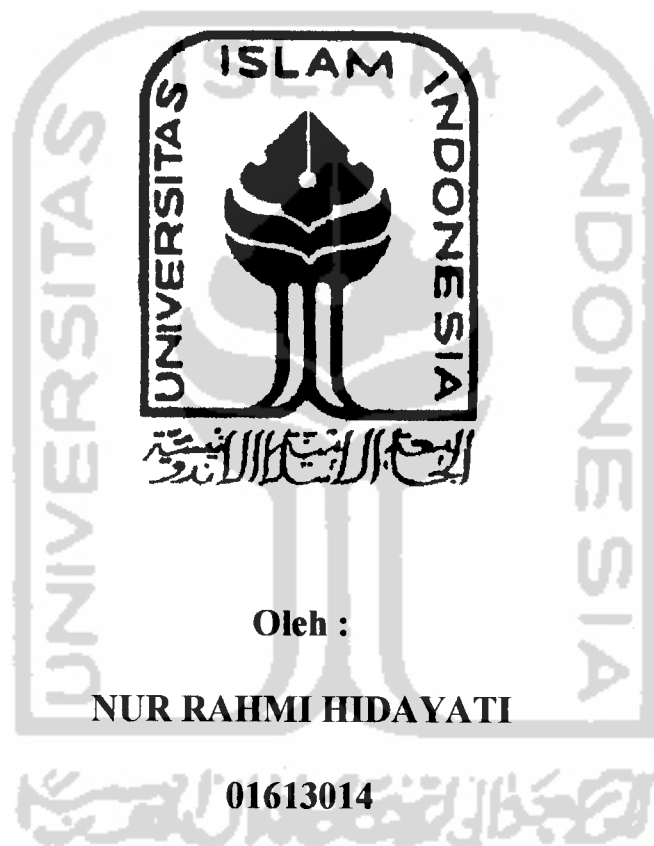


**PELEPASAN FUROSEMIDA DARI TABLET LEPAS LAMBAT
MENGUNAKAN PHARMACOAT 606
DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG**

SKRIPSI



Oleh :

NUR RAHMI HIDAYATI

01613014

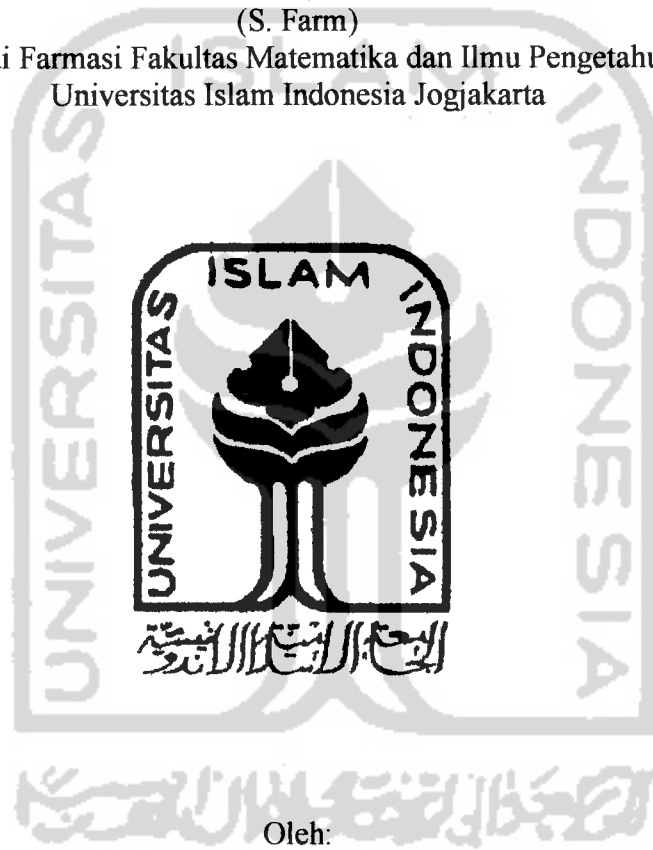
**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
JUNI 2005**

**PELEPASAN FUROSEMIDA DARI TABLET LEPAS LAMBAT
MENGUNAKAN PHARMACOAT 606
DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
(S. Farm)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Jogjakarta



Oleh:

NUR RAHMI HIDAYATI

01613014

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
JUNI 2005**

SKRIPSI

**PELEPASAN FUROSEMIDA DARI TABLET LEPAS LAMBAT
MENGUNAKAN PHARMACOAT 606
DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG**



Yang diajukan oleh:

NUR RAHMI HIDAYATI

01613014

Telah disetujui oleh:

Pembimbing utama,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Yandi Syukri', is written over the watermark logo.

Yandi Syukri, M.Si., Apt

SKRIPSI

**PELEPASAN FUROSEMIDA DARI TABLET LEPAS LAMBAT
MENGUNAKAN PHARMACOAT 606
DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG**

Oleh:

NUR RAHMI HIDAYATI

01613014

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Jogjakarta

Tanggal 23 Juni 2005

Ketua Penguji,



Yandi Syukri, M.Si., Apt

Anggota Penguji,



Drs. Mufrod, M.Sc., Apt

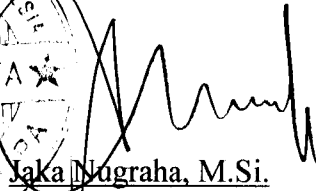
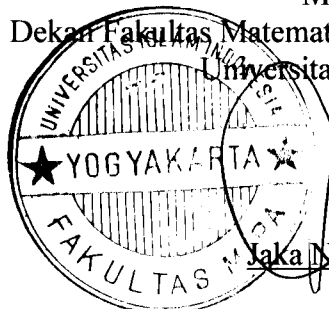
Anggota Penguji,



TN. Saifullah, M.Si., Apt

Mengetahui

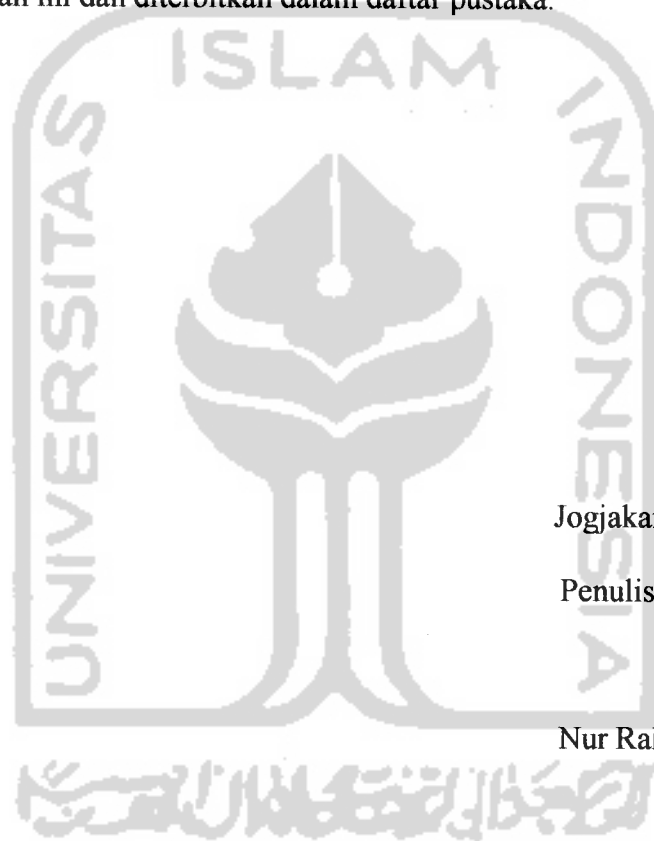
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Jaka Nugraha, M.Si.

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 tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.



Jogjakarta, Juni 2005

Penulis,

Nur Rahmi Hidayati

HALAMAN PERSEMBAHAN

"*Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan,
Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan)
Kerjakanlah dengan sungguh-sungguh urusan yang lain,
Dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap*"

Al-Insyirah: 6-8

"*Manusia yang sabar tidak akan kehilangan keberhasilan,
Walaupun menganggapnya diperlukan waktu yang cukup lama*"

Ali bin Abi Thalib ra.

"*Teruntuk abah, mamah, aa, mas Tsani, Kiki, Mbak2 dan ponakan2 kecilku
serta seluruh keluarga besar M. Zaidin Achsan*"

*Akhirnya satu perjuangan kita terlewati,
Sesuatu yang mungkin biasa bagi orang lain
Tapi terasa begitu berat untuk keluarga kita
Sarjana.....*

*Tapi Allah Maha Pemurah,
Dia berikan jalan yang tak pernah kita duga
Sebuah keberhasilan yang begitu berharga
Yang tidak akan pernah kita lupakan*

Terimakasih Ya Allah,

*Atas semua rahmat dan anugerah-Mu
Ridhoi, bimbing dan lindungilah kami semua
Karena perjuangan ini belum berakhir.....*

♥ Special for ♥

☞ Sumber inspirasiku selama ini, tanpa bimbingan-Mu, aku tak akan bisa menggapai semua ini ☞

☞ Keluarga besar PIO Farmasi UII, thanx atas pengertian, bantuan, support dan doanya selama ini. Semoga kita bisa terus maju menggapai cita dan asa ☞

☞ Sobatku Nia, akhirnya kita bisa lewati rintangan ini. Makasih atas bantuan dan semangatnya. Hadapi dengan senyuman..... Chayo!!!! ☞

☞ Temen2 kost, Naye , Shinta, Tharie, Neesha, Comel, Diana, dll makasih untuk tawa, canda, semangat dan kebersamaannya ☞

☞ Sahabat kecilku Tharie, makasih atas semua pengorbanan dan semangatnya ☞

☞ Temen-temen seperjuangan, Anggun, ,dhe2 Trie, ade' Woro, Susan, Janah, Dian, Arafat, Lilis, Rima, Isye, Widya, Tiwi, Eka, Amir, Iin, dan lain2 " makasih atas kebersamaan, tawa, support dan bantuannya☞

☞ Temen-temen Pharmacy 2002 yang banyak membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini, Icha, Fandyeni, Neesha, Che, B-djo, Tito, Uniq, Rini. Makasih untuk semua bantuan dan semangatnya. Semoga Allah SWT. memberi yang terbaik untuk kalian semua ☞

☞ Keluarga besar Papharozi, semoga kita menjadi Pharmacist yang terbaik dan handal ☞

☞ Sahabat2 terbaik dan penyemangat-penyemangatku, yang tak bisa disebutkan satu2, makasih banyak untuk suport2nya. Terus semangatku aku ya.....!!!!!!!!! Semoga menjadi kisah klasik untuk masa depan ☞

" JANGAN BERHENTI UNTUK BERUSAHA, SERTA TAK LUPA
UNTUK SELALU BERDOA DAN BERTAWAKAL"

KATA PENGANTAR

Assalamu' alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah, puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan anugerah-Nya sehingga skripsi ini dapat selesai dengan baik dan sesuai dengan waktu yang diharapkan. Skripsi ini merupakan laporan hasil penelitian yang dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S. Farm) Program studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia (FMIPA UII). Dengan skripsi ini diharapkan mahasiswa mampu memahami lebih jauh dan menerapkan salah satu bidang ilmu yang pernah diperoleh selama proses pendidikan pada program studi tersebut, yaitu Formulasi dan Teknologi Sediaan Padat.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu, antara lain:

1. Abah, mamah, mas-mas dan mbak-mbakku atas doa, semangat dan kasih sayangnya.
2. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing, atas kepercayaan, bimbingan, bantuan dan fasilitas yang telah diberikan.
3. Bapak Drs. Mufrod, M. Sc., Apt dan bapak TN. Saifullah, M.Si., Apt selaku penguji atas masukan dan kontribusinya demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Bapak Maryanto, S.Si, Apt selaku dosen penguji seminar proposal atas masukan dan bimbingannya.
5. Mas Hartanto, atas kerjasama, bantuan dan semangatnya. Serta seluruh laboran Farmasi UII atas fasilitas yang telah diberikan selama penelitian.

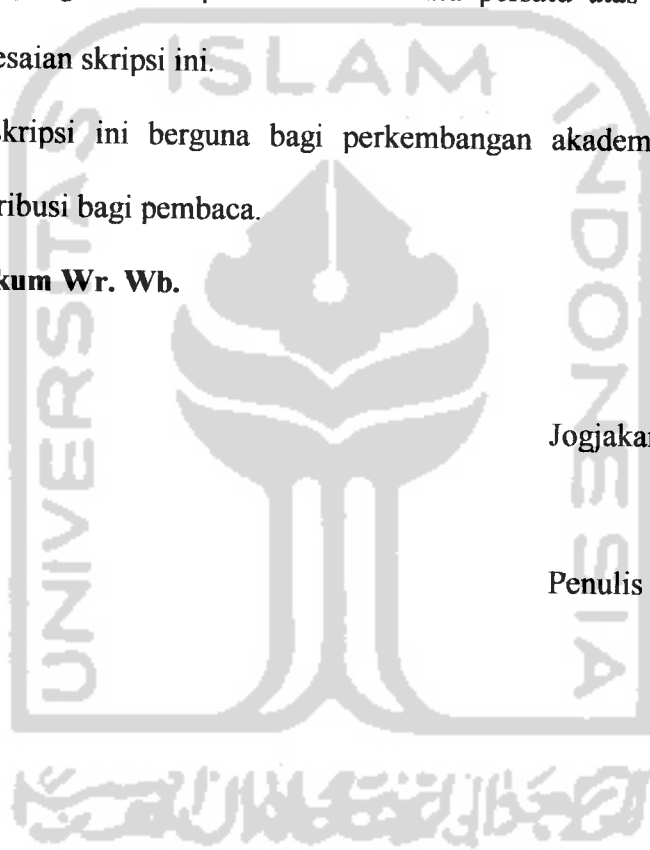
6. Seluruh dosen dan karyawan FMIPA UII atas didikan, layanan dan bantuan yang diberikan.
7. Seluruh mahasiswa Farmasi UII terutama yang penelitian di laboratorium Teknologi Farmasi atas persaudaraan yang terjalin dan bantuan yang diberikan.
8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas kontribusinya dalam penyelesaian skripsi ini.

Semoga skripsi ini berguna bagi perkembangan akademis dan dapat memberikan kontribusi bagi pembaca.

Wassalamu' alaikum Wr. Wb.

Jogjakarta, Juni 2005

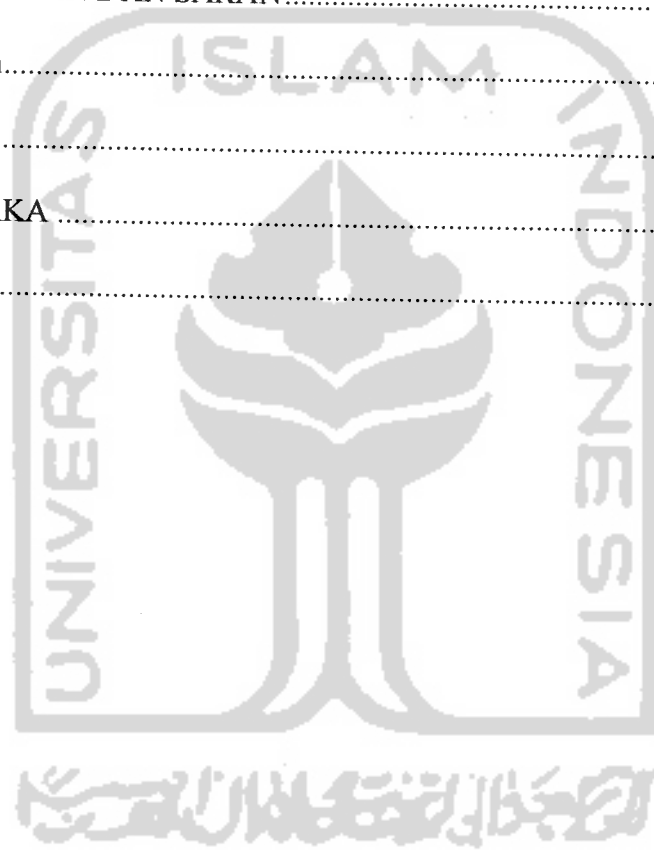
Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
BAB II STUDI PUSTAKA.....	4
A. Tinjauan Pustaka.....	4
B. Landasan Teori.....	15
C. Hipotesis.....	16
BAB III METODE PENELITIAN.....	17
A. Bahan dan Alat.....	17
B. Cara Penelitian.....	18
C. Analisis Hasil.....	24

BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	25
A. Pembuatan Dispersi Padat	25
B. Pembuatan Tablet	26
C. Uji Sifat Alir Serbuk	26
D. Uji Sifat Fisik Tablet	29
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	43
A. Kesimpulan	43
B. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	46



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Struktur furosemida.....	12
Gambar 2.	Struktur polivinilpirolidon (PVP).....	13
Gambar 3.	Struktur Pharmacoat 606 (HPMC).....	14
Gambar 4.	Struktur avicel	14
Gambar 5.	Skema cara penelitian.....	20
Gambar 6.	Kurva panjang gelombang maksimum serapan furosemida murni	31
Gambar 7.	Profil kurva baku furosemida murni.....	33
Gambar 8.	Kurva jumlah furosemida terdisolusi tablet lepas lambat dengan matriks Pharmacoat 606 sebagai fungsi waktu	35
Gambar 9.	Kurva prosentase jumlah furosemida terdisolusi tablet lepas lambat dengan matriks Pharmacoat 606 sebagai fungsi waktu.....	36
Gambar 10.	Kurva jumlah furosemida terdisolusi tablet lepas lambat dengan matriks Pharmacoat 606 sebagai fungsi akar waktu	37
Gambar 11.	Kurva prosentase jumlah furosemida terdisolusi tablet lepas lambat dengan matriks Pharmacoat 606 sebagai fungsi akar waktu.....	38
Gambar 12.	Histogram DE ₃₀₀ (%) tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606	41

DAFTAR TABEL

Tabel I. Formula optimasi perbandingan dispersi padat tablet lepas lambat furosemida	18
Tabel II. Formula tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606	19
Tabel III. Sifat alir serbuk tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606	26
Tabel IV. Sifat fisik tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606	29
Tabel V. Hasil absorbansi penetapan kurva baku furosemida murni.....	32
Tabel VI. Kadar zat aktif tablet lepas lambat furosemida dengan matriks harmacoat 606	33
Tabel VII. Data uji <i>Tukey</i> dari harga kecepatan disolusi (k) tablet lepas lambat furosemida dengan taraf kepercayaan 95%	40
Tabel VIII. Harga DE ₃₀₀ (%) tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606	41
Tabel IX. Data uji <i>tukey</i> dari harga DE ₃₀₀ (%) tablet lepas lambat furosemida dengan taraf kepercayaan 95%	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data hasil uji waktu alir serbuk	46
Lampiran 2. Data hasil uji sudut diam	47
Lampiran 3. Data hasil uji pengetapan.....	48
Lampiran 4. Data hasil uji keseragaman bobot tablet	51
Lampiran 5. Data hasil uji kerapuhan tablet.....	52
Lampiran 6. Data hasil uji kekerasan tablet	53
Lampiran 7. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum furosemida	54
Lampiran 8. Hasil penetapan kurva baku furosemida.....	55
Lampiran 9. Data hasil penetapan kadar tablet lepas lambat furosemida	56
Lampiran 10. Jumlah Furosemida Terdisolusi (%).....	57
Lampiran 11. Hasil optimasi furosemida terdisolusi (%) dengan perbandingan dispersi padat.....	58
Lampiran 12. Jumlah furosemida terlepas (mg).....	59
Lampiran 13. Contoh perhitungan data hasil uji disolusi.....	60
Lampiran 14. Harga k dan DE 300 (%).....	62
Lampiran 15. Contoh perhitungan harga k kurva disolusi furosemida (mg) sebagai fungsi waktu (menit)	63
Lampiran 16. Contoh perhitungan harga DE 300 (%)	64
Lampiran 17. Analisis statistik one way anova dan uji <i>Tukey</i> dengan taraf kepercayaan 95% untuk k dan DE 300 (%)	65

**PELEPASAN FUROSEMIDA DARI TABLET LEPAS LAMBAT
MENGUNAKAN PHARMACOAT 606
DENGAN METODE KEMPA LANGSUNG**

INTISARI

Furosemida merupakan obat golongan diuretik kuat yang digunakan untuk pencegahan dan pengobatan udeme paru akibat gagal jantung kiri dan pada pasien dengan gagal jantung yang cukup lama, sehingga perlu dijaga konsentrasi efektifnya dalam darah dalam jangka waktu yang lama. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui profil pelepasan tablet lepas lambat furosemida dengan penambahan Pharmacoat 606 sebagai matriks. Variasi kadar Pharmacoat 606 yang digunakan, yaitu 10%, 12,5%, 15%, 17,5%, dan kontrol (tanpa Pharmacoat 606). Tablet furosemida dibuat dengan metode kempa langsung. Pertama dibuat dispersi padat furosemida:PVP (1:5) sebagai perbandingan optimum hasil orientasi kemudian dicampurkan dengan bahan tambahan lainnya. Campuran serbuk tersebut lalu diuji sifat fisiknya, meliputi waktu alir, sudut diam, dan pengetapan, selanjutnya di kempa. Tablet yang diperoleh dievaluasi terhadap sifat fisiknya, meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, serta sifat kimianya meliputi penetapan kadar dan dilanjutkan dengan uji disolusi. Dari data kecepatan disolusi dan harga DE_{300} (%) dianalisis dengan Anava satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 %. Hasil penelitian menunjukkan pola pelepasan furosemida dari sediaan tablet lepas lambat dengan matriks Pharmacoat 606 mengikuti orde nol, yang ditunjukkan dengan banyaknya furosemida yang dilepaskan linier terhadap waktu maupun akar waktu.

Kata kunci: Furosemida, tablet lepas lambat, Pharmacoat 606, disolusi.

**FUROSEMIDE RELEASE FROM SUSTAINED RELEASE TABLETS
USE PHARMACOAT 606
WITH DIRECT COMPRESSION METHOD**

ABSTRACT

Furosemida is a loop diuretic drug that used to prevent and treat udeme, which is caused by left-heart failure and for chronic heart failure patients. Therefore, its effective concentration in blood for long period must be maintained. This study was aimed to find out the releasing profile of furosemide sustained release tablet with Pharmacoat 606 addition as matrix. Variations of Pharmacoat 606 were 10 %, 12,5 %, 15 %, 17,5 %, and control (without Pharmacoat 606). Furosemida tablets made by direct compression method. Firstly, solid dispersion of furosemide:PVP (1:5) made as the optimal proportion of orientation result, and then it was mixed with others addition ingredients. Physical characteristics of this mixed powder tested, including the flow time, angle of repose, and the tapped of the powder. And then the powders mixture were compressed. Tablets obtained were evaluated for physical characteristics, including tested uniformity contens, hardness, friability, and chemical characteristics, including the concentration of active substance along with the dissolution test. The data of dissolution rate and DE₃₀₀ value (%) were analyzed by One-Way ANOVA with confidence level of 95 %. The result of this research showed that releasing pattern of furosemida from sustained release tablet preparation with Pharmacoat 606 matrix followed zero-order. The amount of furosemida released linearly with the time and square root of time.

Keywords: Furosemide, Sustained release tablet, Pharmacoat 606, dissolution.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Dalam tahun-tahun terakhir ini berbagai modifikasi produk obat telah dikembangkan untuk melepaskan obat aktif pada suatu laju yang terkendali. Laju pelepasan dosis, peninjauan dirancang sedemikian rupa agar jumlah obat yang hilang dari tubuh melalui eliminasi diganti secara konstan. Dengan produk *sustained release*, konsentrasi obat dalam plasma yang konstan dapat dipertahankan (Shargel dan Yu, 1999).

Mempertahankan kadar obat konstan dalam darah dan jaringan untuk jangka waktu yang lama diperlukan, misalnya pada pengobatan gangguan tekanan darah, penyakit infeksi, gangguan sistem jantung dan peredaran darah, alergi, rasa nyeri, gangguan hormonal serta terapi substitusi dan pada upaya profilaktif (Voigt, 1984).

Sediaan lepas lambat dalam bentuk tablet relatif mudah dalam pembuatan dan dalam pemakaiannya, cukup stabil dalam penyimpanan, mudah untuk ditransportasi dan distribusinya, serta relatif murah harganya dibandingkan bentuk sediaan cair dan kapsul. Hal-hal tersebut membuat tablet menjadi bentuk yang paling banyak digunakan dan disukai. Sediaan lepas lambat dalam bentuk tablet saat ini telah digunakan dan diteliti untuk memberikan profil konsentrasi obat yang diinginkan dalam darah. Pasien tidak perlu menggunakan sediaan obat berulang-ulang dalam sehari, sehingga penggunaan obat lebih efisien dan

frekuensi penggunaannya berkurang, efek obat lebih uniform dan efek samping dapat dikurangi (Ansel *et al*, 1999).

Furosemida merupakan turunan sulfonamida yang berkhasiat sebagai diuretik kuat, efektif pada keadaan edema serta paru-paru akut (Tjay dan Rahardja, 2002). Formulasi tablet lepas lambat furosemida dengan teknik dispersi padat dan menggunakan matriks polimer belum pernah dilaporkan. Banyak teknik telah dikembangkan untuk memodifikasi pelepasan obat secara bertahap dan terkontrol, baik modifikasi sifat fisikokimia obat maupun modifikasi karakteristik laju pelepasan obat dari sediaan yang mempengaruhi bioavailabilitas.

Penelitian ini mencoba melakukan pengembangan modifikasi laju pelepasan obat dari sediaan menggunakan matriks Pharmacoat 606 secara kempa langsung. Pharmacoat 606 berperan sebagai penghalang fisik lepasnya obat secara cepat, sehingga dapat mengendalikan pelepasan furosemida dari tablet. Tablet yang dihasilkan kemudian diuji sifat fisik dan disolusinya. Diharapkan penelitian ini dapat menunjang dalam upaya mengembangkan produk baru pada industri farmasi.

B. Perumusan Masalah

Bagaimana pelepasan furosemida dari tablet lepas lambat menggunakan matriks Pharmacoat 606 dengan berbagai kadar?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan furosemida dari sediaan tablet lepas lambat dengan menggunakan matriks Pharmacoat 606.



BAB II

STUDI PUSTAKA



A. Tinjauan Pustaka

1. Tablet

a. Tinjauan umum

Tablet adalah sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan tambahan yang dibuat dengan beberapa metode (Anonim, 1995). Tablet dapat berbeda-beda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancurnya dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya (Ansel *et al*, 1999).

b. Bahan tambahan (*Excipient*)

1). Bahan pengisi (*Diluent*).

Pengisi diperlukan bila dosis obat tidak cukup untuk membuat *bulk*. Pengisi dapat juga ditambahkan untuk memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung atau untuk memacu aliran (Lachman *et al*, 1994). Bahan yang umum digunakan adalah jenis pati, laktosa, avicel, glukosa dan manitol (Voigt, 1984).

2). Bahan pengikat (*Binder*)

Bahan pengikat ditambahkan untuk memberikan kekompakan dan daya tahan tablet (Voigt, 1984). Bahan ini dapat digunakan dalam bentuk kering

namun lebih efektif jika ditambahkan dalam bentuk larutan (Anonim, 1995). Bahan pengikat yang dapat digunakan antara lain jenis pati, gelatin, turunan selulosa, gom arab, tragakan dan polivinilpirolidon (Voigt, 1984).

3). Bahan penghancur (*desintegrant*)

Bahan penghancur ditambahkan untuk mempermudah hancurnya tablet ketika kontak dengan cairan saluran cerna. Bahan yang dapat digunakan misalnya primojel, explotab, veegum HV dan bentonit 10% (Lachman *et al*, 1994).

4). Bahan pelincir atau pelicin (*lubricant*)

Bahan pelicin dalam pembuatan tablet terdiri dari *lubricant*, *glidant* dan *anti adherent*. *Lubricant* untuk mengurangi gesekan antara dinding die dengan tepi tablet selama penabletan berlangsung. *Glidant* untuk memperbaiki sifat alir serbuk/ granul. *Anti adherent* mencegah melekatnya bahan yang dikempa pada dinding *die* dan permukaan *punch*. Bahan yang dapat digunakan diantaranya jenis talk 5%, tepung jagung 5-10% atau koloid-koloid silica seperti Cab-O-Sil, Siloid atau aerosil 0,25-3%, asam stearat, garam-garam asam stearat dan derivatnya, seperti kalsium dan magnesium stearat (Lachman *et al*, 1994).

c. Metode pembuatan tablet

- 1). Metode kempa langsung. Merupakan pencetakan bahan obat atau campuran bahan obat-bahan pembantu berbentuk serbuk tanpa proses pengolahan awal. Dimana dengan metode ini bahan obat yang peka

lembab dan panas, yang stabilitasnya terganggu akibat granulasi dapat dibuat menjadi tablet (Voigt, 1984). Metode ini lebih menguntungkan dibanding metode granulasi karena menghemat waktu, peralatan maupun energi yang digunakan (Sheth *et al*, 1980).

- 2). Metode granulasi kering. Metode ini digunakan bila dosis efektif obat terlalu tinggi untuk pencetakan langsung, dan obatnya peka terhadap pemanasan, kelembaban, atau keduanya yang dapat merintangi dalam granulasi basah (Lachman *et al*, 1994).
- 3). Metode granulasi basah. Metode ini merupakan cara yang sering digunakan orang dalam memproduksi tablet (Ansel *et al*, 1999). Pada granulasi basah ini, bahan dibasahi, pengayakan basah dan dikeringkan. Metode ini digunakan untuk bahan-bahan yang tahan terhadap pemanasan dan kelembapan (Lachman *et al*, 1994).

2. Tablet lepas lambat

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan suatu dosis terapeutik awal obat, yang diikuti oleh suatu pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Dimana tujuan utama sediaan lepas lambat ini adalah untuk mencapai suatu efek terapeutik yang diperpanjang, disamping memperkecil efek samping yang tidak diinginkan, yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma (Shargel dan Yu, 1999).

a. Keuntungan dari tablet lepas lambat adalah (King, 1984):

- 1). Mempertahankan efek terapeutik untuk waktu yang lama.

- 2). Mengurangi jumlah dan frekuensi dosis.
 - 3). Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah.
 - 4). Menghindari pemakaian obat pada malam hari.
 - 5). Efek obat lebih seragam.
 - 6). Mengurangi efek samping yang disebabkan oleh kadar obat yang tinggi dalam darah.
 - 7). Mencegah iritasi saluran pencernaan, karena obat yang mengiritasi pada konsentrasi tinggi.
- b. Kerugian tablet lepas lambat (Shargel dan Yu, 1999):
- 1). Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis.
 - 2). Biaya lebih mahal di banding tablet konvensional.
 - 3). Sering mempunyai korelasi in vitro- in vivo yang jelek.
 - 4). Tidak dapat digunakan untuk dosis besar.
 - 5). Efektifitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama tinggal di saluran cerna.

3. Tipe Sediaan Lepas Lambat

Secara umum bentuk sediaan peroral padat untuk lepas terkontrol dibagi menjadi 3 kelompok besar yaitu (Ansel *et al*, 1999):

a. Repeat action tablet

Jenis tablet ini dibuat sedemikian rupa supaya suatu dosis awal dari obatnya dilepaskan, dan dosis kedua setelah beberapa waktu berselang. Tablet

jenis ini memungkinkan pelepasan dua dosis obat dari sebuah tablet, sehingga mengurangi pemakaian obat yang berulang kali. Tablet ini paling tepat untuk obat yang memiliki dosis rendah dan dipakai untuk keadaan kronik dan untuk obat yang mempunyai pola absorpsi biasa dengan laju absorpsi dan ekskresi yang layak kecepatannya .

b. Sustained release dosage form

Sediaan ini dirancang untuk melepaskan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan dengan berangsur-angsur dan terus-menerus melepaskan obat lainnya, untuk memelihara tingkat pengaruhnya selama periode waktu yang diperpanjang. Keunggulan sediaan ini adalah menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian dosis .

c. Prolong action preparations

Pelepasan obat dari sediaan ini dapat dengan sengaja diperlambat supaya obat dapat sampai pada usus. Hal tersebut dimungkinkan karena obat dirusak oleh cairan lambung atau dapat menimbulkan rangsangan (iritasi) yang berlebihan pada lambung atau obat yang menimbulkan rasa mual, sehingga mungkin obat lebih baik diabsorpsi di usus daripada dalam lambung.

4. Metode formulasi sediaan lepas lambat

a. Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi merupakan suatu proses dimana bahan-bahan padat, cairan bahkan gas dapat dijadikan kapsul (*encapsulated*) dengan ukuran partikel

mikroskopik, dengan membentuk salutan tipis *wall* (dinding) sekitar bahan yang akan dijadikan kapsul (Ansel *et al*, 1999).

b. Pengisian obat ke matrik yang terkikis perlahan-lahan

Pada proses ini bagian obat yang akan dibuat kerjanya diperlambat, digabungkan dengan bahan lemak atau selulosa, dan diproses menjadi granul yang dapat dimasukkan kedalam kapsul atau dijadikan tablet (Ansel *et al*, 1999).

c. Pembentukan kompleks

Bahan obat jika dikombinasi secara kimia dengan zat kimia tertentu lainnya dapat membentuk senyawa kompleks kimiawi, yang mungkin hanya larut secara perlahan-lahan dalam cairan tubuh, tergantung pada pH sekitarnya (Ansel *et al*, 1999).

d. Obat dimasukkan pada bahan plastik yang inert.

Dengan metode ini obat dijadikan granul dengan menggunakan bahan plastik yang inert, yaitu semacam polietilen, polivinil asetat atau polimetakrilat dan kemudian granul tersebut dikompresi menjadi tablet (Ansel *et al*, 1999).

e. Sistem hidrokoloid

Bentuk sediaan ini dirancang supaya dalam sekali pakai menghasilkan kadar dalam plasma yang sebanding dengan yang biasa dihasilkan dengan pemakaian tiga kali sehari. Lapisan batas luar dari hidrokoloid lambat laun terkikis bersamaan dengan pembentukan lapisan batas"luar" lain yang berikutnya (Ansel *et al*, 1999).

f. Pompa osmotik

Metode ini merupakan konsep baru dalam sediaan pelepasan terkendali. Dimana pelepasan obat dikendalikan secara tepat dengan menggunakan suatu alat yang dikontrol secara osmotik yang memompa sejumlah air yang konstan melalui system, melarutkan dan melepaskan jumlah obat yang konstan persatuan waktu (Shargel dan Yu, 1999).

g. Damar (resin) penukar ion (*Ion exchange resin*)

Pada metode ini larutan obat kationik disalurkan melalui kolom yang berisi damar penukar ion, dan dibuat kompleks dengan penggantian atom-atom hydrogen. Kemudian kompleks obat dan damar dicuci dan dapat dibuat tablet, kapsul atau suspensi dalam pembawa berair. Pelepasan obat tergantung pada pH dan konsentrasi elektrolit dalam saluran cerna (Ansel *et al*, 1999).

5. Uji sifat fisik serbuk atau granul

a. Waktu alir dan sudut diam

Waktu alir merupakan waktu yang dibutuhkan untuk mengalirnya sejumlah serbuk atau granul, yang dapat dipengaruhi oleh ukuran partikel, distribusi, kelembapan dan densitas serbuk atau granul. Sifat alir dikatakan baik bila sejumlah granul atau serbuk (100 g) mengalir kurang dari 10 detik (Fassihi dan Kanfer, 1986). Sudut diam dapat dipengaruhi oleh ukuran partikel. Dimana sudut diam yang lebih kecil atau sama dengan 30° biasanya menunjukkan bahan dapat mengalir dengan bebas, sedangkan bila sudut diamnya lebih besar atau sama dengan 40° maka sifat alirnya menjadi kurang baik (Lachman *et al*, 1994).

b. Pengetapan

Pengetapan dapat diartikan sebagai penurunan volume sejumlah serbuk atau granul akibat hentakan dan getaran. Suatu serbuk atau granul dapat dikatakan baik sifat alirnya, bila indeks pengetapannya semakin kecil. Dimana indeks pengetapan yang baik tersebut, apabila pengurangan volume tidak lebih dari 20% (Fassihi dan Kanfer, 1986).

6. Uji Sifat Fisik Tablet

a. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot tablet didasarkan atas ada tidaknya penyimpangan bobot tablet yang dihasilkan, dibandingkan dengan bobot rata-rata tablet. Tablet dengan bobot rata-rata 151-300 mg, dari 20 tablet tidak boleh lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 7,5% dan tidak boleh lebih dari 1 tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 15 % (Anonim, 1995).

b. Kekerasan

Ketahanan suatu tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan dan terjadinya keretakan selama pembuatan, pengepakan dan transportasi dapat dilihat melalui kekerasannya. Kekerasan tablet yang baik yaitu berkisar antara 4-8 kg (Lachman *et al*, 1994).

c. Kerapuhan (friabilitas)

Kerapuhan merupakan pelepasan masa partikel dari tablet akibat adanya beban penguji mekanis yang mengacu pada masa awal sebelum pengujian. Uji ini

dijadikan pula sebagai parameter ketahanan tablet melawan pengikisan dan goncangan. Angka maksimal kerapuhan tablet yaitu 0,8% (Voigt, 1984).

d. Ketebalan

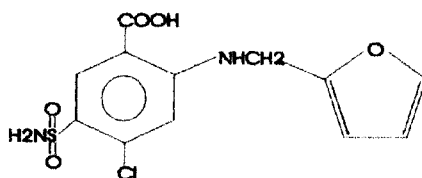
Ketebalan tablet sangat berhubungan dengan bobotnya. Tablet yang baik tebalnya tidak boleh melebihi 1/3 kali diameternya atau diameter tidak boleh lebih dari 3 kali tebal tablet (Ansel *et al*, 1999).

e. Disolusi

Disolusi diartikan sebagai proses masuknya suatu zat padat ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan (Abdou, 1990). Disolusi obat dapat dipengaruhi oleh karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi kedalam sediaan, proses pengembangan, desintegrasi dan deagregasi sediaan. Secara *in vitro* kecepatan pelarutan suatu obat dapat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, faktor formulasi dan pelarut, suhu media, kecepatan pengadukan dan laju disolusi. Dimana laju disolusi yang cepat dapat mengakibatkan keberadaan obat dalam plasma dan absorpsi yang cepat pula (Shargel dan Yu, 1999).

7. Monografi Bahan

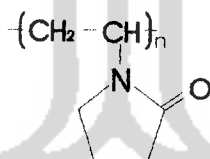
a. Furosemida



Gambar 1. Struktur Furosemida (Anonim, 1995).

Furosemida ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) merupakan serbuk hablur, putih sampai hampir kuning dan tidak berbau. Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam aseton; larut dalam methanol; dan agak sukar larut dalam etanol, dengan titik didih $210^{\circ}C$ dan bobot molekul 330,74 (Anonim, 1995). Kelarutan dalam aseton 1:20 dan dalam etanol 1:90 (Aurtherhoff dan Kovar, 2002). Turunan sulfonamida ini berdaya diuretik kuat dan efektif pada keadaan udemata otak dan paru-paru akut (Tjay dan Rahardja, 2002). Interaksi klinis yang dapat terjadi diantaranya dengan obat anti konvulsan dapat menurunkan efek natriuretik, dengan golongan kortikosteroid dapat meningkatkan hipokalemia dan dengan digitalis dapat meningkatkan intoksikasi digitalis bila terjadi hipokalemia (Ganiswarna, 1999). Sediaan *sustained release* furosemida yang pernah ada dipasaran yaitu dalam bentuk kapsul (Anonim, 1994).

b. Polivinilpirolidon (PVP)

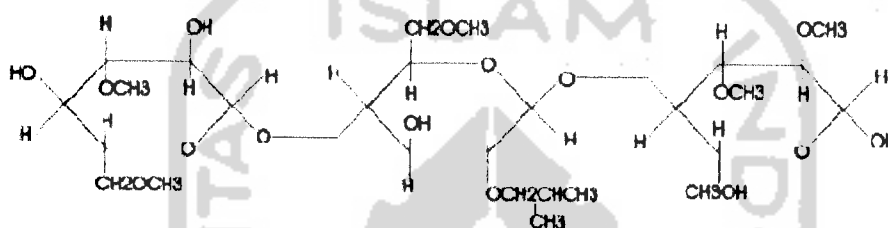


Gambar 2. Struktur Polivinilpirolidon (PVP) (Boylan *et al*, 1986)

Polivinilpirolidon (C_6H_9NO)_n diperoleh melalui polimerisasi N-Vinilpirolidon dan merupakan serbuk yang sangat higroskopis, berwarna putih, mudah larut dalam air, alkohol, metilenklorida dan kloroform. Berat molekulnya bervariasi antara 20.000 – 700.000 (Voigt, 1984). Dapat berfungsi sebagai pendispersi, bahan pengikat, polimer dan panghancur (Anonim, 1995). Bersifat inert, tidak toksik, tidak antigenik dan tidak mengganggu antibodi dalam tubuh (Boylan *et al*, 1986). Senyawa ini cocok untuk meningkatkan kelarutan bahan

obat dalam air, namun pada beberapa bahan obat dapat membentuk kompleks yang dapat menyebabkan in-aktivasi senyawa tersebut (Voigt, 1984). Inkompatibilitas dapat terjadi dengan senyawa pengoksidasi kuat dimana senyawa ini sensitif terhadap cahaya dan didalam larutan dapat membentuk molekular dengan asam salisilat, fenobarbital dan tannin (Boylan *et al*, 1986).

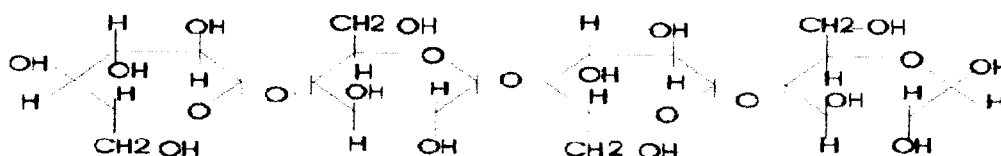
c. Pharmacoat 606 (HPMC)



Gambar 3. Struktur hidroksipropil metilselulosa (Boylan *et al*, 1986).

Pharmacoat 606 (HPMC substitusi tipe 2910) atau disebut juga hypromellose merupakan polimer gastrosolubel semi sintesis turunan selulose. Senyawa ini dapat membentuk lapisan hidrogel yang kental (viskositas yang tinggi) pada sekeliling sediaan setelah kontak dengan cairan medium pelarut. Gel ini merupakan penghalang fisik lepasnya obat dari matriks secara cepat. Inkompatibilitasnya terjadi pada senyawa-senyawa dengan pH pada kondisi ekstrim dan senyawa yang dapat mengoksidasi senyawa lain (Boylan *et al*, 1986).

d. Avicel



Gambar 4. Struktur Avicel (Boylan *et al*, 1986).

Avicel merupakan derivat α -cellulosa dan salah satu nama dagang dari selulosa kristal mikro. Bersifat tidak larut dalam air dan merupakan makanan yang buruk bagi mikroorganisme. Daya alirnya kurang baik, namun dapat diperbaiki dengan penambahan Aerosil 0,5-1% (Voigt, 1984). Kualitas avicel ada dua, yaitu pH 101 dan 102. Avicel pH 101 merupakan produk asli berbentuk serbuk, sedangkan Avicel pH 102 distribusi ukurannya lebih besar dan sedikit lebih baik sifat alirnya, karena bentuknya berupa granul (Voigt, 1984; Sheth *et al*, 1980). Digunakan sebagai bahan pengisi, sekaligus penghancur tablet. Tidak tertera inkompatibilitasnya dengan senyawa lain dalam literatur yang ada (Boylan *et al*, 1986).

e. Aerosil

Aerosil (SiO_2) merupakan Silisium dioksida terdispersi tinggi, serbuk yang sangat longgar, bercahaya kebiruan, roentgen amorf berwarna putih. Memiliki sifat lekat, aliran daya sebar yang sangat baik serta daya serap yang besar. Ditambahkan sebagai bahan pengatur aliran, serta memiliki luas permukaan spesifik yang tinggi (Voigt, 1984). Inkompatibilitasnya yang dapat menyebabkan efek klinis hanya terjadi dengan preparat dietilstilbesterol (Boylan *et al*, 1986).

B. Landasan Teori

Tablet furosemda merupakan diuretik kuat yang banyak digunakan untuk mengatasi edema akibat penyakit gagal jantung. Penyakit ini datangnya tidak terduga, oleh karena itu perlu dijaga konsentrasi dalam darah, agar dapat dihasilkan efek yang lama namun tidak menimbulkan efek samping yang

membahayakan tubuh. Pada sediaan lepas lambat ini, obat didesain agar lepas secara bertahap, untuk mengetahui konsentrasi yang dapat memberikan efek jangka panjang. Bahan-bahan yang dapat membentuk massa yang kental dapat menghambat/mengontrol pelepasan, misal Pharmacoat 606. Dengan penambahan bahan polimer Pharmacoat 606 yang semakin besar konsentrasinya dapat memperlambat dan mengontrol pelepasan obat sehingga dapat dihasilkan efek yang lama dibandingkan sediaan konvensional. Semakin banyak jumlah Pharmacoat 606 yang digunakan, maka lapisan hidrogel yang terbentuk dari Pharmacoat 606 yang mengembang akan semakin kental (viskositas semakin besar), sehingga koefisien difusinya akan semakin kecil dan menyebabkan obat semakin lambat lepas dari matriksnya.

C. Hipotesis

Pharmacoat 606 dapat membentuk massa yang kental dalam medium air sehingga penggunaannya sebagai matriks dalam sediaan tablet lepas lambat akan berpengaruh terhadap pelepasan obatnya sebanding dengan variasi kadar yang digunakan. Tablet lepas lambat furosemida yang mengandung jumlah Pharmacoat 606 lebih besar akan lebih lambat dalam melepaskan furosemida ke medium disolusi.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan yang digunakan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Furosemida (derajat farmasetis), Polivinilpirolidon (PVP) K-25 (derajat farmasetis), Pharmacoat 606 (derajat farmasetis), Avicel PH 102 (derajat farmasetis), Aerosil (derajat farmasetis). Bahan kimia yang digunakan adalah etanol 96% (derajat analisis), kalium dihidrogen fosfat (derajat analisis), natrium hidroksida (derajat analisis) dan aquadestilata.

2. Alat yang digunakan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: lemari pengering, *dissolution tester* (Erweka DT 708), mesin tablet *single punch* (TDP), Spektrofotometer UV (Genesis 10), *friability* dan *abrasive tester* (Erweka TA 1,02), *hardness tester* (YD-2 Tablet Hardness tester, Vanguard Pharmaceutical Machinery Inc, skala 0-20 kg), aspirator, alat uji waktu alir dan sudut diam, alat uji pengetapan, neraca analitik (Dragon 204), mortir dan stamper, alat-alat gelas, pengayak (Tatonas), dan stop watch.

B. Cara penelitian

1. Formula

Formulasi tablet dalam penelitian ini menggunakan furosemida sebagai bahan aktif, polivinilpirolidon K-25 sebagai pendispersi sekaligus pengikat, Avicel PH 102 sebagai pengisi, Pharmacoat 606 sebagai matriks pada pembuatan sediaan tablet lepas lambat, dan Aerosil sebagai bahan pelincir. Sebelum formula tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606 dibuat, terlebih dahulu dilakukan optimasi untuk mendapatkan perbandingan dispersi padat yang optimal. Formula yang digunakan dalam optimasi tersebut tertera pada tabel I.

Tabel I. Formula optimasi perbandingan dispersi padat tablet lepas lambat furosemida

Nama bahan	Formula			
	I	II	III	IV
Furosemida (mg)	30	30	30	30
Polivinil pirolidon (mg)	30	90	150	210

Keterangan:

- a. Formula I menggunakan furosemida-polivinilpirolidon 1:1
- b. Formula II menggunakan furosemida-polivinilpirolidon 1:3
- c. Formula III menggunakan furosemida-polivinilpirolidon 1:5
- d. Formula IV menggunakan furosemida-polivinilpirolidon 1:7

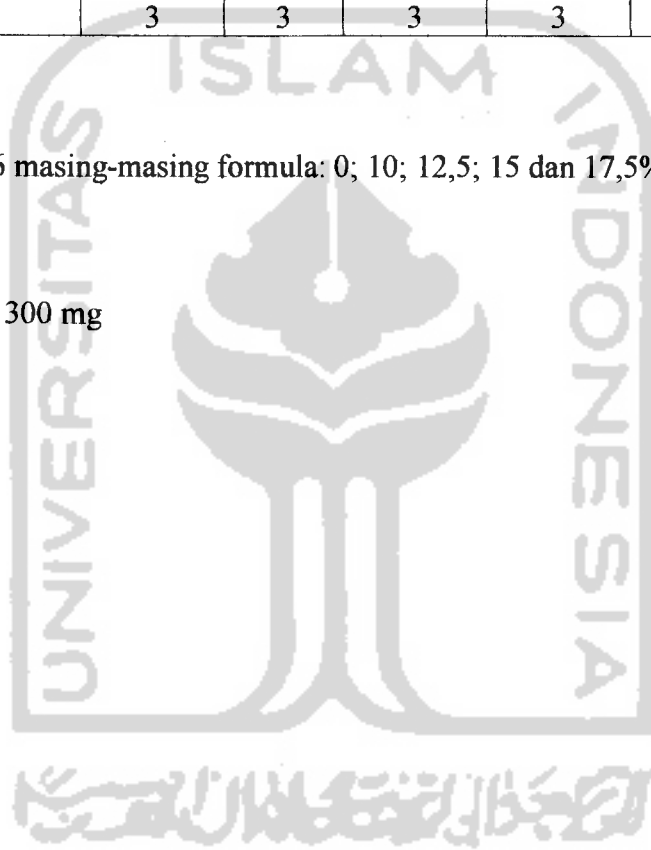
Setelah diperoleh hasil optimasi laju disolusi pada formula dispersi padat yang tertera pada tabel I, selanjutnya dilakukan formulasi untuk pembuatan tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606 menggunakan hasil yang paling baik, yaitu dispersi padat 1:5, sebagaimana terlihat pada tabel II berikut ini.

Tabel II. Formula tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606 menggunakan dispersi padat 1: 5

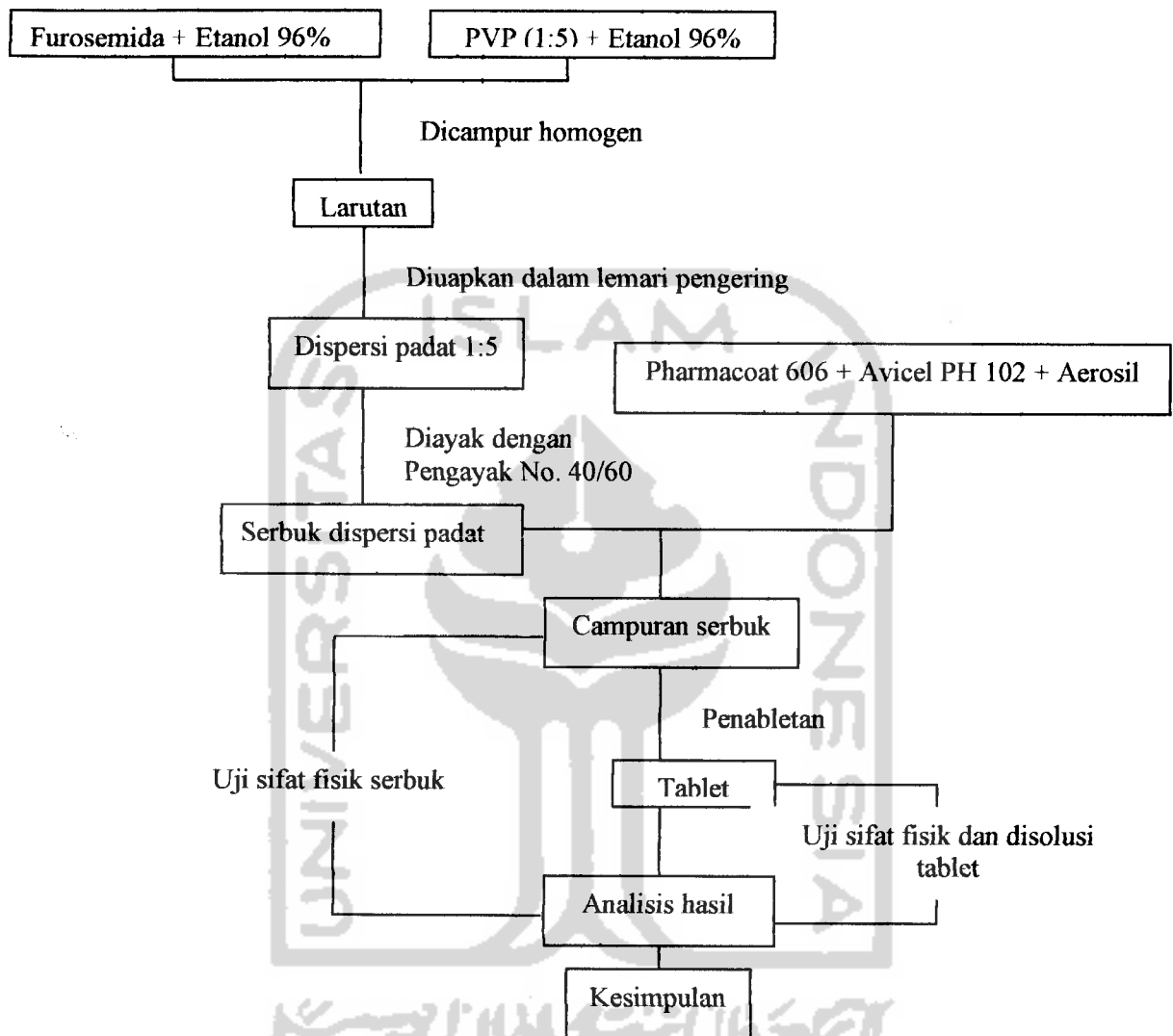
Nama Bahan	Formula				
	Kontrol (mg)	I (mg)	II (mg)	III (mg)	IV (mg)
Furosemida (mg)	30	30	30	30	30
PVP 1: 5 (mg)	150	150	150	150	150
Avicel pH 102 (mg)	117	87	79,5	72	64,5
Pharmacoat 606 (mg)	-	30	37,5	45	52,5
Aerosil mg)	3	3	3	3	3

Keterangan :

- a. Pharmacoat 606 masing-masing formula: 0; 10; 12,5; 15 dan 17,5%
- b. Aerosil 1%
- c. Bobot pertablet 300 mg



2. Skema cara penelitian



Gambar 5. Skema cara penelitian

Penelitian dimulai dengan membuat serbuk dispersi padat furosemida-polivinilpirolidon, kemudian serbuk dicampur dengan bahan-bahan tambahan dan dievaluasi sifat alirnya. Campuran serbuk selanjutnya ditablet dan diuji sifat fisiknya sampai pada uji disolusi. Hasil uji sifat alir serbuk dan uji sifat fisik tablet dibandingkan dengan ketentuan pada literatur, sedangkan *Dissolution Efficiency* (DE) dan kecepatan pelepasan dianalisis menggunakan analisis statistik *one way* anava.

a. Waktu alir dan sudut diam

Sejumlah 100 g serbuk dimasukkan ke dalam corong yang ditutup pada ujungnya, lalu dibuka pelan-pelan. Waktu alir dihitung mulai tutup dibuka sampai seluruh serbuk mengalir. Serbuk yang mengalir ditampung pada suatu penyangga untuk diukur sudut diamnya. Tinggi kerucut =h, diameter penyangga =r, maka sudut diam dihitung dengan rumus :

$$Tga = \frac{h}{r} \dots\dots\dots (1)$$

b. Penetapan

Sejumlah serbuk dituang perlahan-lahan ke dalam gelas ukur 100 ml sampai tanda. Gelas ukur dipasang pada alat dan motor dihidupkan. Perubahan volume setelah pengetapan dicatat sampai volume konstan. Pengetapan dihitung dengan rumus :

$$Pengetapan = \frac{V_0 - V_t}{V_0} \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

Dimana V_0 = volume gelas ukur 100 ml

V_t = volume serbuk konstan

4. Uji sifat fisik tablet

a. Keseragaman bobot

Sejumlah 20 tablet ditimbang sekaligus dan dihitung bobot rata-ratanya. Kemudian tiap tablet ditimbang satu persatu. Tablet dengan bobot rata-rata 151-300 mg, dari 20 tablet tidak boleh lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang

lebih dari 7,5% dan tidak boleh lebih dari 1 tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 15 % (Anonim, 1995).

b. Kekerasan

Sebuah tablet diletakkan pada alat *hardness tester* dengan posisi horisontal. Alat *hardness tester* di set dan di nyalakan, sehingga 10 tablet tertekan satu persatu. Kekerasan tablet di baca pada hasil print yang tersedia.

c. Kerapuhan (friabilitas)

Sejumlah 20 tablet dibebaskan dengan aspirator. Ditimbang seksama, (W_1), kemudian dimasukkan ke dalam *abrasive tester*. Pengujian dilakukan selama 4 menit atau sebanyak 100 putaran. Tablet dikeluarkan dari alat, dibebaskan lagi dan ditimbang lagi (W_2). Kerapuhan dihitung dengan rumus:

$$\text{Kerapuhan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

d. Penetapan kadar furosemida dalam tablet dan uji disolusi

1). Pembuatan media disolusi dapar fosfat pH 5,8

Media disolusi dapar fosfat pH 5,8 dibuat dengan mencampurkan 50 ml kalium fosfat monobasa 0,2 M dan 3,6 ml natrium hidroksida 0,2 M yang di larutkan dengan aquadestilata sampai 200 ml.

2). Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

Dibuat dengan cara melarutkan furosemida menggunakan dapar fosfat pH 5,8 dengan kadar tertentu yang menghasilkan serapan antara 0,2 - 0,8. Panjang gelombang serapan maksimum ditetapkan menggunakan spektrofotometer UV.

3). Pembuatan kurva baku furosemida

Dibuat seri kadar 4, 5, 6, 7, 8, 9 dan 10 $\mu\text{g/ml}$ furosemida menggunakan dapar fosfat pH 5,8, absorbansinya ditentukan pada panjang gelombang serapan maksimum menggunakan spektrofotometer UV. Kurva baku dibuat berdasarkan atas data absorbansi larutan.

4). Penetapan kadar furosemida dalam tablet

Dua puluh tablet furosemida digerus homogen dan di timbang sesuai bobot per tablet, yaitu 300 mg. Dibuat larutan furosemida dari serbuk tersebut menggunakan dapar fosfat pH 5,8 dengan menggunakan panjang gelombang serapan maksimum. Absorbansi ditentukan menggunakan spektrofotometer UV dengan rentang 0,2-0,8. Kadar furosemida dalam tablet dihitung dengan menggunakan kurva baku.

5). Penetapan kadar furosemida terdisolusi dari sediaan uji

Sebuah tablet dimasukkan kedalam tabung disolusi yang berisi media disolusi 900 ml dapar fosfat pH 5,8 pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Alat disolusi tipe dayung dijalankan dengan kecepatan pengadukan 50 rpm selama 5 jam. Sampling larutan dalam selang waktu tertentu. Absorbansi ditentukan pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV. Kadar furosemida terdisolusi ditetapkan menggunakan kurva baku. Parameter yang diamati adalah

persen terdisolusi (Q300) dan *Disolusi Efficiency* (DE) pada menit ke-300 (DE300).

C. Analisis Hasil

Pada uji sifat fisik serbuk dan tablet hasil dibandingkan dengan ketentuan pada Farmakope Indonesia atau literature lain yang akurat. Dimana untuk sifat alir serbuk yang baik bila sejumlah serbuk mengalir kurang dari 10 detik dan sudut diamnya lebih kecil atau sama dengan 30° serta pengurangan volume setelah pengetapan tidak lebih dari 20%. Keseragaman bobot dari 20 tablet tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang lebih dari 7,5% dan tidak boleh lebih dari 1 tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 15%. Kekerasan yang baik antara 4 – 8 kg, dan kerapuhan tidak lebih dari 0,8%. Sedangkan pada uji disolusi in-vitro, data yang diperoleh dianalisis menggunakan analisis statistik Anova dan apabila ada perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji t dengan taraf kepercayaan 95%.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN



A. Pembuatan Dispersi Padat

Dispersi padat dibuat dengan cara melarutkan polivinilpirolidon dengan etanol 96% (1:10). Larutan ini kemudian dihomogenkan dengan campuran serbuk furosemida dengan etanol 96% (1:90) sampai larutan menjadi jernih. Larutan yang sudah homogen, diuapkan pelarutnya di dalam lemari pengering sampai didapat massa kering dispersi padat. Larutan dispersi padat yang dibuat tersebut merupakan hasil optimasi sebelumnya, dimana diperoleh hasil optimal dengan perbandingan 1:5 (hasil dapat dilihat pada lampiran 11). Dispersi padat yang diperoleh berupa kristal berwarna kuning mengkilap seperti kaca dengan ukuran yang tidak seragam. Kristal-kristal tersebut kemudian diayak dengan menggunakan pengayak bertingkat nomor 40/60, yang ditujukan untuk mendapatkan ukuran yang lebih seragam, sehingga diperoleh serbuk furosemida dispersi padat dengan sifat alir yang cukup baik dan tablet dengan penampilan yang lebih menarik. Penggunaan pengayak dengan nomor yang lebih kecil akan menghasilkan serbuk dispersi padat dengan ukuran yang lebih kasar, sedangkan bila digunakan pengayak dengan nomor yang lebih besar akan menghasilkan serbuk yang sangat halus, sehingga sifat alirnya menjadi kurang baik. Dengan warna serbuk yang kuning mengkilap, maka bila ukurannya tidak seragam menyebabkan tablet terlihat berbintik-bintik kuning dan penampilannya menjadi kurang menarik.

B. Pembuatan Tablet

Tablet dibuat dengan mencampur serbuk dispersi padat dengan bahan tambahan yang lain. Pencampuran dilakukan secara sedikit demi sedikit hingga tercapai homogenitas serbuk, dengan melihat warna campurannya. Serbuk inilah yang akan diuji sifat alirnya. Campuran serbuk yang sudah homogen ditablet dengan bobot 300 mg dan selanjutnya dilakukan uji sifat fisik tablet.

C. Uji Sifat Alir Serbuk

Campuran serbuk harus diuji sifat alirnya, untuk menentukan apakah serbuk ini layak dibuat dengan kempa langsung. Hasil uji sifat alir dengan menggunakan 50 gram campuran serbuk yang meliputi waktu alir, sudut diam dan pengetapan dapat dilihat pada tabel III.

Tabel III. Sifat alir serbuk tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606

Uji sifat alir	Formula				
	Kontrol	I	II	III	IV
Kecepatan alir (g/detik)	16,50 ±0,14	16,37 ±0,18	16,33 ±0,15	16,16 ±0,09	16,06 ±0,19
Sudut diam (°)	27,72 ±1,21	28,14 ±0,82	28,76 ±0,37	28,90 ±1,53	30,39 ±1,07
Pengetapan (%)	11,40 ±0,55	12,40 ± 1,52	13,80 ±1,30	14,60 ±0,89	14,80 ±0,84

1. Uji waktu alir

Kecepatan alir serbuk sangat menentukan keseragaman bobot tablet. Dimana dengan semakin baik kecepatan alirnya, maka dapat menjamin konstan bobot dari tablet yang dikempa.

Serbuk dikatakan memiliki sifat alir yang baik apabila 100 g serbuk dapat mengalir kurang dari 10 detik (Fassihi dan Kanfer, 1986) atau sama dengan 50 g serbuk mengalir kurang dari 5 detik. Hal tersebut dapat dipengaruhi oleh ukuran partikel, bentuk partikel, kerapatan massa (*bulk density*), kelembaban relatif, keadaan permukaan partikel dan kondisi percobaan. Ukuran partikel yang semakin kecil akan memperbesar daya kohesifitasnya, sehingga serbuk akan menggumpal dan tidak mudah mengalir. Bentuk partikel yang semakin sferis akan mempengaruhi gesekan antar partikel. Gesekan antar partikel yang semakin kecil menyebabkan serbuk semakin mudah mengalir. Kerapatan massa yang besar juga dapat berpengaruh pada peningkatan gaya gravitasi dan kecepatan alirpun akan meningkat pula. Serbuk yang lembab dapat mengakibatkan waktu alir menjadi semakin besar, karena kohesifitas antar partikel meningkat dan serbuk akan menggumpal.

Hasil uji waktu alir dengan menggunakan 50 g serbuk menunjukkan adanya penurunan jumlah serbuk yang mengalir setiap detiknya, dari formula kontrol sampai formula IV. Hal ini disebabkan semakin banyaknya serbuk Pharmacoat 606 yang ditambahkan sebagai matriks. Ukuran serbuk Pharmacoat 606 yang kecil menyebabkan kontak antar partikel menjadi lebih luas dan kemungkinan adanya gaya elektrostatis yang besar sehingga serbuk menjadi sukar menarik. Dapat disimpulkan bahwa serbuk pada formula kontrol sampai formula IV mempunyai sifat yang baik dan memenuhi syarat yang ada.

2. Uji sudut diam

Uji sudut diam merupakan salah satu bagian dari uji sifat alir serbuk. Sudut diam yang lebih kecil atau sama dengan 30° biasanya menunjukkan bahan dapat mengalir bebas, sedangkan bila sudut lebih besar atau sama dengan 40° maka sifat alirnya kurang baik (Lachman *et.al.*, 1986). Semakin kecil sudut diam serbuk maka kecepatan alirnya semakin baik.

Sudut diam serbuk dipengaruhi oleh banyak faktor, yaitu bentuk dan ukuran partikel serta kelembaban serbuk. Semakin kecil ukuran partikel serbuk menyebabkan sudut diam semakin besar. Selain itu jika serbuk semakin lembab, maka sudut diamnya akan menjadi besar dan kecepatan alirnya menjadi kecil.

Hasil uji sudut diam dengan menggunakan 50 g serbuk menunjukkan sudut diam yang semakin meningkat dari formula kontrol sampai formula IV. Hal ini dapat terjadi karena alasan yang sama seperti pada uji waktu alir, dimana semakin banyak jumlah serbuk Pharmacoat 606 yang ditambahkan sebagai matriks, maka sudut diamnya akan semakin besar.

3. Uji pengetapan

Selain uji sudut diam, yang termasuk bagian dari uji sifat alir serbuk adalah pengetapan. Semakin kecil persentase pengetapan, maka semakin baik pula kecepatan alir serbuk, sedangkan batas maksimal yang ditetapkan adalah 20%.

Hasil uji pengetapan, seperti pada uji kecepatan alir dan sudut diam juga menunjukkan bahwa semakin banyak penambahan serbuk Pharmacoat 606 sebagai matriks maka pengetapan semakin besar, sehingga kecepatan alirnya

menjadi kurang baik. Namun hasil tersebut masih memenuhi syarat sifat alir yang ada.

D. Uji Sifat Fisik Tablet

Uji sifat fisik tablet lepas lambat furosemida meliputi uji keseragaman bobot, uji kekerasan, uji kerapuhan, uji disolusi serta penetapan kadar tablet. Hasil rata-rata uji sifat fisik tablet yang terdiri dari keseragaman bobot, uji kekerasan, dan uji kerapuhan dapat dilihat pada tabel III. Hasil uji disolusi dan penetapan kadar tablet akan dijelaskan tersendiri.

Tabel IV. Sifat fisik tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606

Uji sifat fisik	Formula				
	Kontrol	I	II	III	IV
Bobot Rata-rata (g)	0,31 ±0,01	0,30 ±0,01	0,29 ±0,01	0,29 ±0,01	0,30 ±0,01
CV (%)	0,98	1,00	1,02	1,02	1,35
Kekerasan (kg)	6,74 ± 1,26	5,94 ±1,04	6,23 ±0,865	5,74 ±1,39	7,33 ±0,85
Kerapuhan (%)	0,26 ±0,19	0,23 ±0,30	0,09 ±0,07	0,30 ±0,53	0,17 ±0,06

1. Uji keseragaman bobot

Tablet yang baik salah satunya harus memenuhi persyaratan keseragaman bobot. Keseragaman bobot sangat berhubungan dengan keseragaman kadar zat aktif yang terkandung dalam tiap tablet. Dengan keseragaman bobot yang baik, diharapkan akan diperoleh kandungan zat aktif yang seragam.

Hasil uji keseragaman bobot pada tabel III terlihat memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet yang ditentukan. Dimana harga Koefisien Variansi

(CV) tidak melebihi batas yang ada, yaitu 5% serta penyimpangannya tidak melebihi ketentuan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia (FI) edisi III (Anonim, 1979). Tablet dengan bobot rata-rata 151-300, dari 20 tablet, dari 20 tablet tidak boleh lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 7,5% dan tidak boleh lebih dari 1 tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 15 % dari bobot rata-rata tiap tablet. Dari hasil uji keseragaman bobot tidak satupun tablet yang penyimpangan bobotnya lebih dari 7,5%, seperti terlihat pada lampiran 4.

2. Uji kekerasan

Kekerasan merupakan salah satu parameter ketahanan suatu tablet dalam melawan mekanik seperti guncangan dan terjadinya keretakan selama pembuatan, pengepakan dan transportasi. Memastikan semua tablet memiliki kekerasan yang seragam, maka harus dikontrol bersama bobot tablet selama proses penabletan. Hasil uji kekerasan tablet yang terlihat pada tabel III, diperoleh rata-rata kekerasan tablet yang berkisar antara 5,74–7,33 kg. Hal ini dikarenakan adanya pengaruh dari kondisi mesin tablet yang tidak stabil, sehingga kekerasan tablet juga menjadi tidak stabil.

3. Uji kerapuhan

Uji kerapuhan merupakan tahapan lain dalam menilai ketahanan tablet terhadap pengikisan dan guncangan. Kekuatan fisik bagian luar tablet mempunyai peranan terhadap ketahanan suatu tablet. Tablet yang memiliki kekerasan cukup

tinggi mempunyai permukaan luar yang sangat kuat, sehingga akan tahan terhadap guncangan mekanik yang ada selama proses penanganan, pengemasan dan transportasi.

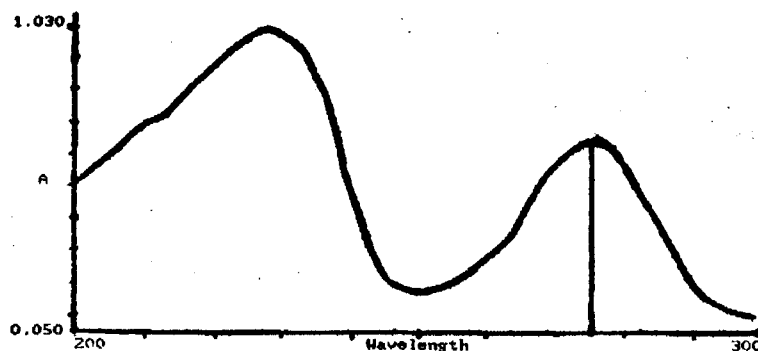
Pada tabel III terlihat bahwa uji kerapuhan semua formula memenuhi syarat yang sudah ditetapkan, yaitu tidak melebihi 0,8%. Bila tablet memiliki kerapuhan tinggi, maka akan menyebabkan tablet mudah mengalami pengikisan, sehingga tablet menjadi tidak utuh saat sampai pada konsumen. Hal tersebut menyebabkan bobot tablet menjadi berkurang dan secara tidak langsung kadar zat aktif dalam tabletpun menjadi berkurang.

4. Penetapan kadar furosemida dalam tablet dan uji disolusi

a. Pembuatan media disolusi dapar fosfat pH 5,8

Pembuatan 200 ml media disolusi dapar fosfat pH 5,8 dilakukan dengan cara mencampurkan 50 ml kalium fosfat monobasa 0,2 M dengan 3,6 ml natrium hidroksida 0,2 M dan aquadestilata sampai 200 ml.

b. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum



Gambar 6. Kurva panjang gelombang serapan maksimum furosemida murni

Penetapan panjang gelombang serapan maksimal dilakukan karena perubahan serapan untuk setiap satuan kadar adalah paling besar pada panjang gelombang serapan maksimal, sehingga pengukuran absorbansi dengan panjang gelombang ini diharapkan akan diperoleh kepekaan analisis yang maksimum pula dan pada pengukuran ulang pada kondisi ini dimungkinkan terjadi kesalahan yang relatif paling kecil.

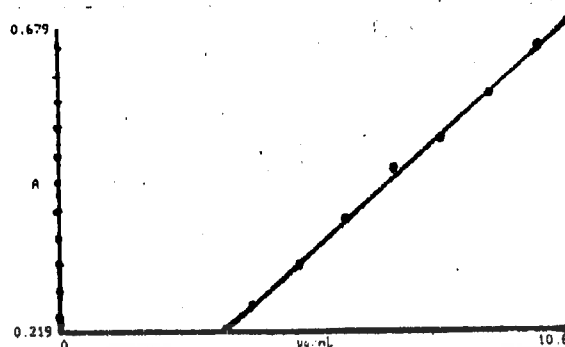
Panjang gelombang serapan maksimal diperoleh dengan mengukur larutan serbuk furosemida murni dengan kadar 10 µg/ml menggunakan spektrofotometer UV. Larutan dibuat dengan melarutkan serbuk furosemida murni di dalam media disolusi dapar fosfat pH 5,8. Panjang gelombang serapan maksimal yang diperoleh adalah 275 nm dengan absorbansi 0,628 seperti yang terlihat pada gambar 6.

c. Pembuatan kurva baku furosemida

Kurva baku diperoleh melalui penentuan absorbansi seri kadar larutan furosemida. Seri kadar dan absorbansi yang diperoleh dapat dilihat pada tabel IV di bawah ini.

Tabel V. Hasil absorbansi penetapan kurva baku furosemida murni

No.	Kadar (µg/ml)	Absorbansi (275 nm)
1	4	0,257
2	5	0,314
3	6	0,382
4	7	0,457
5	8	0,502
6	9	0,569
7	10	0,641



Gambar 7. Profil kurva baku furosemida murni

Dari kadar dan absorbansi seperti yang terlihat pada tabel IV dan lampiran diperoleh nilai $r = 0,999$, dengan persamaan kurva bakunya $y = 0,0636x + 0,0005$. Persamaan inilah yang selanjutnya akan digunakan untuk menghitung data hasil uji disolusi tablet yang diperoleh.

d. Penetapan kadar furosemida dalam tablet

Penetapan kadar zat aktif tablet atau keseragaman kandungan merupakan proses yang cukup penting dalam uji tablet yang dibuat secara kempa langsung. Hal tersebut penting, karena akan memperlihatkan homogenitas dari kandungan zat aktif didalam tablet, terutama untuk tablet dengan kadar zat aktif kecil. Pada kempa langsung, proses pencampuran memiliki kemungkinan besar untuk tidak homogen, apalagi bila pencampuran dilakukan secara manual.

Tabel VI. Kadar zat aktif tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606

Formula	Kadar furosemida (%)
Kontrol	98,19±10,32
I	90,49±9,81
II	92,27±9,63
III	92,01±8,63
IV	95,20±5,95

Kadar tablet dihitung dengan cara memasukkan absorbansi yang didapat ke persamaan kurva baku. Hasil penetapan kadar zat aktif tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606 dapat dilihat pada tabel VI.

Persyaratan kadar tablet furosemida yaitu mengandung furosemida tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket (Anonim, 1995). Hasil penetapan kadar pada tabel VI terlihat semua formula memenuhi persyaratan yang ada walaupun dengan simpangan baku rata-rata yang cukup tinggi. Hal tersebut menunjukkan adanya perbedaan kadar yang cukup mencolok antar replikasi tiap formula seperti yang terlihat pada lampiran. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa memang terdapat permasalahan homogenitas zat aktif yang cukup tinggi pada tablet kempa langsung dengan kadar zat aktif yang kecil.

e. Penetapan kadar furosemida terdisolusi dari sediaan uji

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan *dissolution tester* dalam media dapar fosfat pH 5,8 kecepatan putar pengaduk dayung 50 rpm selama 5 jam (300 menit) pada suhu $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$.

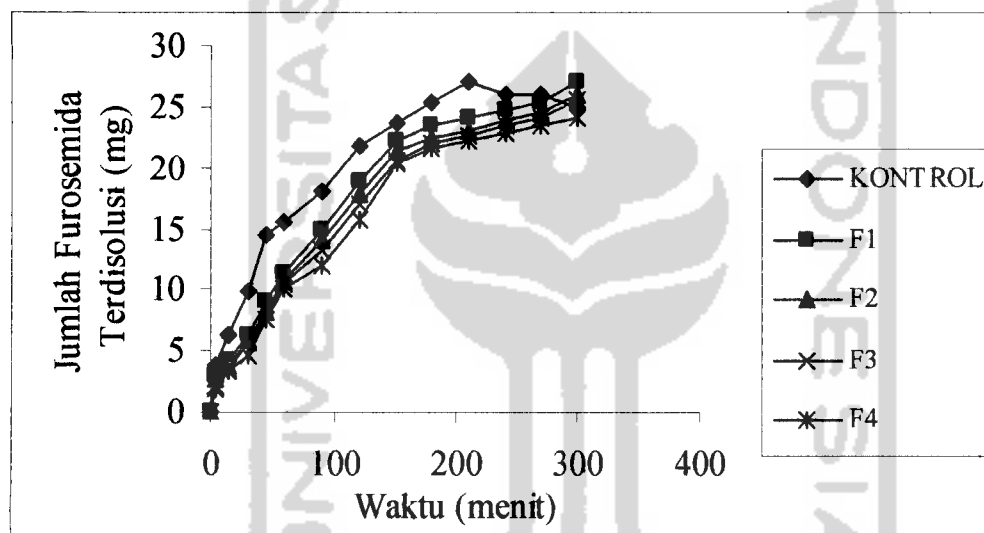
Analisa hasil disolusi furosemida dari tablet lepas lambat dengan matriks Pharmacoat 606 dilakukan dengan melihat harga kecepatan disolusi (k) dan DE sampai menit ke-300.

1). Kecepatan disolusi

Harga kecepatan disolusi diketahui dengan membuat grafik hubungan antara jumlah furosemida terdisolusi sebagai fungsi waktu dan sebagai fungsi akar

waktu. Jika pelepasan obat (mg) dan waktu serta akar waktu linier, maka pelepasan obat sesuai dengan teori Higuchi (Longer dan Robinson, 1990) dan mengikuti orde nol. Kinetika orde diperoleh dengan membandingkan harga koefisien korelasi dari plot tersebut dengan koefisien korelasi pada tabel.

Kurva jumlah furosemda yang terdisolusi sebagai fungsi waktu dalam mg dan % dari matriks Pharmacoat 606 dapat dilihat pada gambar 8 dan 9.



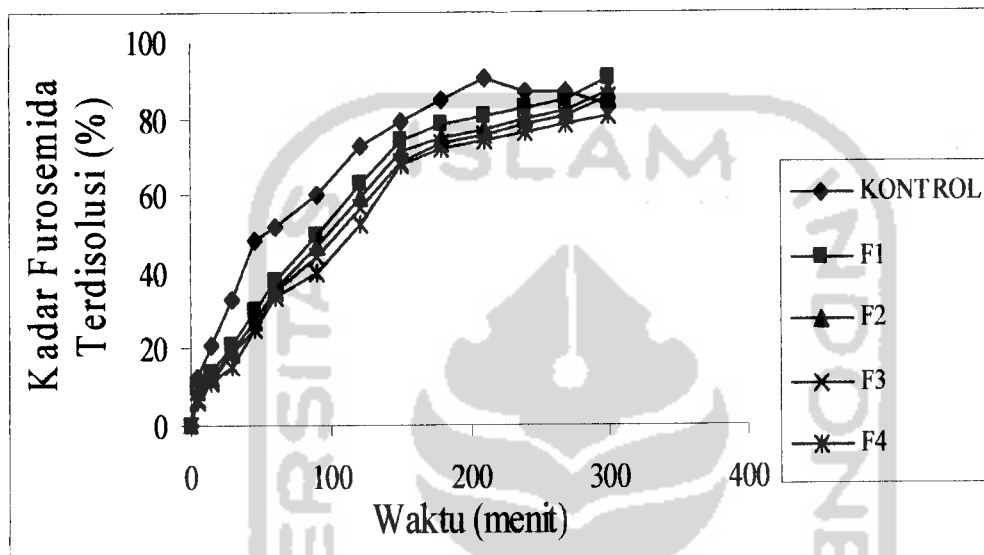
Gambar 8. Kurva jumlah furosemda terdisolusi tablet lepas lambat dengan matriks Pharmacoat 606 sebagai fungsi waktu

Dari kurva gambar 8 didapatkan persamaan regresi linier sebagai berikut:

Formula kontrol	: $Y = 0,072 X + 9,229$	$r = 0,897$
Formula I	: $Y = 0,083 X + 5,499$	$r = 0,956$
Formula II	: $Y = 0,082 X + 4,982$	$r = 0,958$
Formula III	: $Y = 0,081 X + 4,508$	$r = 0,960$
Formula IV	: $Y = 0,079 X + 4,132$	$r = 0,956$

Harga kecepatan pelepasan obat ditunjukkan dengan harga kemiringan (slope) kurva untuk masing-masing formula. Makin besar slope, berarti semakin

besar pula kecepatan disolusi furosemida. Harga kecepatan pelepasan formula kontrol: 0,072 mg/menit, formula I: 0,083 mg/menit, formula II: 0,082 mg/menit, formula III: 0,081 mg/menit, dan formula IV: 0,079 mg/menit.



Gambar 9. Kurva prosentase jumlah furosemida terdisolusi tablet lepas lambat dengan matriks Pharmacoat 606 sebagai fungsi waktu

Dari kurva gambar 9 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut:

Formula kontrol : $Y = 0,239 X + 30,763$ $r = 0,897$

Formula I : $Y = 0,278 X + 18,330$ $r = 0,956$

Formula II : $Y = 0,271 X + 16,608$ $r = 0,958$

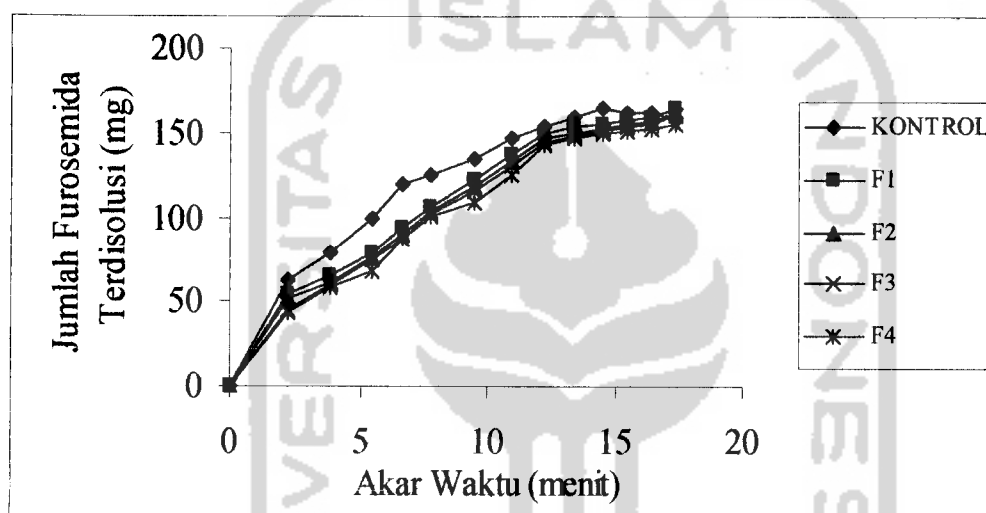
Formula III : $Y = 0,270 X + 15,027$ $r = 0,960$

Formula IV : $Y = 0,264 X + 13,772$ $r = 0,956$

Dari kurva diatas dapat dilihat kadar furosemida yang terdisolusi pada tiap waktu untuk masing-masing formula dalam bentuk prosentasi furosemida tiap tablet yang terlarut dalam medium. Harga kecepatan pelepasan obat untuk masing-masing formula diketahui dengan melihat harga kemiringan kurva yang ditunjukkan dengan harga k. Formula kontrol mempunyai harga k 0,239 %/menit,

formula I 0,278 %/menit, formula II 0,271 %/menit, formula III 0,270 %/menit, dan formula IV 0,264 %/menit.

Gambar 10 dan 11 menunjukkan jumlah furosemida terdisolusi dalam mg dan % sebagai fungsi akar waktu. Kecepatan pelepasan furosemida menurun pada penambahan Pharmacoat 606.



Gambar 10. Kurva jumlah furosemida terdisolusi tablet lepas lambat dengan matriks Pharmacoat 606 sebagai fungsi akar waktu

Dari kurva gambar 10 didapatkan persamaan regresi linier sebagai berikut:

Formula kontrol : $Y = 1,568 X + 9,229$ $r = 0,963$

Formula I : $Y = 1,759 X - 1,882$ $r = 0,988$

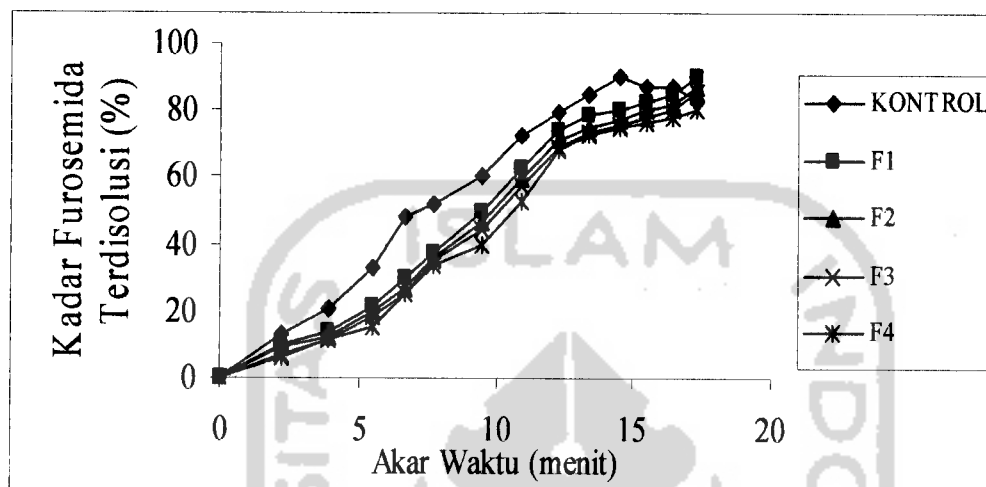
Formula II : $Y = 1,713 X - 2,190$ $r = 0,989$

Formula III : $Y = 1,707 X - 2,628$ $r = 0,990$

Formula IV : $Y = 1,666 X - 2,821$ $r = 0,985$

Gambar 10 menggambarkan hubungan jumlah furosemida terdisolusi dengan akar waktu untuk masing-masing formula. Dari kurva tersebut diperoleh harga kecepatan pelepasan formula kontrol: $1,568 \text{ mg/menit}^{1/2}$, formula I: $1,759$

mg/menit^{1/2}, formula II: 1,713 mg/menit^{1/2}, formula III: 1,707 mg/menit^{1/2}, dan formula IV: 1,666 mg/menit^{1/2}.



Gambar 11. Kurva prosentase jumlah furosemida terdisolusi tablet lepas lambat dengan matriks Pharmacoat 606 sebagai fungsi akar waktu

Dari kurva gambar 11 didapatkan persamaan regresi linier sebagai berikut:

Formula kontrol : $Y = 5,225 X + 7,628$ $r = 0,963$

Formula I : $Y = 5,864 X - 6,275$ $r = 0,988$

Formula II : $Y = 5,711 X - 7,301$ $r = 0,989$

Formula III : $Y = 5,691 X - 8,760$ $r = 0,990$

Formula IV : $Y = 5,552 X - 9,405$ $r = 0,985$

Gambar 11 menggambarkan hubungan jumlah furosemida terdisolusi dengan akar waktu untuk masing-masing formula. Dari kurva tersebut diperoleh harga kecepatan pelepasan formula kontrol: 5,225 mg/menit^{1/2}, formula I: 5,864 mg/menit^{1/2}, formula II: 5,711 mg/menit^{1/2}, formula III: 5,691 mg/menit^{1/2}, dan formula IV: 5,552 mg/menit^{1/2}.

Harga koefisien korelasi dari persamaan garis pada keempat kurva diatas bila dibandingkan dengan r tabel untuk $N = 13$ dengan taraf kepercayaan 95% yang berharga 0,475 (Walpole, 1992), maka semua harga r hitung lebih besar dibandingkan r tabel. Hal tersebut menunjukkan bahwa persamaan garis yang diperoleh merupakan persamaan garis linier, sehingga kinetika pelepasan furosemida mengikuti kinetika pelepasan orde nol. Pelepasan dengan orde nol ini merupakan pelepasan yang sangat diharapkan dalam membuat sediaan lepas lambat, karena kecepatan melepaskan obatnya konstan sehingga obat yang dilepaskan oleh sediaan dapat diabsorpsi usus dan obat yang ada dalam darah dapat menggantikan jumlah obat yang sudah tereliminasi.

Formula kontrol menunjukkan hasil persamaan garis yang linear pula, sehingga termasuk ke dalam sediaan lepas lambat. Hal tersebut disebabkan kadar PVP yang digunakan dalam dispersi padat terlalu tinggi, sehingga setelah tablet kontak dengan cairan medium akan membentuk gel yang dapat menghambat pelepasan obat.

Selanjutnya dilakukan analisis statistik dengan metode Anava satu jalan untuk kecepatan pelepasan furosemida yang diperoleh dalam fungsi waktu, kemudian dilanjutkan uji *Tukey* dengan taraf kepercayaan 95% untuk mengetahui pengaruh penggunaan Pharmacoat 606 terhadap kecepatan disolusi obat. Analisa dengan uji *Tukey* menghasilkan output seperti yang terlihat pada tabel VII.

Tabel VII. Data uji *Tukey* dari harga kecepatan disolusi (k) tablet lepas lambat furosemida dengan taraf kepercayaan 95%

Perlakuan	Signifikansi	Makna
Formula Kontrol - Formula I	0.000	Signifikan
- Formula II	0.000	Signifikan
- Formula III	0.000	Signifikan
- Formula IV	0.003	Signifikan
Formula I - Formula II	0.788	Tidak Signifikan
- Formula III	0.721	Tidak Signifikan
- Formula IV	0.180	Tidak Signifikan
Formula II - Formula III	1.000	Tidak Signifikan
- Formula IV	0.759	Tidak Signifikan
Formula III - Formula IV	0.822	Tidak Signifikan

Pada tabel VII terlihat adanya perbedaan bermakna hanya antara formula kontrol (tanpa Pharmacoat 606) dengan formula lainnya yang menggunakan Pharmacoat 606. Hal tersebut disebabkan kadar PVP yang digunakan dalam dispersi padat terlalu tinggi, sehingga fungsinya menjadi sama dengan Pharmacoat 606, yaitu menghalangi pelepasan obat. Akibatnya pengaruh dari penggunaan Pharmacoat 606 dengan berbagai variasi kadar menjadi tidak signifikan.

2). DE (*Dissolution Efficiency*)

Dari data disolusi yang ada, dapat dihitung harga DE₃₀₀ (%) yang menggambarkan pelepasan obat selama 300 menit. Hasil perhitungan harga kumulatif DE dapat dilihat pada tabel VIII.

Tabel VIII. Harga DE₃₀₀ (%) tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606

Formula	Harga DE ₃₀₀ (%)
Kontrol	69,26±1,73
I	61,98±0,46
II	59,17±1,34
III	57,44±1,92
IV	55,22±1,97

Keterangan:

Formula kontrol menggunakan Pharmacoat 606 0 %

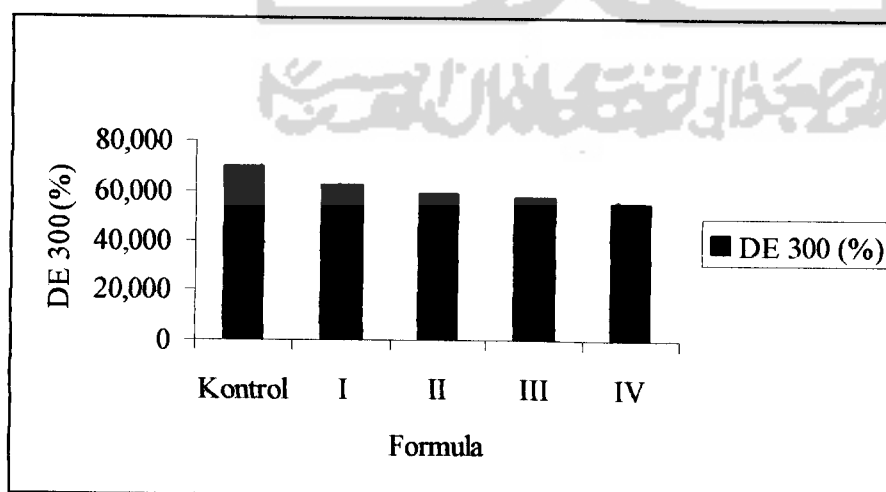
Formula I menggunakan Pharmacoat 606 10 %

Formula II menggunakan Pharmacoat 606 12,5 %

Formula III menggunakan Pharmacoat 606 15 %

Formula IV menggunakan Pharmacoat 606 17,5 %

Dari tabel diatas terlihat bahwa, semakin besar kadar Pharmacoat 606 yang ditambahkan maka harga DE₃₀₀ (%) semakin kecil. Untuk membandingkan pelepasan kumulatif obat antar formula agar lebih jelas maka harga DE₃₀₀ (%) disajikan dalam bentuk histogram yang dapat dilihat pada gambar 12 berikut ini.



Gambar 12. Histogram DE₃₀₀ (%) tablet lepas lambat furosemida dengan matriks Pharmacoat 606

Selanjutnya harga DE_{300} (%) dianalisis secara statistik Anava satu jalan dan dilanjutkan uji *Tukey* dengan taraf kepercayaan 95% untuk mengetahui pengaruh perbedaan formula terhadap kemampuan melepaskan obat. Analisa dengan uji *Tukey* menghasilkan output seperti yang terlihat pada tabel IX.

Tabel IX. Data uji *Tukey* dari harga DE_{300} (%) tablet lepas lambat furosemida dengan taraf kepercayaan 95%

Perlakuan	Signifikansi	Makna
Formula Kontrol - Formula I	0.000	Signifikan
- Formula II	0.000	Signifikan
- Formula III	0.000	Signifikan
- Formula IV	0.000	Signifikan
Formula I - Formula II	0.073	Tidak Signifikan
- Formula III	0.002	Signifikan
- Formula IV	0.000	Signifikan
Formula II - Formula III	0.442	Tidak Signifikan
- Formula IV	0.007	Signifikan
Formula III - Formula IV	0.217	Tidak Signifikan

Hasil analisis menunjukkan adanya pengaruh penambahan Pharmacoat 606 terhadap kemampuan obat untuk lepas dari tablet pada sebagian formula.

Untuk lebih mengetahui ada tidaknya hubungan antara kadar Pharmacoat 606 dengan DE_{300} (%) maka digunakan analisis korelasi *pearson*. Hasil analisis korelasi *pearson* dapat dilihat pada lampiran 17.

Dari hasil uji korelasi pada *dissolution efficiency* $_{300}$ (DE_{300}) diperoleh angka korelasi sebesar $-0,912$, harga negatif menunjukkan bahwa semakin besar jumlah Pharmacoat 606 yang ditambahkan maka harga DE_{300} (%) semakin kecil. Dari nilai probabilitas yang dihasilkan membuktikan adanya hubungan yang benar-benar signifikan antara kadar Pharmacoat 606 dengan *dissolution efficiency* $_{300}$ (DE_{300}), dimana dalam hal ini diperoleh nilai probabilitas lebih kecil dari 0,05 yaitu sebesar 0,000.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Tablet lepas lambat furosemida yang dibuat secara kempa langsung memenuhi persyaratan sifat fisik tablet yang baik.
2. Pharmacoat 606 dapat digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet lepas lambat furosemida.
3. Tanpa menggunakan Pharmacoat 606 furosemida sudah bisa menjadi sediaan lepas lambat, karena adanya penggunaan Polivinilpirolidon (PVP) dalam jumlah besar.
4. Semakin besar kadar Pharmacoat 606, jumlah furosemida terdisolusi mengalami penurunan, namun harga kecepatan disolusi (k) tidak mengalami perubahan.
5. Pola pelepasan furosemida dari sediaan lepas lambat dengan matriks Pharmacoat 606 linier terhadap waktu dan akar waktu sehingga mengikuti kinetika orde nol.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai sediaan lepas lambat furosemida dengan menggunakan matriks Pharmacoat 606 dengan kadar yang lebih besar.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai sediaan lepas lambat furosemida dengan menggunakan matriks yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M., 1990, Dissolution, in Remington : *The Science and Practice of Pharmacy*, 18th Ed., Mack Publishing Co., Pennsylvania, 589-602.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia* , edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta: 6-7.
- Anonim, 1994, *Informasi Spesialite Obat Indonesia*, Volume 23, Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, Jakarta: 331.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta : 4, 400-402, 1083-1085.
- Anonym, 1995, *The United States Pharmacopeia 23th, The National Formulary 18th* The United States Pharmacopeial Convention Inc.,Rockvill : 696-697.
- Ansel, H. C., Allen, L.V, Popovich, N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems*, 7th Ed., Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer Company, Philadelphia: 229-239.
- Auterhoff, H., and Kovar, K.A., 2002, *Identifikasi Obat*, diterjemahkan oleh N.C. Sugiarso, Penerbit Institut Teknologi Bandung : 129.
- Boylan, J.C., Cooper,J., and Chowhan, Z.T., 1986, *Handbook of Pharmaceutical Exipients*, The American Pharmaceutical Association, Washington : 53-55, 234-239, 253-255.
- Fassihi, A., and Kanfer,I., 1986, Effect of Compressibility and Powder Flow Properties on Tablet Weight Variation in *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Marcell Dekker, Inc., Afrika: 11-13.
- Ganiswarna,S.G., 1995, *Farmakologi dan Terapi*, edisi IV, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran-Universitas Indonesia, Jakarta: 389-390.
- King, Robert E., 1984, *Dispensing of Medication* 9th edition, Mack Publishing Company, Philadelphia:, 54-55.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kanig, J.L., 1994, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Edisi III, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, jilid II, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta: 643-645, 647-648, 651-661, 685, 690,691, 697-704, 893-940.

- Loonger, M.A., Robinson, J.R., 1990, Sustained Release Drug Delivery System, in Genaro, A.R., (Ed.), *Remington's Practice of Pharmacy*, 18th Ed, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1676-1679.
- Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4th, Appleton-Century-Corft, New York: 445-476.
- Sheth, B.B., Bandelin, F.J., and Shangraw, R.F., 1980, Compressed Tablets, in Lieberman, H.A., Lachman, J.L., (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms Tablets*, Vol. 1, Marcel Dekker Inc., New York, 109-114, 135-139.
- Tjay, T.H., dan Rahardja, K., 2002, *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*, edisi V, cetakan pertama, Penerbit PT Elex media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta:489, 492.
- Voigt, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, terjemahan Soendani Noerono Soewandhi, Gadjah Mada University Press, Jogjakarta: 169-170,180-186.
- Walpole, Ronald E., 1992, *Pengantar Statistik* Edisi 3, Alih bahasa Bambang Sumantri, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta: 488.



LAMPPIRAN

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

لَمِطْرَان

Lampiran 1. Data hasil uji waktu alir serbuk

N O	Waktu alir (detik) (50 g)				
	Kontrol	I	II	III	IV
1	3,02	3,10	3,05	3,07	3,15
2	3,03	3,02	3,05	3,09	3,15
3	3,00	3,03	3,03	3,12	3,12
4	3,03	3,04	3,08	3,09	3,07
5	3,07	3,08	3,10	3,10	3,08
X	3,03	3,05	3,06	3,09	3,11
SD	0,025	0,034	0,028	0,018	0,038

- Keterangan: - Formula kontrol menggunakan Pharmacoat 606 0 %
 - Formula I menggunakan Pharmacoat 606 10 %
 - Formula II menggunakan Pharmacoat 606 12,5 %
 - Formula III menggunakan Pharmacoat 606 15 %
 - Formula IV menggunakan Pharmacoat 606 17,5 %

Lampiran 2. Data hasil uji sudut diam

No	Formula																			
	Kontrol				I				II				III				IV			
	h (cm)	r (cm)	α (°)	h (cm)	r (cm)	α (°)	h (cm)	r (cm)	α (°)	h (cm)	r (cm)	α (°)	h (cm)	r (cm)	α (°)	h (cm)	r (cm)	α (°)		
1	2,9	5,325	28,590	2,8	5,500	26,976	3,1	5,500	29,423	3,5	6,000	30,242	3,2	5,750	29,074					
2	2,9	5,325	28,590	3,0	5,500	28,590	3,0	5,500	28,590	2,9	5,750	26,748	3,4	5,700	30,795					
3	2,7	5,500	26,151	2,9	5,325	28,590	3,0	5,500	28,590	3,3	5,630	30,370	3,2	5,550	29,942					
4	2,7	5,375	26,657	2,8	5,350	27,609	3,0	5,500	28,590	3,0	5,630	28,058	3,6	5,770	31,964					
5	2,9	5,325	28,590	3,0	5,425	28,942	3,0	5,500	28,590	3,1	5,570	29,074	3,2	5,500	30,199					
X	-	-	27,716	-	-	28,141	-	-	28,757	-	-	28,898	-	-	30,395					
SD	-	-	1,211	-	-	0,819	-	-	0,372	-	-	1,527	-	-	1,073					

Keterangan: - Formula kontrol menggunakan Pharmacoat 606 0 %

- Formula I menggunakan Pharmacoat 606 10 %

- Formula II menggunakan Pharmacoat 606 12,5 %

- Formula III menggunakan Pharmacoat 606 15 %

- Formula IV menggunakan Pharmacoat 606 17,5 %

Lampiran 3. Data hasil uji penetapan

Formula kontrol

No	V ₀	V ₅	V ₁₀	V ₁₅	V ₂₀	V ₂₅	V ₅₀	V ₇₅	V ₁₀₀	V ₁₂₅	V ₁₅₀	V%
1	100	94	93	92	91	91	90	90	89	89	89	11
2	100	94	92	91	91	90	89	89	88	88	88	12
3	100	93	92	91	90	90	89	88	88	88	88	12
4	100	94	93	92	92	91	90	90	90	89	89	11
5	100	93	92	91	91	91	90	90	89	89	89	11
X±SD												11,4 ± 0,548

Formula I

No	V ₀	V ₅	V ₁₀	V ₁₅	V ₂₀	V ₂₅	V ₅₀	V ₇₅	V ₁₀₀	V ₁₂₅	V ₁₅₀	V%
1	100	95	93	92	91	91	90	89	89	88	88	12
2	100	94	93	92	92	91	90	90	89	89	89	11
3	100	92	90	89	89	88	87	87	86	85	85	15
4	100	94	92	91	91	90	89	89	88	88	88	12
5	100	94	92	91	91	91	90	89	89	88	88	12
X±SD												12,4±1,516

Lampiran 3. (Lanjutan) Data hasil uji pengetahuan

Formula II

No	V ₀	V ₅	V ₁₀	V ₁₅	V ₂₀	V ₂₅	V ₅₀	V ₇₅	V ₁₀₀	V ₁₂₅	V ₁₅₀	V%
1	100	95	92	90	89	89	88	87	87	86	86	14
2	100	93	90	88	88	87	86	85	85	85	85	15
3	100	95	95	90	89	88	88	87	86	85	85	15
4	100	95	94	92	92	91	90	89	88	88	88	12
5	100	93	91	90	90	89	89	88	88	87	87	13
X±SD												13,8±1,304

Formula III

No	V ₀	V ₅	V ₁₀	V ₁₅	V ₂₀	V ₂₅	V ₅₀	V ₇₅	V ₁₀₀	V ₁₂₅	V ₁₅₀	V%
1	100	95	92	91	89	89	88	87	86	85	85	15
2	100	95	91	89	89	88	88	87	87	86	86	14
3	100	94	90	88	87	86	85	85	84	84	84	16
4	100	95	91	89	89	88	88	87	87	86	86	14
5	100	95	92	90	89	89	88	87	87	86	86	14
X±SD												14,6±0,894

Lampiran 3. (Lanjutan) Data hasil uji pengetapan

Formula IV

No	V ₀	V ₅	V ₁₀	V ₁₅	V ₂₀	V ₂₅	V ₅₀	V ₇₅	V ₁₀₀	V ₁₂₅	V ₁₅₀	V%
1	100	94	91	90	89	88	88	87	87	86	86	14
2	100	92	89	88	87	86	85	85	84	84	84	16
3	100	93	90	89	88	87	86	86	85	85	85	15
4	100	92	90	89	88	88	87	86	86	85	85	15
5	100	93	91	90	89	89	87	87	86	86	86	14
X±SD												14,8±0,836

Keterangan: - Formula kontrol menggunakan Pharmacoat 606 0 %

- Formula I menggunakan Pharmacoat 606 10 %

- Formula II menggunakan Pharmacoat 606 12,5 %

- Formula III menggunakan Pharmacoat 606 15 %

- Formula IV menggunakan Pharmacoat 606 17,5 %

Lampiran 4. Data hasil uji keseragaman bobot tablet

No	Formula									
	Kontrol		I		II		III		IV	
	Bobot (g)	M (%)	Bobot (g)	M (%)	Bobot (g)	M (%)	Bobot (g)	M (%)	Bobot (g)	M (%)
1	0,303	1,0	0,298	0,7	0,298	0,7	0,296	1,3	0,301	0,3
2	0,306	2,0	0,294	2,0	0,295	1,7	0,295	1,7	0,292	2,7
3	0,308	2,7	0,303	1,0	0,293	2,3	0,296	1,3	0,299	0,3
4	0,307	2,3	0,300	0,0	0,295	1,7	0,297	1,0	0,298	0,7
5	0,308	2,7	0,297	1,0	0,296	1,3	0,297	1,0	0,299	0,3
6	0,307	2,3	0,297	1,0	0,294	2,0	0,294	2,0	0,299	0,3
7	0,304	1,3	0,303	1,0	0,291	3,0	0,296	1,3	0,300	0,0
8	0,305	1,7	0,302	0,7	0,297	1,0	0,290	3,3	0,297	1,0
9	0,308	2,7	0,295	1,7	0,291	3,0	0,295	1,7	0,301	0,3
10	0,307	2,3	0,298	0,7	0,294	2,0	0,295	1,7	0,294	2,0
11	0,306	2,0	0,296	1,3	0,292	2,7	0,296	1,3	0,298	0,7
12	0,312	4,0	0,297	1,0	0,299	0,3	0,293	2,3	0,293	2,3
13	0,311	3,7	0,299	0,3	0,298	0,7	0,292	2,7	0,296	1,3
14	0,307	2,3	0,303	1,0	0,297	1,0	0,291	3,0	0,296	1,3
15	0,310	3,3	0,304	1,3	0,297	1,0	0,294	2,0	0,291	3,0
16	0,305	1,7	0,300	0,0	0,297	1,0	0,297	1,0	0,292	2,7
17	0,302	0,7	0,298	0,7	0,293	2,3	0,300	0,0	0,300	0,0
18	0,305	1,7	0,305	1,7	0,292	2,7	0,294	2,0	0,288	4,2
19	0,312	4,0	0,303	1,0	0,290	3,3	0,290	3,3	0,297	1,0
20	0,305	1,7	0,306	2,0	0,294	2,0	0,294	2,0	0,298	0,7
X	0,307		0,300		0,295		0,295		0,296	
SD	0,003		0,003		0,003		0,003		0,004	
CV	0,977		1		1,017		1,017		1,351	

Keterangan: - Formula kontrol menggunakan Pharmacoat 606 0 %

- Formula I menggunakan Pharmacoat 606 10 %

- Formula II menggunakan Pharmacoat 606 12,5 %

- Formula III menggunakan Pharmacoat 606 15 %

- Formula IV menggunakan Pharmacoat 606 17,5 %

- M: Penyimpangan bobot tablet terhadap bobot yang tertera pada etiket

Lampiran 5. Data hasil uji kerapuhan tablet

No			1	2	3	4	5	X	SD
F O R M U L A	Kontrol	W ₁ (g)	6,132	6,158	6,099	6,137	6,197	0,257	0,193
		W ₂ (g)	6,122	6,154	6,090	6,104	6,174		
		%	0,163	0,065	0,147	0,538	0,371		
	I	W ₁ (g)	5,992	6,082	6,068	6,036	6,058	0,229	0,300
		W ₂ (g)	5,948	6,065	6,064	6,034	6,056		
		%	0,734	0,279	0,066	0,033	0,033		
	II	W ₁ (g)	5,890	5,897	5,906	5,876	5,904	0,088	0,068
		W ₂ (g)	5,887	5,887	5,903	5,867	5,903		
		%	0,051	0,169	0,051	0,153	0,017		
	III	W ₁ (g)	5,908	5,868	5,926	5,939	5,923	0,298	0,527
		W ₂ (g)	5,835	5,863	5,918	5,938	5,922		
		%	1,236	0,085	0,135	0,017	0,017		
IV	W ₁ (g)	5,932	5,857	5,820	5,897	5,907	0,169	0,063	
	W ₂ (g)	5,916	5,850	5,813	5,886	5,898			
	%	0,270	0,119	0,120	0,186	0,152			

Keterangan: - Formula kontrol menggunakan Pharmacoat 606 0 %

- Formula I menggunakan Pharmacoat 606 10 %

- Formula II menggunakan Pharmacoat 606 12,5 %

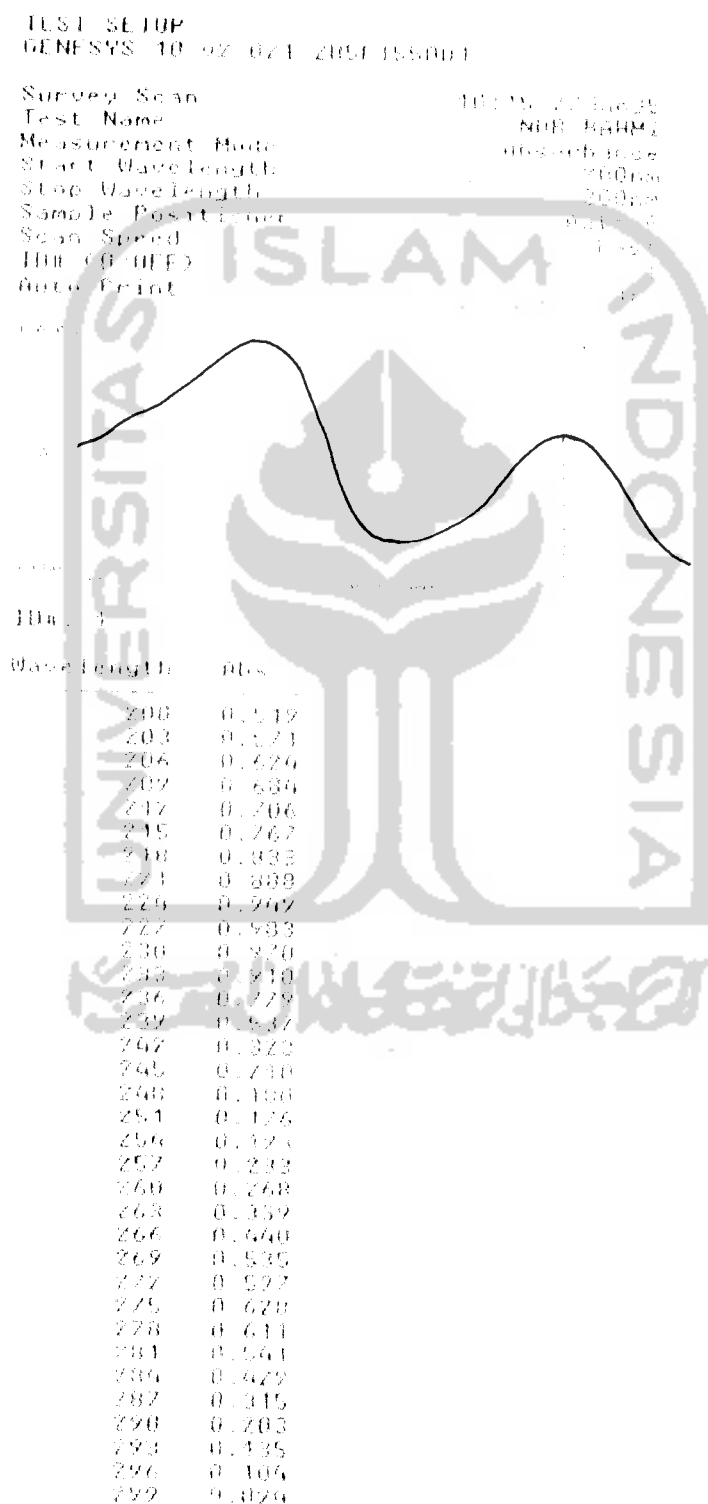
- Formula III menggunakan Pharmacoat 606 15 %

- Formula IV menggunakan Pharmacoat 606 17,5 %

Lampiran 6. Data hasil uji kekerasan tablet

No	Uji Kekerasan (kN)	Uji Kekerasan (kg)	Uji Kekerasan (N)
1	1.2	120	1176
2	1.5	150	1470
3	1.8	180	1764
4	2.1	210	2058
5	2.4	240	2352
6	2.7	270	2646
7	3.0	300	2940
8	3.3	330	3234
9	3.6	360	3528
10	3.9	390	3822
11	4.2	420	4116
12	4.5	450	4410
13	4.8	480	4704
14	5.1	510	4998
15	5.4	540	5292
16	5.7	570	5586
17	6.0	600	5880
18	6.3	630	6174
19	6.6	660	6468
20	6.9	690	6762
21	7.2	720	7056
22	7.5	750	7350
23	7.8	780	7644
24	8.1	810	7938
25	8.4	840	8232
26	8.7	870	8526
27	9.0	900	8820
28	9.3	930	9114
29	9.6	960	9408
30	9.9	990	9702
31	10.2	1020	9996
32	10.5	1050	10290
33	10.8	1080	10584
34	11.1	1110	10878
35	11.4	1140	11172
36	11.7	1170	11466
37	12.0	1200	11760
38	12.3	1230	12054
39	12.6	1260	12348
40	12.9	1290	12642
41	13.2	1320	12936
42	13.5	1350	13230
43	13.8	1380	13524
44	14.1	1410	13818
45	14.4	1440	14112
46	14.7	1470	14406
47	15.0	1500	14700
48	15.3	1530	14994
49	15.6	1560	15288
50	15.9	1590	15582
51	16.2	1620	15876
52	16.5	1650	16170
53	16.8	1680	16464
54	17.1	1710	16758
55	17.4	1740	17052
56	17.7	1770	17346
57	18.0	1800	17640
58	18.3	1830	17934
59	18.6	1860	18228
60	18.9	1890	18522
61	19.2	1920	18816
62	19.5	1950	19110
63	19.8	1980	19404
64	20.1	2010	19698
65	20.4	2040	19992
66	20.7	2070	20286
67	21.0	2100	20580
68	21.3	2130	20874
69	21.6	2160	21168
70	21.9	2190	21462
71	22.2	2220	21756
72	22.5	2250	22050
73	22.8	2280	22344
74	23.1	2310	22638
75	23.4	2340	22932
76	23.7	2370	23226
77	24.0	2400	23520
78	24.3	2430	23814
79	24.6	2460	24108
80	24.9	2490	24402
81	25.2	2520	24696
82	25.5	2550	24990
83	25.8	2580	25284
84	26.1	2610	25578
85	26.4	2640	25872
86	26.7	2670	26166
87	27.0	2700	26460
88	27.3	2730	26754
89	27.6	2760	27048
90	27.9	2790	27342
91	28.2	2820	27636
92	28.5	2850	27930
93	28.8	2880	28224
94	29.1	2910	28518
95	29.4	2940	28812
96	29.7	2970	29106
97	30.0	3000	29400
98	30.3	3030	29694
99	30.6	3060	29988
100	30.9	3090	30282

Lampiran 7. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum furosemida



Lampiran 8. Hasil penetapan kurva baku furosemida

TEST SETUP
GENESIS TO 57 021 2004155000

Standard Curve 11.11.27 Jan05
 Test Name NUR RAHM
 Date Standards Received 27 Jan05
 Wavelength 275nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear
 Number of Standards 7
 Units ug/ml
 Sample Positroner Manual 6
 Dil (OFF) 1
 Low/High Limits 9999/9999
 Statistics Off
 Auto Print On

Curve Fit Linear
 Slope 0.0636
 Intercept 0.0005
 Std Dev 0.007
 Corr Coeff 0.999

Std #	Conc ug/ml	Abs 275nm
1	4.000	0.257
2	5.000	0.314
3	6.000	0.387
4	7.000	0.457
5	8.000	0.502
6	9.000	0.569
7	10.00	0.641

Lampiran 9. Data hasil penetapan kadar tablet lepas lambat furosemida

No	Formula														
	Kontrol			I			II			III			IV		
	Absorbansi	Kadar (%)		Absorbansi	Kadar (%)		Absorbansi	Kadar (%)		Absorbansi	Kadar (%)		Absorbansi	Kadar (%)	
1	0,355	92,900		0,326	85,300		0,379	99,183		0,344	90,017		0,370	96,833	
2	0,380	99,450		0,394	103,117		0,395	103,383		0,368	96,300		0,384	100,500	
3	0,406	106,267		0,312	81,633		0,351	91,850		0,395	103,383		0,385	100,750	
4	0,416	108,883		0,378	98,917		0,301	78,750		0,306	80,050		0,344	90,017	
5	0,319	83,467		0,319	83,467		0,337	88,183		0,345	90,283		0,336	87,917	
X	-	98,193		-	90,487		-	92,270		-	92,007		-	95,203	
SD	-	10,319		-	9,813		-	9,630		-	8,628		-	5,947	

Keterangan: - Formula kontrol menggunakan Pharmacoat 606 0 %

- Formula I menggunakan Pharmacoat 606 10 %

- Formula II menggunakan Pharmacoat 606 12,5 %

- Formula III menggunakan Pharmacoat 606 15 %

- Formula IV menggunakan Pharmacoat 606 17,5 %

Lampiran 10. Jumlah Furosemida Terdisolusi (%)

Waktu (menit)	Akar waktu (menit)	Furosemida terdisolusi (%)						
		Kontrol	F1	F2	F3	F4	Syarat	
5	2,24	12,891±2,235	9,694±0,074	8,825±0,235	6,673±0,880	6,344±0,536		
15	3,87	20,698±1,870	14,105±1,167	12,365±1,227	11,766±0,830	11,398±1,109		
30	5,48	32,606±2,730	21,097±1,745	19,537±1,687	18,567±3,635	15,347±2,426		
45	6,71	47,932±3,094	29,742±2,084	27,097±1,991	25,321±2,697	25,006±0,806		
60	7,75	51,830±1,601	37,555±1,756	35,971±2,812	34,800±1,137	33,447±0,184	< 20%	
90	9,49	59,947±5,008	49,455±0,472	46,723±3,378	44,329±3,430	39,769±5,520		
120	10,95	72,631±3,602	62,749±0,464	59,192±4,524	56,933±4,368	52,488±2,405		
150	12,25	79,254±3,358	74,367±0,251	71,316±2,718	68,707±4,618	67,634±3,923		
180	13,42	84,496±3,602	78,547±0,288	74,719±1,884	73,090±2,748	72,293±3,771	20%-45%	
210	14,49	89,909±3,816	80,104±0,473	76,870±2,127	75,705±1,800	74,433±4,266		
240	15,49	87,042±3,529	82,517±0,476	79,930±1,357	78,190±0,991	75,969±4,142		
270	16,43	86,662±3,261	84,943±0,572	81,919±1,457	80,171±2,672	77,981±3,763		
300	17,32	83,350±5,709	90,397±0,575	86,694±2,897	85,268±3,884	80,101±2,537		

Lampiran 11. Hasil optimasi furosemida terdisolusi (%) dengan perbandingan dispersi padat

Waktu	Formula			
	I	II	III	IV
5	0,80%	0,02%	0,13%	0,13%
10	2,83%	0,13%	0,93%	0,13%
15	4,53%	0,73%	1,70%	0,13%
20	13,20%	2,13%	2,80%	2,33%
30	13,57%	8,23%	19,93%	14,23%
45	18,10%	25,67%	57,13%	38,33%
60	30,30%	40,10%	74,83%	48,73%

Keterangan: - Formula I menggunakan furosemida-polivinilpirolidon 1:1

- Formula II menggunakan furosemida- polivinilpirolidon 1:3

- Formula III menggunakan furosemida- polivinilpirolidon 1:5

- Formula IV menggunakan furosemida- polivinilpirolidon 1:7

Lampiran 12. Jumlah furosemida terlepas (mg)

aktu (menit)	Akar waktu (menit)	Furosemida terlepas (mg)				
		Formula Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
5	2,24	3,867±0,671	2,908±0,022	2,648±0,070	2,002±0,264	1,903±0,161
15	3,87	6,209±0,561	4,231±0,350	3,710±0,368	3,530±0,249	3,419±0,333
30	5,48	9,782±0,819	6,329±0,523	5,861±0,506	5,570±1,096	4,604±0,728
45	6,71	14,380±0,928	8,923±0,625	8,129±0,597	7,596±0,809	7,502±0,242
60	7,75	15,549±0,480	11,267±0,527	10,791±0,844	10,440±0,341	10,034±0,055
90	9,49	17,984±1,502	14,837±0,142	14,017±1,013	13,299±1,029	11,931±1,656
120	10,95	21,789±1,081	18,825±0,139	17,758±1,357	17,080±1,310	15,746±0,721
150	12,25	23,776±1,007	22,310±0,075	21,395±0,815	20,612±1,385	20,290±1,177
180	13,42	25,349±1,081	23,564±0,086	22,416±0,565	21,927±0,825	21,688±1,131
210	14,49	26,973±1,145	24,031±0,142	23,061±0,638	22,712±0,540	22,330±1,280
240	15,49	26,113±1,059	24,755±0,143	23,979±0,407	23,457±0,297	22,791±1,242
270	16,43	25,999±0,978	25,483±0,171	24,576±0,437	24,051±0,802	23,394±1,129
300	17,32	25,005±1,713	27,119±0,172	26,008±0,869	25,580±1,165	24,030±0,761

Keterangan: - Formula kontrol menggunakan Pharmacoat 606 0 %

- Formula I menggunakan Pharmacoat 606 10 %

- Formula II menggunakan Pharmacoat 606 12,5 %

- Formula III menggunakan Pharmacoat 606 15 %

- Formula IV menggunakan Pharmacoat 606 17,5 %

Lampiran 13. Contoh perhitungan data hasil uji disolusi

Perhitungan kadar terdisolusi hasil uji disolusi tablet lepas lambat furosemida
(30mg/tablet)

Persamaan kurva baku: $y = 0,0636x + 0,0005$

$$r = 0,999$$

Wkt nnt)	A	Pengencer an	Kadar furosemida terdisolusi					
			mg/1000 ml	mg/1000x pengenceran	mg/900 ml	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% disolusi
5	0,204	-	3,200	3,200	2,880	0,000	2,880	9,600
15	0,273	-	4,284	4,284	3,856	0,016	3,872	12,907
30	0,437	-	6,863	6,863	6,177	0,037	6,214	20,713
45	0,655	-	10,291	10,291	9,262	0,071	9,333	31,110
60	0,752	-	11,816	11,816	10,634	0,122	10,756	35,853
90	0,208	5x	3,262	16,310	14,679	0,181	14,860	49,533
120	0,264	5x	4,143	20,715	18,643	0,262	18,905	63,017
150	0,310	5x	4,866	24,330	21,897	0,365	22,262	74,207
180	0,327	5x	5,134	25,670	23,103	0,487	23,590	78,633
210	0,330	5x	5,181	25,905	23,314	0,615	23,929	79,763
240	0,340	5x	5,338	26,690	24,021	0,744	24,765	82,550
270	0,350	5x	5,495	27,475	24,727	0,877	25,604	85,347
300	0,370	5x	5,810	29,050	26,145	1,014	27,159	90,530

Keterangan:

1. Kadar mg/1000 ml diperoleh dengan memasukkan absorbansi yang diperoleh pada persamaan kurva baku
2. Kadar mg/900 ml diperoleh dengan mengalikan hasil point 1 dengan 0,9 (karena kurva baku dalam $\mu\text{g/ml} = \text{mg}/1000 \text{ ml}$)
3. Sampling yang dilakukan setiap selang waktu tertentu sebanyak 5 ml mengakibatkan pengurangan volume medium disolusi dan konsentrasi obat didalamnya. Untuk mengembalikan volume maka ditambahkan medium disolusi yang baru dengan volume dan suhu yang sama, dan agar

konsentrasinya dapat dianggap sama maka konsentrasi medium yang diambil pada sampling dijadikan faktor koreksi.

Contoh perhitungan faktor koreksi:

$$\text{Menit ke-15} = 5\text{ml}/900\text{ml} \times 2,880 = 0,016$$

4. Persentase furosemida terdisolusi dihitung berdasarkan perbandingan kadar furosemida terdisolusi dengan kadar awal furosemida.

Contoh perhitungan kadar furosemida pada menit ke-5:

$$2,880/30 \times 100\% = 9,600$$



Lampiran 14. Harga k dan DE 300 (%)

Replikasi	Formula				
	Kontrol	F1	F2	F3	F4
1	0,0647	0,0840	0,0825	0,0819	0,0758
2	0,0725	0,0826	0,0824	0,0820	0,0771
3	0,0727	0,0852	0,0789	0,0806	0,0780
4	0,0777	0,0825	0,0819	0,0785	0,0846
5	0,0704	0,0828	0,0812	0,0828	0,0807

Harga DE 300 (%)

Replikasi	Formula				
	Kontrol	F1	F2	F3	F4
1	67,136	61,889	60,174	58,369	55,190
2	69,333	61,654	57,321	55,798	53,871
3	71,363	61,466	58,154	54,980	53,366
4	70,471	62,296	60,106	58,747	58,428
5	67,998	62,577	60,079	59,292	55,253

Lampiran 16. Contoh perhitungan harga DE₃₀₀ (%)

Waktu (menit)	Furosemida terdissolusi (%)	Perhitungan	AUC
5	15,873	$\frac{1}{2} (15,873 \times 5)$	39,682
15	21,477	$\frac{1}{2} (15,873+21,477) \times (15-5)$	186,750
30	35,043	$\frac{1}{2} (21,477 + 35,043) \times (30-15)$	423,900
.	.	.	.
.	.	.	.
.	.	.	.
.	.	.	.
.	.	.	.
240	81,153	$\frac{1}{2} (83,297+ 81,153) \times (240-210)$	2466,750
270	81,120	$\frac{1}{2} (81,153+ 81,120) \times (270-240)$	2434,095
300	80,367	$\frac{1}{2} (81,120+ 80,367) \times (300-270)$	2422,305
AUC kumulatif sampai menit ke-300			20140,889

Harga DE₃₀₀ (%) dihitung dengan rumus

$$DE_{300} (\%) = \frac{\text{AUC kumulatif sampai menit ke-300} \times 100\%}{300 \times \text{jumlah zat terlarut } 100\%}$$

$$DE_{300} (\%) = \frac{20140,889 \times 100\%}{300 \times 100}$$

$$= 67,136\%$$

Lampiran 17. Analisis statistik one way anova dan uji Tukey dengan taraf kepercayaan 95% untuk k (konstanta pelepasan) dan DE 300 (%)

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Formula	konstanta pelepasan
N		25	25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	3.0000	.079360
	Std. Deviation	1.44338	.0049276
Most Extreme Differences	Absolute	.156	.199
	Positive	.156	.123
	Negative	-.156	-.199
Kolmogorov-Smirnov Z		.779	.997
Asymp. Sig. (2-tailed)		.579	.274

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

konstantapelepasan								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
formula kontrol	5	.071600	.0046979	.0021010	.065767	.077433	.0647	.0777
formula 1	5	.083420	.0011628	.0005200	.081976	.084864	.0825	.0852
formula 2	5	.081380	.0014789	.0006614	.079544	.083216	.0789	.0825
formula 3	5	.081160	.0016832	.0007527	.079070	.083250	.0785	.0828
formula 4	5	.079240	.0034933	.0015622	.074903	.083577	.0758	.0846
Total	25	.079360	.0049276	.0009855	.077326	.081394	.0647	.0852

Test of Homogeneity of Variances

konstantapelepasan			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.046	4	20	.126

Lampiran 17 (lanjutan)

ANOVA

konstantapelepasan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.000	4	.000	12.922	.000
Within Groups	.000	20	.000		
Total	.001	24			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: konstantapelepasan

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula kontrol	formula 1	-.0118200*	.0018032	.000	-.017216	-.006424
	formula 2	-.0097800*	.0018032	.000	-.015176	-.004384
	formula 3	-.0095600*	.0018032	.000	-.014956	-.004164
	formula 4	-.0076400*	.0018032	.003	-.013036	-.002244
formula 1	formula kontrol	.0118200*	.0018032	.000	.006424	.017216
	formula 2	.0020400	.0018032	.788	-.003356	.007436
	formula 3	.0022600	.0018032	.721	-.003136	.007656
	formula 4	.0041800	.0018032	.180	-.001216	.009576
formula 2	formula kontrol	.0097800*	.0018032	.000	.004384	.015176
	formula 1	-.0020400	.0018032	.788	-.007436	.003356
	formula 3	.0002200	.0018032	1.000	-.005176	.005616
	formula 4	.0021400	.0018032	.759	-.003256	.007536
formula 3	formula kontrol	-.0095600*	.0018032	.000	-.004164	.014956
	formula 1	-.0022600	.0018032	.721	-.007656	.003136
	formula 2	-.0002200	.0018032	1.000	-.005616	.005176
	formula 4	.0019200	.0018032	.822	-.003476	.007316
formula 4	formula kontrol	.0076400*	.0018032	.003	.002244	.013036
	formula 1	-.0041800	.0018032	.180	-.009576	.001216
	formula 2	-.0021400	.0018032	.759	-.007536	.003256
	formula 3	-.0019200	.0018032	.822	-.007316	.003476

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

Lampiran 17 (lanjutan)

Homogeneous Subsets

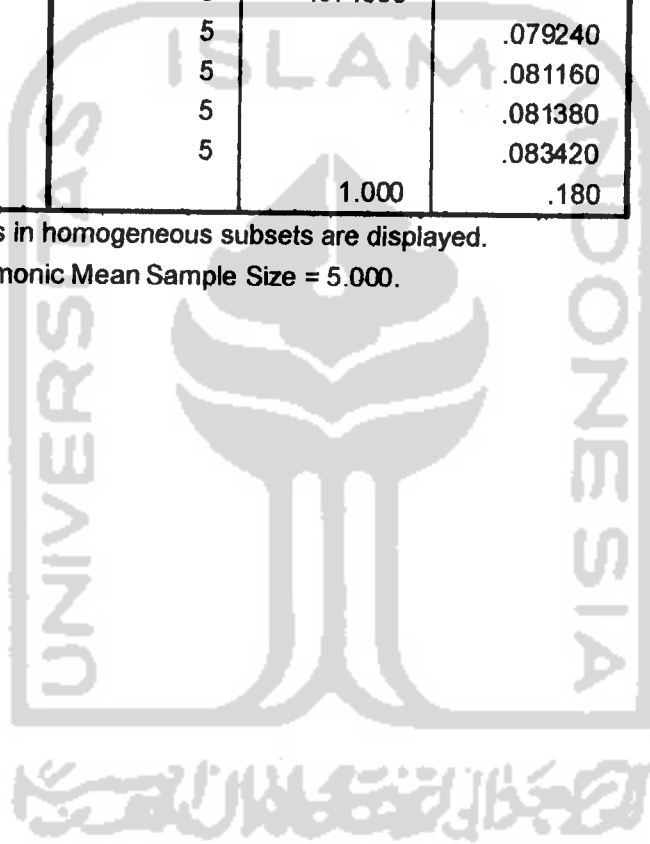
konstantapelepasan

Tukey HSD ^a

Formula	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
formula kontrol	5	.071600	
formula 4	5		.079240
formula 3	5		.081160
formula 2	5		.081380
formula 1	5		.083420
Sig.		1.000	.180

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.



Lampiran 17 (lanjutan)

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Formula	DE300
N		25	25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	3.0000	60.612440
	Std. Deviation	1.44338	5.1626895
Most Extreme Differences	Absolute	.156	.152
	Positive	.156	.152
	Negative	-.156	-.097
Kolmogorov-Smirnov Z		.779	.759
Asymp. Sig. (2-tailed)		.579	.612

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					formula kontrol	5		
formula 1	5	61.976400	.4568789	.2043224	61.409110	62.543690	61.4660	62.5770
formula 2	5	59.166800	1.3380395	.5983895	57.505405	60.828195	57.3210	60.1740
formula 3	5	57.437200	1.9202161	.8587467	55.052937	59.821463	54.9800	59.2920
formula 4	5	55.221600	1.9716971	.8817697	52.773415	57.669785	53.3660	58.4280
Total	25	60.612440	5.1626895	1.0325379	58.481387	62.743493	53.3660	71.3630

Test of Homogeneity of Variances

DE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.886	4	20	.152

Lampiran 17 (lanjutan)

ANOVA

DE

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	589.387	4	147.347	58.594	.000
Within Groups	50.294	20	2.515		
Total	639.681	24			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula kontrol	formula 1	7.2838000*	1.0029368	.000	4.282638	10.284962
	formula 2	10.0934000*	1.0029368	.000	7.092238	13.094562
	formula 3	11.8230000*	1.0029368	.000	8.821838	14.824162
	formula 4	14.0386000*	1.0029368	.000	11.037438	17.039762
formula 1	formula kontrol	-7.2838000*	1.0029368	.000	-10.284962	-4.282638
	formula 2	2.8096000	1.0029368	.073	-.191562	5.810762
	formula 3	4.5392000*	1.0029368	.002	1.538038	7.540362
	formula 4	6.7548000*	1.0029368	.000	3.753638	9.755962
formula 2	formula kontrol	-10.093400*	1.0029368	.000	-13.094562	-7.092238
	formula 1	-2.8096000	1.0029368	.073	-5.810762	.191562
	formula 3	1.7296000	1.0029368	.442	-1.271562	4.730762
	formula 4	3.9452000*	1.0029368	.007	.944038	6.946362
formula 3	formula kontrol	-11.823000*	1.0029368	.000	-14.824162	-8.821838
	formula 1	-4.5392000*	1.0029368	.002	-7.540362	-1.538038
	formula 2	-1.7296000	1.0029368	.442	-4.730762	1.271562
	formula 4	2.2156000	1.0029368	.217	-.785562	5.216762
formula 4	formula kontrol	-14.038600*	1.0029368	.000	-17.039762	-11.037438
	formula 1	-6.7548000*	1.0029368	.000	-9.755962	-3.753638
	formula 2	-3.9452000*	1.0029368	.007	-6.946362	-.944038
	formula 3	-2.2156000	1.0029368	.217	-5.216762	.785562

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

Lampiran 17 (lanjutan)

Homogeneous Subsets

DE

Tukey HSD^a

formula	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
formula 4	5	55.221600			
formula 3	5	57.437200	57.437200		
formula 2	5		59.166800	59.166800	
formula 1	5			61.976400	
formula kontrol	5				69.260200
Sig.		.217	.442	.073	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Uji Korelasi

Correlations

		Formula	DE300
Formula	Pearson Correlation	1	-.912**
	Sig. (2-tailed)	.	.000
	N	25	25
DE300	Pearson Correlation	-.912**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.
	N	25	25

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

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. 3rd Ed.
B) UV Spectrophotometry: Max at 228.23 nm; Max at 270.66 nm.
 $A_{270.66 \text{ nm}} / A_{228.23 \text{ nm}} = 0.54$
C) Test "C" of USP 24: positive

Loss on drying (3 hours at 105°C): 0.05%

Residue on ignition: 0.04%

Assay (by 0.1N NaOH): 100.02% (Calculated on dried substance)

Heavy metals: less than 10 ppm

Chlorides: less than 0.02%

Sulphates: less than 0.03%

Related Compounds (by HPLC):

- Sum of response at 254 nm of peaks eluting before Furosemide: 0.20%
- Sum of response at 272 nm of peaks eluting after Furosemide: 0.17%
- 4-Chloro-5-sulfamoylanthranilic acid: 0.10%

Organic Volatile Impurities (according to Meth. IV <467> USP 24):

- Chloroform: not detected
- Other organic volatile impurities: not applicable

Related substances (by HPLC, according to Eur. Ph. 3rd Ed.):

- Main impurity: less than 0.06%
- Total impurities: less than 0.13%

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

Parameter	Limit
Loss on drying	NMT 0.5%
Residue on ignition	NMT 0.1%
Assay	98.5%-101.0%
Heavy metals	NMT 10 ppm
Chlorides	NMT 0.02%
Sulphates	NMT 0.03%
Sum of response at 254 nm	NMT 0.5%
Sum of response at 272 nm	NMT 0.5%
4-Chloro-5-sulfamoylanthranilic acid	NMT 0.2%
Other organic volatile impurities	NMT 50 ppm
Main impurity	NMT 0.25%
Total impurities	NMT 0.5%

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