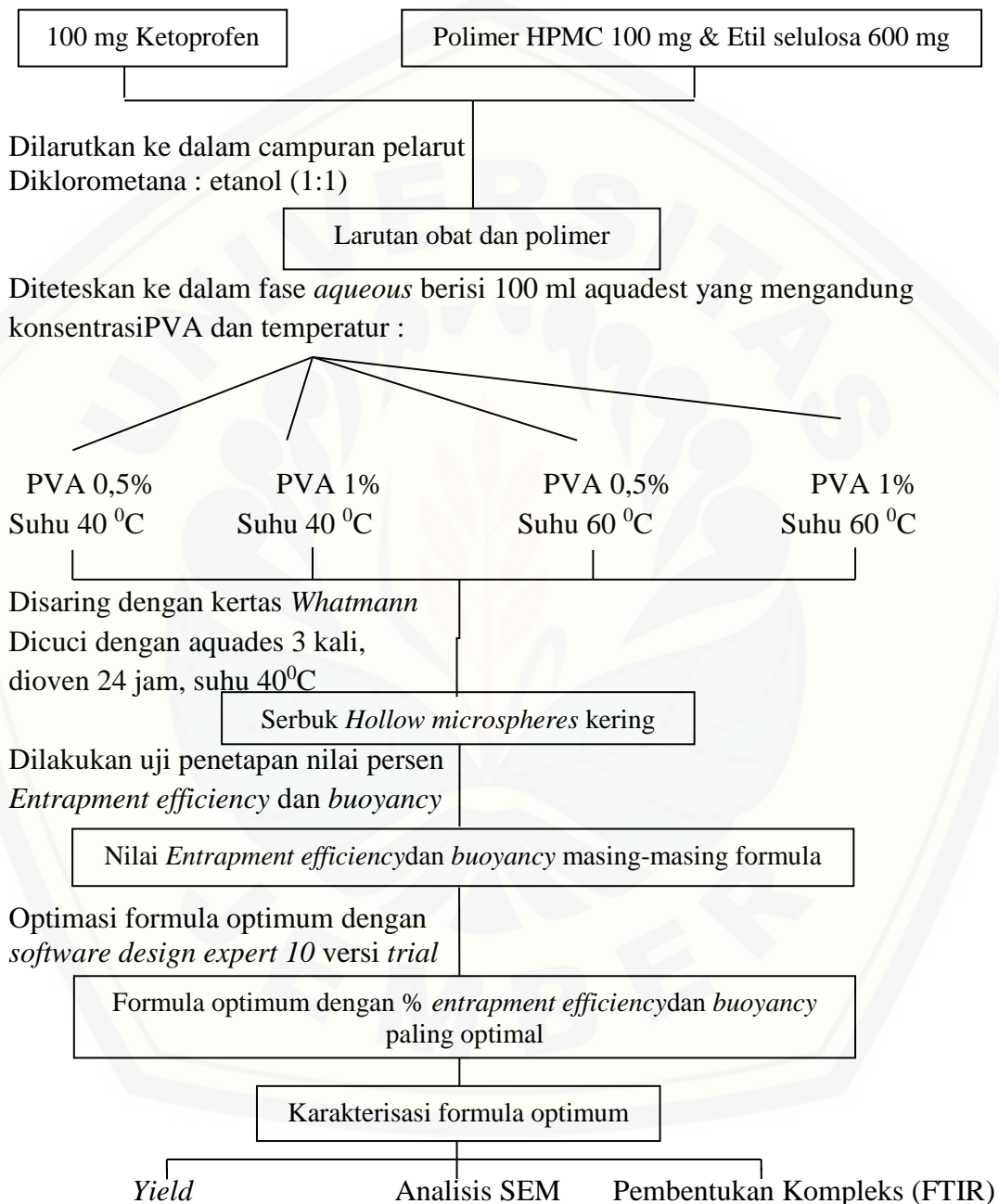
3.2.2 Bahan

Ketoprofen (*Societa Italiana Medicinal Icandicci*), HPMC K4M (*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*, KH_2PO_4 , NaOH, HCL 0,1 N.

3.3 Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi

Universitas Jember pada bulan April-Juni 2018. Skema langkah kerja penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Perancangan Optimasi Formula

Pada penelitian ini terdapat empat macam preparasi rancangan formula *hollow microspheres* ketoprofen. Faktor yang membedakan tiap formula adalah jumlah konsentrasi PVA dan temperatur media pendispersi dalam pembentukan *hollow microspheres* ketoprofen.

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

- a. Variabel bebas : Jumlah konsentrasi PVA dan temperatur media pendispersi.
- b. Variabel terkontrol : Perbandingan polimer, perbandingan pelarut, kecepatan dan lama pengadukan.
- c. Variabel terikat : *Entrapment efficiency* dan *buoyancy*.

Desain faktorial dua *level* dua faktor terdiri atas masing-masing faktor yang diuji pada setiap *level*, yaitu *level* maksimum dengan notasi (+1) dan *level* minimum dengan notasi (-1). Hal ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi PVA dan temperatur media pendispersi yang optimum untuk mendapatkan karakteristik *hollow microspheres* yang optimum pula. Berikut tabel 3.1 rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua *level* :

Tabel 3.1 Rancangan desain faktorial untuk dua faktor dan dua level

Formula	Faktor A (Konsentrasi PVA)	Faktor B (Temperatur)	Interaksi A dan B
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

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

Tabel 3.2 Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	<i>Level</i> rendah (-1)	<i>Level</i> tinggi (+1)
Konsentrasi PVA	0,5 % b/v	1% b/v
Temperatur	40 ⁰ C	60 ⁰ C

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

Tabel 3.3 Formula *Hollow microspheres* Ketoprofen

Bahan	Jumlah	Fungsi Bahan
Ketoprofen	100 mg	Bahan Aktif
HPMC	100 mg	Polimer
Etil selulosa	600 mg	Polimer
Diklorometana	5 ml	Pelarut
Etanol	5 ml	Pelarut
PVA	0,5 gram / 1 gram	Emulsifier
Aquadestilata	100 ml	Fase <i>aqueous</i>

3.4.2 Preparasi *Hollow microspheres* Ketoprofen

Hollow microspheres ketoprofen dipreparasi menggunakan teknik *emulsion solvent evaporation*. Sebanyak 100 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. Selanjutnya larutan campuran obat dan polimer diteteskan secara perlahan-

lahan ke dalam fase *aqueous* yang mengandung 0,5% b/v dan 1% b/v PVA, sehingga terbentuk *droplet* (tetesan) sambil dilakukan pengadukan menggunakan *four-blades propeller*. Pengadukan dilakukan selama 60 menit dengan kecepatan 800 rpm, pada temperatur 40⁰C dan 60⁰C. Serbuk *hollow* yang terbentuk disaring di kertas *whatmann* no. 1. Kemudian hasil saringan dicuci dengan aquades sebanyak tiga kali. Setelah itu serbuk hollow microspheres dikeringkan dalam oven selama 24 jam pada temperatur 40⁰C. Susunan formulahollow microspheres ketoprofen secara ringkas pada dilihat pada Tabel 3.4 berikut.

Tabel 3.4 Preparasi *Hollow Microspheres* Ketoprofen

F	K	Polimer HPMC:EC	PVA	Pelarut DCM:EtOH	Temperatur (⁰C)	Kecepatan & Lama Pengadukan
	(mg)	(mg)	(gram)	(ml)		
(1)	100	100 : 600	0,5	5:5	40 ⁰ C	800 rpm, 60 menit
A	100	100 : 600	1	5:5	40 ⁰ C	800 rpm, 60 menit
B	100	100 : 600	0,5	5:5	60 ⁰ C	800 rpm, 60 menit
AB	100	100 : 600	1	5:5	60 ⁰ C	800 rpm, 60 menit

3.4.3 Penetapan Persen *Entrapment Efficiency*

1) Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Ketoprofen ditimbang sebanyak ± 50 mg, dimasukkan labu ukur 100 ml, ditambahkan dapar fosfat pH 7,4 $\pm 0,05$ lalu dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 $\pm 0,05$ ad tanda batas (larutan baku 500 ppm dan 250 ppm). Kemudian dilakukan pengenceran dengan memipet 5 mL dan

dimasukkan labu ukur 25 mL, ditambah dengan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ ad tanda batas sehingga didapat kadar 100 ppm. Pengenceran kembali dilakukan dengan memipet 1 mL dan dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambah dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ ad tanda batas sehingga didapat kadar 10 ppm. Serapan ketoprofen diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

b. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen

Pembuatan kurva baku ketoprofen diawali dengan pembuatan 3 larutan induk (500 ppm, 100 ppm dan 250 ppm). Larutan baku induk 1 dibuat dengan menimbang 25 mg kemudian dimasukkan dalam labu ukur 50 ml ditambah dengan dapar fosfat $7,4 \pm 0,05$ ad tanda batas sehingga didapat kadar 500 ppm. Kemudian dilakukan pengenceran dengan memipet 5 ml dan dimasukkan ke dalam labu ukur 25 ml, ditambah dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ ad tanda batas sehingga didapat kadar 100 ppm (larutan baku induk 2). Larutan baku induk 3 dibuat dengan menimbang 25 mg kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100 ml ditambah dengan dapar fosfat $7,4 \pm 0,05$ ad tanda batas sehingga didapat kadar 250 ppm. Dari larutan baku induk 100 ppm dan 250 ppm, dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 5 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm dan 16 ppm. Masing-masing larutan baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar ketoprofen terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya. Menurut Deveswaran *et al.*, (2010) panjang gelombang maksimum ketoprofen adalah 260 nm.

2) Pengukuran *Entrapment Efficiency*

Pengukuran *entrapment efficiency* dilakukan dengan cara menimbang *hollow microspheres* yang mengandung ketoprofen setara 25 mg selanjutnya *hollow microspheres* tersebut dihaluskan dalam mortar menggunakan stamper lalu obat diekstraksi dengan melarutkan *hollow microspheres* halus ke dalam larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 100 mL kemudian larutan disonikasi selama 30 menit

untuk membantu melarutkan polimer dan obat. Larutan obat kemudian disaring dan filtrat diambil sebanyak 1 ml lalu ditambahkan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 25 ml hingga tanda batas. Larutan dianalisis menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dan selanjutnya akan diperoleh absorbansi untuk menentukan konsentrasi obat (Deveswaran *et al.*, 2010; Abdallah *et al.*, 2012). Perhitungan *entrapment efficiency* dapat dilakukan menggunakan persamaan (1).

3.4.4 Penetapan *Buoyancy*

Ditimbang sejumlah *hollow microspheres* yang mengandung obat setara dengan 50 mg ketoprofen. Obat dimasukkan ke dalam gelas beker berisi 300 ml HCL 0,1 N pH 1,2 dan mengandung Tween 80 (0,01%) pada temperatur 37°C . Campuran kemudian diaduk dengan kecepatan pengadukan *magnetic stirrer* ± 100 rpm selama ± 4 jam. Sebelum melakukan penyaringan, kertas saring ditimbang lalu *hollow microspheres* yang mengapung disaring dan dikeringkan dalam oven pada suhu 37°C hingga bobot konstan. Perhitungan *buoyancy* dapat dilakukan menggunakan persamaan (2) (Hafeez *et al.*, 2013).

3.4.5 Analisis Data dengan *Software Design Expert*

Penentuan formula optimum dilakukan dengan menganalisis data yang didapatkan menggunakan metode desain faktorial. Nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* dimasukkan ke dalam *design expert* untuk mendapatkan daerah optimum yang diinginkan. Hasil analisis nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy hollow microspheres* ketoprofen dari *design expert* akan didapatkan nilai untuk masing-masing respon untuk melengkapi persamaan umum desain faktorial (4) yang menunjukkan hubungan antara faktor dan respon. Persamaan umum tersebut yaitu $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_A X_B$ dapat dihitung harga koefisien b_0, b_a, b_b, b_{ab} .

Analisis data dengan *software design expert* juga menghasilkan *countour plot* dan *overlay plot*. *Countour plot* tersebut menunjukkan komposisi optimum serta efek

konsentrasi *emulsifier* dan temperatur media pendispersi terhadap *entrapment efficiency* dan nilai *buoyancy hollow microspheres* ketoprofen sementara *overlay plot* menunjukkan daerah yang sesuai atau memenuhi kriteria sesuai analisis. *Software design faktorial* akan menghasilkan beberapa nilai prediksi formula optimum dan dipilih formula yang memiliki nilai *desirability* mendekati satu. Kemudian dilakukan verifikasi untuk melihat kesesuaian nilai respon terhadap formula optimum dari hasil percobaan dan hasil prediksi. Formula yang baik adalah formula yang menghasilkan respon (*entrapment efficiency* dan *buoyancy*) mendekati nilai prediksi maka hal ini menunjukkan keberhasilan formulasi suatu sistem penghantaran obat terkendali namun apabila tidak menunjukkan kesesuaian yang signifikan maka perlu diperhatikan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil percobaan.

3.4.6 Karakterisasi Formula Optimum

1) Penetapan *yield*

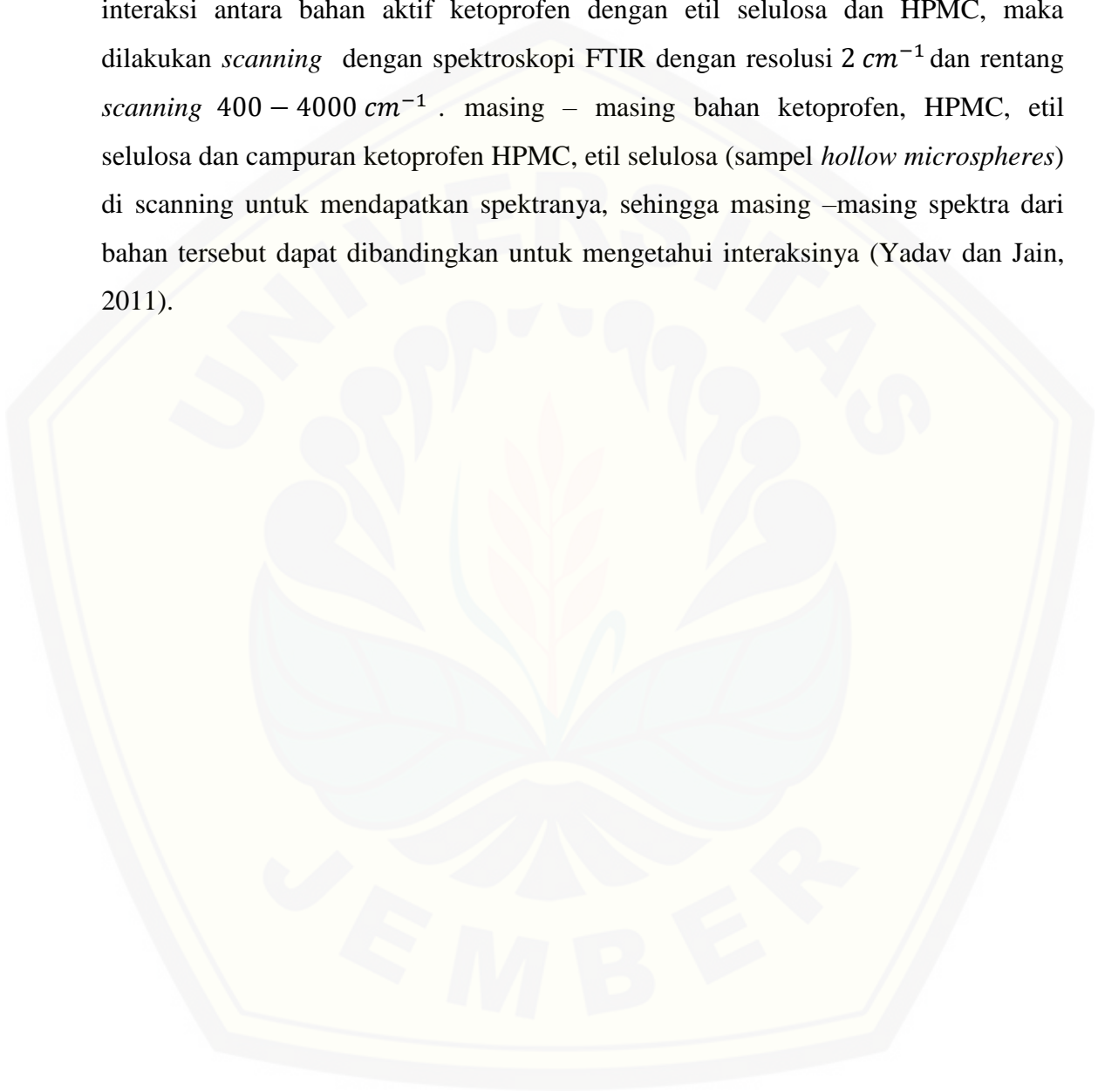
Penentuan nilai % *yield* dilakukan dengan membandingkan berat *hollow microspheres* sebenarnya yang didapat dari hasil preparasi dengan berat *hollow microspheres* teoritis yang didapat dari total penjumlahan berat bahan aktif dan polimer yang digunakan lalu dikali seratus. Perhitungan *yield* dapat dilakukan menggunakan persamaan (3). Pada perhitungan *yield*, *hollow microspheres* yang didapat dikeringkan dahulu pada oven dengan suhu 40⁰C hingga didapatkan berat konstan *hollow microspheres* yang sebenarnya (Najmuddin *et al.*, 2010).

2) Analisis *Scanning Electron Microscope*

Penentuan ukuran, bentuk dan morfologi permukaan *hollow microspheres* dilihat dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* dengan perbesaran 600 kali. Sejumlah *hollow microspheres* diletakkan secara tersebar di atas *glass tub* lalu ditempatkan di dalam *Scanning Electron Microscope Chamber*. Kondisi chamber disesuaikan yaitu dengan tekanan ruangan 0,01 mmHg dan tegangan 20 Kv (Sabitha *et al.*, 2010).

3) Analisis *Fourier Transform Infrared* (FT-IR)

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



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Konsentrasi PVA memiliki pengaruh menurunkan nilai *entrapment efficiency* dan meningkatkan nilai *buoyancy*. Temperatur memiliki pengaruh meningkatkan nilai *entrapment efficiency* dan nilai *buoyancy*, namun temperatur memiliki pengaruh lebih dominan dalam meningkatkan nilai *buoyancy* dibandingkan dengan pengaruh konsentrasi PVA. Interaksi antara kedua faktor tersebut dapat menurunkan nilai *buoyancy*.
2. Kombinasi optimum antara konsentrasi PVA dan temperatur dalam preparasi *hollow microspheres* ketoprofen untuk memperoleh nilai *entrapment efficiency* dan *buoyancy* tertinggi adalah konsentrasi PVA 0,5 gram dalam temperatur 60°C. Nilai *entrapment efficiency* yang dihasilkan adalah 82,725 % \pm 0,646 dan nilai *buoyancy* sebesar 97,200% \pm 1,200.
3. *Hollow microspheres* ketoprofen yang dihasilkan memiliki nilai *yield* sebesar 76,328% \pm 1,187 dan ukuran partikel sebesar 162,646 μm \pm 2,272. Karakteristik kompleks pada formula optimum *hollow microspheres* ketoprofen menunjukkan tidak terjadi interaksi antara bahan obat dengan polimer dan analisis SEM yang dilakukan menunjukkan morfologi *hollow microspheres* yang sferis dan memiliki rongga.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka disarankan :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait batas konsentrasi PVA hingga terbentuk misel serta dengan rentang konsentrasi PVA lebih jauh.
2. Perlu dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan obat dan melihat keberhasilan sistem *hollow microspheres* yang dihasilkan sebagai sistem penghantaran obat terkendali.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdallah, M. H., Sammour, O. A., El-Ghamry, H. A., El-Nahas, H. M., & Barakat, W. 2012. Development and Characterization of Controlled Release Ketoprofen Cicospheres. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2(3): 60–67.
- Alagusundaram, M., Madhu Sudana Chetty, C., Umashankari, K., Badarinath, A. V., Lavanya, C., & Ramkanth, S. 2009. Microspheres as a Novel Drug Delivery System - A review. *International Journal of ChemTech Research*: 1(3): 526-534.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Baumgartner, S., Kristl, J., Vrečer, F., Vodopivec, P., & Zorko, B. 2000. Optimization of Floating Matrix Tablets and Evaluation of Their Gastric Residence Time. *International Journal of Pharmaceutics*. 195(1–2): 125–135.
- Bolton, S., & Bon, C. 2016. *Pharmaceutical Statistics Peactical and Clinical Applications. Security and Communication Networks* (Fourth Edition, Vol. 9). New York: Marcel Dekker Inc.
- Crofford, L. J. (2013). Use of NSAIDs in Treating Patients with Arthritis. *Arthritis Research and Therapy*.15(3): 1-10.
- Das, M. K., & Rao, K. R. 2006. Evaluation of Zidovudine Encapsulated Ethylcellulose Microspheres Prepared by water-in-oil-in-oil (w/o/o) Double Emulsion Solvent Diffusion Technique. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 63(2); 141–148.
- Davis, S. S., Stockwell, A. F., Taylor, M. J., Hardy, J. G., Whalley, D. R., Wilson, C. G., Christensen, F. N. 1986. The Effect of Density on the Gastric Emptying of Single- and Multiple- unit Dosage Forms. *Pharmaceutical Research*. 3(4): 208-213.

- Deveswaran, R., Manavala, R., Madhavan, V., and Bharath, S. 2010. Formulation and Optimization of Ketoprofen Microspheres Using Response Surface Methodology. *International Journal of PharmTech Research*. 2(4): 2319–2326.
- Devjak Novak, S., Šporar, E., Baumgartner, S., & Vrečer, F. 2012. Characterization of Physicochemical Properties of Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) Type 2208 and Their Influence on Prolonged Drug Release from Matrix Tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 66: 136–143.
- Dhikav, V., Singh, S., Pande, S., Chawla, A., and Anand, K. S. 2003. Non-Steroidal Drug-induced Gastrointestinal Toxicity: Mechanisms and Management. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*. 4(4) : 315–322.
- Ding, C., M. Zhang, dan G. Li. 2015. Preparation and Characterization of Collagen/Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) Blend Film. *Carbohydrate Polymers*. Vol. 119, pp. 194–201.
- Dube, T. S., Ranpise, N. S., & Ranade, A. N. 2014. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Microballoons Containing Baclofen For a Floating Oral Controlled Drug Delivery System. *Current Drug Delivery*. 11(6): 805–816.
- Dutta, P., Sruti, J., Patra, C. N., and Rao, M. E. B. 2011. Floating Microspheres: Recent Trends in the Development of Gastroretentive Floating Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. Vol.4(1): 1296–1306.
- Ekta, G., J. Rahul., J. Aviral., J. 2015. Preparation and Characterization Gastroretentive of Floating Microballoons of Acrycoat S-100 Bearing Carvedilol. *Asian Journal of Pharmaceutics*. No. 9: 120-124
- Kamel E. A. H., Sokar, M. S., Al Gamal, S. S., and Naggar, V. F. 2011. Preparation and Evaluation of Aceclofenac Floating Oral Delivery System. *International Journal of Pharmaceutics*.2: 43–53.

- Es-haghi, H., S. M. Mirabedini, M. Imani, dan R. R. Farnood. 2014. Preparation and Characterization of Pre-Silane Modified Ethylcellulose-Based Microcapsules Containing Linseed Oil. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. Vol. 447, pp. 71–80.
- Fries, J. F. 2009. The Relative Toxicity Of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *The Journal of Hand Surgery*. 34(2): 347–348.
- Garg, R., and Gupta, G. 2008. Progress In Controlled Gastroretentive Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 7(3): 1055–1066.
- Ganesan, V., & Kanth, V. S. V. S. P. K. 2013. Preparation and In-vitro Evaluation of Microballoon Drug Delivery System of Telmisartan. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 5(4), 141–145.
- Garud, N., and Garud, A. 2012. Preparation and In-vitro Evaluation of Metformin Microspheres Using Non-aqueous Solvent Evaporation Technique. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11(4): 577–583.
- Gholap, S. B., Banarjee, S. K., Gaikwad, D. D., Jadhav, S. L., and Thorat, R. M. 2010. Hollow microsphere: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 1(1): 74–79.
- Goyal, P., Gill, S., Gupta, U. D., Rath, G., Narang, R. K., and Goyal, A. K. 2011. Development and Characterization of Rifampicin Loaded Floating Microspheres. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*. 39(5), 330–334.
- Gurnany, E., Jain, R., and Jain, A. 2015. Preparation and Characterization of Gastroretentive Floating Microballoons of Acrycoat S-100 bearing Carvedilol. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 9(2): 120–124.
- Hafeez, A., Maurya, A., Singh, J., Rana, L. 2013. In-vitro Evaluation of Floating Microspheres of Ketoprofen. *Journal of Scientific and Innovative Research*. 2(3): 714-722

- Hire, N. N., & Derle Dr., D. 2014. Microsphere As Drug Carrier : A Review. *International Journal of Advance Research*. 2(3): 901–913.
- Igor E. Shohin., Julia I. Kulinich., Galina V. Ramenskaya., Bertil Abrahamsson., Sabine Kopp., Peter Langguth., James E. Polli., Vinod P. Shah., D. W. Groot., Dirk M. Barends., and Jennifer B. Dressman. 2012. Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms : Ketoprofen. *International Journal of Drug Development and Research*. 3(2): 26–33.
- Jyothi, V., Gowthami, B., Sireesha, C., Manikiran, S. S., and Ramarao, N. 2017. Microsphere As a Novel Drug Delivery – a Review. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 6(6): 378–396.
- Kencana, A. L. 2009. Perlakuan Sonikasi terhadap Kitosan: Viskositas dan Bobot Molekul Kitosan. *Skripsi*. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor.
- KS, M., Pillai, M. K., Giridas, S., C, S., and Vijayakumar, B. 2017. Microsphere a Drug Delivery System - a review. *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*. 7(4): 109–118.
- Lestari, I., Rakhmatullah, A. P., and Rosady, D. S. 2017. Hubungan Indeks Massa Tubuh. 3(2): 656-664. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung.
- Lj, J. J., Rt, M., B, W., & B, S. 2011. Formulation and In Vitro Evaluation of Floating Microspheres of Anti-Retro Viral Drug as a Gastro retentive Dosage Form. 1(3): 519–527.
- Ma, N., Xu, L., Wang, Q., Zhang, X., Zhang, W., Li, Y., Li, S. 2008. Development and Evaluation of New Sustained-release Floating Microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*. 358(1–2): 82–90.

- Marin, E., Rojas, J., & Ciro, Y. 2014. A review of polyvinyl alcohol derivatives: Promising Materials for Pharmaceutical and Biomedical Applications. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 8(24): 674–684.
- Mateović-Rojnik, T., Frlan, R., Bogataj, M., Bukovec, P., and Mrhar, A. 2005. Effect of Preparation Temperature in Solvent Evaporation Process on Eudragit RS Microsphere Properties. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 53(1): 143–146.
- Najmuddin, M., Shelar, S., and Khan, T. 2010. Formulation and In Vitro Evaluation of Floating Microspheres of Ketoprofen Prepared by Emulsion Solvent Diffusion Method. 2(1): 13–17.
- Narang, N. 2011. An Updated Review on: Floating Drug Delivery System (FDDS). *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 3(1): 1–7.
- Nayak, A. K., Maji, R., & Das, B. 2010. Gastroretentive Drug Delivery Systems: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 3(1): 2–10.
- Nilkumhang, S., and Basit, A. W. 2009. The Robustness and Flexibility of an Emulsion Solvent Evaporation Method to Prepare pH-responsive Microparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 377(1–2): 135–141.
- Pavia D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. 2001. *Introduction To Spectroscopy*. Third Edition. Washington : Thomson Learning, Inc.
- Pawar, V. K., Kansal, S., Garg, G., Awasthi, R., Singodia, D., and Kulkarni, G. T. 2011. Gastroretentive Dosage Forms: A review with special emphasis on floating drug delivery systems. *Drug Delivery*. 18(2): 97–110.
- Prajapati, V., Prajapati, G., & Patel, Pr. 2012. Formulation, Optimization And Evaluation of Sustained Release Microsphere of Ketoprofen. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 4(5): 101.

- Price, S. A and Wilson, L. M. 1992. *Patophysiology, Clinical Concepts of Disease Processes*. Fourth Edition. USA: Mosby Year Book Inc. Terjemahan oleh P. Anugerah. 1994. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi Keempat. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Rahul S., K., Kadam V. S., Shendarkar G.R., Jadhav S.B., and Bharkad V. B. 2013. Sustained Release Drug Delivery System. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*.3(3): 246–251.
- Ram, C Ventika S. 2004. Antihypertensive Efficacy of Angiotensin Receptor Blockers in Combination with Hydrochlorothiazide: a Review of the Factorial-Design Studies. *Journal of Clinical Hypertension*. 6(10): 569-577.
- Ramachandran, S., Shaheedha, S. M., Thirumurugan, G., and Dhanaraju, M. D. 2010. Floating Controlled Drug Delivery System of Famotidine Loaded Hollow Microspheres (microballoons) in the stomach. *Current Drug Delivery*. 7(1): 93-97.
- Rother, M., Lavins, B. J., Kneer, W., Lehnhardt, K., Seidel, E. J., and Mazgareanu, S. 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*. 66(9): 1178–1183.
- Rowe, R. C. 1992. Molecular Weight Dependence of the properties of Ethyl Cellulose and Hydroxypropyl Methylcellulose Films. *International Journal of Pharmaceutics*. 88(1–3): 405–408.
- Rowe, R., Sheskey, P., and Quinn, M. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. Sixth Edition. 549–553. London: Pharmaceutical Press.
- Sabitha, P., Vijaya Ratna, J., and Ravindra Reddy, K. 2010. Design and Evaluation of Controlled Release Chitosan-Calcium Alginate Microcapsules of Anti Tubercular drugs for Oral Use. *International Journal of ChemTech Research*. 2(1): 88–98.

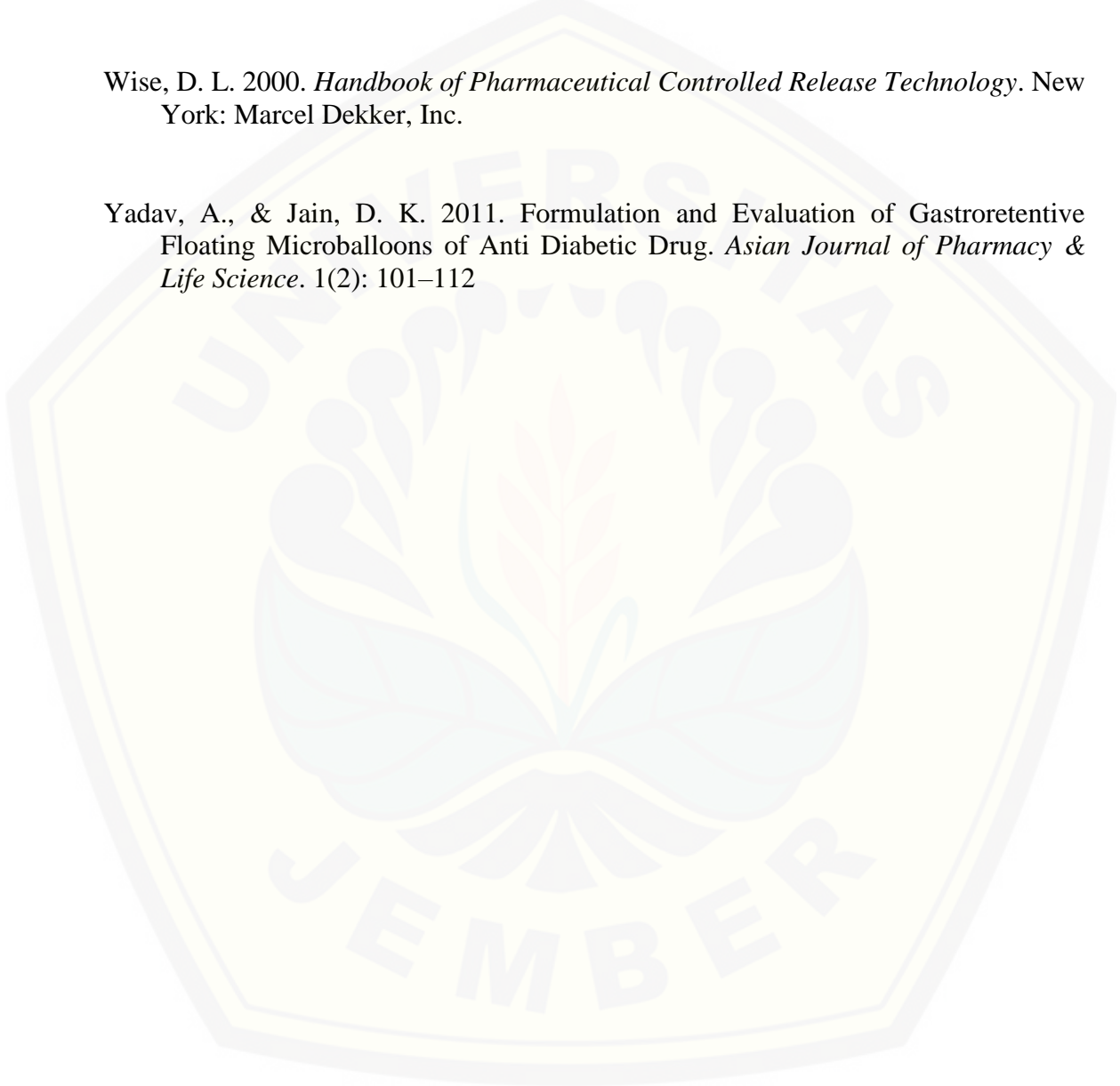
- Saha, A. K., & Ray, S. D. (2013). Effect of cross-linked Biodegradable Polymers on Sustained Release of Sodium Diclofenac-loaded Microspheres. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*.49(4): 873-888.
- Sahil, K., Akanksha, M., Premjeet, S., Bilandi, A., and Kapoor, B. 2011. Microsphere: a review. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. 1(4): 1184–1198.
- Sanchez-Dasi, M. J., Garrigues, S., Cervera, M. L., Guardia, M. D. L. 1998. On-line Solvent Recycling: A Tool For The Development Of Clean Analytical Chemistry In Flow Injection Fourier Transform Infrared Spectrometry. Determination Of Ketoprofen. *Analytica Chimica Acta*. 361: 253-260.
- Saravanan, M., & Anupama, B. 2011. Development and Evaluation of Ethylcellulose Floating Microspheres loaded with Ranitidine Hydrochloride by Novel Solvent Evaporation-Matrix Erosion Method. *Carbohydrate Polymers*. 85(3): 592–598.
- Satish, V. S., Mukund, G. T., Nishant S. G., Nilesh B. D. 2010. Development and Evaluation of Floating Microspheres of Pioglitazone Hydrochloride Using Ethyl Cellulose. *Scholars Research Library*. 2(5): 261-277.
- Shah, S. H., Patel, J. K., & Patel, N. V. 2009. Stomach Specific Floating Drug Delivery System: A review. *International Journal of PharmTech Research*. 1(3): 623–633.
- Siepmann, J., and Peppas, N. A. 2001. Modeling of Drug Release from Delivery Systems based on Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*. 48(2–3): 139–157.
- Streubel, A., Siepmann, J., and Bodmeier, R. 2003. Floating Matrix Tablets Based on Low Density Foam Powder: Effects of Formulation and Processing Parameters on Drug Release. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 18(1): 37–45.
- Streubel, A., Siepmann, J., and Bodmeier, R. 2015. Multiple Unit Gastroretentive Drug Delivery Systems: A New Preparation Method for Low Density Microparticles. *Journal of Microencapsulation*.20(3): 329-347.

- Sungthongjeen, S., Paeratakul, O., Limmatvapirat, S., and Puttipipatkachorn, S. 2006. Preparation and In Vitro Evaluation of a Multiple-unit Floating Drug Delivery System based on Gas Formation Technique. *International Journal of Pharmaceutics*. 324(2): 136–143.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale*. Thirty-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Talukder, R., & Fassihi, R. 2004. Gastroretentive Delivery Systems: Hollow beads. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 30(4): 405–412.
- Taneja R., Kataria M.K., dan Bilandi A. 2014. Formulation and Evaluation of Floating Microspheres of Glibenclamide. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS)*. V-3, I-2.
- Vaghani, S., Vasanti, S., Chaturvedi, K., Satish, C. S., and Jivani, N. P. 2010. Stomach-specific Drug Delivery of 5-Fluorouracil using Ethylcellulose Floating Microspheres. *Pharmaceutical Development and Technology*. 15(2): 154–161.
- Varde, N. K., & Pack, D. W. 2004. Microspheres for Controlled Release Drug Delivery. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 4(1): 35–51.
- Wang, J., and Schwendeman, S. P. 1999. Mechanisms of solvent evaporation encapsulation processes: prediction of solvent evaporation rate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 88(10): 1090–1099.
- Wells, B. G., Dipiro, J. T., Schwinghammer, T. L., and Dipiro, C. V. 2009. *Handbook of Pharmacotherapy*. New York: The McGraw-Hill Companies.
- WHO. 2017. Chronic diseases and health promotion : Chronic rheumatic conditions. World Health Organization. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. [Diakses pada 15 Desember 2017].

WHO. 2018. Ageing. World Health Organization. <http://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/ageing>. [Diakses pada 09 Mei 2018].


Wise, D. L. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc.

Yadav, A., & Jain, D. K. 2011. Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Microballoons of Anti Diabetic Drug. *Asian Journal of Pharmacy & Life Science*. 1(2): 101–112



LAMPIRAN

A. Certificate of Analysis Ketoprofen



S.I.M.S.
Società Italiana Medicinali Scandicci

STABILIMENTI CHIMICO - FARMACEUTICI INDUSTRIALI
Società a responsabilità limitata - Capitale interamente versato € 2.750.000
Stabilimento e Amministrazione: Loc. Filarone - 50066 REGGELLO (FI)
Sede legale: Via Dante Da Castiglione, 8 - 50125 Firenze
Codice Fiscale/Partita IVA/VAT Number: IT 03076410493
Telefoni 055.863051 - 3 linee - Fax 055.863009 - C.C.I.A.A. Firenze 298960 - Iscr. Trib. Firenze N. 30820
OUR BANKERS: CARIGE Fglina Valdarno - Branch IBAN code: IT882061753765100000727280

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

CERTIFICATE OF ANALYSIS Fag. 1 / 2 REGGELLO 31.05.2017

Batch n° 154421

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

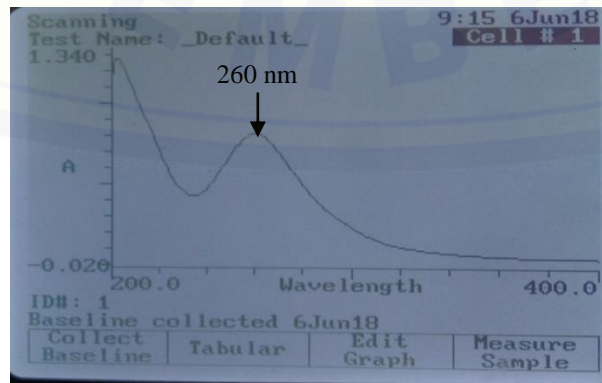
Product: KETOPROFEN ✓ **Int.Code 0431-1 P

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/2B3/95 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 (nm)	Absorbansi	Panjang gelombang (nm)	Absorbansi
200	1,122	243	0,518
201	1,236	244	0,533
202	1,278	245	0,558
203	1,275	246	0,589
204	1,263	247	0,612
205	1,234	248	0,628
206	1,207	249	0,647
207	1,171	250	0,671
208	1,137	251	0,697
209	1,102	252	0,717
210	1,068	253	0,734
211	1,028	254	0,750
212	0,995	255	0,767
213	0,959	256	0,783
214	0,926	257	0,795
215	0,896	258	0,803
216	0,863	259	0,809
217	0,828	260	0,812
218	0,796	261	0,809
219	0,758	262	0,806
220	0,719	263	0,801
221	0,685	264	0,792
222	0,650	265	0,782
223	0,616	266	0,769
224	0,588	267	0,754
225	0,558	268	0,739
226	0,530	269	0,722
227	0,510	270	0,703
228	0,489	271	0,683
229	0,473	272	0,663
230	0,461	273	0,643
231	0,447	274	0,623
232	0,437	275	0,603
233	0,430	276	0,581
234	0,427	277	0,562
235	0,426	278	0,542
236	0,429	279	0,519
237	0,434	280	0,501
238	0,443	281	0,482

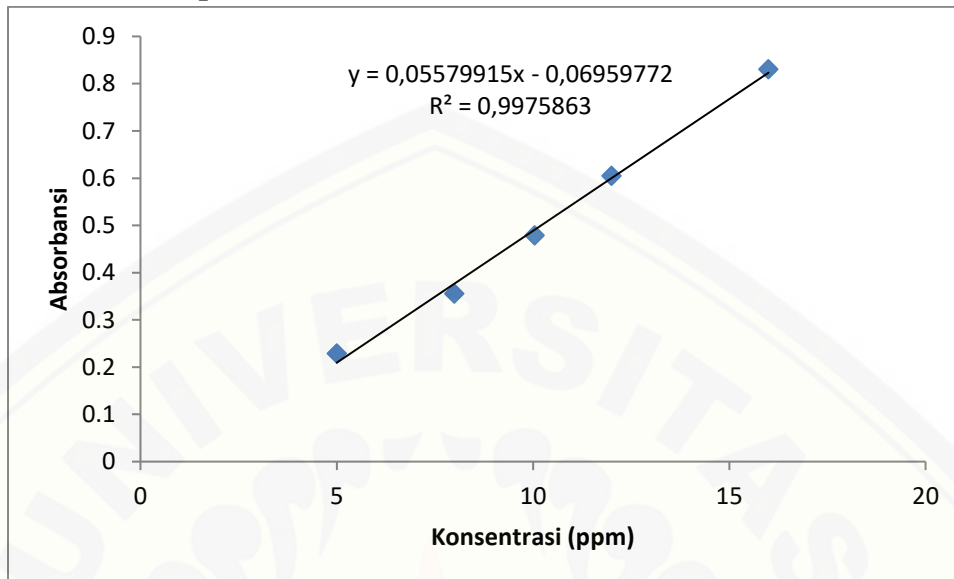
239	0,454	277	0,562
240	0,467	278	0,542
241	0,484	279	0,519
242	0,502	280	0,501

Panjang gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang gelombang (nm)	Absorbansi
281	0,482	319	0,114
282	0,463	320	0,111
283	0,447	321	0,107
284	0,429	322	0,105
285	0,411	323	0,100
286	0,396	324	0,099
287	0,382	325	0,097
288	0,367	326	0,094
289	0,352	327	0,092
290	0,339	328	0,091
291	0,325	329	0,088
292	0,314	330	0,086
293	0,303	331	0,085
294	0,290	332	0,082
295	0,279	333	0,081
296	0,270	334	0,079
297	0,259	335	0,078
298	0,250	336	0,077
299	0,241	337	0,075
300	0,232	338	0,073
301	0,222	339	0,073
302	0,213	340	0,071
303	0,205	341	0,070
304	0,198	342	0,068
305	0,189	343	0,068
306	0,182	344	0,066
307	0,175	345	0,065
308	0,168	346	0,064
309	0,161	347	0,063
310	0,156	348	0,062
311	0,149	349	0,061
312	0,144	350	0,059
313	0,139	351	0,060

314	0,133	352	0,058
315	0,130	353	0,058
316	0,125	354	0,057
317	0,121	355	0,056
318	0,118	356	0,056

Panjang gelombang (nm)	Absorbansi	Panjang gelombang (nm)	Absorbansi
357	0,056	380	0,044
358	0,054	381	0,044
359	0,054	382	0,044
360	0,053	383	0,043
361	0,052	384	0,043
362	0,052	385	0,043
363	0,051	386	0,043
364	0,050	387	0,042
365	0,051	388	0,042
366	0,049	389	0,041
367	0,049	390	0,041
368	0,048	391	0,041
369	0,047	392	0,041
370	0,047	393	0,041
372	0,047	394	0,041
373	0,047	395	0,040
374	0,046	396	0,039
375	0,046	397	0,040
376	0,046	398	0,040
377	0,045	399	0,040
378	0,045	400	0,039
379	0,045		

C. Kurva Baku Ketoprofen



Konsentrasi Standar (ppm)	Absorbansi
5,000	0,229
8,032	0,356
10,040	0,479
12,048	0,605
16,064	0,831

Persamaan garis = $- 0,06959772 + 0,05579915x$

Koefisien relasi (r) = 0,9976

D. Perhitungan Kurva Baku

➤ Larutan baku induk

$$\frac{25,1 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times 1000 = 502 \text{ ppm}$$

- Pengenceran = $\frac{5 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 502 \text{ ppm} = 100,4 \text{ ppm}$

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

➤ **Larutan standar**

$$\frac{1 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 250 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$$

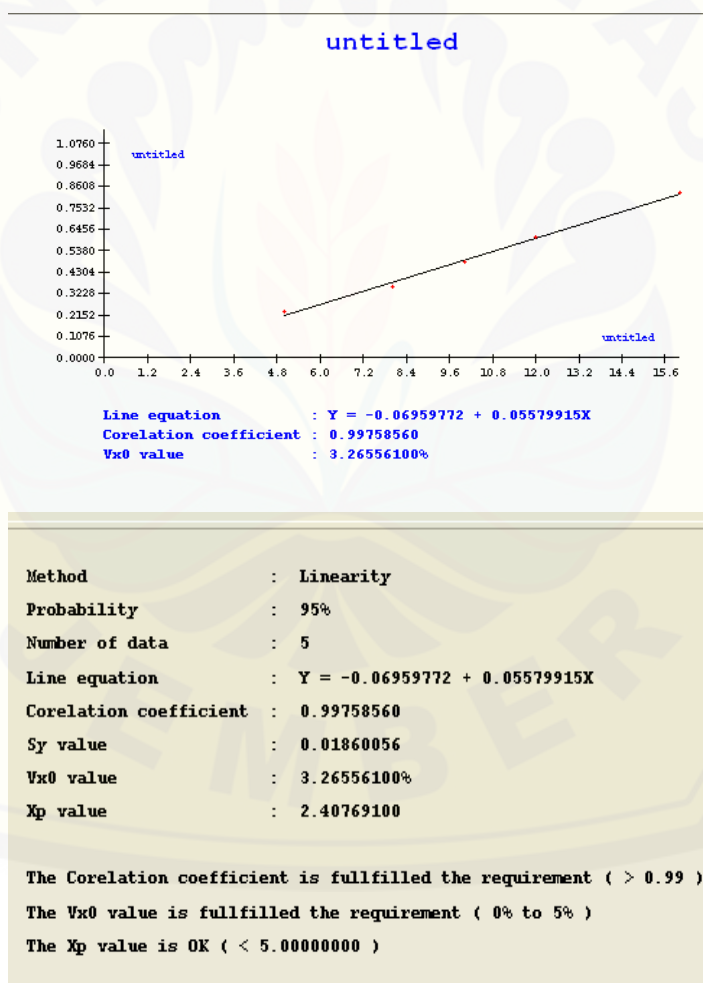
$$\frac{2 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 8,032 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 10,040 \text{ ppm}$$

$$\frac{3 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 12,048 \text{ ppm}$$

$$\frac{8 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 16,064 \text{ ppm}$$

E. Uji Linieritas Standar Ketoprofen



F. Hasil Perhitungan Nilai *Entrapment Efficiency*

Formula	Replikasi	Konsentrasi		<i>Entrapment Efficiency</i> (%)	Rata-rata EE ± SD(%)
		PVA	Temperatur		
(I)	1	0,5 gram	40°C	82,187	81,171 ± 0,919
	2	0,5 gram	40°C	80,395	
	3	0,5 gram	40°C	80,932	
(A)	1	1 gram	40°C	75,377	74,361 ± 0,884
	2	1 gram	40°C	73,943	
	3	1 gram	40°C	73,764	
(B)	1	0,5 gram	60°C	82,545	82,725 ± 0,646
	2	0,5 gram	60°C	82,187	
	3	0,5 gram	60°C	83,442	
(AB)	1	1 gram	60°C	77,882	77,347 ± 0,535
	2	1 gram	60°C	77,348	
	3	1 gram	60°C	76,811	

Contoh Perhitungan *Entrapment efficiency*

- Diketahui : Berat *hollow microspheres* yang didapatkan 0,6203 gram
- Menimbang *hollow microspheres* yang mengandung 25 mg ketoprofen

$$\frac{100 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} = \frac{0,6203 \text{ g}}{x}; x = 0,1551 \text{ g}$$

Hasil penimbangan = 0,1551 g

- Kadar teoritis ketoprofen dalam sampel *hollow microspheres*

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

$$\frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 250 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm (teoritis)}$$

- Kadar ketoprofen dalam sampel *hollow microspheres* hasil spektrofotometer

UV-Vis

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

$$0,391 = 0,05579915x - 0,06959772$$

$$x = 8,2545 \text{ (hasil analisis)}$$

- Persen Entrapment Efficiency

$$\% = \frac{8,2545 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 82,545\%$$

G. Hasil Perhitungan Nilai *Buoyancy*

Formula	Replikasi	Konsentrasi PVA	Temperatur	<i>Buoyancy</i> (%)	Rata-rata <i>Buoyancy</i> ± SD(%)
(1)	1	0,5 gram	40 ⁰ C	71,250	71,236 ± 0,570
	2	0,5 gram	40 ⁰ C	71,800	
	3	0,5 gram	40 ⁰ C	70,660	
(A)	1	1 gram	40 ⁰ C	93,613	92,415 ± 1,111
	2	1 gram	40 ⁰ C	91,417	
	3	1 gram	40 ⁰ C	92,215	
(B)	1	0,5 gram	60 ⁰ C	97,200	97,200 ± 1,200
	2	0,5 gram	60 ⁰ C	98,400	
	3	0,5 gram	60 ⁰ C	96,000	
(AB)	1	1 gram	60 ⁰ C	98,802	96,869 ± 2,249
	2	1 gram	60 ⁰ C	94,400	
	3	1 gram	60 ⁰ C	97,405	

Contoh Perhitungan *Buoyancy*

Diketahui : Berat *hollow microspheres* yang mengapung = 0,0469 gram

Berat *hollow microspheres* teoritis = 0,0501 gram

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

$$= \frac{0,0469 \text{ gram}}{0,0501 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 96,613\%$$

H. Hasil Analisis ANOVA dari Desain Faktorial

Respon 1 : Entrapment efficiency

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	128,39	3	42,80	73,40	< 0.0001	significant
A-Konsentra:	111,40	1	111,40	191,07	< 0.0001	
B-Temperatur	15,45	1	15,45	26,50	0,0009	
AB	1,54	1	1,54	2,64	0,1429	
Pure Error	4,66	8	0,58			
Cor Total	133,06	11				

The Model F-value of 73,40 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0,76	R-Squared	0,9649
Mean	78,90	Adj R-Squared	0,9518
C.V. %	0,97	Pred R-Square	0,9211
PRESS	10,49	Adeq Precisor	18,971
-2 Log Likeliho	22,72	BIC	32,65
		AICc	36,43

The "Pred R-Squared" of 0,9211 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9518; 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 18,971 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient	df	Standard	95% CI		VIF
	Estimate		Error	Low	High	
Intercept	78,90	1	0,22	78,39	79,41	
A-Konsentrasi	-3,05	1	0,22	-3,56	-2,54	1,00
B-Temperatur	1,13	1	0,22	0,63	1,64	1,00
AB	0,36	1	0,22	-0,15	0,87	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Entrapment efficiency} = & \\ & +78,90 \\ & -3,05 * A \\ & +1,13 * B \\ & +0,36 * AB \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Entrapment efficiency} = & \\ & +87,73933 \\ & -19,34933 * \text{Konsentrasi PVA} \\ & +6,05000\text{E-}003 * \text{Temperatur} \\ & +0,14323 * \text{Konsentrasi PVA} * \text{Temperatur} \end{aligned}$$

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.

Respon 2 : Buoyancy

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	1366,86	3	455,62	226,10	< 0.0001	significant
A-Konsentra:	325,96	1	325,96	161,76	< 0.0001	
B-Temperatur	693,91	1	693,91	344,35	< 0.0001	
AB	346,99	1	346,99	172,19	< 0.0001	
Pure Error	16,12	8	2,02			
Cor Total	1382,98	11				

The Model F-value of 226,10 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.	1,42	R-Squared	0,9883
Mean	89,43	Adj R-Squared	0,9840
C.V. %	1,59	Pred R-Square	0,9738
PRESS	36,27	Adeq Precisiorn	31,679
-2 Log Likeliho	37,60	BIC	47,54
		AICc	51,31

The "Pred R-Squared" of 0,9738 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9840; i.e. the difference is less than 0.2. "Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 31,679 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	89,43	1	0,41	88,49	90,38	
A-Konsentrasi	5,21	1	0,41	4,27	6,16	1,00
B-Temperatur	7,60	1	0,41	6,66	8,55	1,00
AB	-5,38	1	0,41	-6,32	-4,43	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Buoyancy} = & \\
 & +89,43 \\
 & +5,21 * A \\
 & +7,60 * B \\
 & -5,38 * AB
 \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Buoyancy} = & \\ & -44,88700 \\ & +128,39400 * \text{Konsentrasi PVA} \\ & +2,37363 * \text{Temperatur} \\ & -2,15093 * \text{Konsentrasi PVA} * \text{Temperatur} \end{aligned}$$

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.

I. Uji One Way ANOVA menggunakan software SPSS 16.0

Respon 1 : Entrapmennt efficiency

- Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

EE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,706	3	8	,575

- Normalitas

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
EE	1	,269	3	.	,949	3	,566
	A	,349	3	.	,832	3	,194
	B	,276	3	.	,942	3	,536
	AB	,175	3	.	1,000	3	,997

a. Lilliefors Significance Correction

- Post hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: EE

LSD

(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	A	6,81000*	,623458	,000	5,37230	8,24770
	B	-1,55333*	,623458	,037	-2,99103	-,11564
	AB	3,82433*	,623458	,000	2,38664	5,26203
A	1	-6,81000*	,623458	,000	-8,24770	-5,37230
	B	-8,36333*	,623458	,000	-9,80103	-6,92564
	AB	-2,98566*	,623458	,001	-4,42336	-1,54797
B	1	1,55333*	,623458	,037	,11564	2,99103
	A	8,36333*	,623458	,000	6,92564	9,80103

	AB	5,377667*	,623458	,000	3,93997	6,81536
AB	1	-3,824333*	,623458	,000	-5,26203	-2,38664
	A	2,985667*	,623458	,001	1,54797	4,42336
	B	-5,377667*	,623458	,000	-6,81536	-3,93997

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

Respon 2 : Buoyancy

- Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

BUOYANCY

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,435	3	8	,303

- Normalitas

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BUOYANCY	1	,177	3	.	1,000	3	,961
	A	,238	3	.	,976	3	,701
	B	,253	3	.	,964	3	,637
	AB	,328	3	.	,870	3	,296

a. Lilliefors Significance Correction

- Post hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: BUOYANCY

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	A	-21,178333*	,773719	,000	-22,96253	-19,39413
	B	-26,630000*	,773719	,000	-28,41420	-24,84580
	AB	-24,632333*	,773719	,000	-26,41653	-22,84813
A	1	21,178333*	,773719	,000	19,39413	22,96253
	B	-5,451667*	,773719	,000	-7,23587	-3,66747

	AB	-3,454000*	,773719	,002	-5,23820	-1,66980
B	1	26,630000*	,773719	,000	24,84580	28,41420
	A	5,451667*	,773719	,000	3,66747	7,23587
	AB	1,997667*	,773719	,033	,21347	3,78187
AB	1	24,632333*	,773719	,000	22,84813	26,41653
	A	3,454000*	,773719	,002	1,66980	5,23820
	B	-1,997667*	,773719	,033	-3,78187	-,21347

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

J. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya

- *Entrapment efficiency*

Formula	Faktor			Respon
	Faktor A	Faktor B	Interaksi AB	<i>Entrapment Efficiency</i> (%)
(I)	-1	-1	+1	81,171
(A)	+1	-1	-1	74,361
(B)	-1	+1	-1	82,725
(AB)	+1	+1	+1	77,347

- Efek Faktor A = $\frac{74,361+77,347}{2} - \frac{81,171+82,725}{2} = 75,854 - 81,948 = -6,094$
- Efek Faktor B = $\frac{82,725+77,347}{2} - \frac{81,171+74,361}{2} = 80,036 - 77,766 = 2,27$
- Efek Faktor AB = $\frac{81,171+77,347}{2} - \frac{74,361+82,725}{2} = 79,259 - 78,543 = 0,716$

- *Buoyancy*

Formula	Faktor			Respon
	Faktor A	Faktor B	Interaksi AB	<i>Buoyancy</i> (%)
(I)	-1	-1	+1	71,236
(A)	+1	-1	-1	92,415
(B)	-1	+1	-1	97,200
(AB)	+1	+1	+1	96,869

- Efek Faktor A = $\frac{92,415+96,869}{2} - \frac{71,236+97,200}{2} = 94,642 - 84,218 = 10,424$

- Efek Faktor B = $\frac{97,200+96,869}{2} - \frac{92,415+71,236}{2} = 97,0345 - 81,8255 = 15,209$
- Efek Faktor AB = $\frac{96,869+71,236}{2} - \frac{92,415+97,200}{2} = 84,0525 - 94,8075 = - 10,755$

K. Solutions

Constraints						
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:Konsentrasi	is in range	0,5	1	1	1	3
B:Temperatur	is in range	40	60	1	1	3
Entrapment efl	maximize	73,764	83,442	1	1	3
Buoyancy	maximize	70,66	98,802	1	1	3

Solutions						
Number	Konsentrasi	Temperatur	Entrapment e	Buoyancy	Desirability	
1	0,500	60,000	82,725	97,200	0,934	Selected
2	0,500	59,848	82,713	97,003	0,930	
3	0,511	60,000	82,605	97,193	0,928	

L. Hasil Karakterisasi Formula Optimum *Hollow microspheres* Ketoprofen

Formula	Rep.	Berat <i>hollow microspheres</i> yang diperoleh (gram)	Berat <i>hollow microspheres</i> teoritis (gram)	Yield (%)	Rata-rata EE ± SD(%)
(B)	1	0,6203	0,8002	77,518	76,328±1,0999
	2	0,6028	0,8000	75,350	
	3	0,6091	0,8002	76,118	

Contoh Perhitungan Yield

Diketahui :

Berat *hollow microspheres* yang diperoleh = 0,6203 gram

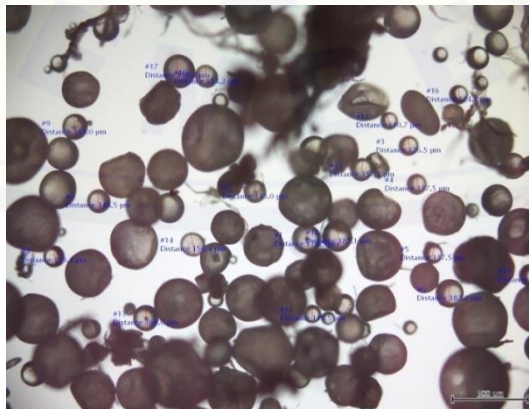
Berat *hollow microspheres* teoritis = 0,8002 gram

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

$$= \frac{0,6203 \text{ gram}}{0,8002 \text{ gram}} \times 100\% = 77,518\%$$

Hasil Pengukuran Ukuran Partikel Formula Optimum dengan Mikroskop Digital

Replikasi 1 (μm)	Replikasi 2 (μm)	Replikasi 3 (μm)
187,2	150,4	148,1
157,1	151,3	156,8
187,1	170,5	151,7
156,4	154,0	145,1
168,0	173,9	171,3
148,5	159,6	193,5
165,0	173,4	154,0
154,2	151,3	151,6
187,2	176,8	165,5
162,3	174,0	187,3
146,0	165,0	143,2
158,0	158,3	135,4
159,5	144,4	162,8
143,0	156,8	189,6
151,6	183,2	143,1
178,9	189,4	158,3
171,6	193,0	165,6
166,5	165,6	165,3
146,0	158,3	164,1
168,0	143,9	151,3
Rata-rata = 163,105 μm	Rata-rata = 164,655 μm	Rata-rata = 160,18 μm
Rata-rata ukuran partikel formula optimum \pm SD = 162,646 $\mu\text{m} \pm 2,272$		



Mikroskop digital perbesaran 40 kali

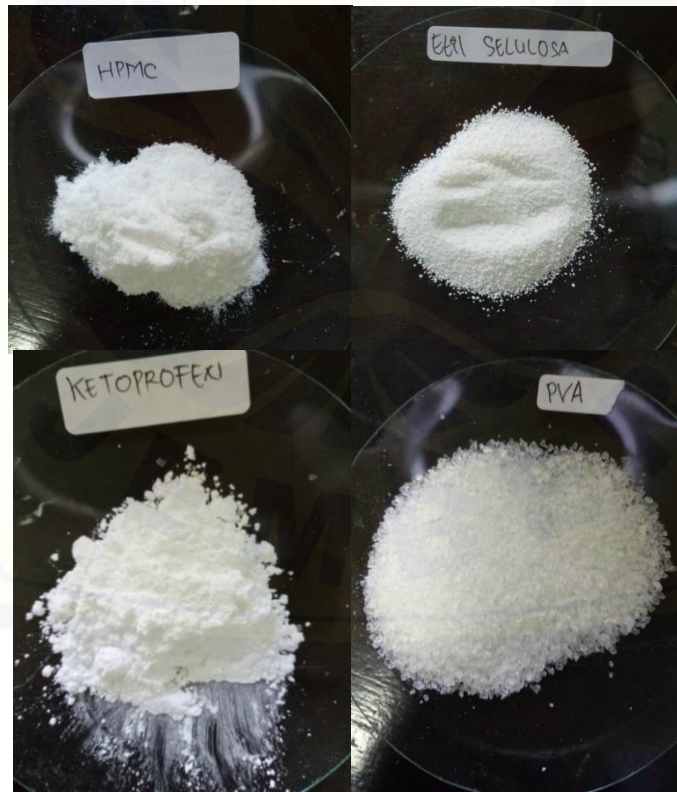
M. Dokumentasi Penelitian
a. Bahan yang digunakan



Dichloromethane



Etanol



Ketoprofen, HPMC, Etil Selulosa dan Polivinil alkohol (PVA) yang digunakan

b. Proses penelitian



Penimbangan Bahan



Pembentukan emulsi dengan kecepatan pengadukan 800 rpm



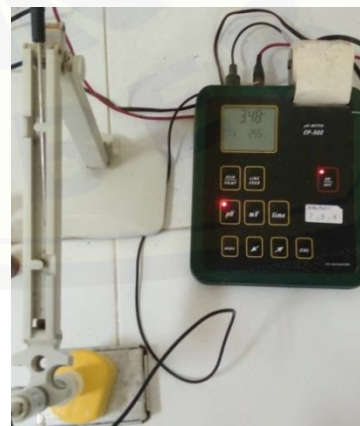
Terbentuk droplet *hollow microspheres* dalam fase *aqueous*



Penyaringan dengan corong Buchner



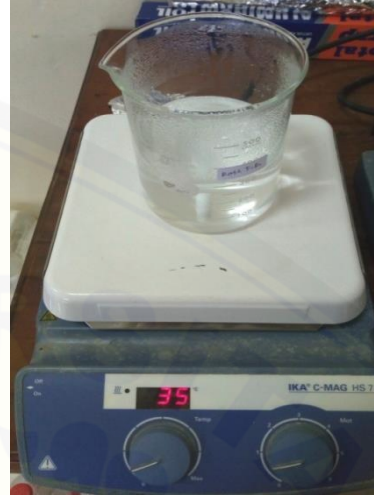
Pengeringan dengan oven pada suhu 40^o C



Pembuatan dapar fosfat pH 1,2 dibantu dengan pH meter



Penetapan *entrapment efficiency*



Penetapan nilai *Buoyancy*



Analisis ukuran partikel dengan mikroskop, SEM, FT-IR



