STUDI SISTEM DISPERSI PADAT FUROSEMIDA DENGAN POLIETILEN GLIKOL (PEG) 6000, TALK DAN KOMBINASI PEG 6000 DENGAN TALK

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Sains (S.Si)
Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Jogjakarta

Oleh :

YUNI DARTY

No. Mhs. 99 613 074

NIRM 990051012807120070

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

JOGJAKARTA

2003

LEMBAR PENGESAHAN PENGUJI

Berjudul

STUDI SISTEM DISPERSI PADAT FUROSEMIDA DENGAN POLIETILEN GLIKOL (PEG) 6000, TALK DAN KOMBINASI PEG 6000 DENGAN TALK

Oleh:

YUNI DARTY

No. Mhs. 99 613 074

NIRM 990051012807120070

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi

Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

Tanggal: 28 Oktober 2003

Penguji:	**Tanda tangan**
1. **Dr. M. Masri, DEA, Apt**	.....
2. **Dra. Suparmi, M.Si, Apt**	.....
3. **Yandi Syukri, M.Si, Apt**	.....

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA ★ YOGYAKARTA ★ FAKULTAS MIPA

.....

(Jaka Nugraha, M.Si.)

LEMBAR PENGESAHAN PEMBIMBING

STUDI SISTEM DISPERSI PADAT FUROSEMIDA DENGAN POLIETILEN GLIKOL (PEG) 6000, TALK DAN KOMBINASI PEG 6000 DENGAN TALK

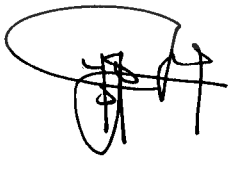
Oleh:

YUNI DARTY

No. Mhs. 99 613 074

NIRM 990051012807120070

Dosen Pembimbing Skripsi



.....

(Yandi Syukri, M.Si. Apt)

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam Daftar Pustaka.

Yogyakarta, 28 Oktober 2003

Penulis,

Yuni Darty

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
PERPUSTAKAAN
FMIPA

HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrohmanirrohim

Katakanlah: "Kalau sekiranya lautan menjadi tinta untuk (menulis) kalimat-kalimat Tuhanku, sungguh habislah lautan itu sebelum habis (ditulis) kalimat –kalimat Tuhanku, meskipun Kami datangkan tambahan sebanyak itu (lagi)".

(QS. Al-Kahfi: 109)

"Dan janganlah kamu mengikuti apa yang kamu tidak mempunyai pengetahuan tentangnya. Sesungguhnya pandengaran, penglihatan dan hati, semuanya itu akan dimintai pertanggungjawabannya".

(QS. Al-Israa' : 36)

"Jadilah kamu orang yang mengajar atau belajar atau pendengar atau pecinta (simpatisan), dan janganlah kamu menjadi macam orang yang kelima maka kamu akan hancur".

(HR. Baihaqy)

"Bukanlah orang yang paling baik dari padamu itu yang meninggalkan dunianya karena akhiratnya, dan tidak pula yang meninggalkan urusan akhiratnya untuk kepentingan urusan dunianya, (yang baik) hingga memperoleh kedua-duanya semuanya, sebab dunia itu menyampaikan kepada akhirat, dan janganlah kamu menjadi beban atas manusia".

(HR. Ibnu 'Asakir)

Untaian persembahan kasih teruntuk :

- *Ibunda dan ayahanda tercinta sebagai ungkapan mahabbah dan kekaguman akan kasih tulusmu. Mak, pak terima kasih ya atas segala kasih sayang dan kepercayaan yang kalian berikan untukku.*

- *Ayuk Dha, dek nila, dek thia, dek hadi dan si kecil nissa, sebagai ungkapan rasa sayangku, kalianlah pasukan terbaik dalam hidupku. Ingat selalu tujuan hidup kita, masih banyak pr yang harus kita kerjakan dengan gandengan tangan serta keteguhan hati kita.*

- *Saudariku Vera Setiawati, Siti Mualimah dan Kak M. Wahib. MH yang senantiasa menemani dalam tawa dan derai air mata. Makasih atas segala perhatian dan nasehat yang tulus diberikan.*

- *Teh Diny Riza Yulianty, makasih atas segala kebersamaan dan kesabarannya dalam meniti hari selama dikampus, serta kekompakannya dalam penyususan skripsi. Buat ernawati yang sabar ya! Semoga persahabatan kita tetap abadi.*

- *Saudara-saudariku di asrama Takmir Masjid Ulil Albab "Al Mahfudz dan Al Zain", terima kasih atas kebersamaan dan segudang pengalaman serta kasih sayang dan dukungan yang kalian berikan. Eratkan selalu Ukhuwah, dan ingatlah selalu Allah beserta orang-orang yang sabar.*

- *Keluarga besar pondok pesantren Asshiddiqiyah Jakarta dan temen-temen alumni (Forum Komunikasi dan Silaturrahmi Alumni Asshiddiqiyah Yogyakarta), terima kasih atas kebersamaannya selama ini.*

- *Ustadz Abu Hasan dan keluarga di Griya Perwita, terima kasih atas do'anya, kajian hadist dan ahlaqnya ok banget, dan terima kasih kepada Keluarga H.Wasit Nuri di cangkringan atas kebersamaannya selama ini.*

- *Teman-teman yang turut membantu dalam penulisan skripsi ini: Risnita irawaty,Uji,Yuyun atas spssnya serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.*

KATA PENGANTAR

Puji Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang melimpahkan rahmat, taufiq dan hidayah-NYA sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul ***"Studi Sistem Dispersi Padat Furosemida Dengan PEG 6000, Talk dan Kombinasi Polietilen Glikol (PEG) 6000 - Talk"***.

Penyusunan skripsi ini merupakan salah satu syarat unuk mencapai gelar Sarjana Sains (S.Si) Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.

Dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis dengan rasa hormat menghaturkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Yandi Syukri, M.Si, Apt selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Dr. M. Masri, DEA, Apt, dan Ibu Dra. Suparmi M.Si, Apt, selaku Dosen Penguji, terima kasih atas "tausiah" dan bimbingannya dalam penyelesaian penulisan skripsi ini.
3. Bapak Jaka Nugraha, selaku dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia.
4. Ibu Farida Hayati, M.Si, Apt, selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia.

5. Ibu Dra. Suparmi, M.Si, Apt, selaku Dosen Pembimbing Akademik, terima kasih atas segala bimbingan dan nasehat yang diberikan.
6. Semua dosen Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia.
7. Semua staf laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Indonesia terutama mas Hartanto terima kasih atas bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama melakukan penelitian.
8. Semua karyawan Laboratorium Instrumental Fakultas Kimia UGM.
9. Serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang telah banyak membantu dalam kelancaran penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dalam skripsi ini, untuk itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Besar harapan penulis agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan teknologi pengobatan di dunia kesehatan.

Jogjakarta, 28 Oktober2003

Penulis

Yuni Darty

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.. vii
DAFTAR ISI... ix
DAFTAR GAMBAR xi
DAFTAR TABEL xii
DAFTAR LAMPIRAN xiii
INTISARI xiv
ABSTRAK xv
BAB I. PENDAHULUAN 1
A. Latar Belakang 1
B. Perumusan Masalah 4
C. Tujuan Penelitian 4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA 5
A. Tinjauan Pustaka 5
1. Spektrofotometri IR 5
2. Disolusi 6
3. Dispersi Padat 8
4. Monografi Bahan 13
a. Furosemida 13
b. Polyetilen Glikol (PEG) 14
c. Talk 14
B. Landasan Teori 15
C. Hipotesis 16
BAB III. METODELOGI PENELITIAN 17
A. Alat dan Bahan 17
B. Jalannya Penelitian 17
1. Pembuatan Dispersi Padat 17

2. Uji Sifat Alir Serbuk 18
3. Analisis Interaksi Dispersi Padat 19
4. Uji Disolusi 19
a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 5,8 19
b. Pembuatan Larutan Stok 19
c. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Furomida 19
d. Pembuatan Kurva Baku 20
e. Uji Disolisi 20
C. Analisis Hasil 21
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN 22
A. Pebuatan Dispersi Padat 22
B. Uji Sifat Alir Serbuk 23
1. Waktu Alir Serbuk 24
2. Pengetapan serbuk 26
3. Sudut Diam Serbuk 27
C. Analisis Spektrofotometri IR 28
D. Analisis Uji Disolusi 35
1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum 35
2. Pembuatan Kurva Baku 35
3. Uji Disolusi 36
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN 43
A. Kesimpulan 43
B. Saran 43
DAFTAR PUSTAKA 44
LAMPIRAN 47

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
PERPUSTAKAAN
FAKULTAS

DAFTAR GAMBAR

		Hal
Gambar 1.	Rumus bangun furosemida	13
Gambar 2.	Grafik waktu alir serbuk	24
Gambar 3.	Grafik pengentapan serbuk	26
Gambar 4.	Grafik sudut diam serbuk	28
Gambar 5.	Scanning spektra IR Furosemida tunggal, PEG 6000, dan talk	30
Gambar 6.	Scanning spektra IR Dispersi Padat Furosemida-PEG 6000-talk	31
Gambar 7.	Delokalisasi Muatan dan Interaksi Furosemida Dengan Peg 6000	34
Gambar 8.	Profil laju disolusi furosemida murni dan dua belas formula furosemida campuran	37

DAFTAR TABEL

		Hal
Tabel I.	Jumlah furosemida dan pembawa yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat	22
Tabel II.	Karakteristik fisik massa serbuk dispersi padat furosemida	23
Tabel III.	Hasil uji sifat alir serbuk dispersi padat furosemida	24
Tabel IV.	Bilangan gelombang furosemida, PEG 6000, talk, dan dispersi Padat furosemida dengan bahan pembawa	32
Tabel V.	Hasil serapan kurva baku pada panjang gelombang maksimum	35
Tabel VI.	Kadar terdisolusi samapai menit ke-60 kapsul dispersi padat Furosemida setara dengan 40 mg	37
Tabel VII.	Nilai DE_{15}, DE_{45}, dan DE_{60} furosemida 40 mg/kapsul dari tiga belas formula	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Scanning panjang gelombang maksimum sinar UV furosemida dalam larutan dapar fosfat pH 5,8 dan scanning Kurva baku furosemida dalam dapar fosfat pH 5,8

Lampiran 2. Contoh perhitungan furosemida yang terlarut, contoh perhitungan faktor koreksi dan contoh perhitungan persen obat terdisolusi

Lampiran 3. Contoh perhitungan uji sifat alir serbuk

Lampiran 4. Contoh analisis statistik homogeneity of varians DE_{15}

Lampiran 5. Contoh analisis statistik Anova DE_{15}

Lampiran 6. Sertifikat analisis furosemida

Lampiran 7. Sertifikat analisis PEG 6000

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pembentukan dispersi padat terhadap sifat alir serbuk dan kecepatan disolusi furosemida menggunakan PEG 6000 dan kombinasi PEG 6000–talk. Dibuat berbagai macam perbandingan antara furosemida dengan PEG 6000 dan kombinasi PEG 6000-talk sebagai berikut: 1,0:0,2; 1,0:1,0; 0,2:1,0; dan 0,2:2,0 dan selanjutnya dievaluasi sifat alir serbuk serta kecepatan disolusinya. Peningkatan hasil disolusi masing-masing dispersi padat dianalisis varian menggunakan analisis statistik Anova dengan taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji t.

Dari penelitian diperoleh bahwa dispersi padat furosemida dengan PEG 6000 dengan perbandingan 0,2:1,0 memiliki kecepatan disolusi yang paling baik namun tidak memiliki sifat alir serbuk yang baik sehingga pada formulasi pembuatan tablet dispersi padat furosemida-PEG 6000 0,2:1,0 harus digranulasi terlebih dahulu. Dari data analisis spektra inframerah terlihat adanya pergeseran spektra dan perubahan profil spektra yang menguatkan dugaan adanya interaksi molekuler antara furosemida dengan PEG 6000.

Kata kunci : Disolusi, Dispersi padat, Sifat alir serbuk.

Studies On Solid Dispertion System Furosemide With Polyethylen glycol 6000 (PEG 6000), Talc and Combination of Polyethylen glycol 6000-talc

ABSTRACT

The research is aimed to see the influence of formulation of solid dispertion to the flow property powder and the velocity of furosemide dissolution to use PEG 6000 and the combination of PEG 600 – talk. It is made to some kind of comparation between furosemide with PEG 6000 and the combination of PEG 6000-talk such as 1,0:0,2; 1,0:1,0; 0,2:1,0; and 0,2:2,0 and the next is evaluated the flow property powder and the velocity of dissolution. The increasing of the dissolution result of every solid dispertion is analyzed varians using ANOVA analyze statistic with 95% of believing degrees and continued by t-test.

The result is the dispertion of solid furosemide with PEG 6000 with the comparation 0,2:1,0 having the good result of powder quality so that in formulation of making dispertion solid furosemide PEG 6000 tablets must been granulated first. From the infrared spectra analysis was seen the exist of the moving of the spectra and the changes spectra profile that reint force the asumtion of the exist of the molecular interaction between furosemide and PEG 6000.

Keywords : Dissolution, Solid dispertion, flow property powder.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Peningkatan kecepatan pelarutan merupakan masalah pokok dalam pengembangan produk obat di industri farmasi, terutama untuk obat yang kelarutannya sangat kecil. Obat yang demikian pada umumnya kecepatan pelarutan menjadi langkah penentu dalam proses absorpsinya (Kaplan, 1973). Dengan demikian, menaikkan kecepatan pelarutan bahan obat akan meningkatkan kecepatan absorpsinya. Sudah banyak peneliti yang membuktikan adanya korelasi antara kecepatan pelarutan dengan kecepatan absorpsi untuk obat yang memiliki sifat demikian (Shargel & Yu, 1988).

Untuk obat-obat oral yang dikehendaki, efek sistemik obat tersebut harus dapat diabsorpsi pada saluran cerna kemudian masuk dalam sirkulasi umum dalam tubuh. Kebanyakan obat yang diberikan secara oral dalam bentuk sediaan padat akan mengalami kelarutan bahan obat tersebut dalam cairan gastrointestinal. Karakteristik kelarutan memegang peranan penting dalam proses awal penghantaran zat aktif ke sirkulasi sistemik yang membutuhkan transfor awal melalui membran lambung dan usus.

Kecepatan pelarutan bahan obat memiliki arti penting dalam pembuatan sediaan obat, hal ini menjadi langkah yang sangat menentukan dalam proses absorpsinya terutama untuk obat-obat yang memiliki kelarutan yang kecil. Obat yang

memiliki sifat demikian sering menimbulkan masalah karena absorpsinya yang kurang baik, namun masalah ini dapat diatasi antara lain dengan pembentukan dispersi padat, melalui penambahan bahan pembawa yang mudah larut dalam air. Telah dikenal bahwa obat yang sukar larut mampu berinteraksi dengan bahan pembantu makro molekuler khususnya dengan turunan selulosa, PVP, PEG sehingga kecepatan pelarutannya dapat meningkat (Voight, 1995).

Furosemida merupakan obat yang berdaya diuretik kuat dan efektif untuk pengobatan udem akibat gangguan jantung, hati atau ginjal. Diuretik digunakan untuk menurunkan volume darah dan cairan intestinal dengan cara meningkatkan ekskresi natrium klorida dan air. Furosemida atau asam 4-kloro-N-furfuril-5sulfamoil antranilat masih tergolong derivat sulfonamid. Furosemida adalah obat yang sukar larut sehingga kecepatan disolusinya kecil, maka berlaku persyaratan kelarutan tablet dalam *United State Pharmacopeia*, jika obat mempunyai kelarutan dalam air kecil diberikan secara peroral, sedangkan mekanismenya difusi pasif maka kecepatan pelarutan bahan obat tersebut menjadi langkah penentu dalam proses absorpsinya. Hal ini berdasarkan fenomena baru bahwa absorpsi dapat berlangsung jika obat dalam keadaan terlarut cairan tubuh di sekitar tempat absorpsi (Shargel & Yu, 1988).

Untuk itu perlu dilakukan modifikasi karakteristik kelarutan furosemida, salah satunya dengan metode pembentukan dispersi padat. Metode ini telah banyak dikembangkan dan dengan nyata menunjukkan peningkatan pelarutan furosemida secara bermakna seperti yang telah dilaporkan oleh Syukri *dkk* (2000), bahwa urea

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA PERPUSTAKAAN FMIPA

melalui pembentukan dispersi padat dapat meningkatkan laju disolusi furosemida. Selanjutnya juga dilaporkan adanya peningkatan disolusi furosemida secara bermakna dengan pembentukan dispersi padat furosemida-PVP (Syukri *dkk*, 2002).

Kenaikkan kecepatan pelarutan pada dispersi padat dicapai oleh efek kombinasi yang paling bermakna dengan pengurangan ukuran partikel sedangkan faktor pendukung lain adalah naiknya kemampuan membasahkan dari bahan pembawa, pengurangan terjadinya penggumpalan dan pengumpulan partikel obat serta naiknya kelarutan obat (Martin, *et al.*, 1993). Oleh karena itu pada penelitian ini digunakan PEG 6000 dan talk dimana PEG 6000 merupakan bahan pembawa stabil yang kelarutannya sangat cepat dalam air sedangkan talk merupakan bahan tambahan yang berfungsi untuk mengurangi terjadinya pelengketan (*tacky)* partikel obat dengan PEG.

Diharapkan penggunaan PEG 6000 dan talk ini dapat meningkatkan kecepatan pelarutan furosemida serta memperbaiki sifat alir serbuk dispersi padat furosemida. Hasil dispersi padat dilakukan evaluasi terhadap sifat alir serbuk dan disolusinya.

B. Perumusan Masalah

Permasalahan yang muncul dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah pembentukan dispersi padat furosemida dengan PEG-6000, talk dan kombinasi PEG 6000-talk dapat memperbaiki sifat alir serbuk serta meningkatkan laju disolusi furosemida secara bermakna ?
2. Bagaimana interaksi yang terjadi pada dispersi padat furosemida dengan PEG 6000 dan talk ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat furosemida dengan PEG 6000, talk dan kombinasi PEG 6000-talk terhadap sifat alir serbuk serta kecepatan disolusi furosemida.
2. Mengetahui bentuk interaksi yang terjadi antara furosemida dengan PEG 6000, talk dan kombinasi PEG 6000 : talk.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Spektrofotometri IR

Pada umumnya radiasi inframerah dalam daerah sekitar 2,5 sampai dengan 50 μm, yang setara dengan bilangan gelombang 4000 sampai dengan 200 cm^{-1}, digunakan untuk menentukan hampir semua transisi (perpindahan) dan vibrasi (getaran). Absorpsi dari radiasi inframerah terjadi hanya jika momen dipol permanen dari molekul berubah dengan suatu resonansi vibrasi atau rotasi. Karena resonansi secara vibrasi dari molekul kompleks seringkali dapat dihubungkan dengan ikatan atau gugus tertentu, resonansi ini berlaku seolah-olah mereka dihasilkan dari vibrasi dalam molekul diatomik (Martin, *et al.*, 1993).

Spektrofotometri inframerah digunakan secara luas untuk analisis kualitatif maupun kuantitatif. Kegunaan yang paling penting adalah untuk identifikasi senyawa organik yang memiliki spektra yang kompleks serta mempunyai sejumlah maksima dan minima yang dapat digunakan untuk perbandingan spektra molekul organik. Spektra inframerah setiap senyawa organik memiliki spektra yang khas dan spektra tersebut tidak sama dengan spektra inframerah senyawa organik yang lain (Willard *dkk*, 1974).

Sebuah molekul yang paling sederhana sekalipun dapat memberikan spektrum yang sangat rumit. Kimiawan organik mengambil keuntungan dengan

membandingkan spektrum senyawa yang tidak diketahui terhadap spektrum cuplikan asli. Suatu kesesuaian puncak demi puncak merupakan bukti yang kuat tentang identitasnya (Silverstein *dkk*, 1986).

2. Disolusi

Efek suatu obat sistemik yang digunakan secara oral sangat tergantung oleh kecepatan absorpsinya. Jika kecepatan eliminasi suatu obat lebih besar dari pada kecepatan absorpsi maka kadar obat dalam darah atau plasma tidak akan naik dan jika kadarnya tidak mencapai kadar efektif minimum maka obat tidak akan memberikan efek (Bates dan Gibaldi, 1985).

Secara sederhana kecepatan disolusi didefinisikan sebagai jumlah zat yang terlarut dalam medium tiap satuan waktu (Wagner, 1971). Apabila proses disolusi merupakan suatu langkah penentu dari proses absorpsi maka beberapa faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi akan mempengaruhi kecepatan absorpsi bahan obatnya (Swarbick, 1970).

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi laju disolusi yaitu :

a. Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia obat

Sifat-sifat fisikokimia dari obat mempengaruhi laju disolusi meliputi kelarutan, bentuk kristal, bentuk hidrat solvasi dan kompleksasi serta ukuran partikel. Bila dikaitkan dengan persamaan disolusi $dc/dt = K.S.C_s$ maka kompleksasi berpengaruh pada C_s, serta ukuran partikel berpengaruh pada S. Sifat-sifat fisikokimia lain seperti kekentalan berpengaruh pada D dan keterbasahan

berpengaruh pada S. Sifat fisikokimia seperti kekentalan dan keterbasahan berperan pada permasalahan yang timbul dalam disolusi seperti terbentuknya flokulasi, flotasi dan aglomerasi (Abdou, 1989, *cit* Syukri, 2001).

b. Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan

Pengaruh bentuk sediaan pada laju disolusi tergantung pada kecepatan pelepasan bahan aktif yang terkandung didalamnya. Secara umum laju disolusi akan menurun menurut urutan sebagai berikut : suspensi, kapsul, tablet dan tablet salut. Faktor formulasi yang dapat mempengaruhi laju disolusi antaranya kacepatan disintegrasi yang berpengaruh pada S, interaksi obat dengan eksipien yang berpengaruh pada C_s, kekerasan yang berpengaruh pada S dan porositas yang berpengaruh pada S (Abdou, 1989, *cit* Syukri, 2001).

Cara pengolahan dari bahan baku, bahan pembantu dan prosedur yang dilaksanakan dalam formulasi sediaan juga akan berpengaruh pada laju disolusi. Perubahan lama waktu pengadukan pada granulasi basah dapat menghasilkan granul-granul besar, keras dan padat sehingga pada proses pencetakan dihasilkan tablet dengan waktu hancur dan disolusi yang lama (Abdou, 1989). Tekanan kompresi bila makin besar maka kecepatan disolusi akan semakin menurun (Fudholi, 1982).

c. Faktor yang berkaitan dengan alat uji disolusi dan parameter uji

Faktor ini dipengaruhi oleh lingkungan selama percobaan yang meliputi kecepatan pengadukan yang berpengaruh pada h, pH medium yang berpengaruh pada C_s dan metode uji yang digunakan serta suhu medium yang berpengaruh pada D dan

C_s. Pengadukan mempengaruhi penyebaran partikel-partikel dan tebal lapisan difusi sehingga memperluas permukaan partikel yang kontak dengan pelarut. Semakin cepat pengadukan maka gerakan dalam medium akan semakin cepat sehingga kecepatan disolusinya akan semakin besar (Alam & Parrot, 1971).

Suhu medium berpengaruh terhadap kelarutan zat aktif. Untuk zat yang kelarutan tidak tergantung pH, perubahan pH medium disolusi tidak akan mempengaruhi laju disolusi. Pemilihan kondisi pH penting karena kondisi pH akan berbeda di sepanjang saluran cerna sehingga akan mempengaruhi kelarutan dan laju disolusi obat. Komposisi cairan medium yang berbeda-beda juga akan mengakibatkan adanya perbedaan pH, tegangan muka dan viskositas medium.

Kenaikkan pH medium akan menaikkan kecepatan disolusi obat-obat yang bersifat asam lemah, sedangkan penurunan tegangan muka antara lain disebabkan penambahan surfaktan, akan meningkatkan kecepatan disolusi suatu bahan obat dan kenaikkan viskositas medium akan menurunkan kecepatan disolusi bahan obat (Alam & Parrot, 1971).

3. Dispersi Padat

Pada prinsipnya pembentukan dispersi padat adalah membuat dispersi padat dalam zat padat. Bentukan dispersi padat yang diperoleh tergantung dari cara pembuatan dan bahan yang digunakan. *Sugar glass* dibuat dengan cara pelelehan dengan bahan tambahan gula sedangkan kopresipitat dibuat secara pelarutan dengan bahan tambahan yang mudah larut dalam air (Chiou & Riegelman, 1971).

Dispersi padat merupakan dispersi satu atau lebih zat aktif dalam suatu senyawa pembawa inert atau matriks dalam keadaan padat yang dengan metode peleburan, pelarut dan gabungan peleburan-pelarut. Secara umum ada 3 cara penyiapan dispersi padat (Chiou & Riegelman, 1971).

a. Metode peleburan

Metode ini pertama kali diperkenalkan oleh Sekiguchi dan Obi. Campuran fisik antara obat dan pembawa larut air dipanaskan langsung sampai lebur, leburan ini kemudian didinginkan dan dipadatkan secara cepat dengan es, massa padat ini kemudian dihaluskan dan diayak. Keuntungan dari metode ini adalah sederhana dan ekonomis sedangkan kelemahannya adalah pada obat-obat dan pembawa yang tidak tahan terhadap suhu tinggi karena dapat mengalami peruraian selama proses pelelehan.

b. Metode pelarut

Metode ini disiapkan dengan melarutkan campuran fisik dari 2 komponen dalam pelarut yang kemudian dilanjutkan dengan penguapan pelarut. Campuran ini kemudian dihaluskan dan diayak. Keuntungan dari metode ini adalah dapat menghindari peruraian obat atau bahan pembawa pada suhu tinggi karena pada proses penguapan dilakukan pada suhu rendah, sedangkan kelemahan dari metode ini adalah kesulitan dalam menguapkan pelarut secara sempurna.

c. Metode gabungan peleburan-pelarut

Metode ini digunakan untuk mengatasi kelemahan dari kedua metode sebelumnya. Pada metode ini obat dilarutkan dalam pelarut yang sesuai sampai larut

sedangkan bahan pembawa dilebur pada suhu leburnya kemudian dicampur tanpa menguapkan pelarutnya. Campuran ini kemudian didinginkan dan dihaluskan serta diayak.

Pemilihan metode yang digunakan tergantung dari sifat obat terhadap temperatur dan kelarutannya. Sebagai bahan pembawa digunakan bahan yang mudah larut dalam air, inert serta stabil sampai titik leburnya. Bahan pembawa yang sering digunakan adalah PVP, PEG, gula, urea dan lain-lain (Lachman, *et al.*, 1989)

Kopresipitat termasuk dispersi padat dalam zat padat. Suatu dispersi bahan obat dengan bahan pembawa yang dapat dibuat dengan cara peleburan pada titik leburnya atau melarutkan dengan pelarut yang cocok, dapat pula dibuat dengan metode peleburan-pelarut. Pada metode peleburan biasa digunakan bahan pembawa gula, manitol atau campuran manitol dengan karbohidrat lain (Ritchel, 1976).

Untuk metode pelarutan yang hasilnya disebut kopresipitat caranya adalah dengan melarutkan bahan obat dengan bahan pembawa pada pelarut yang sesuai, kemudian pelarutnya diuapkan atau dengan menambah zat lain sehingga terjadi kristal yang merupakan dispersi padat molekuler antara bahan obat dengan bahan pembawa. Pembentukan kopresipitat telah banyak diteliti antara lain kopresipitat reservin-povidol, digitoksin-povidon, sulfatiazol-povidol, nitrofurantoin-povidon. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa pembentukan kopresipitat dapat menaikkan kecepatan disolusi obat yang sukar larut dalam air (Stupak & Bates, 1972).

Ada beberapa kemungkinan yang dapat terjadi pada pembentukan dispersi padat yaitu terbentuknya campuran eutektik, terbentuknya larutan padat atau hanya terbentuk campuran fisik biasa. Pada campuran eutektik masing-masing fase padat hanya terdiri dari satu komponen dan sistem disebut sebagai campuran kristal dari suatu komponen di dalam komponen lain (Chiou & Riegelman, 1971).

Berdasarkan struktur kristal yang terbentuk oleh larutan padat pada dispersi padat diklasifikasikan menjadi: (Chio dan Riegelman, 1971, *cit* Syukri, 2000).

1. Larutan padat substitusional, dimana pada tipe ini molekul terlarut menggantikan molekul pelarut pada struktur kisi-kisi kristal dari pelarut padat. Faktor ukuran dari molekul terlarut berperanan dalam pembentukan larutan padat.
2. Larutan padat interstisial, dimana pada tipe ini molekul zat terlarut menempati celah interstisial antar molekul pada struktur kisi-kisi kristal pelarut padat. Biasanya hanya terbentuk suatu larutan padat terbatas. Ukuran dari zat terlarut adalah kritis supaya cocok menempati ruang antar partikel (*interstices*). Volume dari zat tersebut harus lebih kecil dari 20% pelarut. Polimer kristal yang larut air dengan berat molekul yang tinggi merupakan pilihan untuk tipe ini, karena dari sebagian besar obat yang sukar larut biasanya lebih kecil dari 1000.

Polyetilen Glikol 6000 yang memiliki ukuran molekul tidak lebih dari 7000 dan tidak kurang dari 9000 lebih besar dari ukuran molekul furosemida 330,74 dapat menghambat pertumbuhan kristal dan fase transformasi sehingga dapat meningkatkan laju disolusi obat yang disebabkan kelarutannya yang sangat cepat dalam air

Sedangkan talk berfungsi sebagai adsorben yang dapat memperbaiki karakteristik pelengketan dari PEG. Talk secara luas telah digunakan sebagai bahan tambahan yang telah dibuktikan kombinasinya dengan PEG memberikan hasil yang baik (Lo dan Law, 1996).

Dispersi padat semakin banyak mendapat perhatian karena mencakup cara-cara dalam memudahkan disolusi dan meningkatkan bioavailabilitas obat yang sukar larut. Bila dicampur dengan bahan pembawa yang mudah larut dalam air, meningkatnya kecepatan disolusi dapat dicapai oleh efek kombinasi yang paling bermakna dimana terjadi pengurangan ukuran partikel sampai pada ukuran tertentu yang tidak dapat dicapai dengan mudah oleh cara biasa.

Dispersi padat pada dasarnya merupakan metode pengecilan ukuran partikel di mana partikel obat terperangkap dalam zat padat lain yang berfungsi sebagai bahan pembawa dan mencegah bergabungnya partikel obat. Kompleks yang terjadi antara obat dan pembawanya akan pecah jika dilarutkan dalam air atau cairan badan sehingga membebaskan zat aktif dan terdispersi secara molekular. Dengan keadaan tersebut kecepatan disolusi obat akan bertambah besar karena luas permukaan yang bersinggungan dengan medium akan semakin besar. Peningkatan kecepatan disolusi dapat pula disebabkan oleh terjadinya proses solubilisasi pada lapisan difusi oleh bahan obat dengan bahan pembawa yang segera larut. Bila antara bahan obat dengan bahan pembawa dapat membentuk larutan padat maka kecepatan disolusi akan meningkat lagi (Chiou & Riegelman, 1971).

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
PERPUSTAKAAN
FMIPA

Peningkatan hasil uji kecepatan pelarutan (Khan, 1975, *cit* Novtyana, 2001).

a. Metode klasik, yaitu suatu metode yang paling sederhana untuk mengungkapkan hasil uji kecepatan pelarutan yaitu dengan menentukan jumlah zat terlarut pada saat tertentu.

b. Metode Dissolution Efficiency (DE), yaitu perbandingan luas daerah di bawah kurva pelarutan pada saat t dengan luas permukaan empat persegi panjang yang menunjukkan 100 % zat aktif terlarut pada saat t. Secara skematik DE dapat dirumuskan sebagai berikut:

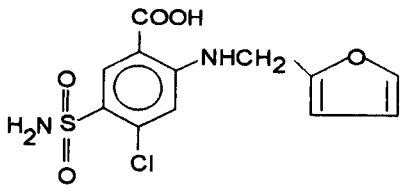
$$\text{DE pada waktu } t = \frac{o\int^{t} y \, . \, dt}{y\ 100^{t}} \times 100\ \% \qquad (1)$$

Keuntungan penggunaan DE yaitu dapat menggambarkan semua titik pada kurva pelarutan dan metode ini identik dengan pengungkapan data secara *in vivo.*

4. Monografi bahan

a. Furosemida

Furosemida merupakan turunan sulfonamida dengan nama kimia asam 4-kloro-N-furfil5-sulfomoilantranilat karena obat mempunyai gugus sulfamil dalam posisi meta atau karbon nomor lima (Katzung, 1989, *cit* Novtyana, 2001). Dengan berat molekul 330,74 dan struktur kimianya adalah sebagai berikut:



Gambar 1. Rumus Bangun Furosemida (Anonim, 1995)

Furosemida merupakan serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau, hampir tidak berasa, suhu lebur 208 derajat, mempunyai rumus molekul $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$. Praktis tidak larut dalam air dan dalam kloroform pekat, larut dalam 75 bagian etanol (95%) pekat dan dalam 850 bagian eter pekat, larut dalam alkali hidroksida, aseton, metanol dan dimetil formamid (Anonim, 1995).

b. Polyetilen Glikol-6000

Polietilenglikol 6000 (PEG 6000) adalah polietilenglikol: $H(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_nOH$, harga N antara 158 dan 204. Merupakan serbuk lilin putih atau potongan putih kuning gading, praktis tidak berbau dan berasa. Mudah larut dalam air, dalam etanol (95%)P dan dalam kloroform. Praktis tidak larut dalam eter pekat. Suhu lebur lebih dari 61°. BM rata-rata tidak lebih dari 7000 dan tidak lebih dari 9000 (Anonim, 1979, *cit* Novtyana, 2001).

c. Talk

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit alumunium silikat. Merupakan serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu, berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran. BM 260,86 dengan rumus molekul $Mg_2Si_3.xH_2O$ (Anonim, 1995). Talk netral secara kimia, tidak larut dalam air dan asam. Sebagai komponen utama bubuk, talk memiliki daya mengalir dan lekat yang baik. Penambahan talk mampu memperbaiki daya mengalir basis lainnya (Voigt, 1995).

B. Landasan Teori

Furosemida merupakan obat yang praktis tidak larut dalam air. Kelarutannya adalah dibutuhkan lebih dari 10.000 bagian pelarut untuk melarutkan 1 bagian furosemida. Obat yang demikian pada umumnya kecepatan disolusi menjadi langkah penentu dalam proses absorpsinya. Untuk meningkatkan kecepatan disolusinya dapat diatasi antara lain dengan pembentukan dispersi padat melalui penambahan bahan pembawa yang mudah larut dalam air.

Polietilen glikol merupakan bahan pembawa stabil dan memiliki kelarutan yang sangat cepat dalam air sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusi obat. Namun hasil dispersi padat dengan PEG ini menghasilkan massa serbuk yang lengket sehingga dilakukan usaha untuk memodifikasinya yaitu dengan penggunaan talk yang berfungsi sebagai adsorben.

Mekanisme dispersi padat dapat berupa pengecilan ukuran partikel dan bahan obat kemudian terperangkap dalam zat padat lain yang berfungsi sebagai pembawa, selain itu dapat pula dengan bentuk kompleks yang terjadi antara obat dengan pembawa yang akan pecah jika dilarutkan dalam air atau cairan badan sehingga membebaskan zat aktif dan terdispersi secara molekular. Peningkatan kecepatan disolusi dengan dispersi padat dapat pula disebabkan oleh terjadinya proses solubilisasi pada lapisan difusi oleh bahan obat dengan bahan pembawa yang segera larut.

C. Hipotesis

Pembuatan serbuk furosemida menggunakan PEG 6000, talk dan kombinasi PEG 6000 – talk melalui mekanisme dispersi padat diduga dapat meningkatkan kecepatan pelarutan furosemida. Interaksi antara furosemida dengan PEG 6000, talk maupun kombinasi PEG 6000 - talk diperkirakan dapat dilihat dengan spektrofotometri infra merah.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan : Spektrofotometer UV-Vis (*Spectoric Unicam Genesys 10 UV*), pH meter (*Fisher Accument 230 A* pH/ion meter), timbangan analitik (*Dragon 204*), alat uji disolusi (*DT 708 Erweka*), spektrofotometer IR (*Shimadzu*), alat-alat gelas, mikro pipet, pipet volume, corong pengukur kecepatan alir dan sudut diam, stopwatch.

2. Bahan

Bahan yang digunakan : Furosemida (derajat farmasetis, PT. Indofarma, Jakarta), PEG 6000 (derajat farmasetis, Brataco Chemica), Talk (derajat farmasetis, Brataco Chemica), KH_2PO_4 p.a (Alfa Chemica), HCl p.a, NaOH p.a, Aquadest, Etanol, KBr.

B. Jalannya Penelitian

1. Pembuatan Dispersi Padat

Dispersi padat furosemida dengan PEG, talk dan kombinasi PEG-talk disiapkan dengan metode pelarut-peleburan. Dispersi padat furosemida dalam berbagai jumlah pembawa sebagaimana tersaji pada tabel 1, dilarutkan dalam etanol sampai larut kemudian bahan pembawa dilebur pada suhu leburnya dan dicampur

tanpa menguapkan pelarutnya. Campuran ini kemudian didinginkan dan dihaluskan sarta diayak.

2. Uji Sifat Alir Serbuk

a. Waktu Alir Serbuk

Sejumlah serbuk (100 garam) dimasukkan dalam corong stainlees steel. Disiapkan *stopwatch* dan ditekan pada posisi hidup bersamaan dengan dibukanya penutup corong. *Stopwacth* dimatikan begitu serbuk yang mengalir habis. Dicatat waktu alirnya. Kecepatan waktu alir di hitung dengan rumus:

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{Berat granul (gram)}}{\text{Waktu alir (detik)}} \qquad (2)$$

b. Pengetapan

Sejumlah serbuk dimasukkan dalam gelas ukur, dicatat volumenya (V_o), kemudian gelas ukur dipasang pada volumenometer dan dihentakkan sampai volume konstan (Vt). Indeks pengetapan dapat dihitung dengan rumus:

$$IT\ (\%) = \frac{Vo - Vt}{Vo} \times 100\% \qquad (4)$$

c. Sudut diam serbuk

Sejumlah serbuk dimasukkan dalam alat pengukur sudut diam, kemudian diratakan. Setelah serbuk dialirkan, diukur jari-jari kerucut dan tinggi puncak yang terbentuk, sudut diam dihitung dengan rumus: $\text{Tg } \alpha = h / r$ (3)

Dimana: α = sudut diam; h = jari-jari kerucut; dan r = tinggi kerucut

3. Analisis Interaksi Dispersi Padat

Untuk analisis interaksi furosemida dengan pembawa dilakukan secara spektrofotometer infra merah. Bahan uji yang terdiri dari furosemida tunggal, PEG tunggal, talk tunggal dan dispersi padat firosemida PEG, talk dan PEG – talk 1:1 diserbuk halus bersama kristal KBr (1:150), dibuat *pellet* dengan tekanan 7 ton selama 5 menit. *Pellet* yang transparan diletakkan pada sel sampel, kemudian direkam serapan pada bilangan gelombang 4000-500 cm^{-1}.

4. Uji Disolusi

a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 5,8

Dibuat dengan melarutkan 50,0 ml Kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan sejumlah NaOH sebanyak 3,6 ml dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida P secukupnya hingga 200,0 ml.

b. Pembuatan Larutan Stock

Timbang seksama 150,0mg furosemida dan tambahkan NaOH 0,1N secukupnya kemudian masukkan kedalam labu takar 200 ml. Encerkan dengan dapar fosfat pH 5,8 secukupnya hingga 200,0 ml. Setelah itu ambil 10 ml larutan kemudian encerkan sampai 100,0 ml sehingga diperoleh kadar larutan stock 75µg/ml.

c. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Furosemida

Dibuat larutan furosemida dengan kadar 7,5 µg/ml yaitu diambil 1 ml larutan stok furosemida 7,5 µg/ml kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH 5,8 hingga

10 ml. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada kisaran panjang gelombang 200 – 300 nm.

d. Pembuatan Kurva Baku

Dari larutan stok furosemida, diambil volume taazx qertentu dan diencerkan sehingga diperoleh seri kadar 3,0; 4,5; 6,0; 7,5; 9,0 µg/ml. kemudian serapan dibaca pada panjang gelombang maksimum dan berada dalam rentang 0,2-0,8.

e. Uji Disolusi

Serbuk hasil dispersi padat furosemida dengan bahan pembawa dimasukkan dalam cangkang kapsul lalu diuji disolusi dengan metode keranjang (*basket.)* Bila tidak dinyatakan lain kecepatan pengadukan dengan metode keranjang adalah 100 rpm menurut farmakope edisi IV. Medium disolusi mengunakan larutan dapar fosfat pH 5,8 sebanyak 900 ml dengan suhu yang diatur konstan 37° ± 0,5°C. Larutan diambil sebanyak 5,0 ml pada menit ke-5, 10, 15, 20, 30, 45 dan 60. Untuk memelihara volume konstan setiap larutan yang diambil diganti dengan medium yang mempunyai suhu yang sama sebanyak 5,0 ml. Serapan dibaca pada panjang gelombang maksimum dan kadarnya dihitung dengan menggunakan persamaan kurva baku yang telah diperoleh sebelumnya.

C. Analisis Hasil

Dalam uji disolusi diamati persen obat terlarut dari furosemida pada masing-masing waktu pengambilan sampel. Kemudian Q_{60} dianalisis sesuai dengan toleransi yang telah ditetapkan pada Farmakope Indonesia, persen obat terlarut furosemida tidak kurang 80% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Peningkatan laju disolusi diamati dari profil disolusi furosemida dan dari harga DE (*Dissolution* Efficiency) pada menit ke-15, 45, dan 60. Hasil pengujian dari disolusi furosemida kapsul menggunakan analisis statistik Anova satu jalan pada taraf kepercayaan 95%, sedangkan untuk mengetahui formula mana yang menunjukkan perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji t.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pembuatan Dispersi Padat

Langkah pertama yang dilakukan dalam penelitian ini adalah pembuatan dispersi padat furosemida dengan berbagai perbandingan jumlah furosemida dan pembawa seperti yang tertera pada tabel 1.

Tabel I. Jumlah furosemida dan pembawa yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat

No	Jumlah furosemida	Jumlah pembawa (g) (PEG, talk, PEG-talk (1:1)	Jumlah obat (%)
1	1,0	-	100
2	1,0	0,2	83,3
3	1,0	1,0	50,0
4	0,2	1,0	16,7
5	0,2	2,0	9,1

Pembuatan dispersi padat ini dilakukan dengan metode pelarut-peleburan dimana bahan obat yang sudah dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dicampurkan dengan bahan pembawa yang sudah dilebur pada suhu leburnya. Dari penelitian diperoleh massa serbuk yang bervariasi pada tiap formula yaitu seperti yang tertera pada tabel 2 berikut ini :

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
PERPUSTAKAAN
F MIPA

Tabel II. karakteristik fisik massa serbuk dispersi padat furosemida

No	Formula	Massa Serbuk
1	F-T 1,0:0,2	serbuk halus berwarna putih bersih
2	F-T 1,0:1,0	serbuk halus berwarna putih bersih
3	F-T 0,2:1,0	serbuk agak halus berwarna putih
4	F-T 0,2:2,0	serbuk tidak halus atau agak kasar berwarna agak putih
5	F-P 1,0:0,2	granul kecil berwarna putih
6	F-P 1,0:1,0	granul berbentuk pipih agak besar berwarna putih
7	F-P 0,2:1,0	gumpalan seperti lilin, berwarna putih agak bening, agak lembut atau tidak keras
8	F-P 0,2:2,0	granul seperti lilin, berwarna bening dan agak keras
9	F-P:T1,0:0,2	serbuk agak halus, berwarna agak putih
10	F-P:T1,0:1,0	granul pipih agak besar, berwarna putih agak abu
11	F-P:T0,2:1,0	granul kecil, berwarna putih agak kuning
12	F-P:T0,2:2,0	gumpalan seperti lilin, berwarna kekuningan, lembut

Keterangan:
F-P = furosemida-PEG 6000
F-T = furosemida-talk
F-P:T = furosemida-PEG 6000: talk.

B. Uji Sifat Alir Serbuk

Uji sifat alir serbuk dapat dilakukan dengan metode langsung maupun tidak langsung. Metode langsung dilakukan dengan mengukur waktu alir serbuk menggunakanan metode corong sedangkan metode tidak langsung dilakukan dengan uji pengetapan. Sifat alir serbuk dapat mempengaruhi keseragaman bobot kapsul sehingga perlu dilakukan uji sifat alir serbuk ini agar diperoleh keseragaman kandungan zat aktif dalam tiap kapsul. Uji sifat alir serbuk ini meliputi Waktu alir, Pengetapan, dan Sudut diam. Hasil penelitian uji sifat alir serbuk tarsaji dalam tebel 3 berikut ini :

Tabel III. Hasil uji Sifat Alir Serbuk Dispersi Padat Furosemida.

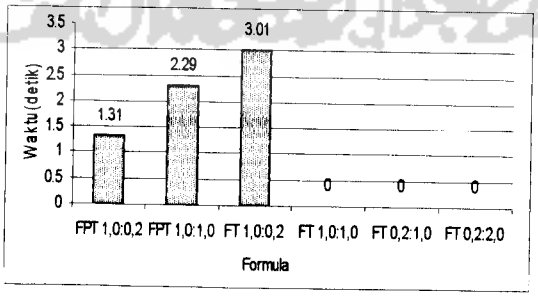
Formula	Uji Sifat Alir Serbuk		
	Waktu alir (detik)	Sudut diam (°)	Pengentapan (%)
FPT 1,0:0,2	1.31 ± 0.19	29.83 ± 0.87	10.40 ± 1.67
FPT 1,0:1,0	2.29 ± 0.18	28.53 ± 0.739	8.80± 1.09
FT 1,0:0,2	3.01 ± 0.57	40.47 ± 1.07	30.0 ± 0.00
FT1,0:1,0	0.00 ± 0.00*	38.80 ± 0.98	26.40± 0.89
FT 0,2:1,0	0.00 ± 0.00*	36.26 ± 4.66	41.80± 0.44
FT 0,2:2,0	0.00 ± 0.00*	39.15 ± 1.98	45.40 ± 0.54

Keterangan :
FM: Furosemida murni
FP : Dispersi padat furosemida dengan PEG 6000
FT : Dispersi padat furosemida dengan talk
FPT :Dispersi padat furosemida dengan kombinasi PEG 6000 dan talk
* : Sangat sukar mengalir

1. Waktu alir serbuk

Waktu alir suatu serbuk diperlukan untuk mengetahui kualitas serbuk tersebut pada proses pencetakan tablet. Serbuk yang memiliki waktu alir yang baik akan mudah mengalir kedalam mesin pencetak tablet sehingga dapat dihasilkan tablet yang memiliki variasi bobot yang kecil.

Dari penelitian didapat bahwa formula FT 1,0:1,0; FT 0,2:1,0; dan FT 0,2:2,0 sangat sukar mengalir sedangkan pada formula FPT 1,0:0,2; FPT 1,0:1,0; dan FT 1,0:0,2 dapat memenuhi syarat waktu alir yang baik yaitu 100 gram dapat mengalir tidak lebih dari 10 detik (Fudholi, 1983).



Gambar 2. Grafik Waktu Alir Serbuk

Dari gambar grafik dapat dilihat bahwa dengan adanya kombinasi antara furosemida-PEG-talk dapat mempercepat waktu alir serbuk. Penggunaan talk sebagai bahan pelicin pada dispersi padat furosemida ternyata dapat memperbaiki sifat alir serbuk melalui gaya *kohesi* antar partikel sehingga mampu menurunkan gesekan antar partikel serbuk.

Sangat sukar mengalirnya serbuk pada formula FT 1,0:1,0; FT 0,2:1,0; dan FT 0,2:2,0 kemungkinan dipengaruhi oleh bentuk serbuk yang tidak sferis. Bentuk permukaan semakin sferis maka luas permukaan yang bersinggungan akan semakin kecil dan gaya gesek antar partikel semakin kecil pula sehingga serbuk akan lebih cepat mengalir. Diameter serbuk berbanding lurus dengan kecepatan alir granul (Fudholi, 1983).

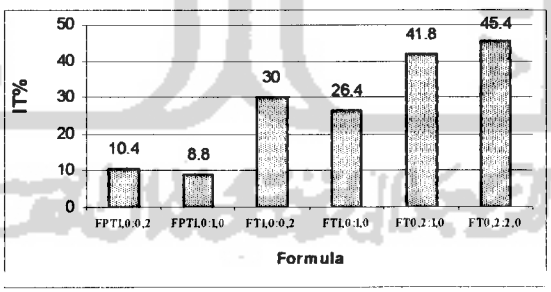
Formula dispersi padat furosemida dengan PEG 6000 tidak dilakukan uji alir serbuk karena formula ini memiliki massa serbuk yang lembek dimana gaya gesek dan tarik serbuk akan sangat besar sehingga dapat dipastikan bahwa serbuk tersebut sangat sukar mengalir bahkan praktis tidak mengalir, demikian pula pada dispersi padat furosemida dengan kombinasi PEG 6000 dan talk pada perbandingan 0,2:1,0 dan 0,2:2,0.

Harga alir yang tinggi dapat dihasilkan melalui pengeringan serbuk atau dengan meniadakan partikel yang berukuran < 10 μm dengan kata lain menghilangkan pengaruh negatif dari gaya *adhesi* (Voigt, 1995).

2. Pengetapan

Indeks pengetapan ditentukan oleh perbandingan penurunan volume sejumlah serbuk akibat hentakan (*tapped*) dan getaran (*vibrating*). Makin kecil indeks pengetapan (%) maka akan semakin baik sifat alir serbuknya. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan terdapat dua formula yang memenuhi indeks pengetapan yang baik yaitu formula FPT 1,0:0,2 dan FPT 1,0:1,0. Menurut *Lachman, et.*al (1986) harga indeks pengetapan kurang dari 25% menunjukkan kemampuan mengalir yang baik.

Terpenuhinya syarat indeks pengetapan tersebut karena serbuk hasil dispersi padat furosemida dengan kombinasi PEG 6000 dan talk memiliki densitas yang lebih besar. Serbuk dengan densitas yang lebih besar, pada saat dihentakkan akan lebih cepat menata diri dengan rapat sehingga ruang antar serbuk menjadi lebih kecil dan penurunan volume serbuk pada saat dihentakkan menjadi lebih kecil dengan demikian indeks pengetapan menjadi kecil pula.



Gambar 3. Grafik pengetapan serbuk

Buruknya indeks pengetapan pada formula FT 1,0:0,2; FT 1,0:1,0; FT 0,2:1,0; dan FT 0,2;2,0 kemungkinan disebabkan oleh faktor-faktor yang mempengaruhi indeks pengetapan yaitu bentuk partikel, ukuran partikel, kerapatan, pola permukaan

atau kekasaran dan jumlah *fines*. Jumlah *fines* yang terlalu banyak akan mengisi ruang antar partikel serbuk dan menyebabkan pemadatan sehingga memperbesar volume pada saat pengetapan dan menghasilkan indeks pengetapan yang buruk.

Partikel dari dispersi padat furosemida dengan talk merupakan partikel dengan bentuk tidak beraturan, sehingga menghasilkan timbunan yang lebih longgar. Pada saat serbuk dituang ke dalam volumenometer kemudian dihentakkan, serbuk segera menata diri namun tidak rapat sehingga masih terdapat ruang antar partikel serbuk (*space*), akibatnya terjadi penurunan volume serbuk yang besar. Bila indeks pengetapan lebih besar dibandingkan dengan yang dipersyaratkan maka akan mempersulit dalam proses penabletan yaitu dapat memperbesar variasi bobot pada penabletan.

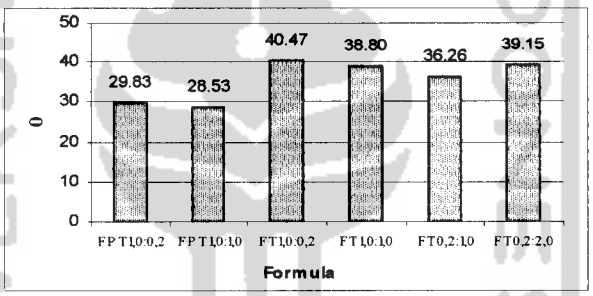
3. Sudut diam serbuk

Sudut diam serbuk dihasilkan jika suatu zat berupa serbuk dibiarkan mengalir bebas dari corong ke atas dasar. Serbuk tersebut akan membentuk suatu kerucut yang kemudian sudut kemiringannya diukur. Semakin datar kerucut yang dihasilkan artinya sudut diamnya semakin kecil (Voigt, 1995).

Dari hasil penelitian yang diperoleh hanya formula FPT 1,0:0,2 yang tidak memenuhi syarat sudut diam yang baik yaitu sudut diam yang terbentuk adalah 40,47° lebih besar dari syarat sudut diam 20°-40°. Nilai dari sudut diam jarang dibawah 20° dan nilai sudut diam mencapai 40° menunjukkan potensial aliran

yang baik sedangkan sudut diam diatas 40° dapat mengalami kesulitan dalam mengalir (Marshal, 1970, *cit*, Wijaya, 2002).

Beberapa faktor yang mempengaruhi besarnya sudut diam adalah bentuk serbuk, ukuran serbuk, kelembaban, penambahan *glidant* dan jumlah *fines* dalam campuran serbuk. Sudut diam menyatakan besar kecilnya gaya tarik (*adhesi*) dan gaya gesek antar partikel (*kohesi*). Jika gaya tarik antar partikel kecil maka serbuk akan lebih cepat dan lebih mudah mengalir (Fonner. *et.al*, 1981). Secara umum sudut diam berbanding lurus dengan waktu alir yaitu apabila sudut diam semakin kecil maka waktu alir akan semakin kecil pula.



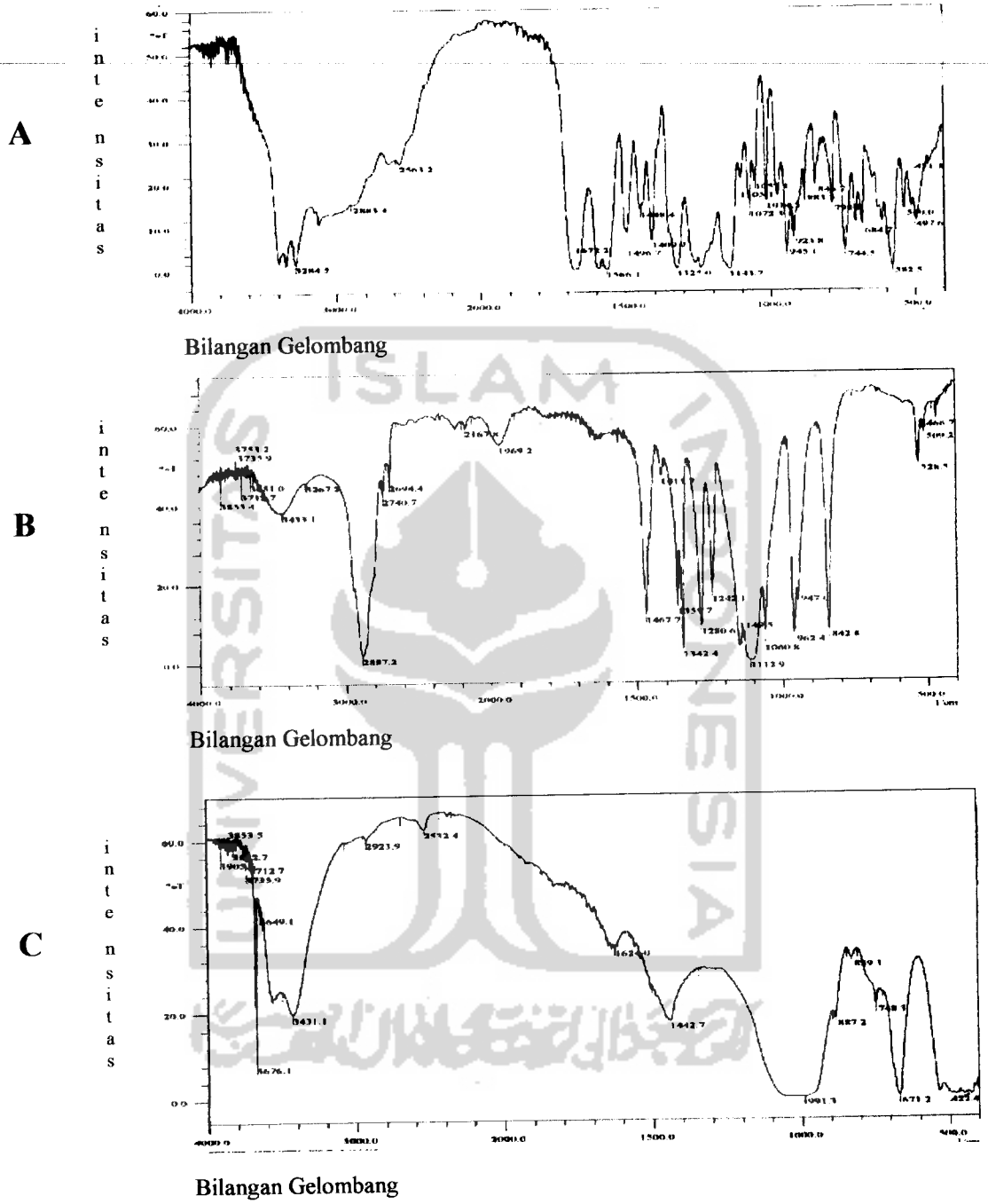
Gambar 4. Grafik sudut diam serbuk

C. Analisis Spektrofotometri IR

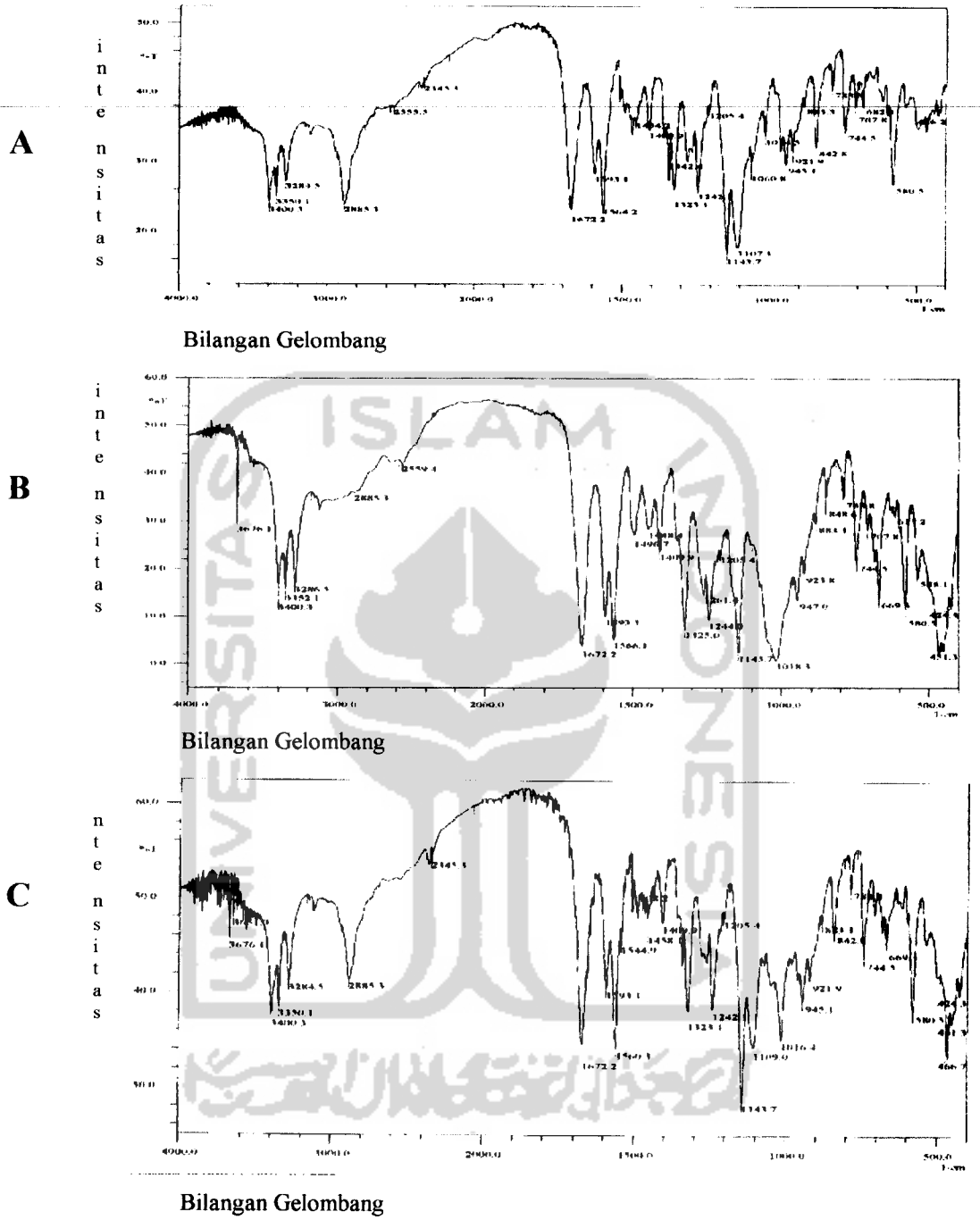
Pengujian data analisis spektra inframerah dari furosemida murni, PEG, talk, dispersi furosemida-PEG, furosemida-talk dan dispersi furosemida-PEG:talk menggunakan gugus karakteristik O-H, C-O, C-H, N-H, C=O dan S=O ditunjukkan dengan pergeseran absorpsinya. Dalam menginterpretasikan hasil spektra inframerah ini dititik beratkan pada daerah sekitar 3500cm^{-1} - 3200 cm^{-1} (rentangan O-H),

1300 cm^{-1} - 1000 cm^{-1} (rentangan C-O), 3000 cm^{-1} - 2850 cm^{-1} (rentangan C-H), 3500 cm^{-1} - 3100 cm^{-1} (rentangan N-H), 1725 cm^{-1} – 1700 cm^{-1} (rentangan C=O) dan 1350 cm^{-1} – 1150 cm^{-1} (rentangan S=O) (Sastrohamidjojo, 2001).

Pada analisis spektrofotometri inframerah diperoleh spektra seperti berikut :



Gambar 5. Spektra inframerah (A) furosemida murni tunggal, (B) PEG 6000 tunggal dan (C) talk tunggal.



Gambar 6. Spektra inframerah (A) dispersi padat furosemida-PEG 6000, (B) furosemida - talk dan (C) furosemida PEG 6000:talk.

Dari gambaran spektra tersebut dapat disimpulkan dalam bentuk tabel berikut ini:

Tabel IV. Bilangan gelombang furosemida, PEG 6000, talk, dispersi padat furosemida-PEG 6000, furosemida- talk dan kombinasi furosemida-PEG 6000: talk.

Gugus	Bilangan Gelombang (cm^{-1})						Perubahan Pita
	FM	P	T	FP	FT	FPT	
Rentangan C-O	1143,7	1112,9	-	1143,7	1143,7	1143,7	tetap
Rentangan C-H	2883,4	2887,2 (kuat,tajam)	2923,9	2885,3 (kuat,tajam)	2885,3	2885,3 (kuat,tajam)	bergeser
Rentangan N-H	3284,5 (lemah,tajam)	3267,2	-	3284,5 (lemah,tajam)	3286,5 (lemah,tajam)	3284,5 (lemah,tajam)	tetap
Rentangan C=O	1672,2	-	-	1672,2 (kuat, tajam0	1672,2 (kuat, tajam)	1672,2 (kuat, tajam)	tetap
Rentangan S=O	1325,0	1342,4 (kuat,tajam)	-	1323,1 (lemah,tajam)	1325,0 (lemah,tajam)	1323,1 (lemah,tajam)	bergeser

Keterangan :
FM = Furosemida murni
P = PEG 6000
T = Talk
FP = Kombinasi furosemida dengan PEG 6000
FT = Kombinasi furosemida dengan talk
FPT = Kombinasi furosemida dengan PEG 6000 dan talk

Dari gambar 6 yang terlampir sebelumnya, terlihat bahwa adanya kemiripan profil spektra antara dispersi padat FP dengan profil spektra dispersi padat FPT dan berbeda dengan profil spektra dari dispersi padat FT. Begitu pula pada bilangan gelombang, harga bilangan gelombang pada dispersi padat FP tidak berbeda jauh dengan harga bilangan gelombang pada dispersi padat FPT.

Diduga hal ini terjadi disebabkan oleh adanya interaksi antara furosemida dengan PEG 6000 maupun pada kombinasi furosemida-PEG 6000:talk sedangkan pada dispersi padat furosemida-talk tidak terjadi interaksi. Dugaan ini dibuktikan pula oleh adanya pergeseran spektra pada dispersi padat FP dan FPT.

Pada rentangan gugus C-H terjadi pergeseran panjang gelombang kekanan dengan intansitas yang semakin kuat yaitu pada FM, FP, FT dan FPT berturut-turut adalah 15,474; 23,953; 36,101 dan 41,338. Pergeseran spektra juga terjadi pada gugus S=O dimana furosemida berada pada bilangan gelombang 1325,0 bergeser ke kanan menjadi 1323,1 untuk spektra FP dan FPT, sedangkan pada spektra FT tidak terjadi pergeseran bilangan gelombang hanya terjadi kenaikan intensitas yaitu dari 0,255 menguat menjadi 8,425.

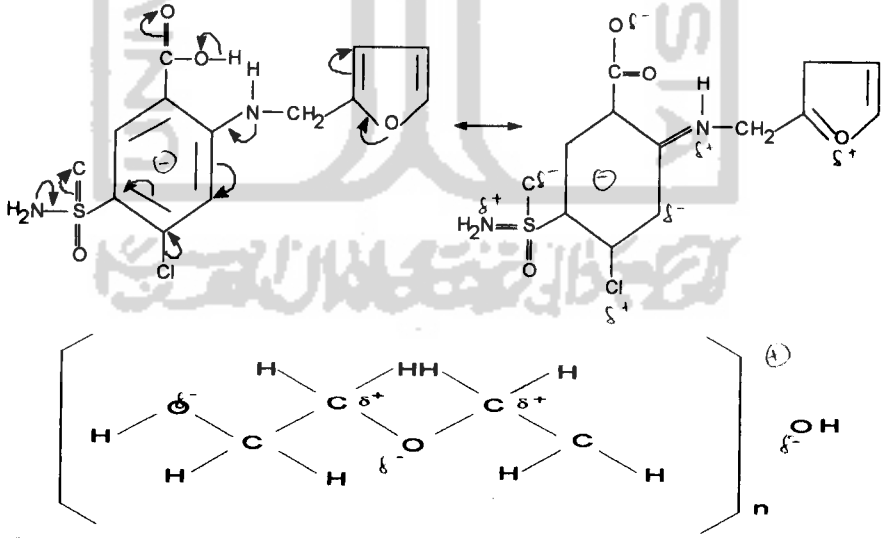
Pada gugus C-O dan C=O tidak terjadi pergeseran spektra hanya terjadi kenaikan intensitas furosemida sebesar 0,049 menjadi 2,408 pada FT; 16,885 pada FP dan semakin meningkat pada FPT sebesar 28,607. Demikian pula pada gugus C=O hanya terjadi peningkatan intensitas secara berurut seperti pada rentangan gugus C-0. Rentangan gugus N-H juga tidak mengalami pergeseran spektra pada FP dan PFT namun bilangan gelombang FM sebesar 3284,5 bergeser kekiri pada FT sebesar 3286,5.

Serapan dari gugus O-H tidak terbaca pada scanning spektra inframerah, hal ini dikarenakan lemahnya ikatan sigma (σ) pada gugus O-H sehingga hanya dengan sedikit pemanasan saja ikatan sigma tersebut akan mudah sekali putus dan akibatnya sangat sulit untuk dideteksi. Pada pembuatan *pellet* dengan KBr yang bersifat hidrokopis biasanya sukar diperoleh *pellet* yang sempurna terhadap kontaminan uap air dan akibatnya dalam analisis kualitatif akan selalu muncul serapan pada daerah

-OH yang disebabkan oleh air. Bila dalam analisisnya tidak terdapat spektra –OH maka hal tersebut menunjukkan bahwa telah diperoleh *pellet* yang sempurna.

Rentangan gugus S=O pada FM muncul dengan bilangan gelombang 1325,0 sedangkan pada FP dan FPT muncul pada bilangan gelombang 1323,1. Adanya pergeseran spektra disebabkan terjadinya delokalisasi elektron antara molekul furosemida dengan molekul PEG 6000 sehingga kemungkinan dapat terjadi interaksi antar molekul.

Gugus Cl pada senyawa furosemida akan mengalami delokalisasi elektron menjadi bermuatan positif dan inti benzen menjadi bermuatan negatif. Begitupula dengan gugus karboksil dan sulfonamid pada senyawa furosemida akan mengalami delokalisasi elektron sehingga memberikan muatan positif dan inti benzene akan bermuatan negatif (*cit* Novtyana, 2001). Hal ini dapat digambarkan sebagaimana tersaji dalam gambar 7 berikut ini.



Gambar 7. Delokalisasi Muatan dan Interaksi Antara Molekul Furosemida dan PEG 6000

D. Uji Disolusi

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum furosemida dengan menggunakan larutan furosemida dengan kadar 7,5 µg/ml dalam campuran NaOH dan media disolusi dapar fosfat pH 5,8 dan yang dipakai sebagai blanko adalah dapar fosfat pH 5,8. Pengukuran serapan menggunakan spektrofotom6eter UV (Genesis 10) yang dilakukan pada kisaran 200-300 nm. Dari penentuan panjang gelombang tersebut diperoleh hasil 275 nm. Dan untuk pengukuran serapan kelarutan furosemida pada uji disolusi digunakan panjang gelombang 275 nm yang diperoleh sebagai panjang gelombang maksimum.

2. Pembuatan Kurva Baku

Gambaran hubungan antara kadar larutan baku kerja furosemida dengan serapan yang dihasilkan pada panjang gelombang maksimum 275 nm, adalah sebagai berikut :

Tabel V. Hasil Serapan Kurva Baku Pada Panjang Gelombang Maksimum 275 nm

Kadar µg/ml (x)	Serapan (y)
3,000	0,202
4,500	0,292
6,000	0,375
7,500	0,474
9,000	0,550

sehingga diperoleh slope (b) 0,059 dan intercept (a) 0,027 dengan harga koefisien korelasi (r) yaitu 0,999411585 yang lebih besar dari r tabel (α = 5%) = 0,900 yang

menunjukkan bahwa korelasi linier karena r hitung > r tabel, dan didapatkan persamaan kurva baku y = 0,059x + 0,027. Kadar furosemida hasil pembentukan dispersi padat yang terlarut persatuan waktu didapat dengan mensubstitusikan kedalam persamaan kurva baku. Hasil yang didapat digunakan untuk menentukan ED_{15}, ED_{45}, dan ED_{60} tiap formula.

3. Uji Disolusi

Pada penelitian ini karena sediaan berupa serbuk yang dimasukkan dalam cangkang kapsul maka alat uji disolusi yang digunakan adalah tipe 1 (metode *basket*). Uji disolusi dilakukan selama 60 menit dengan kecepatan 100 rpm pada suhu 37°±0,5°C. Pengukuran serapan dilakukan pada panjang gelombang 275 nm dengan menggunakan blanko larutan dapar fosfat pH 5,8.

Pengukuran serapan menggunakan blanko larutan dapar fosfat pH 5,8 dimaksudkan sebagai koreksi serapan yang disebabkan oleh pelarut, pereaksi, sel ataupun pengaturan alat. Pada umumnya pengukuran serapan suatu serapan hampir selalu menggunakan blanko untuk mengatur spektrofotometer hingga pada panjang gelombang pengukuran mempunyai serapan nol (Anonim, 1979).

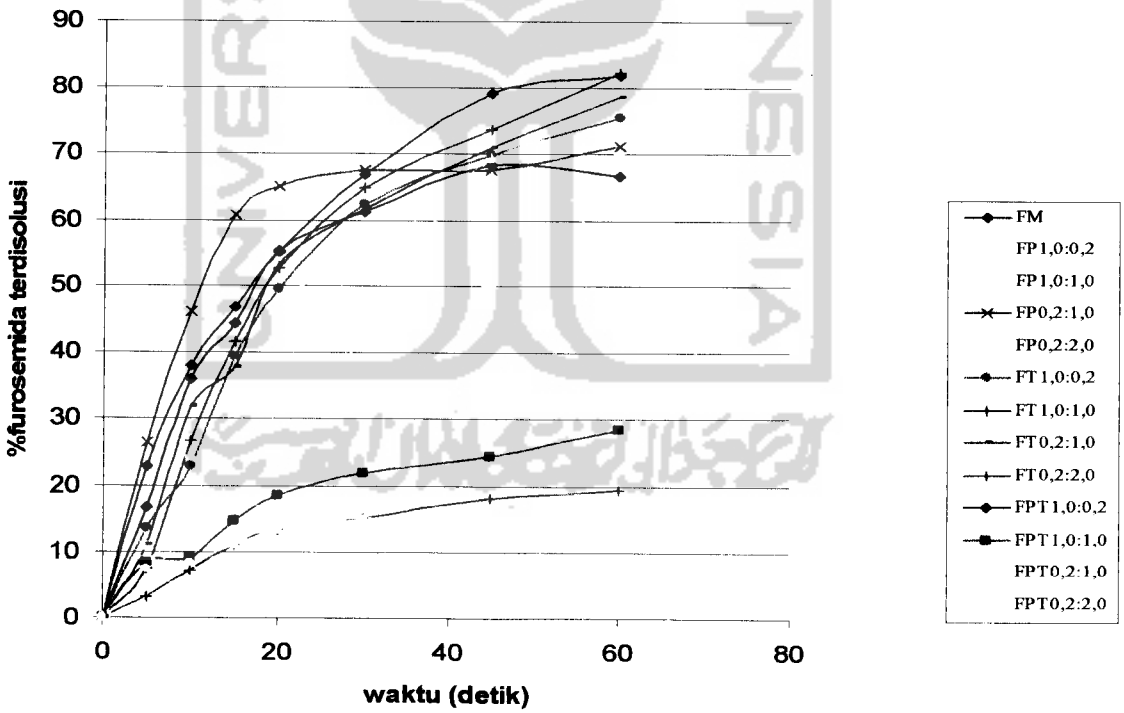
Dari penelitian diperoleh kadar furosemida terdisolusi sampai menit ke-60 digambarkan dengan profil disolusi yang tersaji pada tabel VI dan gambar 8 berikut ini.

Tabel VI. Kadar terdisolusi (%) sampai menit ke-60 kapsul dispersi padat furosemida 40 mg.

Waktu (menit)	Furosemida Terdisolusi (%)												
	FM	FP 1,0:0,2	FP 1,0:1,0	FP 0,2:1,0	FP 0,2:2,0	FT 1,0:0,2	FT 1,0:1,0	FT 0,2:1,0	FT 0,2:2,0	FPT 1,0:0,2	FPT 1,0:1,0	FPT 0,2:1,0	FPT 0,2:2,0
5	22,732	10,829	2,830	26,393	8,646	13,570	7,493	11,082	3,250	16,730	8,360	5,610	7,455
10	37,982	23,764	8,452	46,083	11,763	22,785	26,759	31,885	7,176	35,942	9,017	14,943	8,395
15	46,744	28,997	21,085	60,860	12,857	39,364	41,600	37,662	10,981	44,432	14,611	34,964	11,142
20	55,137	36,803	31,026	65,065	13,537	49,446	52,698	53,330	13,271	55,355	18,528	48,125	13,415
30	66,985	53,412	41,238	67,585	14,516	62,435	64,952	61,748	15,117	61,356	21,857	53,354	14,986
45	79,096	63,698	50,656	67,585	14,937	69,860	73,822	71,067	18,155	68,342	24,336	69,417	15,335
60	81,759	70,338	63,723	71,228	14,912	75,535	82,413	78,596	19,482	66,641	28,411	74,072	15,103

Keterangan :
FM = Furosemida murni
FP = Dispersi padat furosemida dengan PEG 6000
FT = Dispersi padat furosemida dengan talk
FPT = Dispersi padar kombinasi furosemida dengan PEG 6000 dan talk

Dari tabel tersebut dapat digambarkan profil disolusi sebagai berikut:



Gambar 8. Profil laju disolusi dispersi padat furosemida

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
PERPUSTAKAAN
F MIPA

Pada tabel VI, terlihat bahwa hanya furosemida murni dan formula FT 1,0:1,0 yang memenuhi syarat uji disolusi menurut Farmakope Indonesia yaitu dalam waktu 60 menit harus terlarut tidak kurang dari 80% dari jumlah yang tertera pada etiket. Sedangkan formula dispersi lain tidak memenuhi syarat uji disolusi.

Dari profil laju disolusi furosemida murni dan dispersi padat furosemida dengan PEG 6000, talk serta kombinasi PEG 6000 dengan talk menunjukkan adanya perbedaan profil disolusi. Tidak terpenuhinya syarat uji disolusi dan adanya perbedaan pada profil disolusi kemungkinan disebabkan oleh faktor-faktor yang mempengaruhi hasil uji disolusi. Faktor yang mempengaruhi hasil uji disolusi antara lain adalah (1) faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia obat meliputi kelarutan, bentuk kristal, bentuk hidrat solvasi dan kompleksasi serta ukuran partikel (2) faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan seperti kecepatan disintegrasi, interaksi obat dengan eksipien dan (3) faktor yang berkaitan dengan alat uji disolusi dan parameter uji yang meliputi kecepatan pengadukan, pH medium, suhu dan tipe alat yang digunakan (Abdou, 1989).

Dari profil disolusi pada gambar 8, terlihat adanya peningkatan laju awal disolusi pada formula FP 0,2:1,0 hal ini menunjukkan bahwa adanya peningkatan kecepatan laju awal disolusi setelah furosemida dibuat dispersi padat dengan PEG 6000. Sedangkan dispersi padat kombinasi furosemida-PEG 6000 dengan talk pada perbandingan 1,0:0,2 terjadi peningkatan laju awal disolusi namun peningkatan kecepatan awal disolusi tersebut tidak melebihi laju awal disolusi furosemida murni.

Untuk mengetahui kemampuan obat melepaskan zat aktifnya digunakan nilai DE_{15}, DE_{45}, DE_{60}, sebagai perameter yang dapat dilihat pada tabel VII berikut ini:

Tabel VII. Nilai DE_{15}, DE_{45}, DE_{60} Furosemida 40 mg/kapsul dari tiga belas formula

Produk	DE_{15}	DE_{45}	DE_{60}
FM	7,005±0,658	39,688±2,526	59,787±4,503
FP 1,0:0,2	4,091±0,839	28,989±5,994	45,744±9,827
FP 1,0:1,0	1,818±0,468	19,936±5,034	34,233±6,947
FP 0,2:1,0	8,581±1,118*	42,128±9,533*	59,479±12,915
FP 0,2:2,0	2,236±0,569	9,355±1,324	13,086±1,580
FT 1,0:0,2	4,878±1,649	34,438±7,063	52,613±10,208
FT 1,0:1,0	4,970±1,757	36,053±6,659	55,582±8,802
FT 0,2:1,0	5,439±3,045	35,422±10,751	54,130±11,338
FT 0,2:2,0	1,326±0,414	8,861±1,064	13,566±1,650
FPT 1,0:0,2	6,242±1,337	36,338±5,464	53,211±6,212
FPT 1,0:1,0	2,723±1,251	19,669±16,227	31,477±28,484
FPT 0,2:1,0	4,143±1,210	34,726±4,474	52,662±5,868
FPT 0,2:2,0	1,887±0,515	9,067±1,590	12,871±1,973

Keterangan :
FM : furosemida murni
FP : furosemida-PEG 6000
FT : furosemida-talk
FPT : furosemida PEG 6000:talk
(*) : berbeda bermakna (p>0,05)

Dissolution Efficiency (DE) pada menit ke-15 digunakan untuk mengetahui kecepatan awal pelarutan. Semakin besar nilai DE_{15} menunjukkan kecepatan pelarutan awal yang lebih cepat. Jumlah furosemida yang terlarut selama 15 menit disolusi diperoleh kadar yang paling tinggi sebesar 8,581% yaitu dispersi padat furosemida dangan PEG 6000 pada perbandingan 0,2:1,0.

Setelah dilakukan analisis variansi satu jalan (*One* Way Anova) dengan taraf kepercayaan 95% diperoleh angka signifikasi yang lebih kecil dari pada 0,05 yaitu 0,037 (p<0,05). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna

diantara kedua belas formula dalam meningkatkan kecepatan pelarutan furosemida. Untuk mengetahui formula mana yang lebih berpengaruh dalam meningkatkan kecepatan pelarutan furosemida dilanjutkan dengan analisis uji t (*Tukey*) dimana pada uji t (*Tukey*) tersebut didapatkan bahwa formula 0,2:1,0 meningkatkan kecepatan pelarutan awal furosemida secara bermakna.

Sifat PEG 6000 yang mudah larut dalam air mendukung terlepasnya furosemida dalam partikel halus sehingga luas permukaan efektif jadi bertambah dengan begitu laju kecepatan pelarutan furosemida menjadi meningkat. Pada pembuatan dispersi padat dilakukan pemanasan campuran furosemida dengan PEG 6000 hal ini dapat pula memungkinkan terbentuknya larutan padat serta terjadinya bentuk kristal metastabil yang juga dapat meningkatkan kecepatan pelarutan dispersi padat furosemida dengan PEG 6000.

Pada analisis *One Way* Anova dari harga DE_{60} juga diperoleh angka signifikasi yang lebih kecil dari 0,05 yaitu 0,000 dengan F hitung sebesar 11,229. Dan dari uji t juga diperoleh hasil yang sama dengan DE_{45} namun pada DE_{60} ini terjadi peningkatan kecepatan pelarutan secara bermakna oleh formula dispersi padat furosemida dengan PEG 6000 pada perbandingan 1,0:1,0 dimana formula ini tidak menunjukkan peningkatan kecepatan pelarutan furosemida secara bermakna pada menit ke-15 dan 45 namun cukup signifikan pada menit ke-60. Hal ini dimungkinkan karena pada menit ke-60 terjadi penurunan viskositas yang mana pada menit ke-15 dan 45 viskositas meningkat sehingga menghambat proses difusi.

Harga DE_{60} dispersi padat furosemida dengan bahan pembawa PEG 6000 pada perbandingan 1,0:0,2 dan 0,2:1,0 > 1,0:1,0 dan 0,2:2,0. Demikian pula pada dispersi padat furosemida dengan talk maupun dengan kombinasi PEG 6000 dengan talk.. Dari hal tersebut dapat disimpulkan bahwa jumlah bahan pembawa dapat mempengaruhi laju disolusi obat. Dan dari Q_{60} serta DE_{60} menunjukkan bahwa harga kecepatan disolusi obat dan kemampuan dispersi padat furosemida dengan berbagai perbandingan tidak selalu memiliki hubungan yang linier karena kecepatan disolusi obat tidak menggambarkan jumlah persentase obat yang terdisolusi.

Dari analisis hasil dapat disimpulkan dalam bentuk tabel VIII berikut ini:

No	Formula	waktu alir	pengetapan	sudut diam	Q_{60}	DE_{15}	DE_{45}	DE_{60}
1	FM	-	-	-	81,759	7,005	39,688	59,787
2	FP1,0:0,2	-	-	-	70,338	4,091	28,989	45,744
3	FP1,0:1,0	-	-	-	63,723	1,818	19,936	34,233
4	FP0,2:1,0	-	-	-	71,228	8,581	42,128	59,479
5	FP0,2:1,0	-	-	-	14,912	2,236	9,355	13,086
6	FT1,0:0,2	3.01	30.0	40.47	75,535	4,878	34,438	52,613
7	FT1,0:1,0	-	26.40	38.80	82,413	4,970	36,053	55,582
8	FT0,2:1,0	-	41.80	36.26	78,596	5,439	35,422	54,130
9	FT0,2:2,0	-	45.40	39.15	19,482	1,326	8,861	13,566
10	FPT1,0:0,2	1.31	10.40	29.83	66,641	6,242	36,338	53,211
11	FPT1,0:1,0	2.29	8.80	28.53	28,411	2,723	19,669	31,477
12	FPT0,2:1,0	-	-	-	74,072	4,143	34,726	52,662
13	FPT0,2:2,0	-	-	-	15,103	1,887	9,067	12,871

Keterangan :
FM : furosemida murni
FP : furosemida-PEG 6000
FT : furosemida-talk
FPT : furosemida PEG 6000:talk
(-) : sangat sukar mengalir

Tingginya jumlah persentase furosemida murni terdisolusi pada menit ke-60 sebesar 81,759 sangat jarang terjadi mengingat bahwa furosemida merupakan bahan

obat yang praktis tidak larut dalam air sehingga diperkirakan hal ini terjadi selain karena akibat pengecilan ukuran partikel setelah dibuat dispersi padat dengan PEG, peningkatan kecepatan pelarutan furosemida murni dipengaruhi oleh pH larutan dan mungkin pula dipengaruhi oleh larutan dapar fosfat yang digunakan, kecepatan pengadukan maupun suhu medium disolusi sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahuinya..

pH dari lingkungan obat mempengaruhi laju pelarutan dan derajat distribusi obat tersebut, karena obat tersebut menjadi lebih kurang tidak terion. Obat dalam bentuk tidak terionkan akan bersifat lebih permeabel terhadap membran sel sehingga kelarutan dari bentuk tidak terion menjadi lebih besar.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Dispersi padat furosemida – PEG 6000 0,2:1,0 menunjukkan peningkatan kecepatan pelarutan furosemida sebesar 1,57 % pada menit ke-15; 2,44 % pada menit ke 45 dan pada menit ke-60 kecepatan pelarutan turun namun tidak signifikan sebesar 0,30%.
2. Dispersi padat furosemida dengan PEG 6000 pada perbandingan 0,2:1,0 memiliki massa serbuk yang lengket (*tacky)* sehingga tidak dapat dilakukan uji sifat alir serbuk.
3. Adanya pergeseran spektra dan perubahan profil spektra furosemida yang menunjukkan adanya interaksi molekuler antara furosemida dengan PEG 6000.

B. Saran

Formulasi sediaan tablet dispersi padat furosemida – PEG 6000 dengan perbandingan 0,2:1,0 dengan teknik granulasi basah

DAFTAR PUSTAKA

Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, 402, 1064, 1083-1085, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Abdou, H.M., 1989, *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*,pp, 367-400, Mack publishing Company: Easton- Pennsylvania.

Alam, A.S and Parrot, E.L., 1971. Effect of Dissolution Media on Disintegration and Dissolution of Hidrochlorotiazid Tablet, *J. Pharm. Sci*, 60, 175-797

Bates, L.Z., 1985, *Biopharmaceutics as a Basic for the Design of Drug Products*, in: Ariens, E.J., (ed) Drug Design, 4,1 st ed,1-35, Academic Press, New York.

Chiou, W.L, and Riegelman. S., 1971, Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System, *J. Pharm.* Sci., 60 (9), 1281-1301

Fudholi, A., 1982, Kontrol Kecepatan Pelarutan in Vitro, Permasalahan dan Alat., *Medica Press*, 8, 572-574

Fudholi, A.,1983, Metodologi Formulasi dalam Kompresi Direk, *Medika* No.7,Thn 9, h: 586-593

Fonner, D. E., Anderson, N. R., Banker, G. S., 1981, Granulation Technology and Tablet Characteristic in Lieberman, H. A., Lachman. L., Kanig, J. L., 62-64 (ed), "*Pharmaceutical Dosage Form*", Tablet. Vol II, Marcell Dekker Inc. New York, p: 246-247

Kaplan, S., 1974, *Biological Implication of In Vitro Dissolution Testing*, in *Dissolution Technology*, Leeson, L., and Cartensen, J., Eds., APS, Washington, DC.

Khan, K.A., 1975, The Concept of Dissolution Efficiency, *J. Pharm.Sci.*, p: 27, 48-49.

Kaplan, S.A., 1973, Biopharmaceutics in the Preformulation Stages of Drug Development, in: Swarbick, J.(ed) *Current Concept in the Pharmaceutical Science Dosage Form Design and Bioavalability*, 1st ed, 2030, Lea and Febuger, Philadelphia.

Katzung B.G.,1989, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, alih bahasa oleh dr. Petrus Andrianto, Edisi 3, EGC, 206, Jakarta.

Lachman, L., dkk, 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*, edisi II, UII Press : Jakarta.

Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig., 1986, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, alih bahasa oleh Siti Suyatmi, edisi ketiga, Universitas Indonesia Press, Jakarta, h: 643-704

Martin, A.N., Swarbrick, J., and Cammarata, A., 1993, *Farmasi Fisika*, diterjemahkan oleh Yoshita, edisi IV, UI Press, Jakarta.

Marshal, K., 1970, *Kopresi dan Konsolidasi Serbuk Padat di Teori dan Praktek Farmasi Industri*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, jilid 1, edisi ketiga, Universitas Indonesia Press, Jakarta, h: 162

Novtyana .T., 20001. Peningkatan Kecepatan Disolusi Intrinsik Furosemida Melalui Pembentukan Dispersi Padat Dengan PEG 4000. *Skripsi*, Fak. Farmasi, Yogyakarta: UAD.

Ritchel, W.A, 1976, *Hand book of Basic Pharmacokinetics*, 1st ed, Drug Intelligence Publication inc, Hamilton, 62-75

Swarbick, J, 1970, *Current in the Pharmaceutical Biopharmaceutics*, Lea and Febiger, Philadelphia,265

Syukri, Y., Sahlan ,E., Salman., 2000, Studi Sistem Dispersi Padat Furosemida – Urea, *Jurnal Eksakta*, ed 3 (2) Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

Syukri,Y., Yuwono,T., Hakim, L., 2002, Preformulasi Furosemida Mudah Larut, *Majalah Farmasi Indonesia*, Vol. 13, no.1, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, 50-54

Syukri, Y., 2001, Peningkatan Kelarutan, Disolusi dan Ketersediaan Hayati Furosemida Melalui Pembentukan Dispersi Padat, *Tesis*, Program Pasca Sarjana, UGM, Yogyakarta.

Stupak, E.I., and Bates, T.R., 1972, Enhaced Absorption and Dissolution of Reserpine from Reserpine-PVP Coppresipitates, *J. Pharm. Sci*, 61,400-403

Sastrohamijdjojo, 1992, *Spektroskopi Inframerah*, Lieberty, Yogyakarta, 3-4

Voigt, R., 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, edisi V, 149-152, Universitas Gajah Mada Press, Yogyakarta.

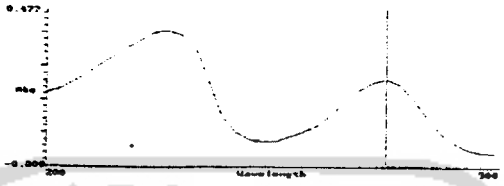
Wagner, J.G.,1971, *Biopharmaceuticals and Relevants Pharmakokinetiks*, 1st ed, Drug Intelegence Publication, Hamilton Illionis, p:99; 110-115

Wijaya, C., 2002, Formula Tablet Parasetamol Dengan Bahan Pengisi Kombinasi Manitol – Sukrosa, *Skripsi*, Fak. Farmasi, Yogyakarta: UAD.

Lampiran 1.

Scanning Panjang Gelombang dan Kurva Baku Furosemida

```
TEST SETUP
Survey Scan                    10:28am 26Mar03
Test Name                      ------
Measurement Mode               Absorbance
Start Wavelength               200nm
Stop Wavelength                300nm
Scan Speed                     Fast
ID# (0=OFF)                    1
```

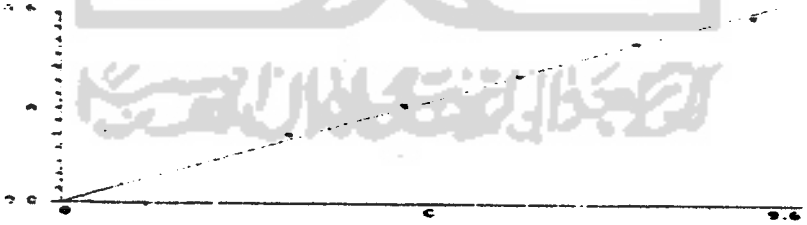


```
X= 275 Y= 0.262
```

```
Std Curve - Standards      2:31am 10Apr03
Test Name                  ------
Date Standards Measured    10Apr03
Wavelength                 275nm
Ref. Wavelength Correction Off
Curve Fit                  Linear

Std#   C          A(275nm)
----   -          --------
1          3.000    0.202
2          4.500    0.292
3          6.000    0.375
4          7.500    0.474
5          9.000    0.550
Curve Fit = Linear
Slope                      0.059
Intercept                  0.027
Std Dev                    0.006
Corr Coeff                 0.999
```

```
Std Curve - Standards      2:31am 10Apr03
Test Name                  ------
Date Standards Measured    10Apr03
Wavelength                 275nm
Ref. Wavelength Correction Off
Curve Fit          Linear Through Zero
```



```
Curve Fit = Linear Through Zero
Slope                      0.063
Std Dev                    0.011
```

LAMPIRAN 2

C. **Contoh perhitungan furosemida yang terlarut**

$$y = b\,x + a$$

dimana: b = 0,059 dan a = 0,027

5 menit → y = 0,311

$$0{,}311 = 0{,}059\,x + 0{,}027$$

$$x = \frac{0{,}311 - 0{,}027}{0{,}059}$$

= 4,813 x 2,5 (pengenceran)

= 4,813 mg %

contoh perhitungan faktor koreksi

MNT	KADAR	FAKTOR KOREKSI	KADAR TERKOREKSI
5	10,828	0	10,828 + 0 = 10,828
10	15,252	[(5/900) x 10,828] + 0 = 0,060	15,252 + 0,060 = 15.312
15	19,180	[(5/900) x 15,252] + 0,060 = 0,144	19,180 + 0,144 = 19,324
20	21,555	[(5/900) x 19,180] + 0,144 = 0,250	21,555 + 0,250 = 21,805
30	28,291	[(5/900) x 21,555] + 0,250 = 0,369	28,291 + 0,369 = 28,660
45	35,046	[(5/900) x 28,291] + 0,369 = 0,526	35,046 + 0,526 = 35,572
60	36,165	[(5/900) x 35,046] + 0,526 = 0,720	36,165 + 0,720 = 36,885

Contoh perhitungan persen obat terdisolusi

$$\%\ \text{obat terdisolusi} = \frac{\text{Kadar terkoreksi}}{\text{Berat furosemida}} \times 100\%$$

$$= \frac{10{,}828}{40\ \text{mg}} \times 100\% = 27{,}070\%$$

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
PERPUSTAKAAN
FMIPA

LAMPIRAN 4

Contoh Analisis Statistik DE_{15}

Analisis Test of Homogenity of Varians

1. Hipotesis

   H_0 : Keduabelas varians populasi adalah identik

   H_1 : Keduabelas varians populasi adalah tidak identik

2. Pengambilan Keputusan

   - Jika probabilitas > 0,05 maka H_0 diterima
   - Jika probabilitas < 0,05 maka H_0 ditolak

Keputusan :

Terlihat bahwa nilai Levene Test hitung adalah 2,138 dengan nilai probabilitas 0,037. Karena probabilitas > 0,05 maka H_0 diterima, atau keempat varians adalah sama.

LAMPIRAN 5

Analisis Anova DE_{15}

1. Hipotesis

   H_0 : Ketigabelas rata-rata populasi adalah identik

   H_1 : Ketigabelas rata-rata populasi adalah tidak identik

2. Pengambilan keputusan

   - Jika probabilitas > 0,05 maka H_0 diterima
   - Jika probabilitas < 0,05 maka H_0 ditolak

Keputusan:

Terlihat bahwa F hitung 11,015 dengan nilai probabilitas 0,000. Karena probabilitas < 0,05 maka H_0 ditolak, atau rata-rata populasi keempat replikasi tersebut memang berbeda nyata.

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		ED15
N		52
Normal Parameters[a,b]	Mean	4.25671
	Std. Deviation	2.450485
Most Extreme Differences	Absolute	.143
	Positive	.143
	Negative	-.085
Kolmogorov-Smirnov Z		1.031
Asymp. Sig. (2-tailed)		.238

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

ED15

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
FM	4	7.00525	.658279	.329140	5.95778	8.05272	6.054	7.458
FP1,0:0,2	4	4.09050	.839308	.419654	2.75497	5.42603	3.154	5.090
FP1,0:1,0	4	1.81825	.468464	.234232	1.07282	2.56368	1.299	2.220
FP0,2:1,0	4	8.58125	1.117805	.558903	6.80257	10.35993	7.250	9.883
FP0,2:2,0	4	2.23600	.568929	.284464	1.33071	3.14129	1.620	2.772
FT1,0:0,2	4	4.87750	1.648831	.824416	2.25384	7.50116	3.120	7.016
FT1,0:1,0	4	4.96975	1.756637	.878319	2.17455	7.76495	2.724	6.868
FT0,2:1,0	4	5.43850	3.044696	1.522348	.59371	10.28329	1.650	8.939
FT0,2:2,0	4	1.32575	.414074	.207037	.66687	1.98463	.898	1.852
FPT1,0:0,2	4	6.24200	1.336727	.668363	4.11497	8.36903	4.751	8.001
FPT1,0:1,0	4	2.72275	1.251142	.625571	.73190	4.71360	2.037	4.598
FPT0,2:1,0	4	4.14325	1.209897	.604948	2.21803	6.06847	2.829	5.571
FPT0,2:2,0	4	1.88650	.514538	.257269	1.06775	2.70525	1.609	2.658
Total	52	4.25671	2.450485	.339821	3.57449	4.93893	.898	9.883

Test of Homogeneity of Variances

ED15

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.138	12	39	.037

ANOVA

ED15

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	236.477	12	19.706	11.015	.000
Within Groups	69.772	39	1.789		
Total	306.249	51			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED15
Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FM	FP1,0:0,2	2.91475	.945785	.139	-.41880	6.24830
	FP1,0:1,0	5.18700*	.945785	.000	1.85345	8.52055
	FP0,2:1,0	-1.57600	.945785	.896	-4.90955	1.75755
	FP0,2:2,0	4.76925*	.945785	.001	1.43570	8.10280
	FT1,0:0,2	2.12775	.945785	.564	-1.20580	5.46130
	FT1,0:1,0	2.03550	.945785	.629	-1.29805	5.36905
	FT0,2:1,0	1.56675	.945785	.900	-1.76680	4.90030
	FT0,2:2,0	5.67950*	.945785	.000	2.34595	9.01305
	FPT1,0:0,2	.76325	.945785	1.000	-2.57030	4.09680
	FPT1,0:1,0	4.28250*	.945785	.003	.94895	7.61605
	FPT0,2:1,0	2.86200	.945785	.156	-.47155	6.19555
	FPT0,2:2,0	5.11875*	.945785	.000	1.78520	8.45230

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED15
Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FP1,0:0,2	FM	-2.91475	.945785	.139	-6.24830	.41880
	FP1,0:1,0	2.27225	.945785	.463	-1.06130	5.60580
	FP0,2:1,0	-4.49075*	.945785	.002	-7.82430	-1.15720
	FP0,2:2,0	1.85450	.945785	.750	-1.47905	5.18805
	FT1,0:0,2	-.78700	.945785	1.000	-4.12055	2.54655
	FT1,0:1,0	-.87925	.945785	.999	-4.21280	2.45430
	FT0,2:1,0	-1.34800	.945785	.963	-4.68155	1.98555
	FT0,2:2,0	2.76475	.945785	.192	-.56880	6.09830
	FPT1,0:0,2	-2.15150	.945785	.547	-5.48505	1.18205
	FPT1,0:1,0	1.36775	.945785	.959	-1.96580	4.70130
	FPT0,2:1,0	-.05275	.945785	1.000	-3.38630	3.28080
	FPT0,2:2,0	2.20400	.945785	.510	-1.12955	5.53755
FP1,0:1,0	FM	-5.18700*	.945785	.000	-8.52055	-1.85345
	FP1,0:0,2	-2.27225	.945785	.463	-5.60580	1.06130
	FP0,2:1,0	-6.76300*	.945785	.000	-10.09655	-3.42945
	FP0,2:2,0	-.41775	.945785	1.000	-3.75130	2.91580
	FT1,0:0,2	-3.05925	.945785	.099	-6.39280	.27430
	FT1,0:1,0	-3.15150	.945785	.079	-6.48505	.18205
	FT0,2:1,0	-3.62025*	.945785	.023	-6.95380	-.28670
	FT0,2:2,0	.49250	.945785	1.000	-2.84105	3.82605
	FPT1,0:0,2	-4.42375*	.945785	.002	-7.75730	-1.09020
	FPT1,0:1,0	-.90450	.945785	.999	-4.23805	2.42905
	FPT0,2:1,0	-2.32500	.945785	.428	-5.65855	1.00855
	FPT0,2:2,0	-.06825	.945785	1.000	-3.40180	3.26530

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED15

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FP0,2:1,0	FM	1.57600	.945785	.896	-1.75755	4.90955
	FP1,0:0,2	4.49075*	.945785	.002	1.15720	7.82430
	FP1,0:1,0	6.76300*	.945785	.000	3.42945	10.09655
	FP0,2:2,0	6.34525*	.945785	.000	3.01170	9.67880
	FT1,0:0,2	3.70375*	.945785	.018	.37020	7.03730
	FT1,0:1,0	3.61150*	.945785	.024	.27795	6.94505
	FT0,2:1,0	3.14275	.945785	.081	-.19080	6.47630
	FT0,2:2,0	7.25550*	.945785	.000	3.92195	10.58905
	FPT1,0:0,2	2.33925	.945785	.419	-.99430	5.67280
	FPT1,0:1,0	5.85850*	.945785	.000	2.52495	9.19205
	FPT0,2:1,0	4.43800*	.945785	.002	1.10445	7.77155
	FPT0,2:2,0	6.69475*	.945785	.000	3.36120	10.02830
FP0,2:2,0	FM	-4.76925*	.945785	.001	-8.10280	-1.43570
	FP1,0:0,2	-1.85450	.945785	.750	-5.18805	1.47905
	FP1,0:1,0	.41775	.945785	1.000	-2.91580	3.75130
	FP0,2:1,0	-6.34525*	.945785	.000	-9.67880	-3.01170
	FT1,0:0,2	-2.64150	.945785	.246	-5.97505	.69205
	FT1,0:1,0	-2.73375	.945785	.205	-6.06730	.59980
	FT0,2:1,0	-3.20250	.945785	.070	-6.53605	.13105
	FT0,2:2,0	.91025	.945785	.999	-2.42330	4.24380
	FPT1,0:0,2	-4.00600*	.945785	.008	-7.33955	-.67245
	FPT1,0:1,0	-.48675	.945785	1.000	-3.82030	2.84680
	FPT0,2:1,0	-1.90725	.945785	.716	-5.24080	1.42630
	FPT0,2:2,0	.34950	.945785	1.000	-2.98405	3.68305

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED15
Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FT1,0:0,2	FM	-2.12775	.945785	.564	-5.46130	1.20580
	FP1,0:0,2	.78700	.945785	1.000	-2.54655	4.12055
	FP1,0:1,0	3.05925	.945785	.099	-.27430	6.39280
	FP0,2:1,0	-3.70375*	.945785	.018	-7.03730	-.37020
	FP0,2:2,0	2.64150	.945785	.246	-.69205	5.97505
	FT1,0:1,0	-.09225	.945785	1.000	-3.42580	3.24130
	FT0,2:1,0	-.56100	.945785	1.000	-3.89455	2.77255
	FT0,2:2,0	3.55175*	.945785	.028	.21820	6.88530
	FPT1,0:0,2	-1.36450	.945785	.960	-4.69805	1.96905
	FPT1,0:1,0	2.15475	.945785	.545	-1.17880	5.48830
	FPT0,2:1,0	.73425	.945785	1.000	-2.59930	4.06780
	FPT0,2:2,0	2.99100	.945785	.116	-.34255	6.32455
FT1,0:1,0	FM	-2.03550	.945785	.629	-5.36905	1.29805
	FP1,0:0,2	.87925	.945785	.999	-2.45430	4.21280
	FP1,0:1,0	3.15150	.945785	.079	-.18205	6.48505
	FP0,2:1,0	-3.61150*	.945785	.024	-6.94505	-.27795
	FP0,2:2,0	2.73375	.945785	.205	-.59980	6.06730
	FT1,0:0,2	.09225	.945785	1.000	-3.24130	3.42580
	FT0,2:1,0	-.46875	.945785	1.000	-3.80230	2.86480
	FT0,2:2,0	3.64400*	.945785	.022	.31045	6.97755
	FPT1,0:0,2	-1.27225	.945785	.976	-4.60580	2.06130
	FPT1,0:1,0	2.24700	.945785	.480	-1.08655	5.58055
	FPT0,2:1,0	.82650	945785	.999	-2.50705	4.16005
	FPT0,2:2,0	3.08325	.945785	.094	-.25030	6.41680

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED15
Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FT0,2:1,0	FM	-1.56675	.945785	.900	-4.90030	1.76680
	FP1,0:0,2	1.34800	.945785	.963	-1.98555	4.68155
	FP1,0:1,0	3.62025*	.945785	.023	.28670	6.95380
	FP0,2:1,0	-3.14275	.945785	.081	-6.47630	.19080
	FP0,2:2,0	3.20250	.945785	.070	-.13105	6.53605
	FT1,0:0,2	.56100	.945785	1.000	-2.77255	3.89455
	FT1,0:1,0	.46875	.945785	1.000	-2.86480	3.80230
	FT0,2:2,0	4.11275*	.945785	.005	.77920	7.44630
	FPT1,0:0,2	-.80350	.945785	1.000	-4.13705	2.53005
	FPT1,0:1,0	2.71575	.945785	.212	-.61780	6.04930
	FPT0,2:1,0	1.29525	.945785	.973	-2.03830	4.62880
	FPT0,2:2,0	3.55200*	.945785	.028	.21845	6.88555
FT0,2:2,0	FM	-5.67950*	.945785	.000	-9.01305	-2.34595
	FP1,0:0,2	-2.76475	.945785	.192	-6.09830	.56880
	FP1,0:1,0	-.49250	.945785	1.000	-3.82605	2.84105
	FP0,2:1,0	-7.25550*	.945785	.000	-10.58905	-3.92195
	FP0,2:2,0	-.91025	.945785	.999	-4.24380	2.42330
	FT1,0:0,2	-3.55175*	.945785	.028	-6.88530	-.21820
	FT1,0:1,0	-3.64400*	.945785	.022	-6.97755	-.31045
	FT0,2:1,0	-4.11275*	.945785	.005	-7.44630	-.77920
	FPT1,0:0,2	-4.91625*	.945785	.000	-8.24980	-1.58270
	FPT1,0:1,0	-1.39700	.945785	.953	-4.73055	1.93655
	FPT0,2:1,0	-2.81750	.945785	.172	-6.15105	.51605
	FPT0,2:2,0	-.56075	.945785	1.000	-3.89430	2.77280

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED15

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FPT1,0:0,2	FM	-.76325	.945785	1.000	-4.09680	2.57030
	FP1,0:0,2	2.15150	.945785	.547	-1.18205	5.48505
	FP1,0:1,0	4.42375*	.945785	.002	1.09020	7.75730
	FP0,2:1,0	-2.33925	.945785	.419	-5.67280	.99430
	FP0,2:2,0	4.00600*	.945785	.008	.67245	7.33955
	FT1,0:0,2	1.36450	.945785	.960	-1.96905	4.69805
	FT1,0:1,0	1.27225	.945785	.976	-2.06130	4.60580
	FT0,2:1,0	.80350	.945785	1.000	-2.53005	4.13705
	FT0,2:2,0	4.91625*	.945785	.000	1.58270	8.24980
	FPT1,0:1,0	3.51925*	.945785	.030	.18570	6.85280
	FPT0,2:1,0	2.09875	.945785	.584	-1.23480	5.43230
	FPT0,2:2,0	4.35550*	.945785	.003	1.02195	7.68905
FPT1,0:1,0	FM	-4.28250*	.945785	.003	-7.61605	-.94895
	FP1,0:0,2	-1.36775	.945785	.959	-4.70130	1.96580
	FP1,0:1,0	.90450	.945785	.999	-2.42905	4.23805
	FP0,2:1,0	-5.85850*	.945785	.000	-9.19205	-2.52495
	FP0,2:2,0	.48675	.945785	1.000	-2.84680	3.82030
	FT1,0:0,2	-2.15475	.945785	.545	-5.48830	1.17880
	FT1,0:1,0	-2.24700	.945785	.480	-5.58055	1.08655
	FT0,2:1,0	-2.71575	.945785	.212	-6.04930	.61780
	FT0,2:2,0	1.39700	.945785	.953	-1.93655	4.73055
	FPT1,0:0,2	-3.51925*	.945785	.030	-6.85280	-.18570
	FPT0,2:1,0	-1.42050	.945785	.947	-4.75405	1.91305
	FPT0,2:2,0	.83625	.945785	.999	-2.49730	4.16980

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED15
Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
FPT0,2:1,0	FM	-2.86200	.945785	.156	-6.19555	.47155
	FP1,0:0,2	.05275	.945785	1.000	-3.28080	3.38630
	FP1,0:1,0	2.32500	.945785	.428	-1.00855	5.65855
	FP0,2:1,0	-4.43800*	.945785	.002	-7.77155	-1.10445
	FP0,2:2,0	1.90725	.945785	.716	-1.42630	5.24080
	FT1,0:0,2	-.73425	.945785	1.000	-4.06780	2.59930
	FT1,0:1,0	-.82650	.945785	.999	-4.16005	2.50705
	FT0,2:1,0	-1.29525	.945785	.973	-4.62880	2.03830
	FT0,2:2,0	2.81750	.945785	.172	-.51605	6.15105
	FPT1,0:0,2	-2.09875	.945785	.584	-5.43230	1.23480
	FPT1,0:1,0	1.42050	.945785	.947	-1.91305	4.75405
	FPT0,2:2,0	2.25675	.945785	.474	-1.07680	5.59030
FPT0,2:2,0	FM	-5.11875*	.945785	.000	-8.45230	-1.78520
	FP1,0:0,2	-2.20400	.945785	.510	-5.53755	1.12955
	FP1,0:1,0	.06825	.945785	1.000	-3.26530	3.40180
	FP0,2:1,0	-6.69475*	.945785	.000	-10.02830	-3.36120
	FP0,2:2,0	-.34950	.945785	1.000	-3.68305	2.98405
	FT1,0:0,2	-2.99100	.945785	.116	-6.32455	.34255
	FT1,0:1,0	-3.08325	.945785	.094	-6.41680	.25030
	FT0,2:1,0	-3.55200*	.945785	.028	-6.88555	-.21845
	FT0,2:2,0	.56075	.945785	1.000	-2.77280	3.89430
	FPT1,0:0,2	-4.35550*	.945785	.003	-7.68905	-1.02195
	FPT1,0:1,0	-.83625	.945785	.999	-4.16980	2.49730
	FPT0,2:1,0	-2.25675	.945785	.474	-5.59030	1.07680

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

Homogeneous Subsets

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA PERPUSTAKAAN FMIPA

ED15

Tukey HSD[a]

FORMULA	N	Subset for alpha = .05				
		1	2	3	4	5
FT0 2:2,0	4	1.32575				
FP1 0:1,0	4	1.81825	1.81825			
FPT0,2:2,0	4	1.88650	1.88650			
FP0 2:2,0	4	2.23600	2.23600	2.23600		
FPT1,0:1,0	4	2.72275	2.72275	2.72275		
FP1 0:0,2	4	4.09050	4.09050	4.09050	4.09050	
FPT0,2:1,0	4	4.14325	4.14325	4.14325	4.14325	
FT1 0:0,2	4		4.87750	4.87750	4.87750	
FT1 0:1,0	4		4.96975	4.96975	4.96975	
FT0 2:1,0	4			5.43850	5.43850	5.43850
FPT1,0:0,2	4				6.24200	6.24200
FM	4				7.00525	7.00525
FP0 2:1,0	4					8.58125
Sig.		.172	.079	.070	.139	.081

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

Lampiran 6.

FIS - FABBRICA ITALIANA SINTETICI SpA
Viale Milano nr. 26 - 36041 Alte di Montecchio Maggiore (Vicenza) - Italy
Telephone (444) 708011 Telefax (444) 698094 E-mail qa.qc@fisvi.com

CONTROL LABORATORY

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Name of the product: FUROSEMIDE MICRONIZED Code 0650

Chemical name: 4-Chloro-N-furfuryl-5-sulfamoylanthranilic acid

Lot number: 200111150168

Manufacturing date: November 2001 Expiration date: November 2006

Description: practically white crystalline powder, odourless

Identification: A) IR Spectrophotometry: according to USP 24 and Eur. Ph. 3^ Ed.
B) UV Spectrophotometry: Max at 228.23 nm; Max at 270.66 nm.
$A^{1\%}_{1cm}$ at 270.66 nm = 581.13 $A_{270.66\ nm}/A_{228.23\ nm}$ = 0.54
C) Test "C" of USP 24: positive

	Limits
Loss on drying (3 hours at 105°C): 0.05%	NMT 0.5%
Residue on ignition: 0.04%	NMT 0.1%
Assay (by 0.1N NaOH) : 100.02% (Calculated on dried substance)	98.5%-101.0%
Heavy metals: less than 10 ppm	NMT 10 ppm
Chlorides: less than 0.02%	NMT 0.02%
Sulphates: less than 0.03%	NMT 0.03%
Related Compounds (by HPLC):	
• Sum of response at 254 nm of peaks eluting before Furosemide: 0.20%	NMT 0.5%
• Sum of response at 272 nm of peaks eluting after Furosemide: 0.17%	NMT 0.5%
• 4-Chloro-5-sulfamoylanthranilic acid: 0.10%	NMT 0.2%
Organic Volatile Impurities (according to Meth. IV <467> USP 24):	
• Chloroform: not detected	NMT 50 ppm
• Other organic volatile impurities: not applicable	
Related substances (by HPLC, according to Eur. Ph. 3^ Ed.):	
• Main impurity: less than 0.06%	NMT 0.25%
• Total impurities: less than 0.13%	NMT 0.5%

Particle size (by Malvern): 99.9% less than 10 µm

The product complies with specifications of USP 24 and Eur. Ph 3rd Ed.

Date: December 12, 2001

Production Technical Manager
Dr. G. Perdoncin

The Chief of the Control Laboratory
Dr. M. Rossi

Lampiran 7

SINO JAPAN CHEMICAL CO., LTD.

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Item	SINOPOL PEG6000
Lot No.	10330095
Appearance	FLAKE
Package Number	x 80
Color (25%)	A-15
Hydroxyl Value (mg KOH/g)	21.0
Moisture (%)	0.30
PH (5%aq)	5
Figure	25 KG BAG

BRATACO CHEMIKA

SINO JAPAN CHEMICAL CO., LTD

WU CHE[illegible]

VP E.DIRE[illegible] DEPARTMENT