



UNIVERSITAS INDONESIA

**KARAKTERISASI MIKROKAPSUL FUROSEMID YANG
MENGUNAKAN MALTODEKSTRIN DE 10-15
SEBAGAI PEMBAWA**

SKRIPSI

**ZILFIA MUTIA RANNY
0806364832**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI
DEPOK
JANUARI 2011**



UNIVERSITAS INDONESIA

**KARAKTERISASI MIKROKAPSUL FUROSEMID YANG
MENGUNAKAN MALTODEKSTRIN DE 10-15
SEBAGAI PEMBAWA**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**ZILFIA MUTIA RANNY
0806364832**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI
DEPOK
JANUARI 2011**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan benar.**

Nama : Zilfia Mutia Ranny

NPM : 0806364832

Tanda Tangan : 

Tanggal : 3 Januari 2011

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh
Nama : Zilfia Mutia Ranny
NPM : 0806364832
Program Studi : Ektensi Farmasi
Judul Skripsi : Karakterisasi Mikrokapsul Furosemid yang Menggunakan Maltodekstrin DE 10-15 sebagai Pembawa

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Prof. Dr. Effionora Anwar, MS (.....)

Pembimbing II : Drs. Umar Mansur, M.Sc (.....)

Penguji I : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc (.....)

Penguji II : Dr. Berna Elya, MS (.....)

Penguji III : Dra. Sabarijah WE (.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 3 Januari 2011

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji dan syukur kepada Allah SWT atas segala limpahan nikmat, rahmat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Skripsi ini disusun dalam rangka sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Pada penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapatkan bimbingan dan dukungan serta pengarahan baik secara moril maupun materil dari semua pihak. Oleh karena itu, dengan segenap kerendahan dan kesungguhan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S., selaku dosen pembimbing I dan Bapak Drs. Umar Mansur, M.Sc., selaku pembimbing II yang banyak memberikan bimbingan, ilmu, saran, dukungan dan bantuan baik moril maupun materil yang sangat bermanfaat selama penelitian dan penyusunan skripsi.
2. Bapak Sutriyo, S.Si., M.Si., Apt., selaku pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, M.S., selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Bapak Dr. Abdul Mun'im, M.S., selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI.
5. Seluruh staf pengajar, karyawan, dan laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah membantu penulis selama masa pendidikan dan penelitian.
6. Keluarga tercinta, mama, papa, uni, abang, dan adik tersayang yang senantiasa memberikan doa, dukungan, pengertian, perhatian, dan kasih sayangnya yang selalu membangkitkan semangat penulis selama ini.
7. Fikri Meiza Putra, pendamping selama ini yang tak henti-hentinya memberikan motivasi serta kesabaran, pengertian, dukungan, dan bantuannya kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

8. Dua sahabat terbaikku, Eka Novita dan Petricia Vida yang telah setia menemani selama masa perkuliahan. Segala pengalaman tawa dan tangis yang telah dilewati bersama tidak akan terlupakan.
9. Rekan-rekan penelitian di laboratorium Formulasi Tablet dan Farmasetika serta teman-teman Ekstensi Farmasi UI Angkatan 2008 atas kebersamaan, kerjasama, dukungan, semangat, berbagi pengalaman suka dan duka serta bantuannya selama ini yang diberikan kepada penulis.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah membantu dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun. Akhir kata, semoga Allah berkenan membalas kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan semua pihak yang membutuhkan.

Penulis

2010

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Zilfia Mutia Ranny
NPM : 0806364832
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Karakterisasi Mikrokapsul Furosemid yang Menggunakan Maltodekstrin DE 10-15 sebagai Pembawa

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis atau pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : 3 Januari 2011

Yang menyatakan



(Zilfia Mutia Ranny)

ABSTRAK

Nama : Zilfia Mutia Ranny
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Karakterisasi Mikrokapsul Furosemid yang Menggunakan Maltodekstrin DE 10-15 sebagai Pembawa

Furosemid merupakan obat diuretik kuat yang memiliki sifat hidrofobik. Formulasi dari obat hidrofobik untuk pemberian secara oral ini merupakan tantangan karena memiliki kelarutan dan disolusi yang buruk. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mengkarakterisasi dan mengetahui peningkatan kelarutan dari mikrokapsul furosemid menggunakan polimer hidrofilik maltodekstrin DE 10-15. Metode mikroenkapsulasi yang digunakan yaitu semprot kering. Pada penelitian ini perbandingan bobot yang digunakan antara furosemid-maltodekstrin adalah 1:1, 1:2, dan 1:4. Polimer hidrofilik seperti polivinilpirolidon (PVP) dan hidroksipropilmetilselulosa (HPMC) juga digunakan pada formula untuk membandingkan hasil mikrokapsul furosemid-maltodekstrin DE 10-15. Perbandingan bobot furosemid terhadap PVP dan HPMC masing-masing adalah 1:1. Mikrokapsul furosemid ini dikarakterisasi meliputi uji morfologi, distribusi ukuran partikel, uji perolehan kembali, efisiensi penjerapan, penentuan uji kelarutan, analisis termal menggunakan *differential scanning calorimetry*, dan difraksi sinar-X. Hasil karakterisasi menunjukkan mikrokapsul furosemid yang dihasilkan memiliki morfologi partikel yang berbentuk bulat sampai tidak beraturan dengan distribusi ukuran partikel berkisar 5,47 – 17,09 μm . Persentase efisiensi furosemid yang terjerap dalam mikrokapsul berkisar 88,21 – 111,91%. Pada hasil analisis DSC dan XRD menunjukkan mikrokapsul furosemid mengalami transformasi dari bentuk kristal ke bentuk amorf. Hasil uji kelarutan furosemid dalam mikrokapsul menunjukkan peningkatan daripada senyawa furosemid murni.

Kata Kunci : Furosemid, semprot kering, mikrokapsul, maltodekstrin.
xiii + 62 halaman: 18 gambar; 5 tabel; 14 lampiran
Bibliografi : 45 (1971 – 2010)

ABSTRACT

Name : Zilfia Mutia Ranny
Study Program : Extension of Pharmacy
Title : Characterization of Microcapsules Furosemide Using Maltodextrin DE 10-15 as Excipient

Furosemid, a loop diuretic drug is a hydrophobic drug which is poorly soluble in water. The formulation of hydrophobic drug for oral drug delivery is challenging due to poor solubility and poor dissolution of this drug. The primary goal of this study was to characterize and to improve solubility of furosemid by microencapsulation with certain maltodextrin DE 10-15 using spray drying technique. In current research, three weight ratio of furosemide to maltodextrin DE 10-15 being used are 1:1, 1:2, and 1:4. Hydrophillic polymer such as polyvinyl pyrrolidone (PVP) and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) also were used to compare microcapsules of furosemide with maltodextrin DE 10-15. Weight ratio both PVP and HPMC being used are 1:1. Furosemide microcapsules was characterized in terms of morphology, particle size distribution, recovery factor, entrapment efficiency, dissolution test, thermal analysis using differential scanning calorimetry, and X-ray diffraction. The result of characterization showed that the morphology of spray dried microcapsules were in spherical to irregular shape and the particles size range was about 5,47 – 17,09 μm . Furosemide was incorporated into the microcapsules with entrapment efficiency of range between 88,21 – 111,91%. The results of thermal analysis using *differential scanning calorimetry* and X-Ray diffraction showed that furosemide transformed from the crystalline state to amorphous state. From the prepared microcapsules results have shown that solubility has been improved from its spray dried microcapsules in comparison to pure furosemide.

Key words : Furosemide, spray drying, microcapsules, maltodextrin.
xiii + 62 pages : 18 figures; 5 tables; 14 appendixes
Bibliography : 45 (1971 – 2010)

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH | vi |
| ABSTRAK | vii |
| DAFTAR ISI | ix |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| DAFTAR TABEL | xii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiii |
| BAB 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar belakang | 1 |
| 1.2 Tujuan penelitian | 3 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| 2.1 Mikroenkapsulasi | 4 |
| 2.2 Metode semprot kering | 8 |
| 2.3 Furosemid | 11 |
| 2.4 Maltodekstrin | 12 |
| 2.5 Polivinilpirolidon | 13 |
| 2.6 Hidroksipropilmetilselulosa | 14 |
| 2.7 Kelarutan | 15 |
| 2.8 Laju Pelarutan | 17 |
| BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN | 19 |
| 3.1 Lokasi | 19 |
| 3.2 Bahan dan alat | 19 |
| 3.3 Cara kerja | 19 |
| 3.3.1 Pembuatan mikrokapsul furosemid | 19 |
| 3.3.2 Evaluasi dan karakterisasi hasil mikrokapsul | 20 |
| 3.3.2.1 Pemeriksaan bentuk dan morfologi partikel | 20 |
| 3.3.2.2 Distribusi ukuran partikel | 20 |
| 3.3.2.3 Uji perolehan kembali | 21 |
| 3.3.2.4 Penentuan efisiensi penjerapan | 21 |
| 3.3.2.5 Penentuan panjang gelombang furosemid | 22 |
| 3.3.2.6 Pembuatan kurva kalibrasi furosemid | 22 |
| 3.3.2.7 Penentuan uji laju larut mikrokapsul furosemid | 22 |
| 3.3.2.8 Analisis termal | 22 |
| 3.3.2.9 Difraksi sinar-X | 23 |
| BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN | 24 |
| 4.1 Pembuatan mikrokapsul furosemid | 24 |
| 4.2 Pemeriksaan bentuk dan morfologi partikel | 26 |
| 4.3 Distribusi ukuran partikel | 27 |
| 4.4 Uji perolehan kembali | 29 |
| 4.5 Penentuan efisiensi penjerapan furosemid dalam mikrokapsul | 30 |
| 4.6 Penentuan panjang gelombang maksimum furosemid | 31 |
| 4.7 Pembuatan kurva kalibrasi furosemid | 32 |

| | | |
|-----------------------------------|---|----|
| 4.8 | Penentuan uji laju larut mikro kapsul furosemid | 33 |
| 4.9 | Analisis termal | 35 |
| 4.10 | Difraksi sinar-X | 39 |
| BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN | | 43 |
| 5.1 | Kesimpulan | 43 |
| 5.2 | Saran | 43 |
| DAFTAR REFERENSI | | 44 |



DAFTAR GAMBAR

| | | |
|--------------|---|----|
| Gambar 2.1. | Skema bentuk mikrokapsul: (a) mikrokapsul dengan satu inti, (b) mikrokapsul dengan banyak inti..... | 4 |
| Gambar 2.2. | Skema alat <i>spray drying</i> | 9 |
| Gambar 2.3. | Struktur kimia furosemid..... | 11 |
| Gambar 2.4. | Struktur kimia maltodekstrin..... | 12 |
| Gambar 2.5. | Struktur kimia polivinilpirolidon..... | 13 |
| Gambar 2.6. | Struktur kimia hidroksipropilmetilselulosa..... | 14 |
| Gambar 4.1. | Makroskopis serbuk mikrokapsul furosemid dari kelima formula..... | 25 |
| Gambar 4.2. | Mikrofotograf furosemid dan mikrokapsul perbesaran 5000X: (a) furosemid, (b), formula A, (b) formula D, (c) formula E..... | 26 |
| Gambar 4.3. | Distribusi ukuran partikel mikrokapsul furosemid..... | 29 |
| Gambar 4.4. | Kurva panjang gelombang maksimum furosemid..... | 32 |
| Gambar 4.5. | Kurva kalibrasi furosemid pada medium aquadest, $\lambda_{max} = 277,0 \text{ nm}$ | 32 |
| Gambar 4.6. | Data persentase kelarutan furosemid dan kelima formula mikrokapsul dalam medium aquadest pada suhu $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ | 34 |
| Gambar 4.7. | Termogram furosemid (a); maltodekstrin DE 10-15 (b); mikrokapsul formula A (c)..... | 36 |
| Gambar 4.8. | Termogram furosemid (a); PVP (b); mikrokapsul formula D (c)..... | 37 |
| Gambar 4.9. | Termogram furosemid (a); HPMC (b); mikrokapsul formula E (c)..... | 38 |
| Gambar 4.10. | Difraktogram furosemid, maltodekstrin DE 10-15, dan mikrokapsul formula A..... | 40 |
| Gambar 4.11. | Difraktogram furosemid, PVP, dan mikrokapsul formula D..... | 41 |
| Gambar 4.12. | Difraktogram furosemid, HPMC, dan mikrokapsul formula E..... | 42 |

DAFTAR TABEL

| | | |
|------------|--|----|
| Tabel 2.1. | Istilah Perkiraan Kelarutan..... | 8 |
| Tabel 3.1. | Formulasi mikrokapsul furosemid..... | 20 |
| Tabel 4.1. | Distribusi ukuran partikel formula mikrokapsul | 28 |
| Tabel 4.2. | Uji perolehan kembali mikrokapsul furosemid..... | 30 |
| Tabel 4.3. | Efisiensi penyerapan mikrokapsul furosemid..... | 31 |



DAFTAR LAMPIRAN

| | | |
|--------------|---|----|
| Lampiran 1. | Gambar makroskopik serbuk maltodekstrin DE 10-15 (a); furosemid (b)..... | 48 |
| Lampiran 2. | Nilai perolehan kembali mikrokapsul furosemid dari kelima formula..... | 49 |
| Lampiran 3. | Gambar alat. <i>Spray dryer</i> (a); <i>differential scanning calorimetry</i> (b); <i>scanning electron microscope</i> (c); <i>X-ray diffraction</i> (d); <i>Particle size analyzer</i> (e); <i>Spectrophotometry UV-vis</i> (f)..... | 50 |
| Lampiran 4. | Tabel pembuatan kurva kalibrasi furosemid..... | 52 |
| Lampiran 5. | Tabel data kelarutan furosemid dan mikrokapsul dari kelima formula dalam medium aquadest pada suhu $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ | 52 |
| Lampiran 6. | Distribusi ukuran partikel formula A..... | 53 |
| Lampiran 7. | Distribusi ukuran partikel formula B..... | 54 |
| Lampiran 8. | Distribusi ukuran partikel formula C..... | 55 |
| Lampiran 9. | Distribusi ukuran partikel formula D..... | 56 |
| Lampiran 10. | Distribusi ukuran partikel formula E..... | 57 |
| Lampiran 11. | Sertifikat analisis maltodekstrin DE 10-15 | 58 |
| Lampiran 12. | Sertifikat analisis PVP..... | 59 |
| Lampiran 13. | Sertifikat analisis HPMC..... | 60 |
| Lampiran 14. | Sertifikat analisis furosemid..... | 61 |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Obat yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses absorpsi, distribusi, dan pengikatan di tempat kerja yang akan menghasilkan efek. Laju pelarutan obat dalam cairan saluran cerna merupakan tahapan yang penting dalam absorpsi obat yang diberikan secara oral. Pada umumnya obat sediaan padat mengalami absorpsi melalui suatu rangkaian proses, proses tersebut meliputi: 1) disintegrasi bentuk obat dan diikuti pelepasan obat; 2) pelarutan obat dalam medium *aqueous*; 3) absorpsi melewati membran menuju sistem sirkulasi sistemik (Shargel, 2005). Suatu obat sebaiknya larut di dalam tubuh agar dapat berkhasiat secara terapi sehingga obat masuk ke sistem sirkulasi dan menghasilkan suatu efek terapeutik. Senyawa-senyawa yang tidak larut seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna (Ansel *et al.*, 1999). Untuk obat-obat yang memiliki kelarutan kecil seperti furosemid menjadi kendala pada proses absorpsinya sehingga mengakibatkan penurunan daya absorpsi pada saluran cerna. Oleh sebab itu perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan laju pelarutan furosemid menggunakan suatu metode tertentu.

Furosemid merupakan suatu senyawa obat derivat sulfonamid yang memiliki efek diuretik kuat dan juga digunakan sebagai anti hipertensi. Furosemid atau asam 4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranilat merupakan obat diuretik kuat yang efektif untuk pengobatan udem akibat gangguan jantung, hati, atau ginjal. Furosemid ini memiliki sifat hidrofobik dan kelarutannya praktis tidak larut dalam air (Ganiswara, 1994; Depkes RI, 1995). Hal yang sangat penting untuk diperhatikan dari sifat fisikokimianya adalah kelarutannya di dalam air yang sangat buruk dimana angka kelarutannya adalah 0,006 mg/ml pada pH 5 dan temperatur 37°C (Farcas *et al.*, 2006). Oleh karena itu, obat ini sukar diabsorpsi di dalam saluran cerna dan juga memiliki bioavailabilitas peroral yang rendah, dimana berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System*, obat ini digolongkan ke dalam kelas IV (Wagh *et al.*, 2010).

Berbagai metode telah diteliti untuk meningkatkan laju pelarutan furosemid, seperti kompleksasi dengan siklodekstrin, sistem dispersi padat, dan pembuatan mikrokapsul dengan mikroenkapsulasi SMES (*self-microemulsifying system*) (Zvonar *et al.*, 2009). Pada penelitian ini, pembuatan mikrokapsul furosemid dilakukan dengan proses mikroenkapsulasi menggunakan polimer maltodekstrin DE 10-15. Peningkatan nilai DE ini akan semakin meningkatkan kelarutan maltodekstrin. Pemilihan maltodekstrin DE 10-15 didasarkan pada sifat maltodekstrin yang berasal dari polimer alami turunan pati yang memiliki sifat kelarutan dalam air yang baik dan hidrofilitas yang tinggi karena gugus hidroksil yang dimilikinya sehingga mempunyai kemampuan mengikat air yang akan mempercepat pembasahan dan akan meningkatkan laju larut suatu bahan.

Mikroenkapsulasi adalah teknologi untuk menyalut atau melapisi suatu zat inti dengan suatu lapisan dinding polimer atau pembawa sehingga menjadi partikel-partikel kecil berukuran mikro. Mikrokapsul yang terbentuk dapat berupa partikel tunggal atau bentuk agregat dan biasanya memiliki rentang ukuran partikel antara 1- 1000 mikrometer. Ukuran tersebut bervariasi tergantung metode dan ukuran partikel bahan inti yang digunakan (Kinam *et al.*, 2007). Pada penelitian ini, melalui proses mikroenkapsulasi diharapkan mikrokapsul yang dihasilkan dapat berguna dalam memperbaiki sifat bahan-bahan yang memiliki sifat biofarmasetikal yang buruk melalui rute pemberian peroral.

Metode mikroenkapsulasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah teknik semprot kering. Semprot kering merupakan teknik yang banyak digunakan pada industri obat dan makanan. Metode ini banyak diaplikasikan dalam industri farmasi semenjak awal tahun 1940 (Conte, 1994). Pemilihan metode semprot kering didasarkan pada sifat kelarutan polimer maltodekstrin yang lebih mudah larut di dalam air daripada pelarut lainnya. Teknik semprot kering dari bahan aktif dengan pembawa tertentu dapat meningkatkan kelarutan dari bahan aktif tersebut. Teknik ini merupakan salah satu cara untuk menghasilkan pengecilan ukuran partikel dan mengontrol bentuk serta sifat-sifat dari partikel. Parameter yang berpengaruh terhadap karakteristik partikel yang dihasilkan adalah suhu *inlet*, laju alir penyemprotan, serta konsentrasi bahan yang digunakan.

Proses ini diawali dengan pembentukan dispersi dalam larutan polimer, kemudian homogenisasi cairan, dan atomisasi dalam *drying chamber* (Thies, 1996). Pelaksanaan teknik semprot kering ini cukup mudah dan cepat dimana menggunakan udara panas untuk menguapkan pelarut yang digunakan dengan cara mengeringkan bahan secara cepat tanpa merusak sifat dari bahan yang dikeringkan. Beberapa obat telah berhasil ditingkatkan laju pelarutannya dengan teknik semprot kering adalah indomethacin, tolbutamid, carbamazepin, dan ketoprofen (Alanazi *et al.*, 2007).

1.2 TUJUAN PENELITIAN

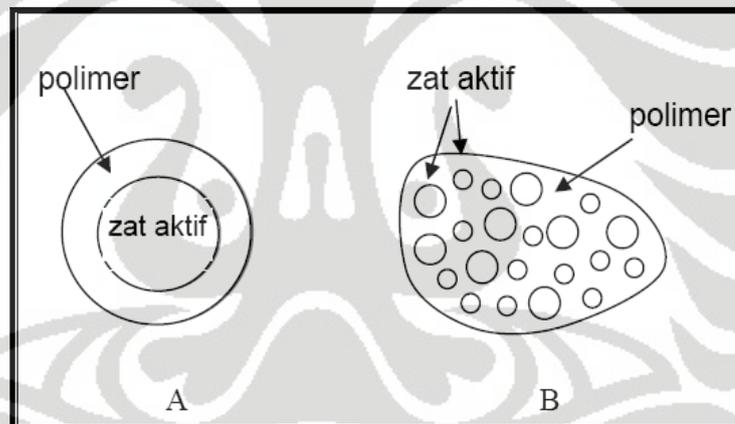
Penelitian ini bertujuan untuk mengkarakterisasi dan mengetahui pengaruh polimer maltodekstrin DE 10-15 dalam meningkatkan kelarutan mikrokapsul furosemid menggunakan metode semprot kering.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 MIKROENKAPSULASI

Mikroenkapsulasi adalah suatu cara penyalutan tipis pada partikel kecil zat padat atau tetesan cairan atau dispersi. Proses mikroenkapsulasi akan menghasilkan sediaan yang disebut mikrokapsul. Mikrokapsul didefinisikan sebagai suatu partikel yang mengandung zat aktif atau material inti yang dikelilingi oleh pelapis atau cangkang. Dengan adanya lapisan dinding polimer ini, zat inti akan terlindung dari pengaruh lingkungan luar. Bahan inti dapat berupa padatan, cairan, atau gas sedangkan penyalut terbuat dari polimer organik, lemak, dan lilin. Mikrokapsul dapat berupa *continuous core/shell microcapsule* dan *multinuclear microcapsule* (Thies, 1996).



Gambar 2.1. Skema bentuk mikrokapsul; mikrokapsul dengan satu inti (a); mikrokapsul dengan banyak inti (b) (Thies, 1996).

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan suatu proses mikroenkapsulasi, antara lain sifat fisikokimia bahan inti atau zat aktif, bahan penyalut yang akan digunakan, tahap atau proses mikroenkapsulasi (tunggal/bertingkat), sifat atau struktur dinding mikrokapsul serta kondisi pembuatan (basah/kering). Mikrokapsul yang terbentuk dapat berupa partikel tunggal atau bentuk agregat dan biasanya memiliki rentang ukuran partikel 1-1000 μm . Ukuran tersebut bervariasi tergantung metode dan ukuran bahan inti yang digunakan (Thies, 1996).

Tujuan yang paling penting dan keuntungan dari enkapsulasi mencakup: 1) Pelindungan senyawa aktif terhadap faktor eksternal, seperti suhu, kelembaban, interaksi dengan senyawa lain atau radiasi UV; 2) Pengurangan penguapan atau penurunan kecepatan pelepasan dari mikrokapsul ke lingkungan; 3) Menutupi sifat tertentu dari senyawa aktif, seperti bau, rasa, sifat katalitik; 4) Perlindungan lingkungan terhadap aksi yang tidak terkendali dari senyawa aktif, seperti pestisida ; 5) Meningkatkan kelarutan bahan-bahan yang tidak larut di dalam air.

Terdapat beberapa teknik yang digunakan dalam industri dan laboratorium untuk menghasilkan mikrokapsul. Pilihan teknik mikroenkapsulasi yang tepat tergantung pada penggunaan produk akhir dan proses yang terlibat dalam kondisi pembuatan produk.

Pembuatan mikrokapsul dapat dibedakan menjadi dua proses utama yaitu proses kimia (tipe A) dan proses mekanis (tipe B). Proses yang termasuk dalam tipe A adalah koaservasi kompleks, polimer-polimer tidak bercampur, polimerisasi antar permukaan, polimerisasi in situ dan penguapan pelarut. Proses tipe B adalah semprot kering, semprot beku, panci penyalut dan suspensi udara. Metode yang telah atau sedang diterapkan di bidang farmasi meliputi suspensi udara, pemisahan fase koaservasi, semprot kering dan beku, panci penyalutan serta teknik penguapan pelarut.

Pada prinsipnya ada tiga bahan yang dapat terlibat dalam proses mikroenkapsulasi, yaitu (Thies,1996):

a. Bahan inti

Inti adalah bahan spesifik yang akan dilapisi, dapat berupa bahan padat atau cair. Komposisi material inti dapat bervariasi, misalnya pada bahan inti cair dapat terdiri dari bahan terdispersi atau terlarut. Sedangkan bahan inti padat dapat berupa zat tunggal atau campuran zat aktif dengan bahan pembawa lain seperti stabilisator, pengencer, pengisi, penghambat atau pemacu pelepasan bahan aktif dan sebagainya. Bahan inti yang digunakan sebaiknya tidak bereaksi dengan bahan penyalut dan pelarut yang digunakan.

b. Bahan Penyalut

Bahan penyalut yang digunakan untuk mikroenkapsulasi harus mampu memberikan suatu lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti, dapat bercampur

secara kimia dan tidak bereaksi dengan bahan inti (bersifat inert), serta dapat memberikan sifat penyalutan yang diinginkan seperti kekuatan, fleksibilitas, impermeabilitas, sifat-sifat optik, dan stabilitas. Selain itu, bahan penyalut yang digunakan mudah diperbaiki pada keadaan dan batas tertentu. Bahan penyalut yang digunakan dapat berupa polimer alam, semi sintetik maupun sintetik.

c. Pelarut

Pelarut adalah bahan yang digunakan untuk melarutkan bahan penyalut dan mendispersikan bahan inti. Pemilihan pelarut biasanya berdasarkan sifat kelarutan dari bahan inti dan bahan penyalut, sehingga pelarut yang digunakan tersebut tidak atau hanya sedikit melarutkan bahan inti tetapi juga dapat melarutkan bahan penyalut. Untuk melarutkan penyalut juga dapat digunakan pelarut tunggal atau campuran.

Pelepasan obat dalam mikrokapsul berhubungan erat dengan dengan polimer yang digunakan. Sistem pelepasan polimerik dapat diklasifikasikan menjadi sistem reservoir dan sistem matriks. Pada sistem reservoir, obat terdapat dalam inti yang dikelilingi oleh polimer yang dibentuk sebagai *diffusion barrier*. Pelepasan obat terjadi melalui disolusi ke dalam polimer dan kemudian difusi melalui dinding polimer. Membran polimer yang digunakan menentukan kecepatan pelepasan obat dari sistem. Pada sistem matriks, obat secara seragam terlarut dan terdispersi di dalam polimer. Pada sistem ini, pelepasan obat difasilitasi oleh disolusi yang bertahap dari matriks dan dikendalikan oleh kelarutan dan porositas matriks. Sistem matriks dapat memberikan pelepasan obat yang tidak konstan, karena dengan meningkatnya jarak difusi menyebabkan molekul obat yang berada di bagian tengah membutuhkan waktu yang lebih lama untuk berdifusi keluar dari matriks.

2.1.1 Metode mikroenkapsulasi

Berbagai metode mikroenkapsulasi yang digunakan saat ini antara lain:

2.1.1.1 Suspensi Udara

Prinsip metode ini adalah partikel inti didispersikan kedalam arus udara panas dan pada tempat-tempat tertentu mengalami penyalutan oleh larutan penyalut yang disemprotkan secara suspensi. Inti yang digunakan pada metode suspensi udara harus tahan terhadap panas (Lachman, 1986).

2.1.1.2 Koaservasi

Prinsip metode ini adalah menurunkan solubilitas polimer dengan penambahan senyawa non pelarut. Pada titik tertentu, akan terbentuk dua fase cair, yang terdiri dari larutan polimer dan fase cair supernatan. Zat aktif akan dilarutkan atau didispersikan ke dalam larutan polimer dan akan terjerap di dalamnya. Metode koaservasi meliputi tiga tahapan yang dilakukan dibawah pengocokan terus-menerus, yaitu: pembentukan tiga fase kimia yang tidak tercampurkan (fase cairan pembawa, fase bahan inti dan fase bahan penyalut), penempatan larutan polimer penyalut pada bahan inti, dan pengerasan penyalut. Berdasarkan jumlah polimer yang terlibat, koaservasi dibagi menjadi dua yaitu koaservasi sederhana yang hanya melibatkan satu polimer (contoh: gelatin, PVA, CMC) dan koaservasi kompleks yang melibatkan dua polimer hidrofilik yang muatannya berlawanan (contoh: sistem gelatin-gom arab).

2.1.1.3 Penguapan Pelarut

Prinsipnya adalah emulsifikasi obat yang terdapat dalam larutan polimer ke dalam medium pendispersi. Pada metode ini bahan penyalut dilarutkan dalam pelarut organik yang mudah menguap dan tidak bercampur dengan fase pembawa, kemudian bahan inti yang akan dimikroenkapsulasi dilarutkan atau didispersikan ke dalam larutan polimer. Selanjutnya campuran bahan inti dan penyalut didispersikan ke dalam fase pembawa untuk membentuk emulsi dan pelarut diuapkan sehingga terbentuk mikrokapsul. Penguapan pelarut dapat dilakukan dengan pemanasan, penurunan tekanan, pengadukan, pendinginan atau pembekuan.

2.1.1.4 Penyalutan dalam Panci

Dalam metode ini penyalut dilarutkan dalam pelarut organik yang mudah menguap. Larutan tersebut disebarkan pada permukaan partikel inti yang berada pada panci penyalut yang berputar. Hasil yang didapat pada metode ini dikeringkan dengan udara panas.

2.1.1.5 Semprot kering

Semprot kering merupakan proses satu tahap dalam sistem tertutup yang dapat diaplikasikan pada berbagai material secara luas. Proses semprot kering berjalan secara kontinu yang melibatkan kombinasi beberapa tahap yaitu

atomisasi, pencampuran udara dan penyemprotan, penguapan dan pemisahan produk. Prinsip metode ini adalah obat dilarutkan atau disuspensikan dalam pelarut yang cocok yang mengandung material polimer. Larutan atau suspensi diatomisasi kedalam ruang dengan udara bertekanan dan tetesan-tetesan hasil atomisasi tersebut dikeringkan oleh gas pembawa yang dipanaskan. Mikrokapsul yang dihasilkan biasanya mempunyai ukuran partikel yang sangat kecil ($<100 \mu\text{m}$) (Deasy P.B., 1984).

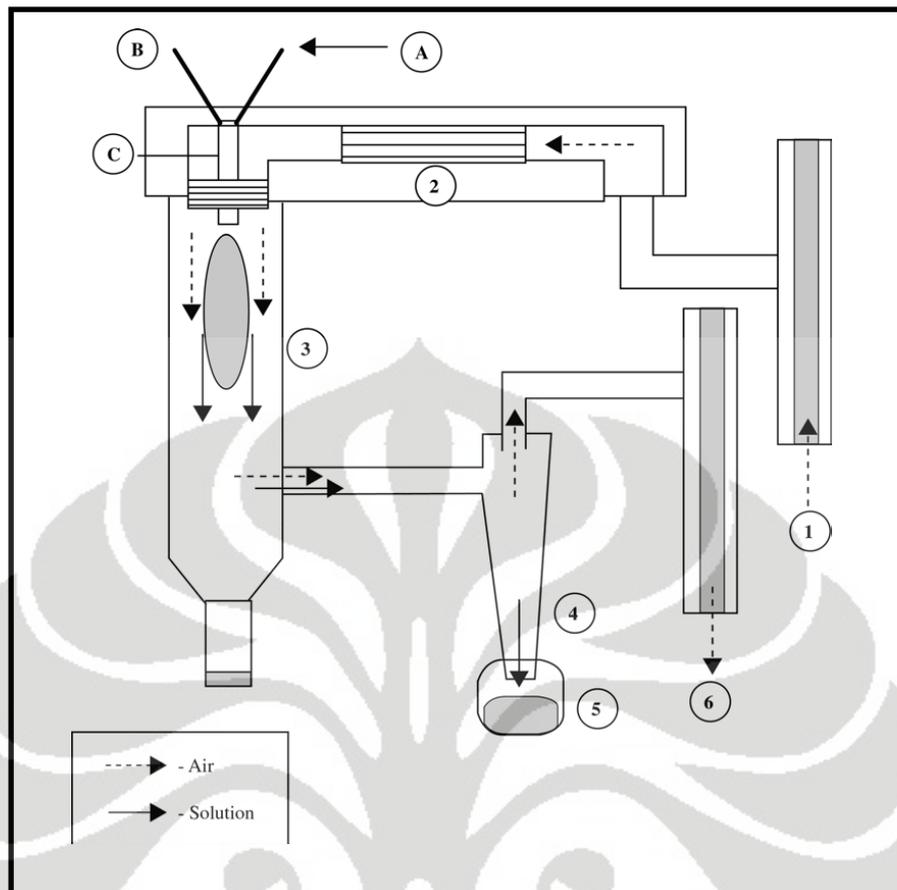
2.2 METODE SEMPROT KERING

Metode semprot kering secara tradisional digunakan dalam kimia, farmasetika, biokimia dan industri makanan untuk mengeringkan beberapa material. Metode ini biasanya digunakan pada pengolahan susu, keramik, dan berbagi bahan kimia ke dalam sebuah bentuk serbuk yang kering. Metode semprot kering dapat digunakan untuk menyalut beberapa material sensitif seperti wewangian, minyak esensial, atau vitamin.

2.2.1 Prinsip metode semprot kering

Semprot kering didefinisikan sebagai transformasi dari bentuk cair (larutan, dispersi, atau pasta) kedalam bentuk partikel-partikel kering dengan penyemprotan pakan kedalam sebuah medium gas pengering yang panas. Metode ini merupakan sebuah proses pelaksanaan satu tahap yang berkelanjutan yang didalamnya memiliki empat tahap berbeda, yaitu: 1) Atomisasi; 2) Pencampuran semprot dan udara; 3) Penguapan pelarut; 4) Pemisahan produk.

Pada metode semprot kering, polimer biodegradabel dilarutkan dalam pelarut organik yang mudah menguap (seperti diklorometan atau aseton) atau dalam pelarut air (seperti polimer modifikasi pati). Selanjutnya zat aktif dilarutkan atau didispersikan ke dalam larutan polimer. Larutan atau dispersi ini kemudian disemprotkan suatu udara panas. Pelarut dengan cepat akan menguap, sehingga terbentuk mikroenkapsulasi padat. Partikel semprot kering biasanya mempunyai ukuran partikel yang sangat kecil ($<100 \mu\text{m}$), yang membuatnya sangat mudah larut dan mudah didispersikan dalam air (Benoit, 1996).



Gambar 2.2. Skema alat *Spray Drying*: (1) inlet udara kering + filtrasi; (2) pemanasan; (3) ruang desikasi; (4) cyclone; (5) penampung serbuk kering; (6) outlet udara + filtrasi; (A) larutan, suspensi dan emulsi untuk di semprot; (B) udara bertekanan atau nitrogen; (C) *spray nozzle* (Benoit, 1996).

2.2.2 Keuntungan dan kerugian metode semprot kering

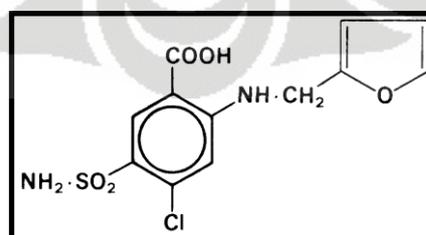
Pada semprot kering, partikel inti didispersikan ke dalam larutan penyalut, kemudian disemprotkan atau diatomisasi pada lingkungan udara yang panas dalam *spray dryer* sehingga pelarut menguap. Selain prosedurnya yang lebih cepat, metode semprot kering mempunyai manfaat lebih yaitu satu tahap operasi mampu memproduksi dalam jumlah besar produk sekaligus atau berkelanjutan. Bahan inti yang sensitif panas dapat disalut dengan menggunakan metode semprot kering karena pemaparan pada temperatur yang dinaikkan sangat pendek, biasanya rentang dari 5 hingga 30 detik. Meskipun temperatur udara tinggi (berkisar 160°C hingga 280°C) dalam ruangan pengeringan, penguapan air yang cepat dari bahan penyalut menjaga temperatur inti dibawah 100 °C.

Kelebihan dari metode semprot kering adalah teknologinya sudah banyak dikuasai sehingga mudah didapat, mampu memproduksi kapsul dalam jumlah banyak, bahan penyalut yang cocok untuk semprot kering juga layak sebagai bahan makanan, dan bahan penyalut yang digunakan larut dalam air sehingga dapat melepaskan bahan inti tanpa ada bahan penyalut yang mengendap.

Enkapsulasi semprot kering memiliki beberapa masalah dan keterbatasan. Misalnya, jika air dipilih sebagai pelarut, enkapsulasi semprot kering terbatas untuk bahan penyalut yang larut atau mudah didispersikan dalam air. Jumlah bahan yg akan digunakan sebagai penyalut terbatas karena banyak bentuk cair larutan bahan yg akan digunakan sebagai penyalut yang terlalu kental untuk di semprot pada petunjuk enkapsulasi semprot kering. Keterbatasan lainnya adalah kapsul semprot kering paling banyak membawa 20-30% muatan inti. Masalah yang terus-menerus terjadi pada kapsul semprot kering adalah bahan inti yang lepas atau muncul di permukaan. Karena penguapan air dari kapsul pada ruang semprot kering terjadi dengan cepat, tidak jarang hasil kapsul semprot kering memiliki jumlah yang terbatas atau tidak terenkapsulasi (Thies, 1996).

2.3 FUROSEMID

Furosemid merupakan suatu senyawa organik turunan sulfonamida dan tergolong obat diuretik kuat, yang efektif untuk pengobatan udem akibat gangguan jantung, hati atau ginjal dan hipertensi. Furosemid memiliki rumus molekul $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ dengan berat molekul 330,74. Nama kimia dari furosemid adalah Asam 4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranilat dan nama lain yang cukup banyak dikenal adalah frusemid, furosetic, dan lasix (Moffat, 1986).



Gambar 2.3. Struktur kimia furosemid (Depkes RI, 1995).

Pemerian dari furosemid yaitu serbuk atau hablur putih atau hampir putih, tidak berbau, hampir tidak berasa. Furosemid memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam air dan kloroform, larut dalam 75 bagian etanol 95% dan dalam 850 bagian eter, larut dalam larutan alkali hidroksida. Titik leburnya yaitu sekitar 210°C (Depkes RI, 1995).

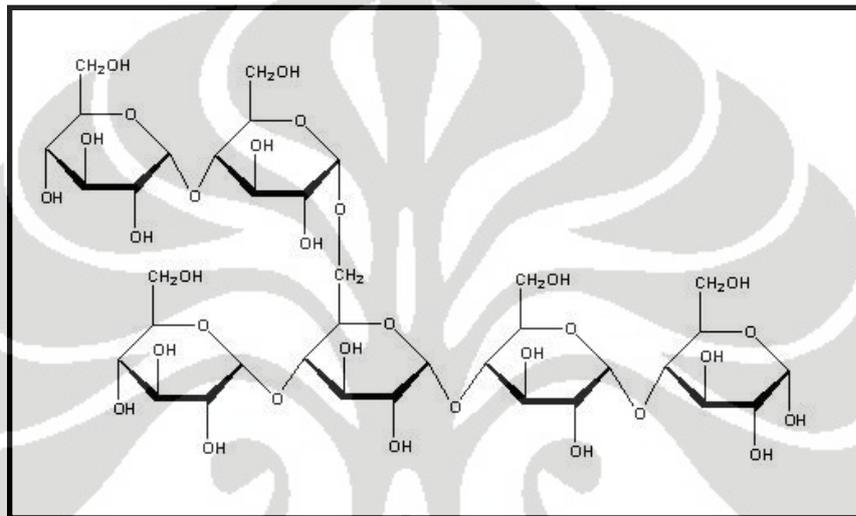
Furosemid merupakan golongan diuretik kuat yang bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi elektrolit di ansa henle asendens. Furosemid diabsorpsi secara cepat di saluran cerna namun tidak sempurna. Bioavailabilitas sediaan oralnya berkisar hanya 50-60%. Waktu paruh furosemid cukup singkat yaitu 1-3 jam. Efek diuretik furosemid yang digunakan secara oral akan muncul dalam waktu 30 menit sampai dengan 1 jam. Furosemid juga digunakan sebagai antihipertensi. Masa kerjanya pendek sehingga untuk mengendalikan tekanan darah diperlukan pemberian minimal dua kali sehari. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), furosemid termasuk dalam kelas IV yaitu memiliki solubilitas dan permeabilitas yang rendah sehingga akan mempengaruhi bioavailabilitas dari furosemid (Wagh, 2010).

2.4 MALTODEKSTRIN

Maltodekstrin merupakan produk komersil dari hidrolisis parsial pati yang diklasifikasikan berdasarkan *Dextrose Equivalent* (DE). DE adalah jumlah persentase dekstrosa atau nilai total gula pereduksi yang dihasilkan dari proses hidrolisis. Maltodekstrin didefinisikan sebagai produk hidrolisis pati yang mengandung α -D-glukosa unit yang sebagian besar terikat melalui 1,4 glikosidik dengan DE kurang dari 20. Maltodekstrin mempunyai nilai DE antara 3 – 20. Rumus umum maltodekstrin adalah $[(C_6H_{10}O_5)_nH_2O]$. DE 100 akan diperoleh pada glukosa murni dan DE 0 akan diperoleh pada amilum murni yang belum mengalami proses hidrolisis (Macrae, 1993).

Maltodekstrin sejak lama telah digunakan sebagai matriks enkapsulasi terutama dalam semprot kering, dikarenakan sifat mudah larut dalam air (hingga 75%) dan memiliki kekentalan yang rendah dalam larutan. Maltodekstrin merupakan bahan penyalut yang memenuhi beberapa kriteria seperti perlindungan terhadap bahan aktif, kelarutan yang tinggi dalam air, kemampuan difusi yang

baik, sifat pembentukan lapisan yang baik, dan biaya rendah. Maltodekstrin memberikan stabilitas oksidatif yang baik terhadap minyak yang terenkapsulasi, namun menunjukkan kapasitas emulsi, stabilitas emulsi buruk dan retensi minyak yang rendah. Umumnya dalam semprot kering, maltodekstrin dikombinasikan dengan pengemulsi seperti gom arab untuk pembuatan emulsi stabil dari bahan hidrofobik sebelum langkah pengeringan untuk memperoleh hasil yang sebaik mungkin.



Gambar 2.4. Struktur kimia maltodekstrin (Wade and Weller, 2009).

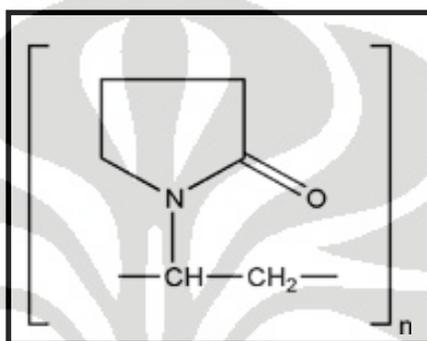
Maltodekstrin dibuat dengan pemanasan dan pengolahan pati dengan asam dan/atau enzim dalam media air. Proses ini menghidrolisis pati sebagian untuk menghasilkan larutan polimer glukosa rantai panjang yang bervariasi. Larutan ini kemudian di saring dan dikeringkan, atau dikonsentrasikan untuk memperoleh maltodekstrin (Alexander, 1992).

Maltodekstrin mengandung karbohidrat lebih dari 99% dengan kadar air 5-6%, ion-ion, protein, lemak, dan serat kasar. Maltodekstrin mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang baik, higroskopis, dapat membentuk larutan dengan viskositas tertentu, efek *browning*, mencegah pengeringan, dapat membentuk lapisan film yang melindungi dari pengaruh oksidasi dan mempunyai daya ikat yang baik. Karakter yang meningkat seiring dengan kenaikan nilai DE adalah kerapatan bulk, higroskopisitas, reaksi *browning*, kejernihan larutan, titik beku, kemanisan, dan ukuran partikel. Sedangkan karakter yang menurun dengan

kenaikan nilai DE adalah kemampuan membentuk lapisan film, viskositas, dan daya ikat (Macrae, 1993).

Maltodekstrin juga digunakan dalam formulasi tablet sebagai pengisi, pengikat dan penyalut pada formulasi dan penyalutan tablet, sebagai peningkat viskositas larutan dan untuk mencegah kristalisasi sirup (Wade *et al.*, 1994).

2.5 POLIVINILPIROLIDON



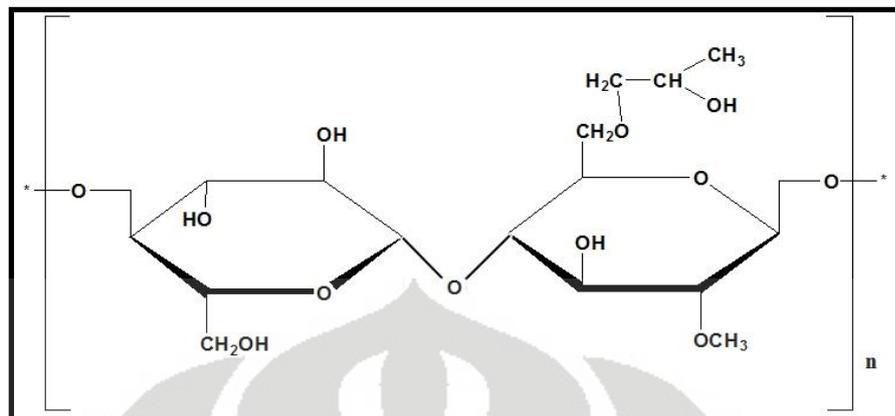
Gambar 2.5. Struktur kimia PVP (Wade *and* Weller, 2009).

Povidon adalah suatu polimer sintetis yang mengandung gugus 1-vinil-2-pirolidinon linear. Derajat polimerisasi menghasilkan kisaran berat molekul yang beragam. Povidon biasanya digunakan dalam empat derajat viskositas yang diidentifikasi oleh nilai K-nya, di mana mendekati K-15, K-30, K-60 dan K-90. Berat molekul rata-rata dari tingkat-tingkat ini berturut-turut adalah 10.000, 40.000, 160.000 dan 360.000.

Rumus empirisnya yaitu $(C_6H_9NO)_n$. Nama kimia dari polivinilpirolidon (PVP) ialah 1-etenil-2-pirolidon homopolimer. Nama lain atau sebutan dari PVP ini yaitu povidon, kolidon, plasdon. Berat molekul PVP yaitu antara 2500 – 3000000. Biasanya PVP berfungsi sebagai pendispersi, pembawa, dan pengikat.

Polivinilpirolidon berupa serbuk putih sampai putih kekuningan, tidak berbau atau hampir tidak berbau, higroskopis, dan tidak toksik. Polivinil mudah larut dalam asam, kloroform, etanol (95%), metanol, dan air. Tidak larut dalam eter, hidrokarbon tetra klorida, etil asetat, dan minyak mineral. Dalam formulasi sediaan farmasi, PVP digunakan sebagai bahan pengikat (*binder*), *diluent*, atau bahan penyalut tablet dengan konsentrasi 0,5%-5 %, peningkat kelarutan, dan sebagai pendispersi sampai dengan konsentrasi 5% (Wade *and* Weller, 2009).

2.6 HIDROKSIPROPILMETILSELULOSA



Gambar 2.6. Struktur kimia HPMC (Wade *and* Weller, 2009).

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) terdapat dalam bentuk serbuk berserat atau granul, berwarna putih atau krem, tidak berbau, tidak berasa, tidak toksik, dan tidak iritan. HPMC memiliki bobot molekul 10000-1500000. HPMC dapat digunakan sebagai bahan bioadhesiv, bahan penyalut, peningkat kelarutan, *emulsifying agent*, *suspending agent*, *thickening agent*, *viscosity-increasing agent*, dan pengikat tablet (Wade dan Weller, 2009). HPMC larut dalam air dingin yang membentuk larutan koloid kental, tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter tetapi dapat larut dalam campuran etanol dan diklorometan, campuran metanol dan diklorometan, dan campuran air dan alkohol. HPMC dengan nilai tertentu dapat larut dalam pelarut aseton, campuran diklorometan dan propan-2-ol, dan pelarut organik lainnya. Serbuk HPMC merupakan bahan yang stabil walaupun higroskopis setelah pengeringan. Larutan HPMC stabil pada kondisi pH 3-11. Serbuk HPMC harus disimpan dalam wadah tertutup, bersuhu sejuk dan kering (Wade *and* Weller, 2009).

2.7 KELARUTAN

Larutan dapat didefinisikan sebagai suatu dispersi molekular zat terlarut dalam pelarut. Suatu larutan dimana zat terlarut berada dalam kesetimbangan antara yang terlarut dan yang tak terlarut disebut sebagai larutan jenuh. Konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu disebut sebagai kelarutan.

Menurut Farmakope Indonesia edisi IV kelarutan adalah zat dalam bagian tertentu pelarut, kecuali dinyatakan lain menunjukkan bahwa 1 bagian bobot zat padat atau 1 bagian volume zat cair larut dalam bagian volume tertentu pelarut (Depkes RI, 1995). Untuk zat yang tidak diketahui pasti, harga kelarutannya digambarkan dalam kompendia farmasi dengan menggunakan istilah seperti dalam Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Istilah Perkiraan Kelarutan (Depkes RI, 1995)

| Istilah | Bagian pelarut yang dibutuhkan untuk 1 bagian zat terlarut |
|---------------------|--|
| Sangat Mudah Larut | Kurang dari 1 bagian |
| Mudah Larut | 1 sampai 10 bagian |
| Larut | 10 sampai 30 bagian |
| Agak Sukar Larut | 30 sampai 100 bagian |
| Sukar Larut | 100 sampai 1.000 bagian |
| Sangat Sukar Larut | 1.000 sampai 10.000 bagian |
| Praktis Tidak Larut | Lebih dari 10.000 bagian |

2.7.1 Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan zat di dalam pelarut

Kelarutan zat di dalam pelarut dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

2.7.1.1 Pelarut

Bila suatu zat melarut, kekuatan tarik-menarik antar molekul dari zat terlarut harus diatasi oleh kekuatan tarik-menarik antara zat terlarut dengan pelarut. Ini menyebabkan pemecahan kekuatan ikatan antar zat terlarut dan pelarut untuk mencapai tarik-menarik zat pelarut.

a. Pelarut polar

Kelarutan obat sebagian besar disebabkan oleh polaritas dari pelarut, yaitu momen dipolnya. Pelarut polar melarutkan zat terlarut ionik dan zat polar lain. Sesuai dengan itu, air bercampur dengan alkohol dengan segala perbandingan dan melarutkan gula dan senyawa polihidroksi lain. Air melarutkan fenol, alkohol, aldehid, keton amina dan senyawa lain yang mengandung oksigen dan nitrogen yang dapat membentuk ikatan hidrogen dalam air.

b. Pelarut nonpolar

Aksi pelarut dari cairan non polar seperti hidrokarbon berbeda dengan zat polar. Pelarut nonpolar tidak dapat mengurangi gaya tarik-menarik antara ion elektrolit kuat dan lemah karena tetapan dielektrik pelarut yang rendah. Pelarut juga tidak dapat memecahkan ikatan kovalen dan elektrolit dan berionisasi lemah karena pelarut nonpolar tidak dapat membentuk jembatan hidrogen dengan non elektrolit. Oleh karena itu, zat terlarut ionik dan polar tidak dapat larut atau hanya dapat larut sedikit dalam pelarut nonpolar. Tetapi senyawa nonpolar dapat melarutkan zat terlarut nonpolar dengan tekanan yang sama melalui interaksi dipol induksi. Maka, minyak dan lemak larut dalam karbon tetraklorida, benzen dan minyak mineral. Alkaloida basa dan asam lemak larut dalam pelarut non polar.

c. Pelarut semipolar

Pelarut semipolar seperti keton dan alkohol dapat menginduksi suatu derajat polaritas tertentu dalam molekul pelarut nonpolar, sehingga menjadi dapat larut dalam alkohol, contoh: benzen yang mudah dipolarisasikan, kenyataannya senyawa semipolar dapat bertindak sebagai pelarut perantara yang dapat menyebabkan bercampurnya cairan polar dan nonpolar.

2.7.1.2 Interaksi solut dan solven

Pada kondisi tertentu, zat mempunyai kelarutan tertentu pula. Kemampuan berinteraksi antara solut dan solven sangat tergantung pada sifat solut maupun sifat solven, yang dipengaruhi efek kimia, elektrik maupun struktur. Kelarutan suatu zat juga bergantung pada struktur molekulnya seperti perbandingan gugus polar dan gugus non polar dari molekul. Semakin panjang rantai non polar dari alkohol alifatis, semakin kecil kelarutannya dalam air.

Kelarutan zat terlarut dalam pelarut juga dipengaruhi oleh polaritas atau momen dipol pelarut. Pelarut-pelarut polar dapat melarutkan senyawa-senyawa ionik serta senyawa-senyawa polar lainnya.

2.7.1.3 pH

Bentuk terion suatu zat lebih mudah larut dalam pelarut air dari pada bentuk tak terion. Kelarutan basa lemah akan turun dengan naiknya pH sedangkan asam lemah akan meningkat kelarutannya dengan naiknya pH (Martin, 1990).

2.7.1.4 Suhu

Kelarutan gas dalam air biasanya menurun jika suhu larutan dinaikkan. Gelembung-gelembung kecil yang dibentuk bila air dipanaskan adalah kenyataan bahwa udara yang terlarut menjadi kurang larut pada suhu-suhu yang lebih kecil. Hal yang serupa, tidak ada aturan yang umum untuk perubahan suhu terhadap kelarutan cairan-cairan dan padatan-padatan.

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia yang penting untuk diperhatikan pada tahap preformulasi sebelum memformulasikan bahan obat menjadi sediaan. Beberapa metode dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat, antara lain melalui pembentukan garam, perubahan struktur internal kristal (polimorfisme), serta penambahan suatu zat pembawa atau pembantu seperti bahan pengompleks, surfaktan, dan kosolven (Yalkowsky, 1981).

2.8 LAJU PELARUTAN

Pelarutan merupakan proses di mana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Dalam sistem biologik pelarutan obat dalam media aqueous merupakan suatu bagian penting sebelum kondisi absorpsi sistemik. Laju pelarutan obat-obat dengan kelarutan dalam air sangat kecil dari bentuk sediaan padat yang utuh atau terdisintegrasi dalam saluran cerna sering mengendalikan laju absorpsi sistemik obat.

Laju pelarutan obat dapat dijelaskan dengan persamaan Noyes-Whitney yang mirip hukum difusi dari Fick :

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DAK}{h} (C_s - C)$$

Keterangan :

$\frac{dc}{dt}$ = laju disolusi

D = tetapan laju difusi

A = luas permukaan partikel

K = koefisien partisi

h = ketebalan lapisan tetap

C_s = konsentrasi obat dalam lapisan tetap

C = konsentrasi obat dalam bagian terbesar pelarut

Dari persamaan Noyes-Whitney diatas terlihat bahwa kinetika pelarutan dapat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, formulasi, dan pelarut. Selain itu, faktor-faktor suhu media dan kecepatan pengadukan juga mempengaruhi laju pelarutan obat.

2.8.1 Faktor-faktor yang mempengaruhi laju pelarutan

2.8.1.1 Sifat fisikokimia obat

Sifat fisika dan kimia partikel-partikel obat padat mempunyai pengaruh yang besar pada kinetika pelarutan. Luas permukaan efektif obat dapat sangat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel, karena pelarutan terjadi pada permukaan partikel, maka makin besar luas permukaan makin cepat laju pelarutan.

2.8.1.2 Formulasi obat

Berbagai bahan tambahan dalam produk obat juga dapat mempengaruhi kinetika pelarutan obat dengan mengubah media tempat obat melarut atau bereaksi dengan obat itu sendiri. Sebagai contoh, bahan-bahan tambahan seperti bahan pensuspensi menaikkan viskositas pembawa obat dan oleh karena itu menurunkan laju pelarutan obat dari suspensi. Sebagai tambahan, bahan tambahan dalam suatu formulasi dapat berinteraksi secara langsung dengan obat membentuk suatu kompleks yang larut atau tidak larut dalam air.

2.8.1.3 Aspek kondisi percobaan

Kondisi percobaan juga mempengaruhi kecepatan melarut, seperti pelarut yang digunakan, laju pengadukan, pH, dan suhu medium percobaan (Shargel, 2005).

BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi Fakultas MIPA UI. Waktu penelitian dilaksanakan dari bulan September sampai bulan November 2010.

3.2 BAHAN DAN ALAT

3.2.1 Bahan

Furosemid (Sri Krishna Drugs Limited, India), maltodekstrin DE 10-15 (Zhucheng Dongxiao Biotechnology Co.Ltd., Cina), polivinilpirolidon (BASF SE, Jerman), hidroksi propilmetil selulosa (Dow chemical, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman).

3.2.2 Alat

Mini spray drier B-290 (Buchi, Switzerland), *particel size analyzer* (LS-100Q Beckman coulter, Jerman), *scanning electron microscope* (LEO 420i Oxford), spektrofotometer UV-Vis (JASCO V-530, Jepang), *differential scanning calorimetry* (Perkin Elmer), *X-Ray diffractometer* (PW-1710 Philips), neraca analitik (Shimadzu EB-30, Jepang), kertas saring (*milipore*) ukuran 0,45 μm , *terumo syringe*, kamera digital (Canon, Jepang), alat *magnetic stirrer* yang dilengkapi dengan thermostat, dan alat-alat gelas.

3.3 CARA KERJA

3.3.1 Pembuatan mikrokapsul furosemid

Mikrokapsul Furosemid dibuat dengan metode semprot kering. Polimer maltodekstrin (0,5%, 1%, 2% w/v) dilarutkan di dalam air hangat (60°C) menggunakan pemanas dan pengaduk magnetik, kemudian serbuk furosemid didispersikan ke dalam larutan polimer dan diaduk homogen dengan *homogenizer*.

Lalu campuran larutan tersebut dialirkan ke dalam alat *spray dryer* dengan suhu *inlet* 185⁰C dan suhu *outlet* 85⁰C dengan kecepatan aliran 20 ml/menit dan tekanan atomisasi sebesar 2 bar. Kondisi proses untuk formula yang menggunakan polimer PVP dan HPMC yaitu suhu masuk 160⁰C dan suhu keluar 90⁰C dengan kecepatan aliran 20 ml/menit dan tekanan atomisasi sebesar 2 bar. Tunggu hingga terbentuk mikrokapsul furosemid dalam tempat pengumpul. (Alanazi, *et al.*, 2007; Armay, 2010). Mikrokapsul furosemid dibuat dalam lima formula seperti yang tertera pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1.
Formula mikrokapsul furosemid

| Bahan | Formula | | | | |
|----------------------------|---------|-----|-----|-----|-----|
| | A | B | C | D | E |
| Furosemid (g) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Maltodekstrin DE 10-15 (g) | 1 | 2 | 4 | - | - |
| PVP (g) | - | - | - | 1 | - |
| HPMC (g) | - | - | - | - | 1 |
| Aquadest (ml) | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |

3.3.2 Evaluasi dan karakterisasi hasil mikrokapsul

3.3.2.1 Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrokapsul

Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrokapsul dapat dilakukan dengan menggunakan alat *scanning electron microscope* (SEM). Sampel mikrokapsul ditempatkan pada *sample holder* kemudian disalut dengan menggunakan partikel emas menggunakan *fine coater*. Sampel kemudian dilihat dan diperiksa morfologinya pada intensitas 12 kv dengan perbesaran 5000 kali (Armay, 2010).

3.3.2.2 Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel ditentukan dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* untuk menentukan distribusi ukuran partikel dari suspensi mikrokapsul dalam cairan yang sesuai. Sejumlah sampel mikrokapsul

didispersikan dalam medium yang sesuai, kemudian dimasukkan ke dalam tabung sampel. Selanjutnya alat *particel size analyzer* dioperasikan. Ukuran partikel dinyatakan menggunakan diameter volume rata-rata (Agustin, 2004).

3.3.2.3 Uji perolehan kembali

Uji perolehan kembali diperoleh dengan membandingkan bobot total mikrokapsul yang diperoleh terhadap bobot bahan pembentuk mikrokapsul yang digunakan dan kemudian dihitung dengan rumus sebagai berikut (Agustin, 2004):

$$W_p = \frac{W_m}{W_t} \times 100\%$$

Keterangan :

W_p = % uji perolehan kembali

W_m = bobot mikrokapsul yang diperoleh

W_t = bobot bahan pembentuk mikrokapsul

3.3.2.4 Penentuan efisiensi penyerapan furosemid dalam mikrokapsul

Sejumlah mikrokapsul yang setara dengan 25 mg zat aktif (misal pada formula A, mikrokapsul yang ditimbang yaitu 50,0 mg) dilarutkan dalam 5 ml NaOH kemudian disonifikasi hingga larut. Lalu ditambahkan aquadest pada labu takar 100 ml hingga batas. Larutan kemudian disaring dengan menggunakan membran filter 0,45 μm . Filtrat yang diperoleh diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari kurva serapan zat aktif dalam aquadest (Agustin, 2004).

Serapan yang diperoleh kemudian digunakan untuk menghitung jumlah zat aktif dalam mikrokapsul menggunakan persamaan regresi linier yang diperoleh dari kurva kalibrasi. Efisiensi penyerapan dihitung dengan membandingkan zat aktif yang terjerap dalam mikrokapsul dengan jumlah teoritis zat aktif, dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Efisiensi penyerapan} = \frac{\text{Jumlah zat aktif terjerap dalam mikrokapsul}}{\text{Jumlah teoritis zat aktif dalam mikrokapsul}}$$

3.3.2.5 Penentuan panjang gelombang maksimum furosemid

Larutan dibuat dengan konsentrasi $10\mu\text{g/ml}$. Kemudian ukur serapan larutan tersebut dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

3.3.2.6 Pembuatan kurva kalibrasi furosemid

Ditimbang 100 mg furosemid dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml, lalu dilarutkan dalam NaOH 0,1 N sebanyak 5 ml. Tambahkan aquadest sedikit demi sedikit sampai garis tanda, kocok ad homogen. Pipet larutan tersebut 20,0 ml dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml, lalu tambahkan aquadest sampai garis tanda (larutan baku induk). Dari larutan baku induk dibuat seri konsentrasi sebesar 4, 6, 8, 10, 12, dan $14\mu\text{g/ml}$. Larutan diukur serapannya pada panjang gelombang (λ) maksimum furosemid.

3.3.2.7 Penentuan uji laju larut mikro kapsul furosemid

Uji dilakukan terhadap furosemid murni dan mikro kapsul furosemid pada semua formula dalam medium aquadest menggunakan pengaduk magnetik. Timbang sejumlah mikro kapsul yang setara dengan 20 mg furosemid murni. Larutkan dalam 50 ml medium aquadest. Kemudian dikocok di atas *magnetic stirrer* dengan kecepatan 50 rpm selama 60 menit dengan temperatur selama pengujian diatur pada suhu $25\pm 2^{\circ}\text{C}$. Jumlah furosemid yang terlarut dihitung berdasarkan besarnya serapan yang diperoleh pada spektrofotometer UV-Vis. Serapan diukur pada panjang gelombang maksimumnya (Rahmatika, 2008).

3.3.2.8 Analisis termal

Uji termal dilakukan terhadap furosemid murni dan mikro kapsul furosemid menggunakan alat *differential scanning calorimetry*. Sejumlah sampel (5-10 mg) dimasukkan ke dalam wadah alumunium, kemudian dipanaskan dan diukur dari 50°C - 300°C . Kecepatan pemanasan 20°C permenit. Proses endotermik atau eksotermik tercatat pada rekorder (Alanazi *et al.*, 2007).

3.3.2.9 Difraksi sinar X

Pola difraksi sinar-X dari furosemid murni dan mikrokapsul furosemid direkam pada interval 5° - $60^{\circ}/2\theta$ menggunakan difraktometer sinar-X radiasi Cu (Patel *et al.*, 2008).



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan mikrokapsul furosemid

Mikrokapsul dibuat dengan menggunakan metode semprot kering. Metode semprot kering merupakan salah satu metode pembuatan mikrokapsul yang mempunyai prinsip yaitu mendispersikan bahan inti dalam larutan penyalut, kemudian campuran tersebut disemprotkan kedalam aliran udara panas sehingga membentuk suatu produk mikrokapsul. Prosesnya disebut juga dengan atomisasi yaitu dimana larutan polimer yang sudah mengandung zat aktif dialirkan ke dalam alat semprot kering, sehingga mengubah larutan menjadi tetes-tetes kecil. Lalu dengan adanya udara panas pada alat, maka pelarut akan menguap dan dihasilkan massa mikrokapsul yang halus dan kering pada tempat pengumpul.

Udara panas pada alat berfungsi untuk menghilangkan pelarut dari bahan penyalut (Lieberman *et al.*, 1988). Pelarut yang digunakan untuk mendispersikan polimer penyalut adalah air. Hal ini dikarenakan sifat maltodekstrin yang terdispersi baik di dalam air dibandingkan dengan pelarut lain.

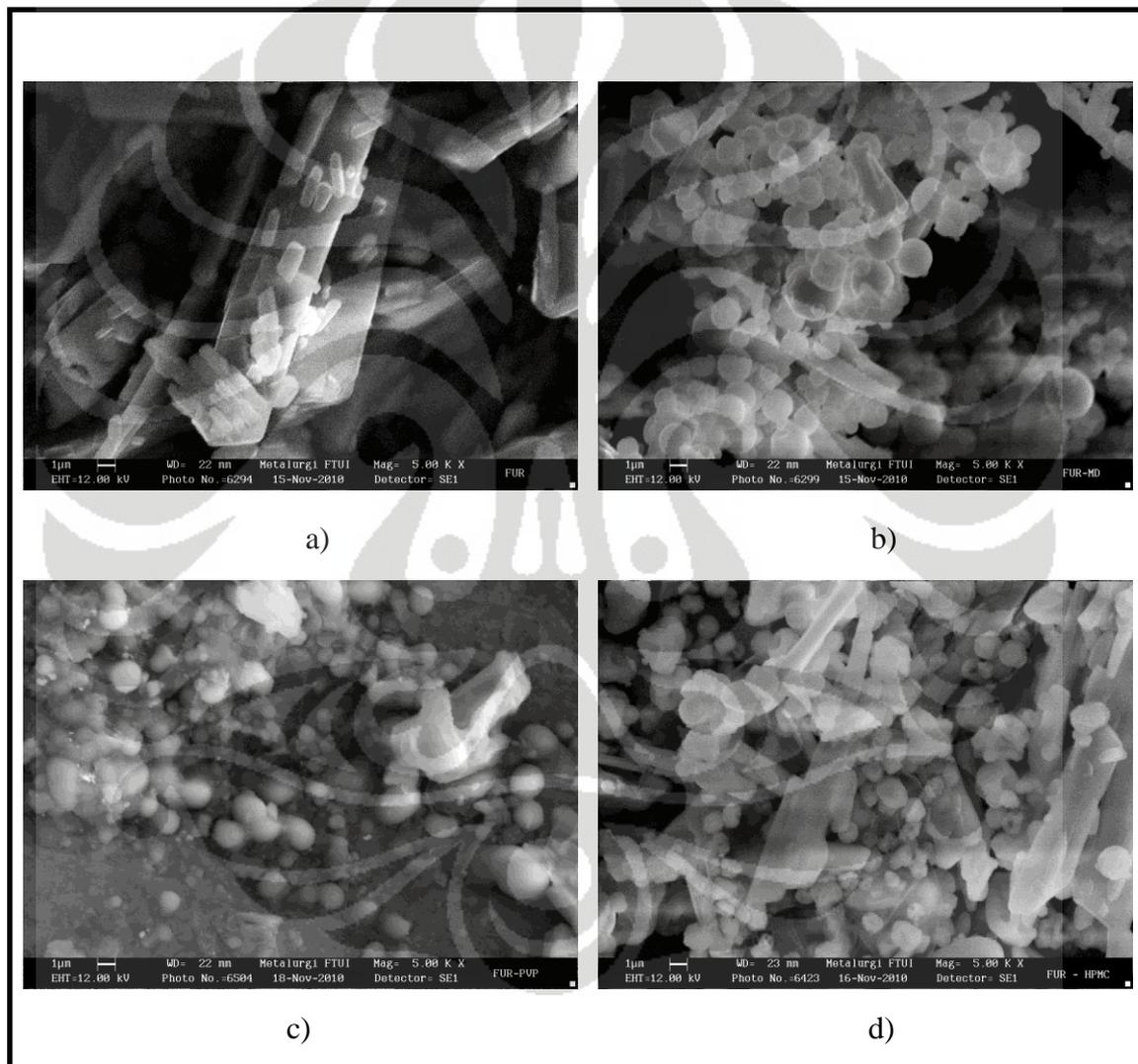
Parameter yang berpengaruh terhadap karakteristik yang dihasilkan pada penggunaan teknik semprot kering ini diantaranya adalah suhu *inlet*, laju alir, serta konsentrasi bahan yang digunakan (Cal and Sollohub, 2009). Pada alat semprot kering terdapat pengaturan suhu pemasukan (*inlet*) dan suhu pengeluaran (*outlet*). Optimasi suhu yang digunakan pada alat semprot kering dimaksudkan untuk menghasilkan mikrokapsul yang kering dan tidak mengalami aglomerasi. Pada percobaan ini, temperatur *inlet* dan *outlet* yang digunakan untuk pembawa maltodekstrin DE 10-15 yaitu berkisar 185⁰C dan 85⁰C. Pada suhu tersebut serbuk mikrokapsul yang dihasilkan kering, tidak lembab atau menempel satu sama lain, berbentuk serbuk halus dengan warna putih. Hal ini disebabkan oleh proses semprot kering berjalan secara cepat dan laju penguapan yang tinggi sehingga kandungan air pada mikrokapsul rendah. Hasil serbuk mikrokapsul kelima formula dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1. Serbuk makroskopik mikrokapsul furosemid dari kelima formula.

4.2 Pemeriksaan bentuk dan morfologi partikel

Pemeriksaan bentuk dan morfologi partikel mikro kapsul dilakukan dengan menggunakan alat *scanning electron microscope*. Untuk efisiensi, maka uji bentuk dan morfologi partikel dari mikro kapsul furosemid dengan maltodekstrin dilakukan pada formula yang memiliki angka kelarutan tertinggi yaitu formula A. Hasil mikrofotograf dari mikro kapsul formula A, D, dan E dapat dilihat pada Gambar 4.2.



Gambar 4.2. Mikrofotograf furosemid dan mikro kapsul perbesaran 5000X: furosemid (a); formula A (b); c) formula D (c); formula E (d).

Penggunaan SEM dalam penelitian ini adalah untuk menentukan kemampuan enkapsulasi dari berbagai macam polimer yang ditandai dengan tingkat porositas dan integritas dari mikrokapsul. Analisis morfologi diamati melalui bentuk dari bahan penyalut yang berbeda.

Pada Formula A, D, dan E dihasilkan mikrokapsul berbentuk bulat sferis dengan permukaan yang halus dan struktur yang tidak jauh berbeda antara setiap formula. Secara mikroskopis, furosemid sendiri memiliki bentuk berupa batang-batang kristal. Bentuk dari struktur kristal dari furosemid yang masih tampak pada hasil mikrokapsul mungkin disebabkan karena tidak semua furosemid yang terenkapsulasi sempurna pada saat proses pendispersian zat aktif di dalam polimer dan juga pada saat proses pengeringan di dalam alat *spray dryer*.

4.3 Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel dari kelima formula menunjukkan hasil yang bervariasi. Hasil rata-rata distribusi ukuran partikel dari formula A sampai E adalah 13,76; 16,70; 7,01; 5,47; dan 17,09 μm . Keseluruhan formula memiliki rata-rata diameter volume berkisar $< 40 \mu\text{m}$. Hasil dari distribusi ukuran partikel kelima mikrokapsul dapat dilihat pada Tabel 4.1. dan Gambar 4.3.

Distribusi ukuran partikel diukur menggunakan alat *particle size analyzer*. Sebelum dilakukan pengukuran, bahan yang akan diukur didispersikan terlebih dahulu pada medium yang sesuai. Distribusi rata-rata ukuran partikel dari tiap-tiap formula mikrokapsul yaitu berkisar 5,47 – 17,09 μm , dimana formula D memiliki rata-rata ukuran partikel terkecil dan formula E memiliki rata-rata ukuran partikel terbesar.

Formula D memiliki rata-rata distribusi ukuran partikel yang paling kecil. Hal tersebut merupakan salah satu faktor yang menyebabkan mikrokapsul furosemid dengan PVP memberikan tingkat kelarutan yang tinggi. Hal ini disebabkan oleh banyaknya partikel yang berukuran kecil sehingga kontak luas permukaan dengan medium pelarut lebih besar. Hal tersebut dapat membantu terjadinya peningkatan kelarutan.

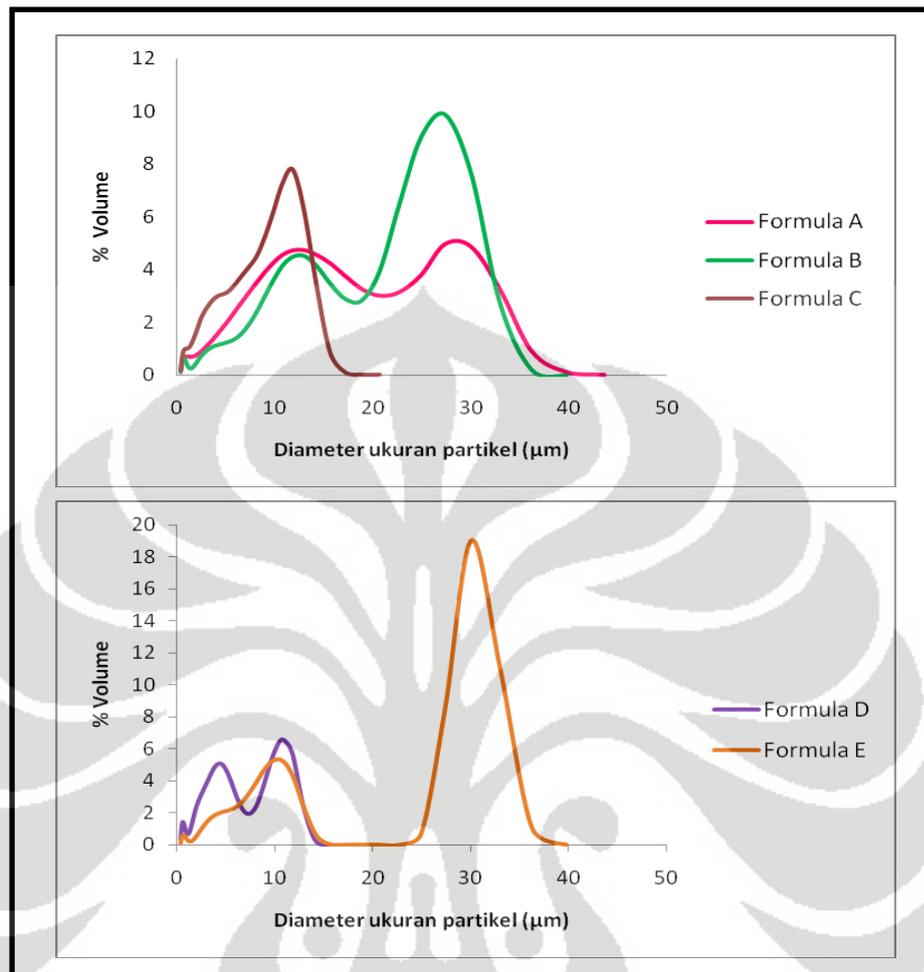
Variasi ukuran partikel yang dihasilkan dapat dipengaruhi oleh variasi viskositas formula mikrokapsul. Viskositas yang rendah dapat mempengaruhi

proses pembuatan mikrokapsul dengan metode semprot kering yaitu menghasilkan tetesan mikrokapsul yang lebih kecil dibandingkan formula dengan viskositas yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan ketika formula dengan viskositas yang lebih rendah atau encer disemprot melalui udara panas, maka bagian yang paling banyak terdapat pada tetesan mikrokapsul adalah air. Selama proses pengeringan, tetesan tersebut akan menguap seiring dengan hilangnya air yang meninggalkan tetesan sehingga menyebabkan ukuran mikrokapsul yang dihasilkan menjadi lebih kecil. Sebaliknya, formula dengan viskositas yang lebih tinggi akan mampu untuk mempertahankan bentuknya, sehingga proses kehilangan air yang terjadi tidak diikuti dengan menguapnya tetesan mikrokapsul (Yadaf *et al.*, 2008). Hal tersebut sebanding dengan hasil yang diperoleh pada mikrokapsul dimana formula E memiliki rata-rata distribusi ukuran partikel yang terbesar karena viskositas dari HPMC yang digunakan lebih besar daripada PVP dan maltodekstrin DE 10-15.

Berdasarkan hasil distribusi ukuran partikel yang diperoleh pada mikroenkapsulasi dengan teknik semprot kering, kelima formula mikrokapsul telah memenuhi persyaratan ukuran pembuatan mikrokapsul dengan semprot kering yaitu 5-600 μm (Thies, 1996).

Tabel 4.1.
Distribusi ukuran partikel formula mikrokapsul.

| Formula | Rentang distribusi berdasarkan diameter volume partikel | | | | | | |
|---------|---|--------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Rata-rata (μm) | Median (μm) | < 1 μm | 1-10 μm | 10-20 μm | 20-40 μm | 40-80 μm |
| A | 13,76 | 11,65 | 5,25 | 40,99 | 29,79 | 23,97 | - |
| B | 16,70 | 15,37 | 5,62 | 27,88 | 26,56 | 39,96 | - |
| C | 7,01 | 6,64 | 7,77 | 66,70 | 25,55 | - | - |
| D | 5,47 | 4,42 | 11,21 | 73,88 | 14,90 | - | - |
| E | 17,09 | 11,32 | 4,86 | 42,45 | 12,41 | 40,30 | - |



Gambar 4.3. Distribusi ukuran partikel mikro kapsul furosemid.

4.4 Uji perolehan kembali

Pada Tabel 4.2 dapat dilihat nilai uji perolehan kembali (UPK) dari kelima formula berkisar antara 20,47% sampai 36,77%. Nilai UPK tertinggi diperoleh oleh formula A yaitu sebesar 36,77% dan terendah diperoleh oleh formula E yaitu 20,47%. Rendahnya nilai UPK ini bisa disebabkan karena proses pengeringan tidak berjalan sempurna sehingga menyebabkan banyak bahan yang menempel pada alat. Selain itu sifat polimer yang digunakan juga memiliki sifat higroskopisitas yang cukup tinggi (Wade *and* Weller, 2009). Seiring dengan meningkatnya jumlah bahan, rendemen yang dihasilkan juga semakin banyak. Pada formula E, viskositas HPMC yang lebih tinggi menyebabkan proses pengeringan menjadi lebih sulit dan kecepatan pengeringan berjalan lebih lambat

sehingga ada sebagian bahan yang melekat dan tertinggal pada alat yang menyebabkan yang menyebabkan rendahnya nilai UPK.

Tabel 4.2.
Uji perolehan kembali mikrokapsul furosemid.

| Formula | Wt (g) | Wm (g) | Wp (%) |
|---------|--------|--------|--------|
| A | 2,048 | 0,7530 | 36,77 |
| B | 3,054 | 0,960 | 31,43 |
| C | 5,052 | 1,7703 | 35,04 |
| D | 2,055 | 0,6043 | 29,40 |
| E | 2,056 | 0,4027 | 20,47 |

4.5 Penentuan efisiensi penjerapan furosemid dalam mikrokapsul

Efisiensi penjerapan dari kelima formula mikrokapsul berkisar antara 88,21-111,91 %. Hasil efisiensi penjerapan furosemid dalam mikrokapsul dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Efisiensi penjerapan merupakan suatu evaluasi yang dilakukan untuk mengetahui kemampuan polimer dalam menjerap obat dalam sediaan mikrokapsul. Melalui evaluasi ini juga dapat diketahui jumlah obat yang dapat terjerap dan mengetahui efisiensi dari metode yang digunakan. Pada percobaan kali ini yang terdiri dari formula A, B, C, D, dan E berturut-turut memberikan nilai efisiensi penjerapan yang cukup tinggi, yaitu sebesar 99,08; 94,37; 87,91; 111,73; 103,56%. Hasil ini menunjukkan semprot kering dapat menjadi salah satu metode yang efisien dalam pembuatan mikrokapsul. Tingginya efisiensi penjerapan dengan metode semprot kering adalah akibat penguapan dari fase larutan sehingga serbuk yang tersisa segera menjerap obat dan obat yang berada di luar matriks jumlahnya menjadi kecil.

Formula yang memberikan rata-rata penjerapan tertinggi adalah formula D yaitu sebesar 111,73% dan penjerapan terendah diperoleh oleh formula C yaitu 87,91%. Data tersebut menunjukkan semakin tinggi konsentrasi polimer maka semakin rendah efisiensi penjerapan polimer tersebut. Adanya penurunan nilai

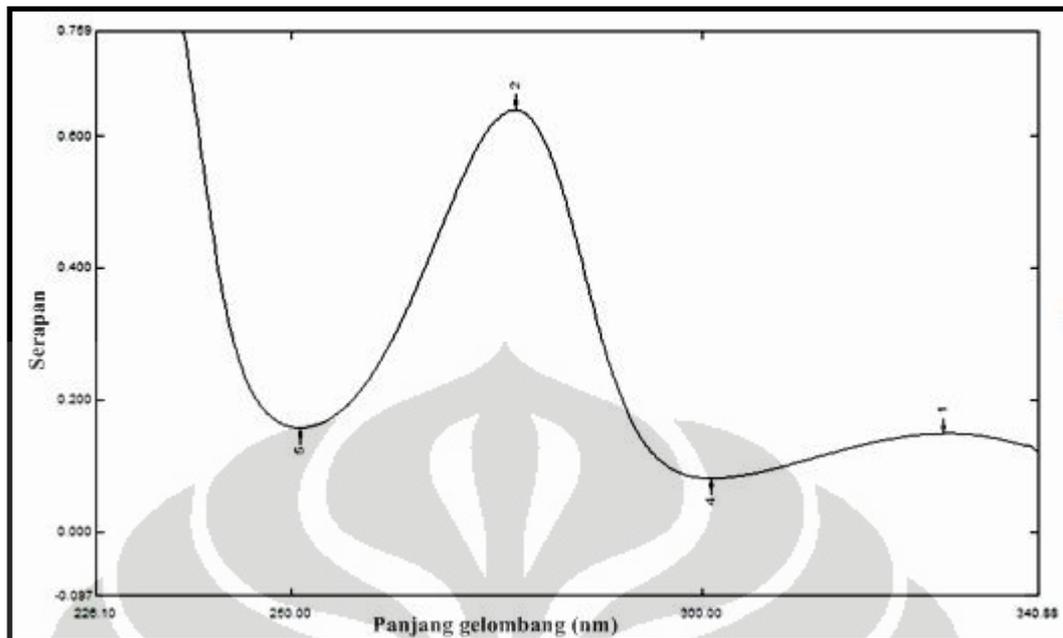
efisiensi dengan meningkatnya konsentrasi polimer dapat diakibatkan karena viskositas polimer yang terlalu tinggi. Viskositas yang terlalu tinggi mengakibatkan proses pengeringan pada alat *spray dry* berjalan sangat lambat dan kurang sempurna, sehingga kemampuan retensi bahan inti atau zat aktif terhadap polimer menjadi rendah (Sugindro, 2008).

Tabel 4.3. Data efisiensi penyerapan mikrokapsul furosemid.

| Formula | Jumlah mikrokapsul yang ditimbang (mg) | Jumlah furosemid terjerap di dalam mikrokapsul (mg) | Jumlah furosemid teoritis | Efisiensi penyerapan (%) | Rata rata \pm SD (%) |
|---------|--|---|---------------------------|--------------------------|------------------------|
| A | 50,0 | 24,84 | 25,00 | 99,36 | 99,08 \pm |
| | 50,4 | 24,90 | 25,20 | 98,81 | 1,02 |
| B | 75,6 | 23,94 | 25,20 | 95,00 | 94,37 \pm |
| | 75,9 | 23,72 | 25,30 | 93,75 | 0,88 |
| C | 125,6 | 22,01 | 25,12 | 87,61 | 87,91 \pm |
| | 125,5 | 22,14 | 25,10 | 88,21 | 0,42 |
| D | 50,5 | 28,17 | 25,25 | 111,56 | 111,73 \pm |
| | 50,4 | 28,20 | 25,20 | 111,91 | 0,24 |
| E | 50,0 | 26,28 | 25,00 | 105,54 | 103,56 \pm |
| | 50,5 | 25,75 | 25,25 | 101,98 | 2,23 |

4.6 Penentuan panjang gelombang maksimum furosemid

Penentuan panjang gelombang maksimum furosemid dibuat dalam bentuk larutan dengan konsentrasi 10 μ g/ml dalam medium aquadest. Hasil yang diperoleh menunjukkan panjang gelombang maksimum pada medium yaitu 277,0 nm. Kurva ditampilkan pada Gambar 4.4.



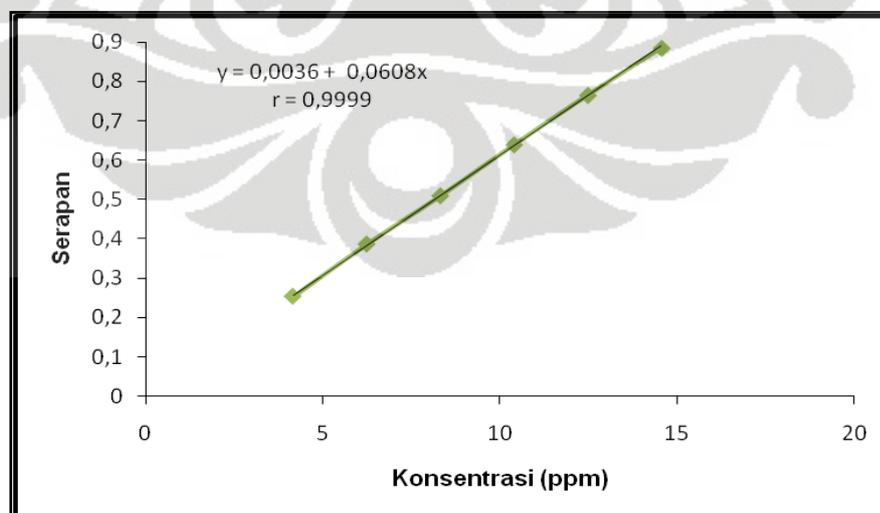
Gambar 4.4. Kurva panjang gelombang maksimum furosemid.

4.7 Pembuatan kurva kalibrasi furosemid

Pembuatan kurva kalibrasi furosemid dilakukan pada konsentrasi 4, 6, 8, 10, 12, dan 14 ppm. Koefisien korelasi (r) yang didapat dari pembuatan kurva kalibrasi furosemid sebesar 0,9999 dengan nilai $a = 0,0036474$ dan nilai $b = 0,06081$ (Gambar 4.5). Maka persamaan regresi:

$$y = a + bx$$

$$y = 0,0036474 + 0,06081 x$$



Gambar 4.5. Kurva kalibrasi furosemid pada medium aquadest, λ_{max} 277,0 nm.

4.8 Penentuan uji laju larut mikrokapsul furosemid

Hasil uji pelarutan furosemid dan mikrokapsul formula A sampai dengan formula E dapat dilihat pada Gambar 4.6. Uji kelarutan furosemid dilakukan terhadap furosemid murni dan mikrokapsul furosemid formula A, B, C, D, dan E. Uji dilakukan pada suhu $25 \pm 2^\circ\text{C}$ menggunakan medium aquadest dengan waktu pengujian masing-masing selama 60 menit dan pengadukan kontinu pada kecepatan 50 rpm. Pada uji kelarutan mikrokapsul formula A yang dilakukan secara triplo diperoleh kadar rata-rata $38,56 \mu\text{g/ml}$. Pada mikrokapsul formula B kadar rata-rata $36,18 \mu\text{g/ml}$. Pada mikrokapsul formula C diperoleh kadar rata-rata $35,25 \mu\text{g/ml}$. Pada mikrokapsul formula D diperoleh kadar rata-rata $39,87 \mu\text{g/ml}$. Pada mikrokapsul formula E diperoleh kadar rata-rata $38,89 \mu\text{g/ml}$.

Berdasarkan hasil yang diperoleh, konsentrasi furosemid murni sendiri diperoleh sebesar $30,61 \mu\text{g/ml}$. Pada formula A memiliki konsentrasi zat terlarut yang lebih besar dibandingkan dengan formula B dan C. Pada mikrokapsul formula A dengan perbandingan furosemid-maltodekstrin DE 10-15 1:1 memiliki konsentrasi sebesar $38,56 \mu\text{g/ml}$. Pada formula B, perbandingan furosemid-maltodekstrin DE 10-15 1:2 memiliki konsentrasi sebesar $36,18 \mu\text{g/ml}$. Kemudian pada formula C, perbandingan furosemid-maltodekstrin 1:4 memiliki konsentrasi yang lebih rendah yaitu sebesar $35,25 \mu\text{g/ml}$. Berdasarkan data dapat disimpulkan, seiring dengan peningkatan konsentrasi maltodekstrin sebagai bahan pembawa pada mikrokapsul, maka akan semakin menurunkan konsentrasi furosemid yang terlarut.

Adapun formula D dan E merupakan formula yang digunakan sebagai pembanding pada formula A, Berdasarkan hasil yang diperoleh, konsentrasi zat terlarut dari mikrokapsul formula D memiliki nilai yang paling tinggi terhadap konsentrasi serbuk furosemid murni.

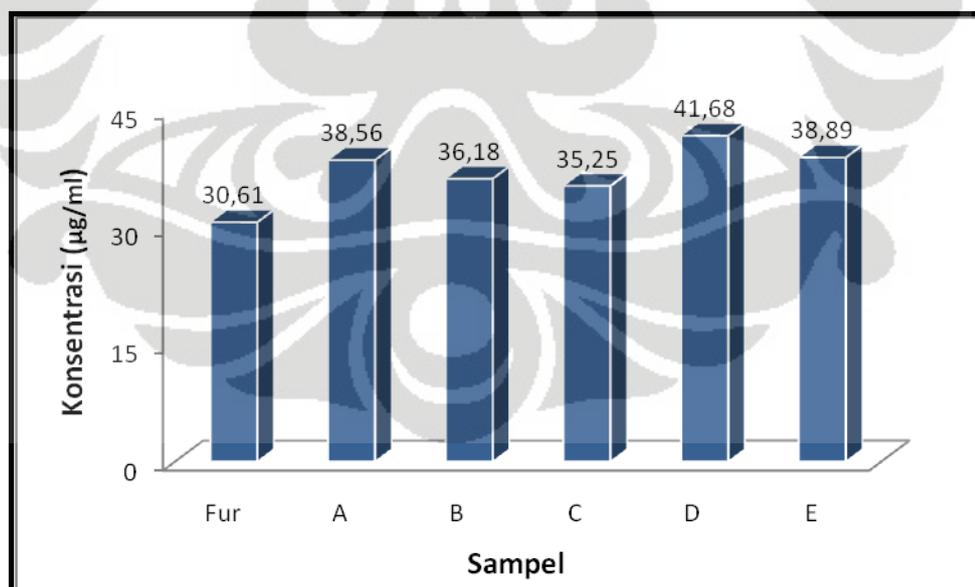
Berdasarkan hasil uji pelarutan diperoleh mikrokapsul dengan polimer PVP memiliki peningkatan kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan maltodekstrin DE 10-15 dan HPMC dengan masing-masing perbandingan 1:1. PVP yang digunakan adalah PVP K30.

Pada penelitian ini furosemid yang dimikroenkapsulasi menggunakan teknik semprot kering dengan polimer-polimer tersebut dapat meningkatkan kelarutan

dari furosemid murni itu sendiri. Teknik semprot kering ini merupakan salah satu cara untuk memperkecil ukuran partikel serta dapat mengontrol bentuk dan sifat-sifat dari partikel yang dihasilkan (Cal and Sollohub, 2009).

Ketiga polimer ini memiliki kelarutan dalam air yang baik dan sifat hidrofilisitas yang tinggi karena gugus hidroksil yang dimilikinya sehingga mempunyai kemampuan mengikat air yang akan mempercepat pembasahan dan akan meningkatkan laju larut suatu bahan. Pengaruh adanya polimer pada proses semprot kering juga dapat menyebabkan amorfisasi. Selain itu juga terbentuk modifikasi fisik bentuk sediaan dengan pembentukan kompleks atau senyawa antara furosemid dan pembawa yang larut atau bersifat hidrofilik sehingga terjadi interaksi antara keduanya.

PVP dan HPMC memberikan kelarutan lebih besar dibandingkan maltodekstrin DE 10-15 disebabkan karena memiliki sifat hidrofilisitas yang lebih besar. Adanya interaksi antara obat dengan pembawa yang bersifat inert akan memfasilitasi obat untuk larut ke dalam mediumnya dengan berikatan dengan pembawa, sehingga laju larut dari serbuk campuran akan meningkat dibandingkan serbuk furosemid murninya.



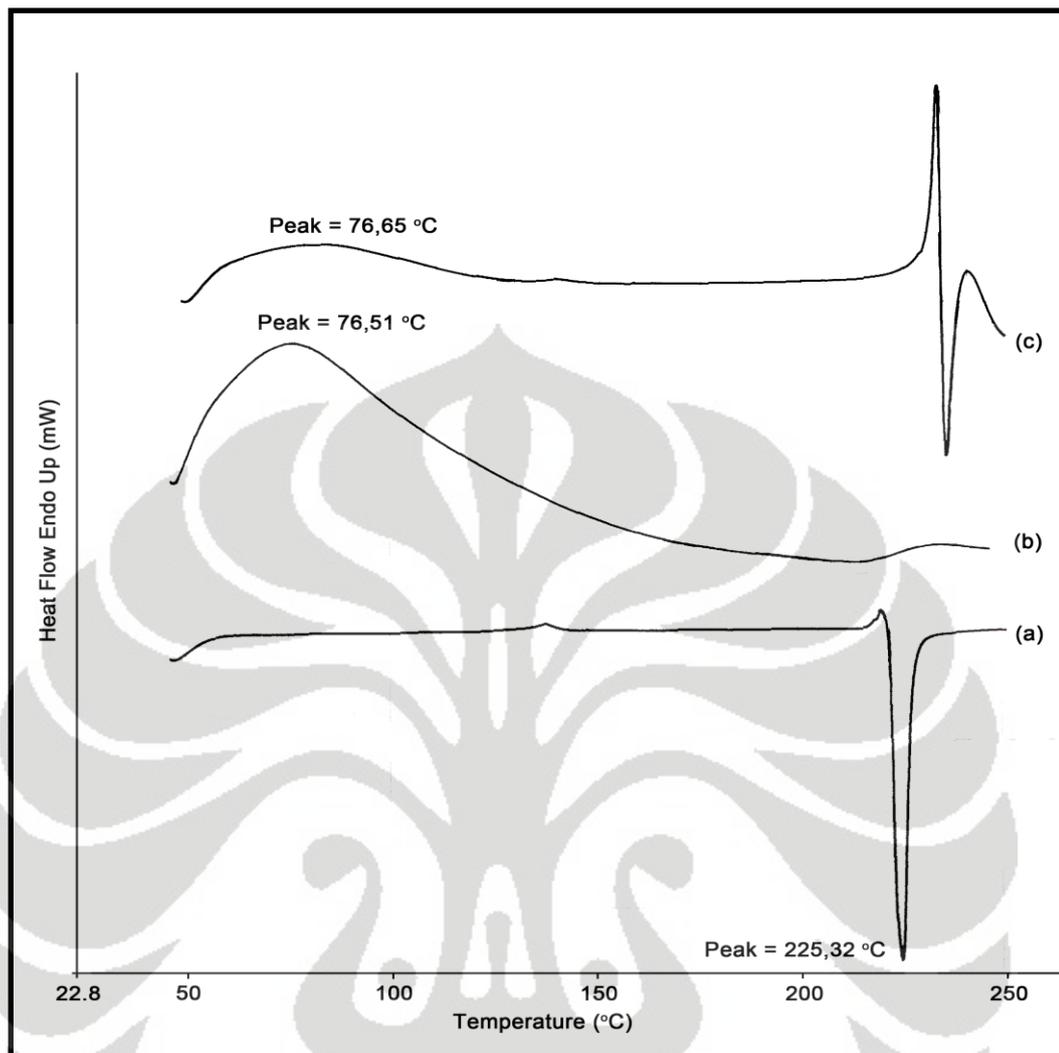
Gambar 4.6. Data konsentrasi zat dalam medium aquadest pada suhu $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

4.9 Analisis termal

Uji termal dilakukan dengan menggunakan alat *differential scanning calorimetry*. Pada analisis ini diketahui perubahan aliran panas suatu bahan dengan menunjukkan puncak-puncak pada kurva. DSC dapat secara langsung mengukur besarnya energi yang menyertai perubahan dari suatu senyawa sebagai akibat perubahan suhu. Dengan demikian DSC dapat dipakai untuk merekam setiap perubahan energi baik endotermik maupun eksotermik.

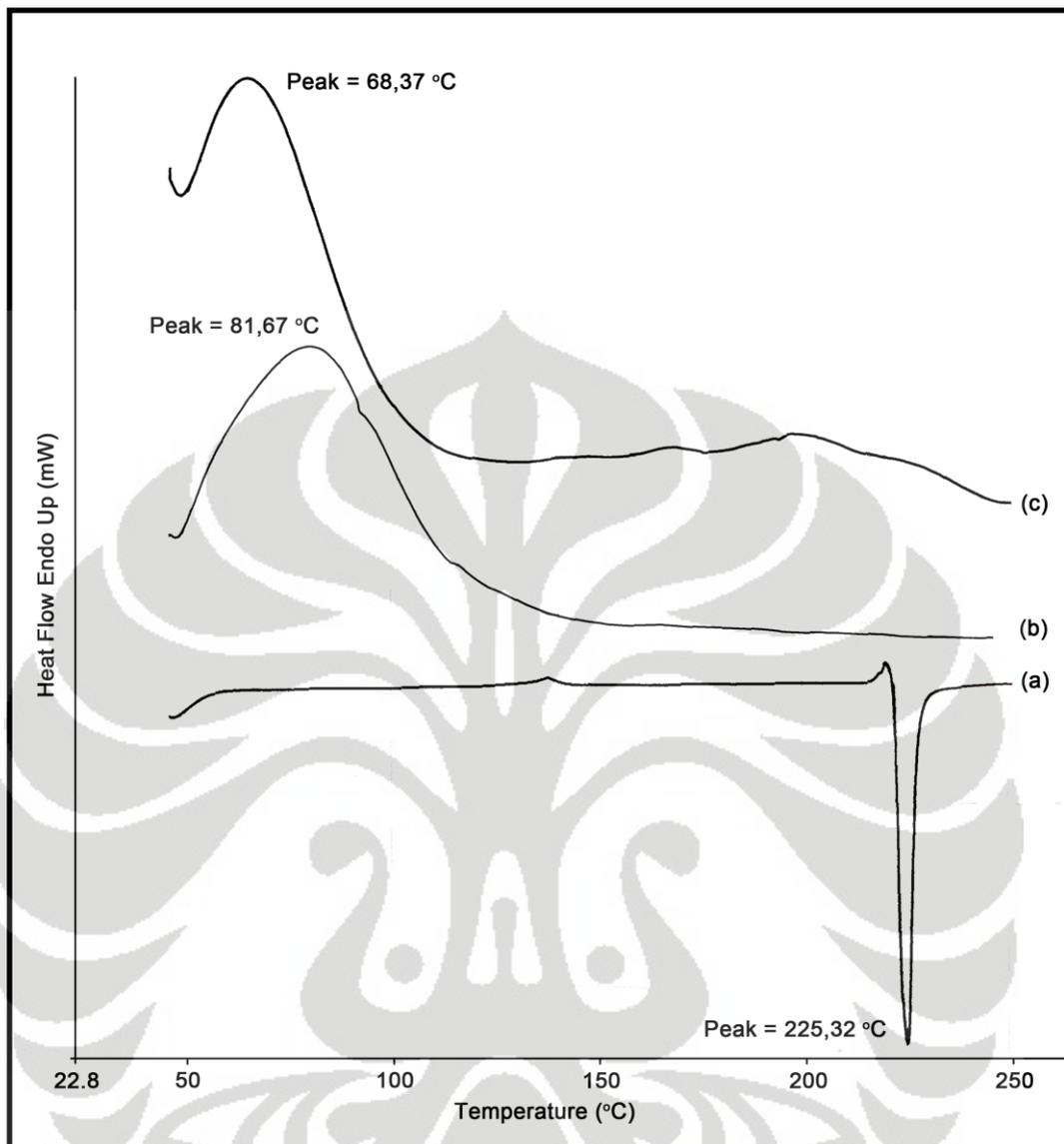
Uji termal dilakukan terhadap furosemid, maltodekstrin DE 10-15, PVP, HPMC, dan mikrokapsul formula A, D, dan E. Termogram dari serbuk obat furosemid memperlihatkan puncak eksotermik yang tajam yang menunjukkan bentuk kristal. Mikrokapsul furosemid formula A, D, dan E hasil semprot kering menunjukkan puncak peleburan dari furosemid pada kurvanya dengan penurunan intensitas dan pengurangan ketajaman. Temperatur titik lebur furosemid dapat dilihat dari awal terbentuknya puncak eksotermis yaitu pada 225,32°C. Pada termogram dari maltodekstrin DE 10-15, PVP, dan HPMC, puncak endotermik yang luas terletak pada temperatur 45°C-165°C. Hasil termogram dapat dilihat pada Gambar 4.7, 4.8, dan 4.9.

Termogram maltodekstrin DE 10-15 menunjukkan puncak endotermik pada temperatur 76,51°C, sedangkan mikrokapsul formula A mengalami pergeseran temperatur dan menunjukkan kurva endotermik khas pada yaitu pada 76,65°C dengan entalpi sebesar 106,08 J/g. Di atas suhu tersebut sampel mengalami transformasi menjadi struktur yang lebih kristalin. Termogram tidak menunjukkan kurva endotermik berikutnya sebagai indikasi terjadinya peleburan, artinya sampel tetap dalam kondisi amorf sampai terjadinya proses kristalisasi pada suhu 225,32°C-235°C. Gambar termogram Formula A dapat dilihat pada Gambar 4.7.



Gambar 4.7. Termogram furosemid (a); maltodekstrin DE 10-15 (b); mikrokapsul formula A (c).

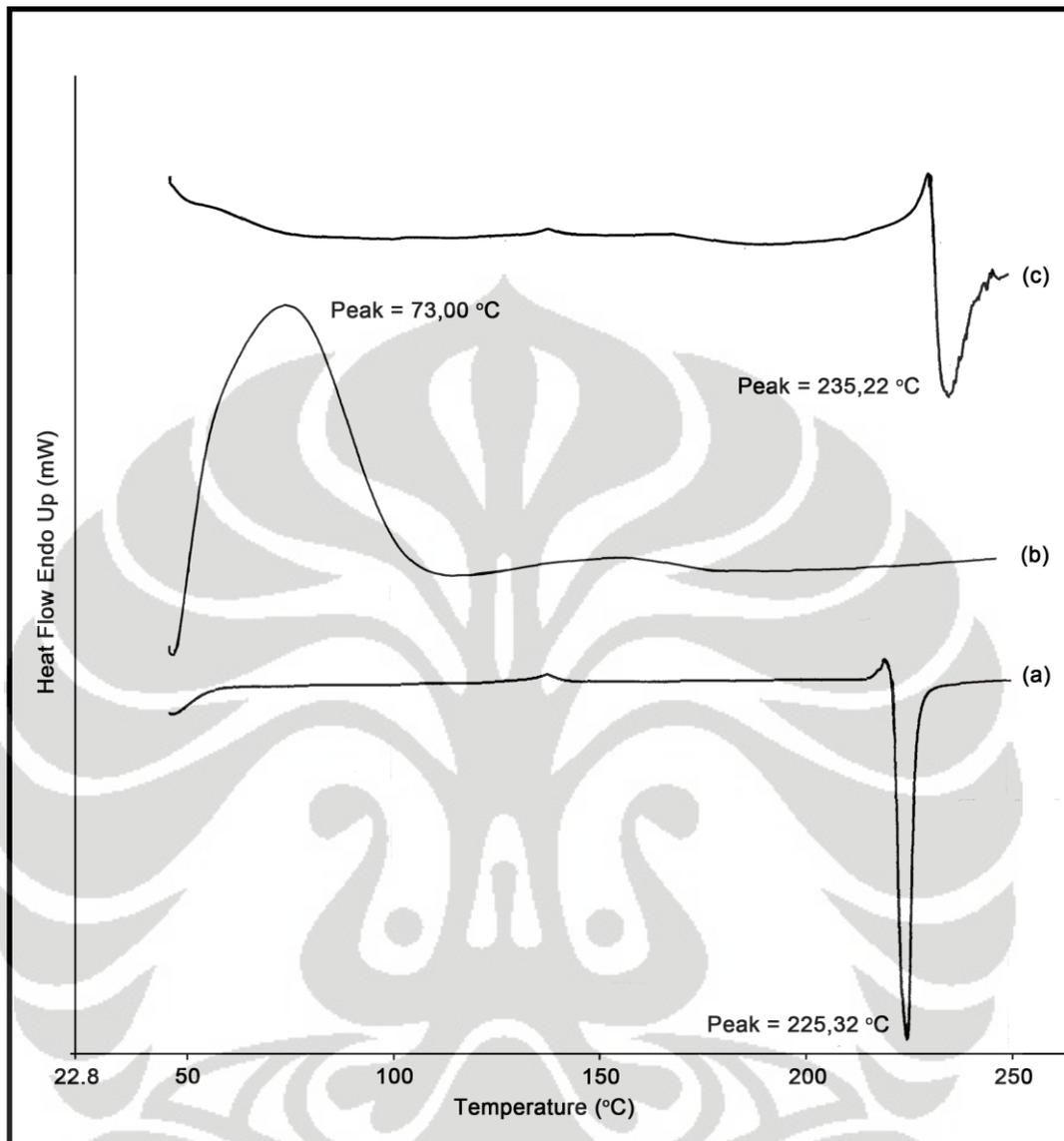
Pada termogram PVP, puncak terlihat pada temperatur 81,67°C, sedangkan mikrokapsul formula D mengalami penurunan puncak pada temperatur 68,37°C. Pada termogram mikrokapsul formula D, puncak dari PVP terlihat dominan dan tidak ada tanda puncak eksotermik seperti pada termogram furosemid. Hal ini terjadi karena adanya interaksi antara PVP dengan furosemid yang menyebabkan perubahan bentuk kristal furosemid menjadi amorf sehingga tidak ada lagi puncak eksotermik yang menunjukkan adanya fasa kristal dan menurunkan temperatur puncak PVP (Gambar 4.8).



Gambar 4.8. Termogram furosemid (a); PVP (b); mikrokapsul formula D (c).

Pada termogram HPMC, puncak terlihat pada temperatur 73,00°C, sedangkan mikrokapsul formula E mengalami pembentukan pada puncak eksotermik pada temperatur 235,22°C.

Pada formula E, kurva endotermik tidak dapat ditunjukkan. Tidak ditunjukkannya kurva leburan sampel ini mengindikasikan tingkat kerusakan sampel sangat tinggi, akibatnya kecepatan pemanasan 20°C/menit tidak cukup untuk memunculkan kurva endotermik (Gambar 4.9).



Gambar 4.9. Termogram furosemid (a); HPMC (b); mikrokapsul formula E (c).

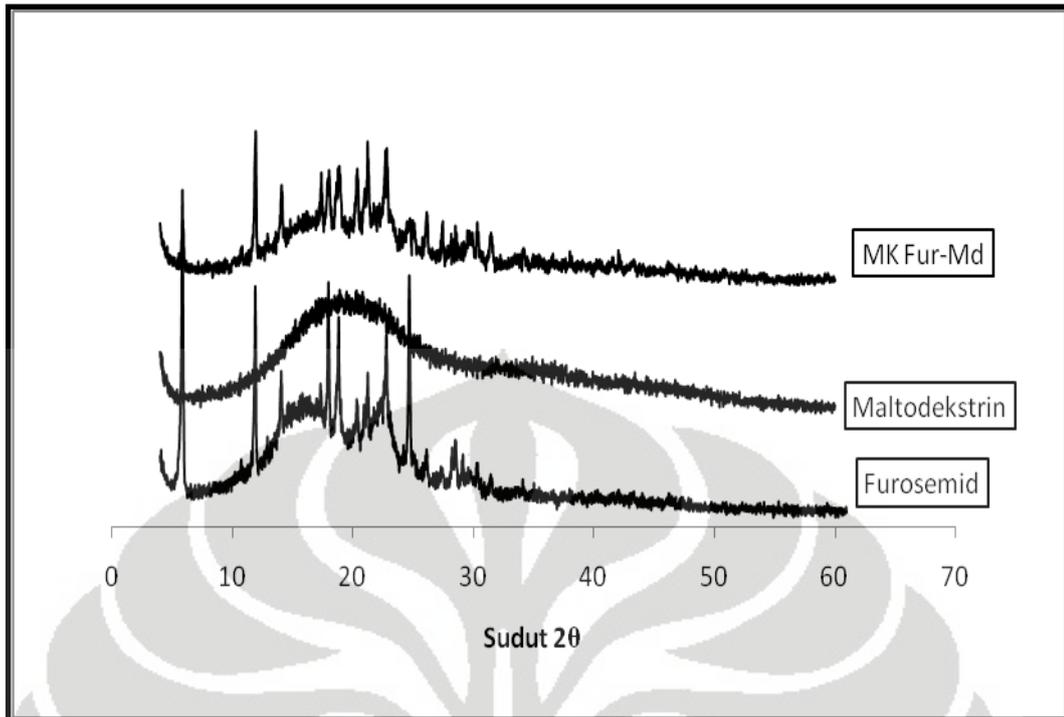
Jika formula A dan E menunjukkan proses kristalisasi melalui kurva eksotermik tajam, maka tidak demikian halnya dengan formula D, artinya formula D tidak mengalami rekristalisasi sempurna sebelum terdegradasi. Dapat dilihat pada formula D puncak peleburan dari furosemid tidak terlihat lagi. Hal ini membuktikan kehilangan karakteristik puncak eksotermik dari furosemid. Hasil ini mungkin dapat dijelaskan pada formasi bentuk amorf dari obat dalam mikrokapsul karena adanya pembawa atau penyalut dan proses dari semprot kering.

Pengaruh adanya polimer pada proses semprot kering menyebabkan amorfisasi, juga terbebasnya molekul air. Kurva endotermik pada formula A dan D kemungkinan menyatakan peristiwa pembebasan molekul sisa air. Hal ini terjadi akibat tingginya kerusakan kisi sehingga air tidak lagi terikat kuat pada molekul furosemid dan dibebaskan pada temperatur kurang dari 100°C (Soewandhi, 2007).

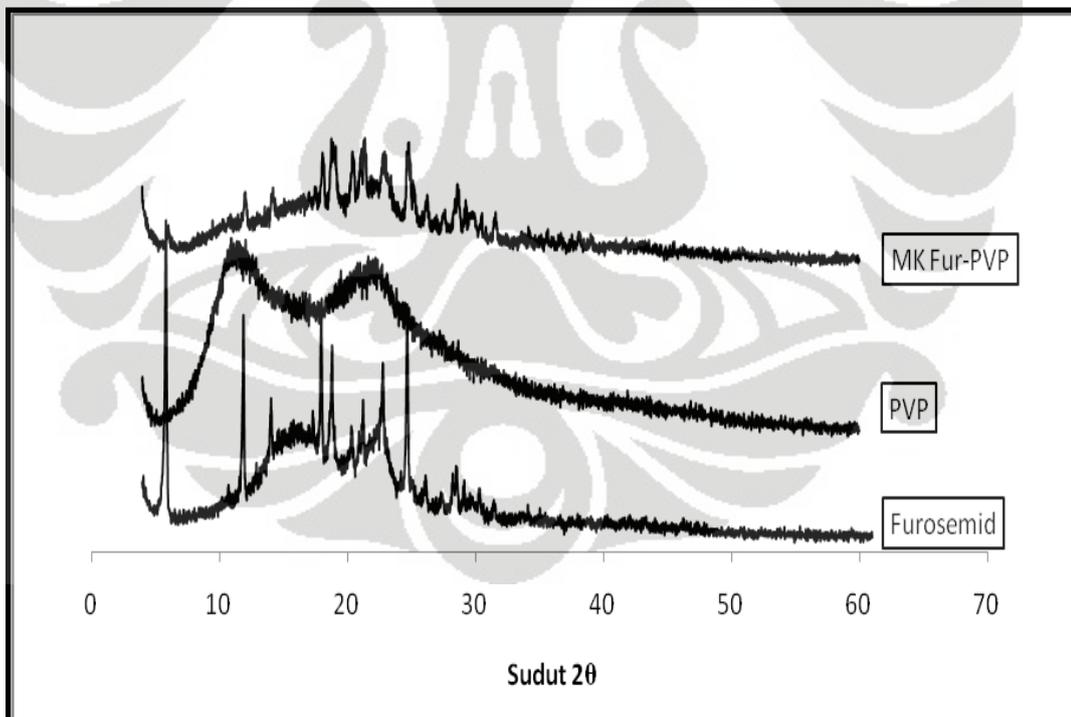
4.10 Difraksi sinar-X

Difraksi sinar-X berguna untuk mengidentifikasi struktur kristalinitas bahan serta bentuk polimorf yang berbeda dan menentukan derajat kristalinitas bahan farmasetik. Masing-masing difraktogram akan memberikan pola difraksi sinar-X yang karakteristik dengan puncak kedudukan tertentu dan berbagai intensitas. Puncak-puncak pola difraksi furosemid lebih tajam intensitasnya daripada mikrokapsul hasil semprot kering. Intensitas dan puncak-puncak yang tajam membuktikan bentuk kristalin dari senyawa tersebut. Hasil uji difraksi sinar-X menunjukkan pola difraksi polimer maltodekstrin DE 10-15 murni, PVP murni, dan HPMC murni tipe amorf sedangkan pola difraksi furosemid murni menunjukkan tipe kristal. Pola difraksi mikrokapsul formula A, D, dan E hasil semprot kering memiliki intensitas yang rendah masih menunjukkan sinyal kristal meskipun tidak setajam furosemid murni.

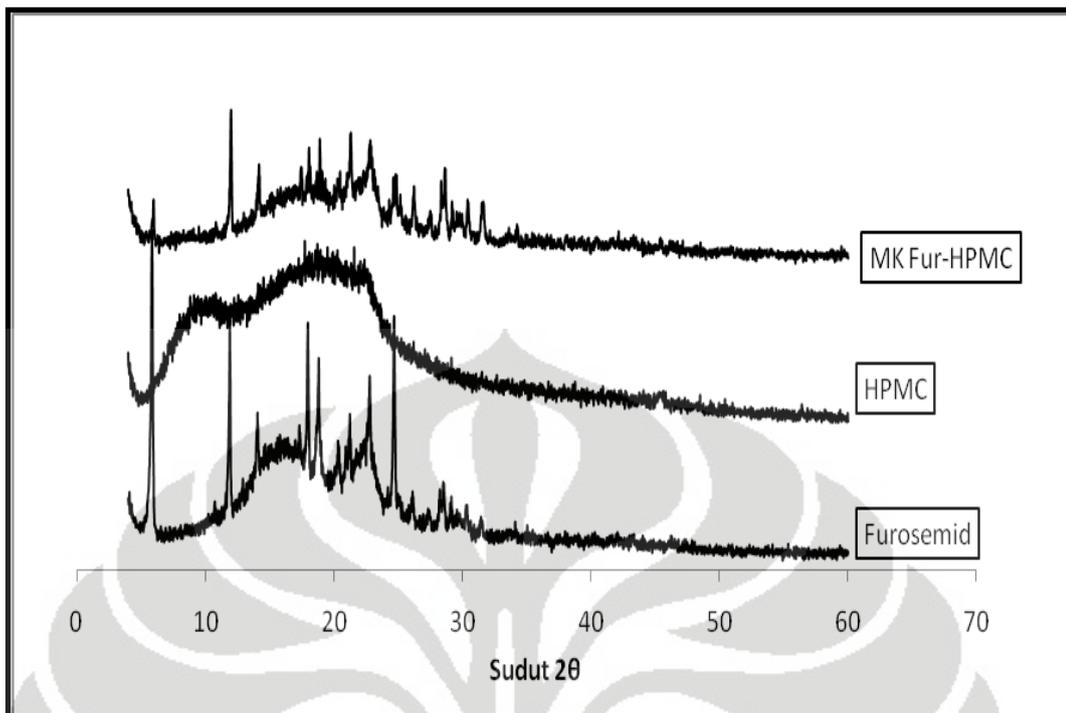
Difraktogram furosemid menunjukkan lima interferensi dengan intensitas tinggi, yaitu pada 2θ , 5,86°; 11,9°; 17,96°; 18,82°; dan 24,68°. Rendahnya intensitas sampel mikrokapsul lebih banyak dikarenakan pertikel dominan amorf sedangkan sampel kristalin umumnya memiliki intensitas yang tinggi. Difraksi sinar-X furosemid menghasilkan difraktogram intensitas puncak yang tinggi pada sudut-sudut tertentu. Pola difraksi sinar X diketahui bahwa puncak-puncak tertinggi furosemid berada dalam kisaran sudut 5°-60°. Puncak-puncak tersebut menunjukkan bahwa furosemid masih berada dalam bentuk kristalnya. Difraktogram mikrokapsul formula A, D, dan E mempunyai puncak-puncak dengan intensitas yang lebih kecil daripada furosemid. Pola difraksi sinar X furosemid, maltodekstrin DE 10-15, PVP, HPMC, dan mikrokapsul formula A, D, dan E dapat dilihat pada Gambar 4.10, 4.11, dan 4.12.



Gambar 4.10. Difraktogram furosemid, maltodekstrin DE 10-15, dan mikrokapsul formula A.



Gambar 4.11. Difraktogram furosemid, PVP, dan mikrokapsul formula D.



Gambar 4.12. Difraktogram furosemid, HPMC, dan mikrokapsul formula E.

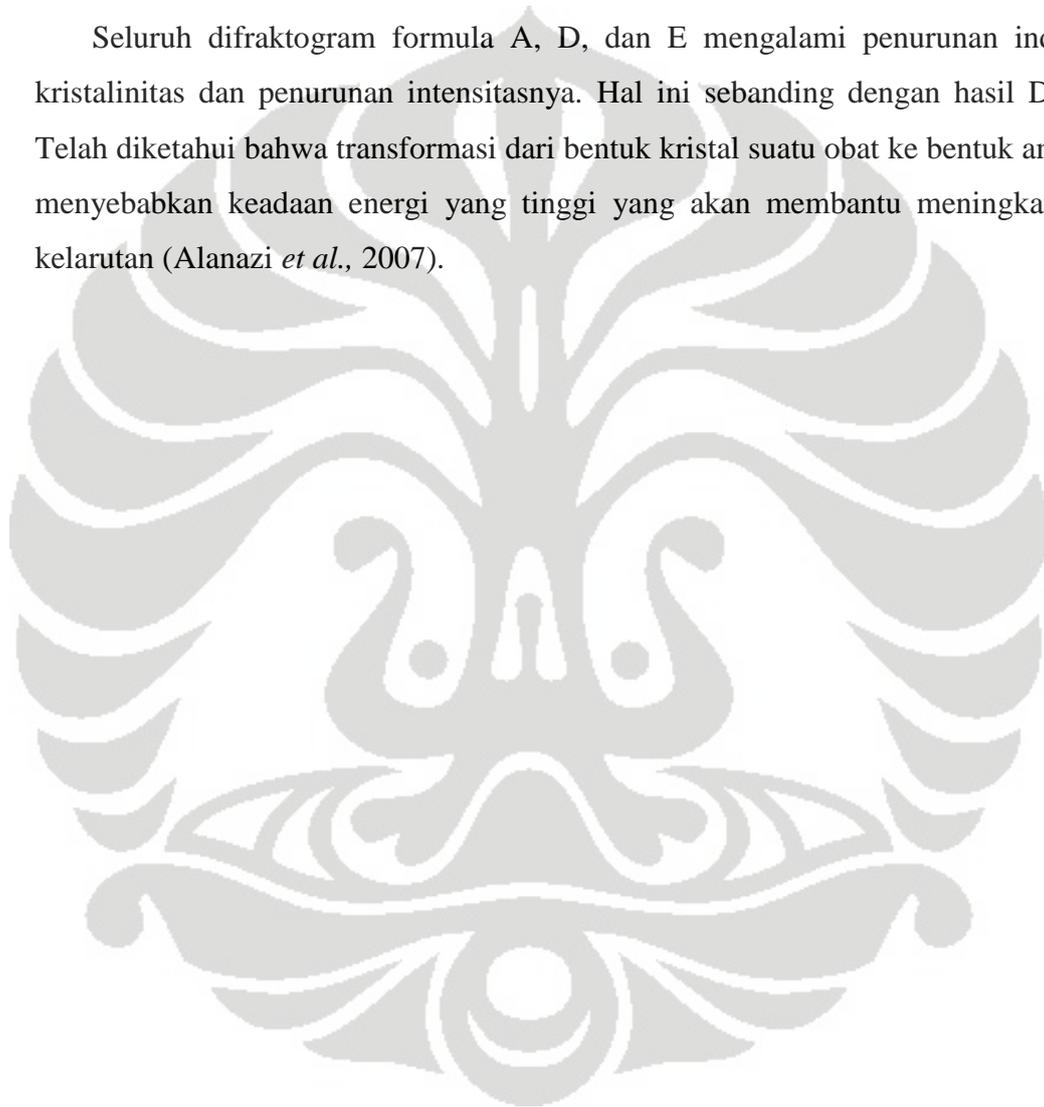
Intensitas puncak difraktogram menunjukkan banyaknya fasa kristal dalam sampel uji. Semakin tinggi puncak, semakin besar fasa kristal, sebaliknya semakin kecil intensitas puncak, semakin kecil fasa kristalnya. Intensitas difraktogram dihasilkan oleh difraksi sinar-X yang mengenai permukaan kristal dengan sudut-sudut difraksi tertentu.

Penurunan intensitas puncak-puncak pada formula A, D, dan E menunjukkan adanya perubahan bentuk kristal menjadi bentuk amorf. Hal ini kemungkinan disebabkan karena adanya ikatan antarmolekul akibat interaksi furosemid dengan polimer maltodekstrin DE 10-15, PVP, dan HPMC pada saat teknik pembuatan mikrokapsul dengan semprot kering.

Hasil dari difraksi sinar-X akan menunjukkan perubahan kristalinitas dari sampel uji. Untuk senyawa tertentu, tiap pola difraksi ditandai dari suatu kisi kristal spesifik, tetapi bentuk amorf tidak mempunyai pola yang spesifik. Pada difraktogram menunjukkan bahwa masih munculnya puncak-puncak spesifik dari furosemid sehingga menunjukkan perubahan menjadi bentuk amorf hanya sebagian. Pada dasarnya, struktur kristal lebih kaku, keras, dan secara termodinamika lebih stabil daripada bentuk amorf.

Berdasarkan difraktogram yang diperoleh ditentukan indeks kristalinitas sampel. Hasilnya menurun berturut-turut dari formula A, E, dan D. Intensitas relatif interferensi formula A lebih tinggi dibanding formula E dan D. Formula D menunjukkan penurunan intensitas lebih besar daripada formula A dan E, meskipun demikian, secara keseluruhan produk-produk tersebut didominasi struktur amorf.

Seluruh difraktogram formula A, D, dan E mengalami penurunan indeks kristalinitas dan penurunan intensitasnya. Hal ini sebanding dengan hasil DSC. Telah diketahui bahwa transformasi dari bentuk kristal suatu obat ke bentuk amorf menyebabkan keadaan energi yang tinggi yang akan membantu meningkatkan kelarutan (Alanazi *et al.*, 2007).



BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 KESIMPULAN

Berdasarkan hasil evaluasi terhadap mikrokapsul furosemid dengan polimer maltodekstrin DE 10-15 serta PVP dan HPMC sebagai pembanding, maka mikrokapsul furosemid memiliki karakteristik sebagai berikut:

- Berbentuk serbuk halus dengan morfologi partikel yang berbentuk bulat sampai tidak beraturan.
- Distribusi ukuran partikel rata-rata mikrokapsul pada setiap formula berkisar 5,47 – 17,09 μm .
- Faktor perolehan kembali yang didapatkan kurang baik karena berkisar 20,47 – 36,77%.
- Efisiensi penjerapan furosemid berkisar 88,21 - 111,91%.
- Pada formula mikrokapsul yang menggunakan polimer maltodekstrin DE 10-15, menunjukkan kelarutan sebesar 38,56 $\mu\text{g/ml}$ (Formula A), dan secara keseluruhan formula, kelarutan tertinggi diperoleh oleh mikrokapsul yang menggunakan PVP sebesar 41,68 $\mu\text{g/ml}$ (Formula D).
- Uji difraksi sinar-X dan uji termal membuktikan telah terjadi perubahan dari bentuk kristal menjadi menjadi amorf pada formula A, D, dan E.

5.2 SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang peningkatan laju larut menggunakan maltodekstrin dengan nilai DE yang lebih tinggi dan evaluasi mikrokapsul lebih lanjut terutama uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan dari mikrokapsul.

DAFTAR REFERENSI

- Abdou, H.M. 1989. *Dissolution, Bioavailability, & Bioequivalence*. Pennsylvania: MACK Publishing Company. 367-369.
- Agustin, Megrina Dian. 2004. *Mikroenkapsulasi Furosemid Menggunakan Polimer Maltodekstrin DE 1-5 dari Pati Singkong dengan Metode Semprot Kering*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI.
- Alexander, R. J. 1992. *Starch Hydrolysis Products*. New York: VCH Publisher Inc. 1-19.
- Alanazi, Fars K., Mahmoud El-Badry, Mahrous O. Ahmed, and Ibrahim A. Alsarra. 2007. *Improvement of Albendazole Dissolution by Preparing Microparticles Using Spray-Drying Technique*. *Scientia Pharmaceutica (Sci. Pharm.)* 75, 63-79.
- Ansel, H.C., L.V. Allen, and N.G. Popovich. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th edition*. Lippincott Williams & Wilkins, USA.
- Anderson, James M. and Sung Wan Kim. 1987. *Advanced in Drug Delivery System 3*. Netherlands: Elsevier Science Publishers. 159-176.
- Army, Edfano Stiawan. 2010. *Mikroenkapsulasi Kalium Iodat Menggunakan Penyalut Maltodekstrin dengan Metode Semprot Kering*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI.
- Aulton, Michael E. 1988. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. London: Churchill Livingstone. 600-616.
- Benoit, Jean-Pierre, Marchais, and Herve. 1996. *Biodegradable Microsphere: Advance Production Technology*. Dalam *Microencapsulation: Methods and Industrial Applications*. Simon Benita (ed.). New York: Marcell Dekker Inc. 50-52.
- Cal, Krzysztof and Krzysztof Sollohub. 2009. *Spray Drying Technique: II Current Applications in Pharmaceutical Technology*. Department of Pharmaceutical Technology, Medical University of Gdansk.
- Chiou, W.L. and Sydney Riegelman. 1971. *Journal Pharmaceutical Science*, 60 (9): Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System, 1281-1303.

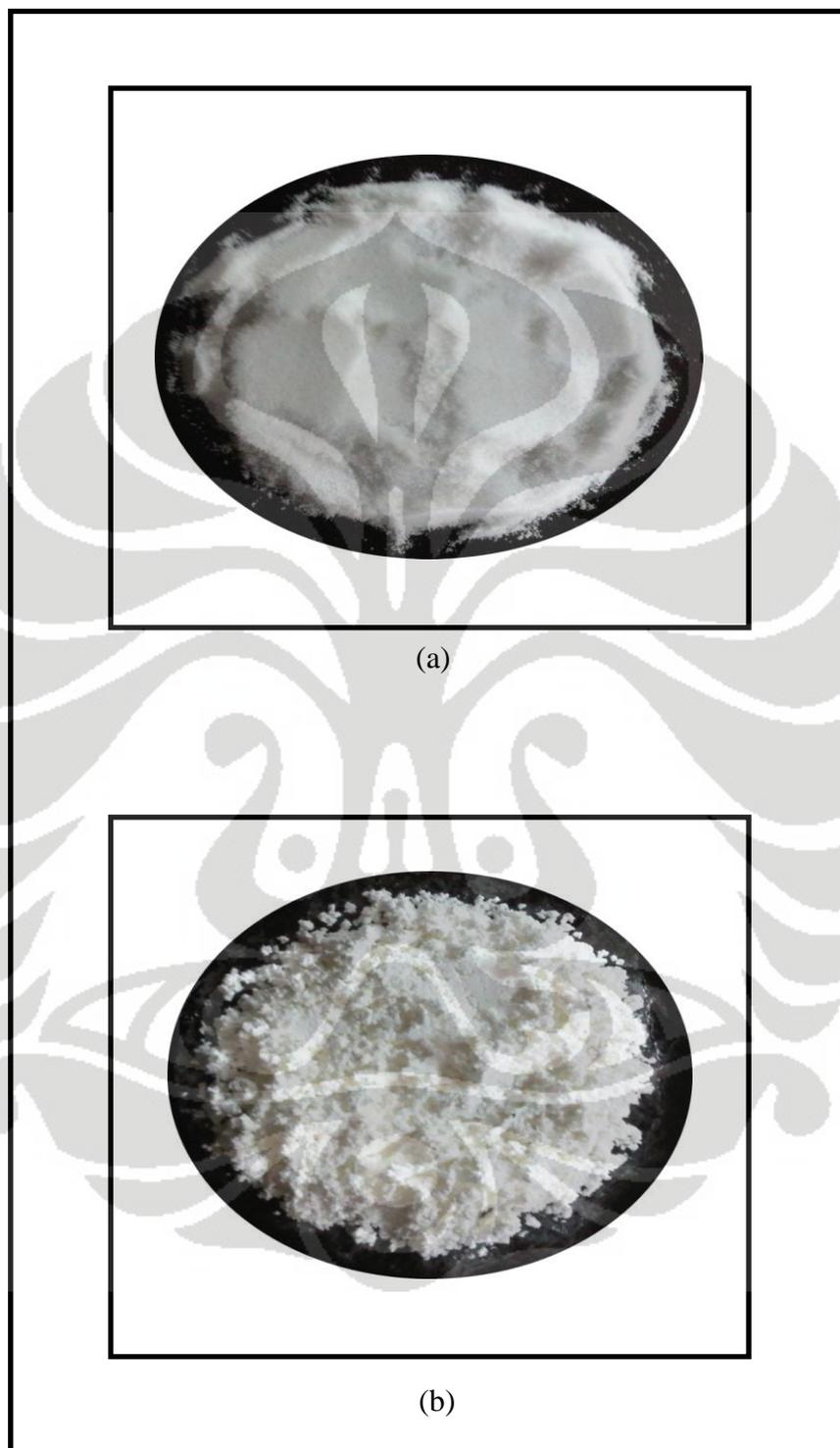
- Conte U, Conti B, Giunchedi P, and Maggi L. 1994. *Spray dried polylactide microsphere preparation: influence of the technological parameters*. Drug Dev. and Ind. Pharm. 20:235-258.
- Deasy, P.B. 1984. *Microencapsulation and Related Drug Process*. New York: Marcel Dekker. 182-183.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia edisi III*. Jakarta. 262-263.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta. 400-401.
- Farcas, A., N. Jarroux, P. Guegan, and V. Harabagiu. 2006. *Synthesis and Characterization of Furosemide Complex in β Cyclodextrin*. Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures Vol 1 No. 2. 55-60.
- Finotelli, Priscilla V., Maria H.M., and Rocha-Leao. 2005. *Microencapsulation of Ascorbic Acid in Maltodextrin and Capsul Using Spray-Dying*. 2nd Mercosur Congress on Chemical Engineering, 4th Mercosur Congress on Process Systems Engineering.
- Ganiswara, S.G. 1995. *Farmakologi dan Terapi Edisi ke-4*. Jakarta: Gaya Baru. 389-395.
- Granero, G.E., M. R. Longhi, M.J. Mora, H.E. Junginger, K.K. Midha, V.P. Shah, S. Stavchansky, J.B. Dressman, and D.M. Barends. 2010. *Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Furosemide*. American Pharmacists Association J Pharm Sci 99. 2544-2556.
- Hwang, Sung Joo, Junsung Park, Hee Jun Park, and Wonkyung Cho. 2010. *Preparation and Pharmaceutical Characterization of Amorphous Cefdinir Using Spray Drying and SAS Process*. International Journal Pharmaceutics 396. 239-245.
- Iskandarsyah, Achmad Fudholi dan Riswaka Sudjaswadi. 1999. *Pengaruh Dua Turunan Selulosa Sebagai Pembawa Dispersi Padat Pada Sifat Fisis dan Laju Pelarutan Sediaan Tablet Deksametason* vol.1, no.1. Majalah Farmasi Indonesia. 1-8.
- Jufri, Mahdi, Effionora Anwar dan Joshita Djajadisastra. 2004. *Pembuatan Niosom Berbasis Maltodekstrin DE 5-10 dari Pati Singkong (Manihot utilissima)* vol.1, no.1. Majalah Ilmu Kefarmasian Indonesia. 10-20.

- Kennedy, J.F, C.J Knill, and D.W. Taylor. 1995. Maltodextrin: Kearsley, M.W. & S.Z. Dziedzic (Ed). *Handbook of Starch Hydrolysis Products and Their Derivatives*. London: Blackie Academy & Professional. 65-81.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., and Joseph, L.K. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. London. 860-892.
- Lieberman, H.A., Martin, MR., and Gilbert, SB. 1988. *Pharmaceutical Dosage Form : Disperse System*. (Volume 1, 2nd ed.). New York.: Marcell Dekker Inc. 403-425.
- Liu, Rong. 2008. *Water Insoluble Drug Formulation* (2nd ed.). USA: CRC Press. 500-523.
- Martin, A, J. Swarbrick, and A. Cammarata. 1990. *Farmasi Fisik* (Ed.3, jilid 1). (Yoshita, penerjemah). Depok: UI Press.
- Mathiowitz, Edith. 1999. *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery Volume 2*. New York: John Wiley and Sons Inc.
- Matsuno, Ryuichi, Yuri Hasegawa, Hanaho Imaoka, and Shuji Adachi. 2003. *Preparation of a Water-in-oil-n-water (W/O/W) Type Microcapsules by a Single-droplet-drying Method and Change in Encapsulation Efficiency of a Hydrophillic Substance during Storage*. *Biosci, Biotechnol, Biochem* 67 (6). 1376-1381.
- Macrae, R., Robinson, R.K., and Sadler M.J. 1993. *Encyclopedia of Food Science Food Technology and Nutrition Vol 2*. London: Academic Press. 1325-1328.
- Moffat, A. C. 1986. *Clarke's Isolation and Identification of Drug* (2nd ed.). London: The Pharmaceutical Press.
- Park, Kinam and Yeo, Yoon. 2007. Microencapsulation Technology. Dalam: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol 1*. Informa Healthcare USA Inc. New York. 2315-2318.
- Patel, R.P., Patel M.P., and A.M. Suthar. 2009. *Spray Drying Technology: An Overview*. *Indian Journal of Science and Technology* Vol 2 No. 10. 44-47.
- Patel, Rakash P., Dhaval J.P., and J.K. Patel. 2008. *Physicochemical Characterization and Dissolution Study of Solid Dispersion of Furosemide with Polyethylene Glycol 6000 and Polyvinylpyrrolidone K30*. Department of Pharmaceutics, S.K. Patel College of Pharmaceutical Education and Research. India. 17-25.

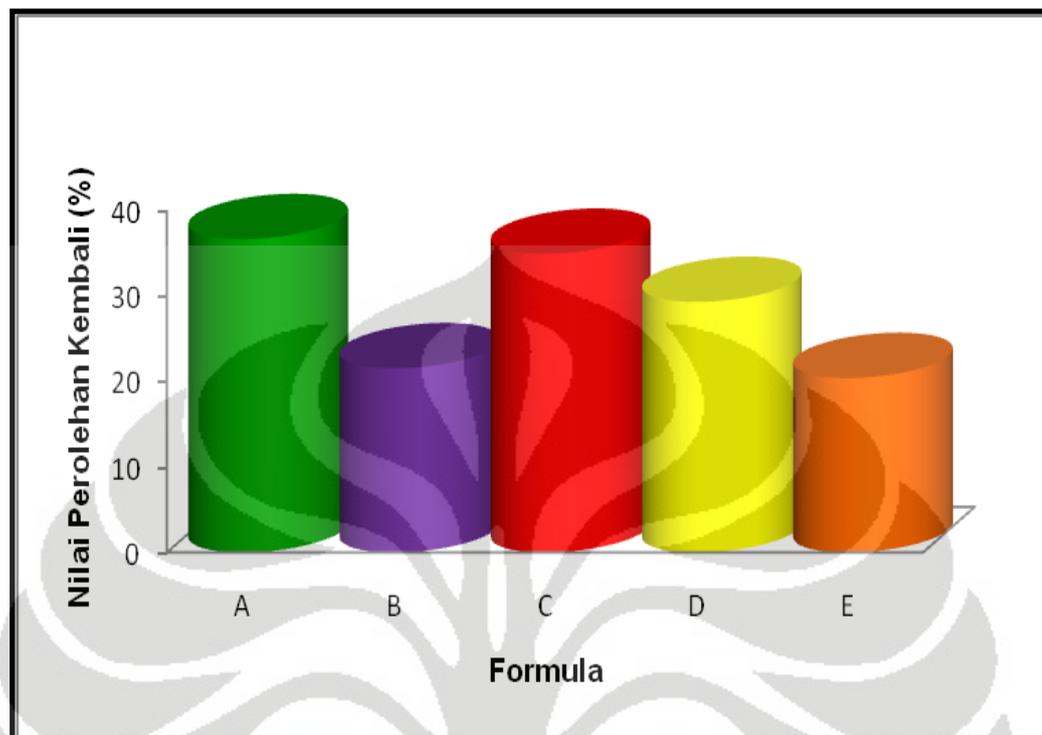
- Patel, Rajanikant C., N.M. Patel, and Rajesh A. Keraliya. 2010. *Formulation of Furosemide Solid Dispersion with Microcrystalline cellulose for Achieve Rapid Dissolution*. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research, Vol. 1, No.2. 180-189.
- Rahmatika, Desi E. 2008. *Pengaruh Penambahan Campuran Cremophor RH 40 dan PEG 6000 Terhadap Disolusi Ketoprofen*. Skripsi Sarjana Farmasi ITB.
- Swarbrick, James, and James, C. Boylan. 1994. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Volume 9*. Marcell Dekker Inc: New York. 423-433.
- Shargel, L. and Andrew B.C. YU. 2005. *Biofarmasetika dan Farmokoterapi Terapan (Ed.2)*. (Fasich & Siti Sjamsiah, penerjemah). Surabaya: Airlangga University Press.
- Sugindro. 2008. *Pembuatan dan Mikroenkapsulasi Ekstrak Etanol Jinten Biji Hitam Pahit (Nigella Sativa Linn)*. Tesis Program Pasca Sarjana Program Studi Ilmu Kefarmasian Departemen Farmasi FMIPA UI.
- Sutriyo, Rosmaladewi, dan Febrian HF. 2005. *Pengaruh Polivinilpirolidon terhadap Laju Disolusi Furosemid dalam Sistem Dispersi Padat vol.II*, no.1. Majalah Ilmu Kefarmasian, 30-42.
- Soewandhi, Sundani N., Kosasih, Rachmat Mauludin, dan Irvan Khaerudin. 2007. *Pengaruh Energi Mekanik dan Termik Terhadap Senyawa Rifampisin*. Majalah Farmasi Indonesia. 18 (3). 124-132.
- Thies, C. 1996. *A Survey of Microencapsulation Processes: Methods and Industrial Applications*. Simon Benita (ed.). New York: Marcel Dekker Inc. 1-19.
- Wade, A. and P.J. Weller. (ed). 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient (6th ed.)*. London: The Pharmaceutical Press. 442-444.
- Wagh, Milind P., and Jatin Patel. 2010. *Biopharmaceutical Classification System: Scientific Basis for Biowaiver Extensions*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2(1). 12-19.
- Yadav, A.V. and Mote, H.H. 2008. *Development Biodegradable Starch Microspheres for Intranasal Delivery*. Indian J. Pharm. Sci 70 (2). 170-174.
- Zvonar, A., K. Berginc, A. Kristl, and M. Gasperlin. 2009. *Microencapsulation of Self-microemulsifying System: Improving Solubility and Permeability of Furosemide*. International Journal Pharmaceutics 388. 151-158.



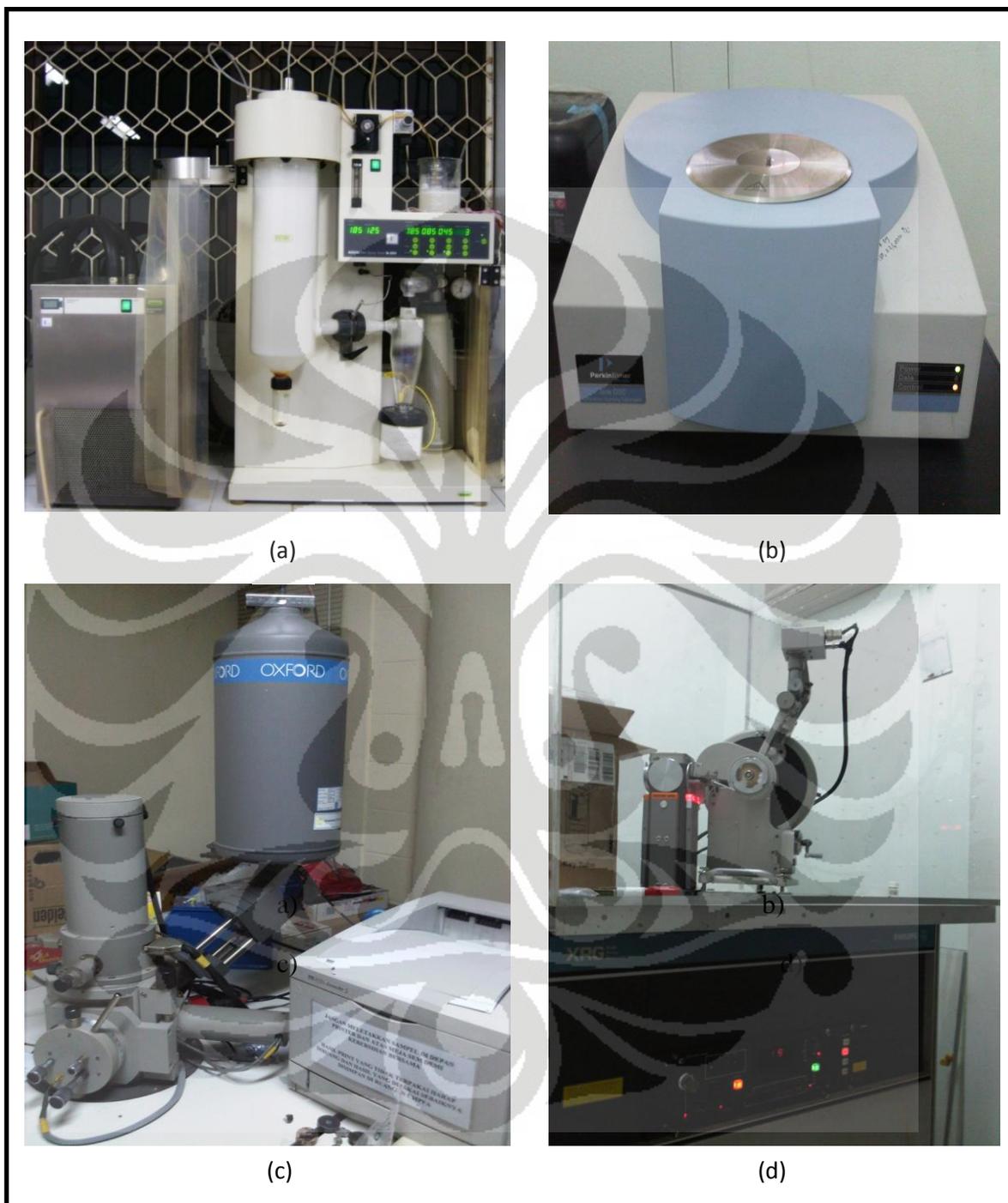
Lampiran 1. Serbuk Makroskopik maltodekstrin DE 10-15 (a); furosemid (b)



Lampiran 2. Nilai perolehan kembali mikrokapsul furosemid dari kelima formula



Lampiran 3. Gambar alat. *Spray dryer* (a); *differential scanning calorimetry* (b); *scanning electron microscope* (c); *X-ray diffractometry* (d)



Lampiran 3 (lanjutan). *Particle size analyzer* (e); *Spectrophotometry UV-vis* (f)



Lampiran 4. Tabel pembuatan kurva kalibrasi furosemid.

| Konsentrasi (ppm) | Serapan |
|-------------------|---------|
| 4,16 | 0,253 |
| 6,24 | 0,386 |
| 8,32 | 0,509 |
| 10,40 | 0,639 |
| 12,48 | 0,765 |
| 14,56 | 0,885 |

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linier:

$$a = 0,0036474$$

$$b = 0,06081$$

$$r = 0,9999$$

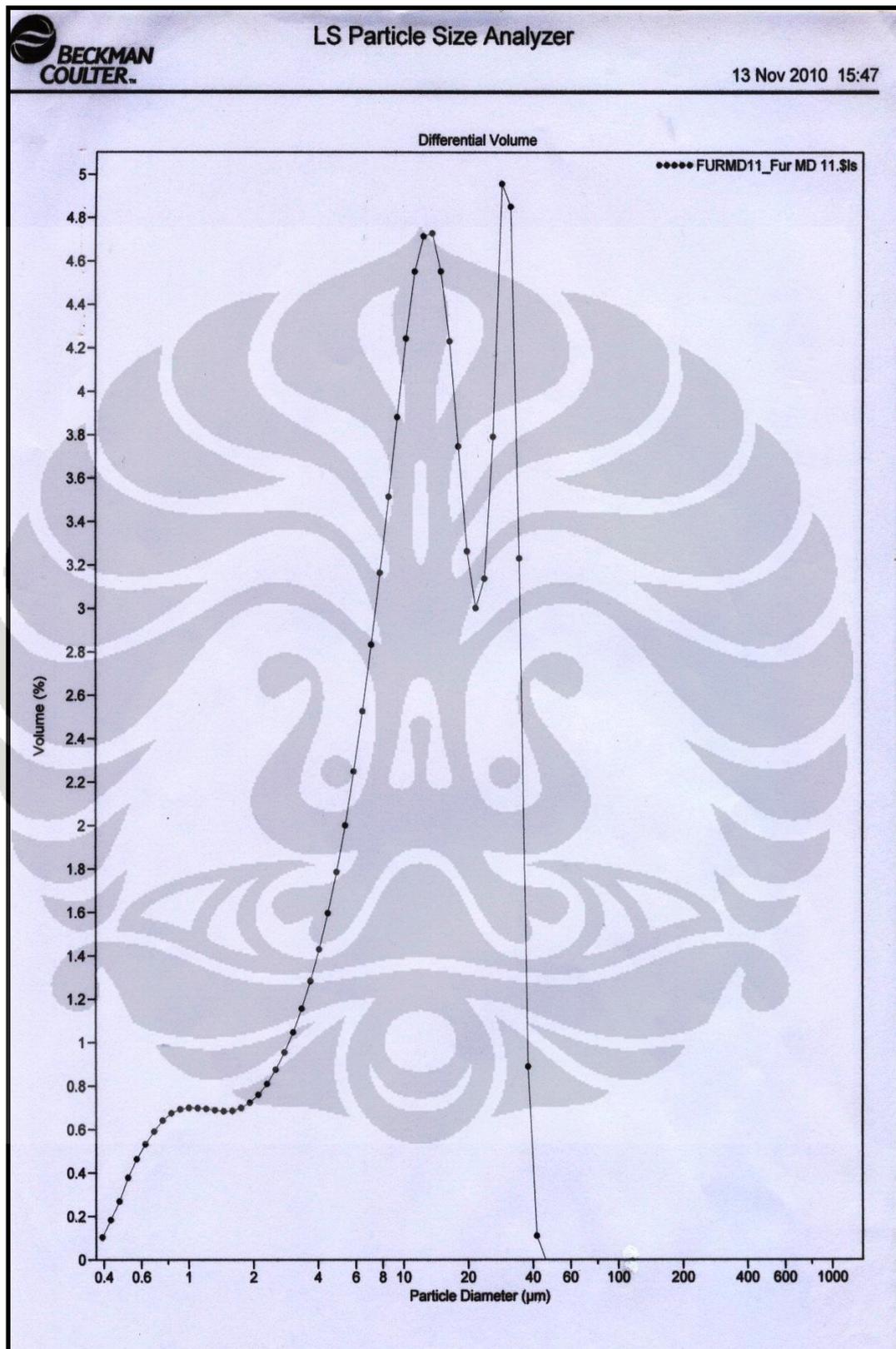
Persamaan regresi linier:

$$y = 0,0036474 + 0,06081x$$

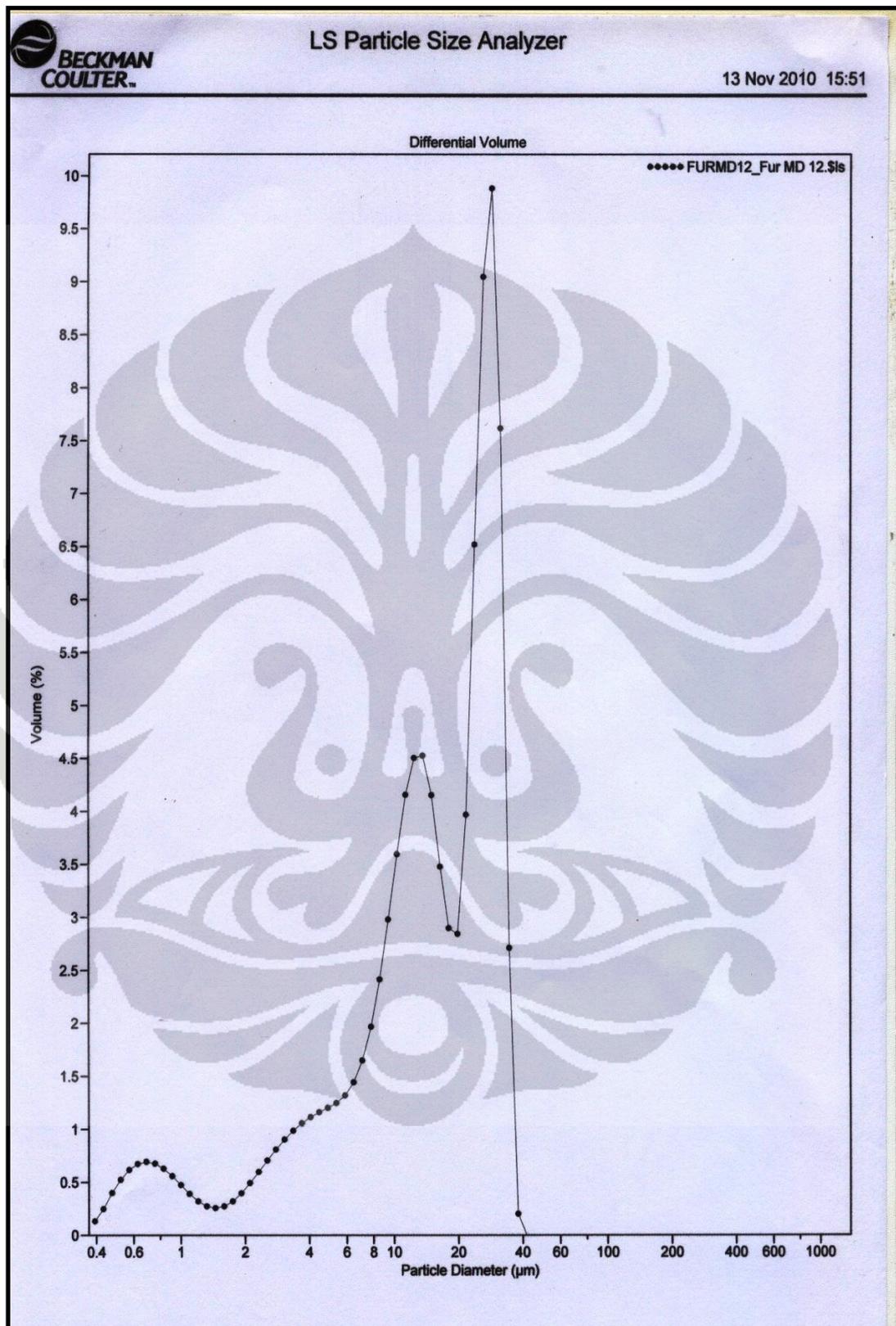
Lampiran 5. Tabel data kelarutan furosemid dan mikrokapsul dari kelima formula dalam medium aquadest pada suhu $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$.

| Sampel | Serapan (A) | Kadar ($\mu\text{g/ml}$) | Kadar rata-rata ($\mu\text{g/ml}$) \pm SD |
|-----------------------|-------------|----------------------------|---|
| Furosemid | 0,378 | 30,78 | 30,61 \pm 0,04 |
| | 0,376 | 30,61 | |
| | 0,374 | 30,45 | |
| Formula A | 0,446 | 36,38 | 38,56 \pm 0,53 |
| Fur-MD (1:1) | 0,474 | 38,67 | |
| | 0,498 | 40,65 | |
| Formula B | 0,431 | 35,14 | 36,18 \pm 0,48 |
| Fur-MD (1:2) | 0,429 | 34,97 | |
| | 0,471 | 38,43 | |
| Formula C | 0,439 | 35,79 | 35,25 \pm 0,29 |
| Fur-MD (1:4) | 0,455 | 37,11 | |
| | 0,403 | 32,84 | |
| Formula D | 0,555 | 43,60 | 41,68 \pm 0,88 |
| Fur-PVP (1:1) | 0,501 | 40,89 | |
| | 0,497 | 40,56 | |
| Formula E | 0,513 | 41,88 | 38,89 \pm 0,44 |
| Fur-HPMC (1:1) | 0,452 | 36,86 | |
| | 0,465 | 37,93 | |

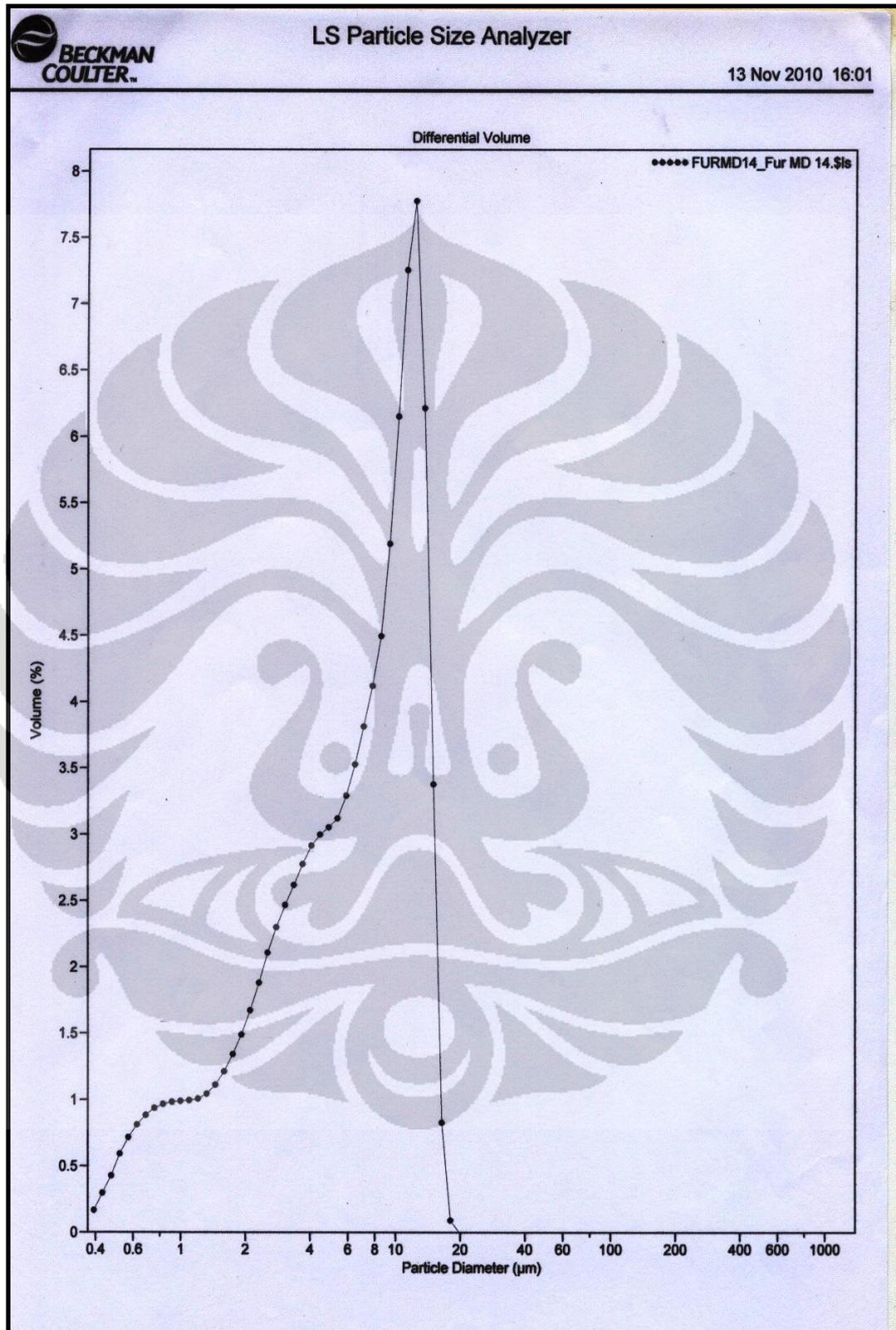
Lampiran 6. Distribusi ukuran partikel formula A.



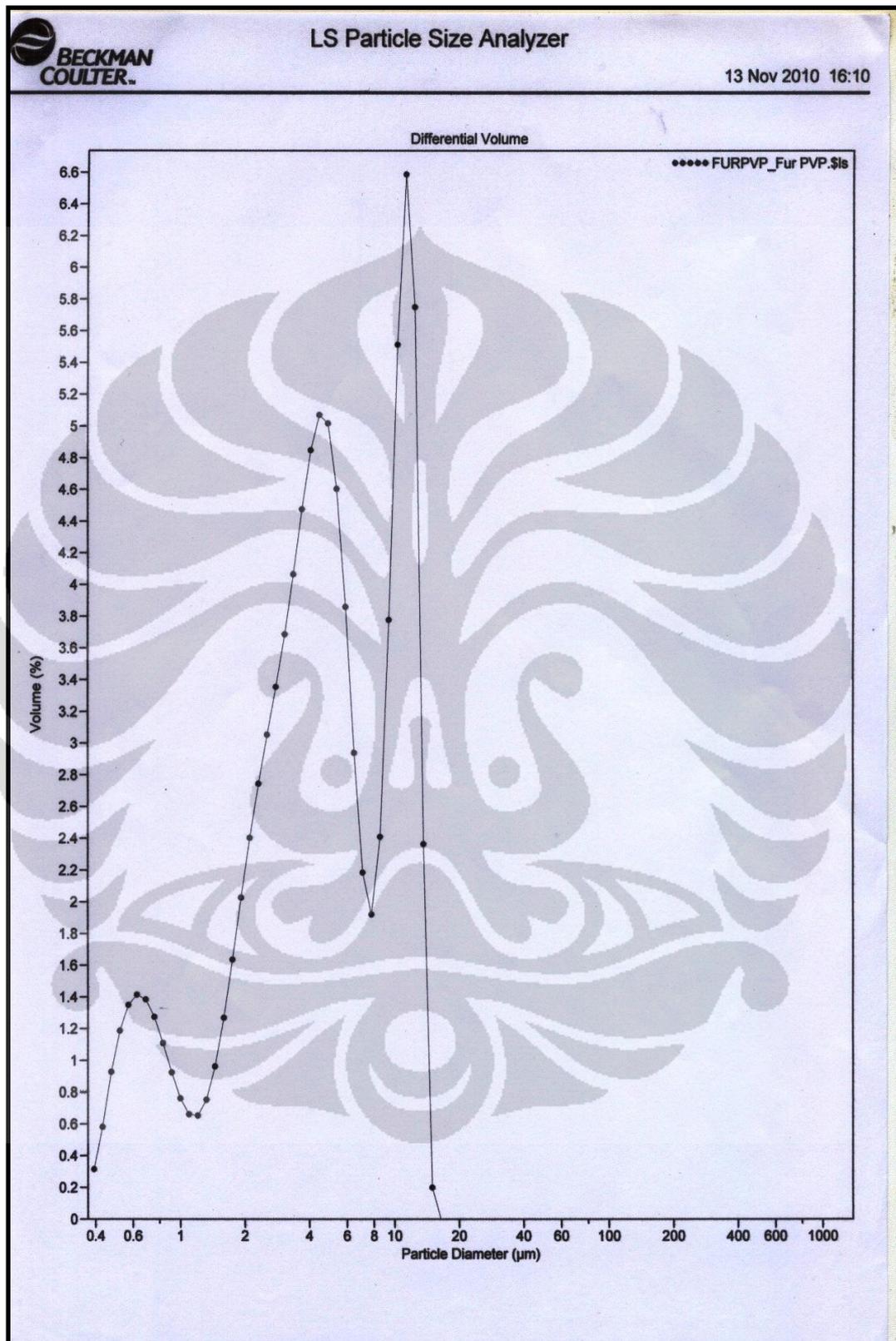
Lampiran 7. Distribusi ukuran partikel Formula B.



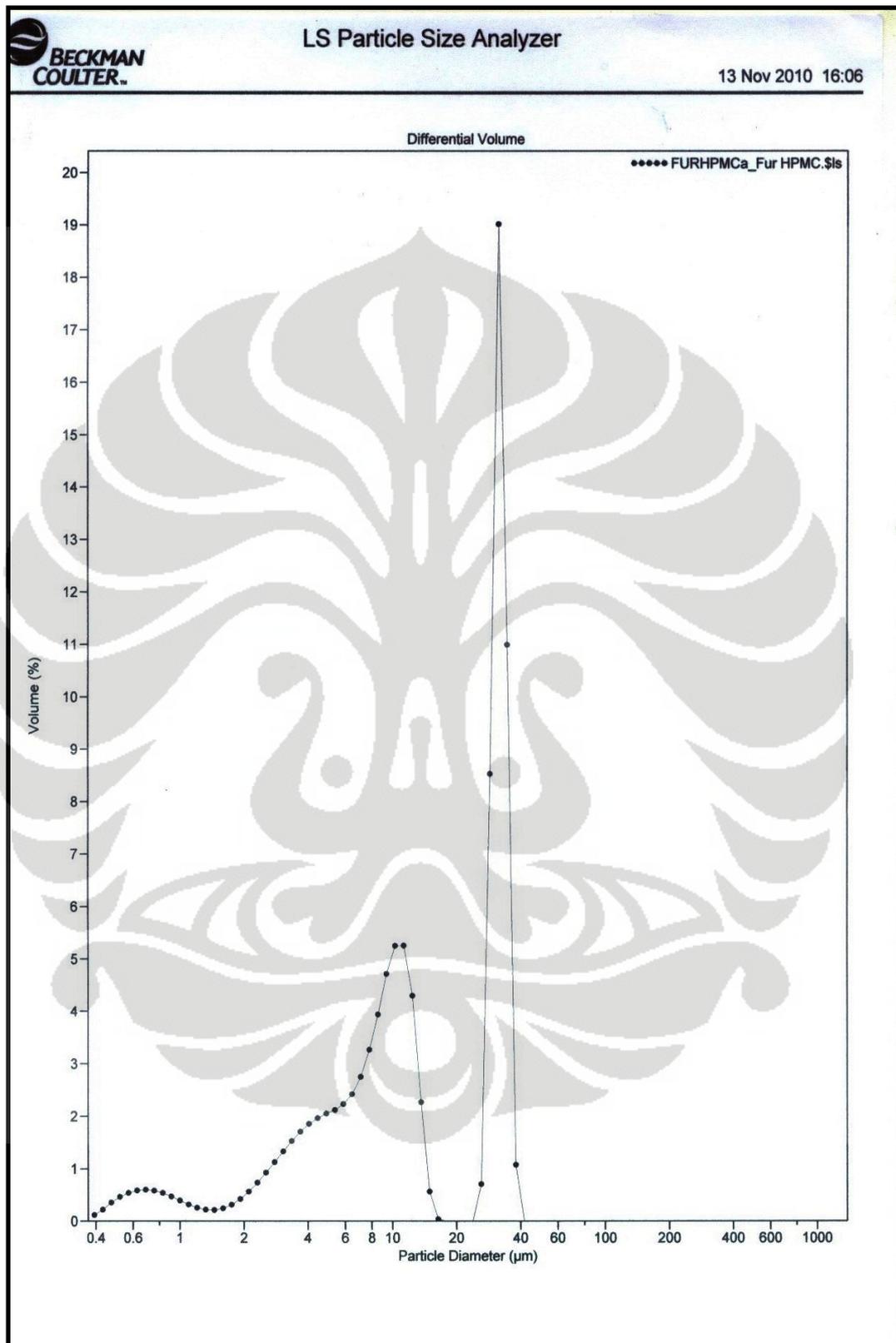
Lampiran 8. Distribusi ukuran partikel Formula C.



Lampiran 9. Distribusi ukuran partikel Formula D.



Lampiran 10. Distribusi ukuran partikel Formula E.



Lampiran 11. Sertifikat Analisis Maltodekstrin DE 10-15.

Up. Ibu EVK

30M : RAWATRT

FAX NO. : 468 27795

Apr. 28 2009 09:29AM P1

Korea.

城 东 晓 生 物 科 技 有 限 公 司
ZHUCHENG DONGXIAO BIOTECHNOLOGY CO.,LTD
XINXING TOWN ZHUCHENG SHANDONG CHINA

CERTIFICATE OF ANALYSIS

DATE: FEB 23, 2009
CREDIT NUMBER: 089 001 0013K185
EXPIRED DATE: FEB 20, 2011
BATCH NUMBER: 20090220

| Product Name | MALTODEXTRIN DE10-15 | Product Standard | GB/T20884-2007 | Sampling Date | 2009.02.20 |
|--|--|------------------|----------------|----------------|------------|
| Mother Quantity | 48.00MT | Quantity | 500g | Reporting Date | 2009.02.23 |
| Specification of Sense | | | | | |
| Items | Specification | Result | | | |
| Appearance | White amorphous powder | Conform | | | |
| Smell | With a special smell of maltodekstrin, no odor | Conform | | | |
| Taste | No sweetness or slight sweetness, no odor | Conform | | | |
| Chemical and physical Specification | | | | | |
| Items | Specification | Result | | | |
| DE % (m/m) | 10-15 | 13.5 | | | |
| Moisture % | ≤6 | 5.65 | | | |
| PH | <5-6.5 | 3.9 | | | |
| Solubility % | ≥98 | 99.4 | | | |
| Iodine test | No blue | No blue | | | |
| Sulfate Ash (mg/kg) | ≤0.6 | 0.05 | | | |
| Sanitation Specification | | | | | |
| Items | Specification | Result | | | |
| Total bacteria | ≤3000 | 30 | | | |
| Ecoli MPN/100g | ≤30 | 5 | | | |
| As mg/kg | ≤3.5 | 0.005 | | | |
| Pb mg/kg | ≤0.5 | 0.002 | | | |
| SO ₂ (mg/kg) | ≤200 | No exist | | | |
| Melanine | No exist | No exist | | | |
| Pathogenic (salmonella) | No exist | No exist | | | |

城 东 晓 生 物 科 技 有 限 公 司
ZHUCHENG DONGXIAO BIOTECHNOLOGY CO.,LTD
XINXING TOWN ZHUCHENG SHANDONG CHINA

Wang

Lampiran 12. Sertifikat Analisis PVP.



Plant Jakarta
 Jl. Rawagelam V No.1 Kawasan Industri Pulogadung
 Telp. +62 21 4609354, 4603144 Fax. + 62 21 4603143
 e.mail : dpj@cbn.net.id
 Jakarta Timur 13930

No.Pemeriksaan : 00745/BB/10
 Tgl.Permohonan : 25 Agustus 2010
 Tgl.Pemeriksaan : 27 Agustus 2010
 C.A : Ada

01 SEP 2010

HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU

NAMA BAHAN BAKU : **POVIDONUM K-30 (2000172)**
Povidone K-30 USP
 MEREK / PRODUSEN : BASF SE / Germany
 JUMLAH KEMASAN : 2 Drum @ 45 kg = 90 kg
 JUMLAH CONTOH : 2 x 10 g (1-2)

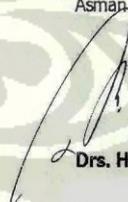
TGL.PEMBUATAN : 20 Mei 2010
 DALUARSA : 20 Mei 2015
 PEMASOK : PT. Megasetia Agung
 Kimia
 No.BATCH : 37204275L0

| Pemeriksaan | Hasil | Syarat | Metode |
|-----------------------------|--|---|---------|
| Pemerian | 1-2 = Serbuk berwarna putih sedikit krem, tidak berbau | Serbuk berwarna putih hingga putih sedikit krem | USP. 30 |
| Identifikasi | 1 - 2 = Benar | | USP. 30 |
| pH (1 gram dalam 20 ml air) | 3,81 | 3,0 - 7,0 | USP 30 |
| Kadar air | 4,65% | Max. 5,0 % | MPF0017 |
| Vinylpyrrolidinone | 0,006% | Max. 0,2 % | USP 27 |

Kesimpulan : **DILULUSKAN/DITOLAK**
 Catatan : **Bagian pergudangan**
 Diperiksa ulang
 Tgl. *29 Agustus 2012* Apoteker Penanggung Jawab PM

Andi BP
 Jakarta, 29 Agustus 2010
 Asman, Pengawasan Mutu


Dra. Tia Mutianingsih


Drs. Hadi Kardoko

Lampiran 13. Sertifikat Analisis HPMC.

The Dow Chemical Company
Certificate of Analysis

COPY ARCHIVE
DOW CHEMICAL PACIFIC LIMITED Fax: COA ARCHIVE
PORT OF JAKARTA TANJUNG PRIOK
JAKARTA JR 880615691 INDONESIA

Cust P.O.: 040/85/40150729 Dlvly Note: 24420740 10

Material: METHOCEL® J12M S
Hydroxypropyl Methylcellulose Spec: 00053976-S

Cust M.L.:
Ship from: DOW EUROPE GMBH STAOZ 03 GERMANY

It is hereby certified, that the material indicated above has been inspected and tested in accordance with the testing parameters set forth in the product specification and, unless agreed otherwise, conforms in all respects to the specification relevant thereto.

| Feature | Units | Results | Limits | |
|---------------------------------------|-------|------------|---------|---------|
| | | MR261907C1 | Minimum | Maximum |
| Methoxyl | % | 18.6 | 16.5 | 20.0 |
| DOWN 100755 | | | | |
| Hydroxypropoxyl | % | 24.9 | 23.0 | 32.0 |
| DOWN 100755 | | | | |
| Viscosity, 2% in Water | cPs | 12.948 | 10.000 | 16.500 |
| DOWN 101662 | | | | |
| Moisture | % | 3.5 | | 7.0 |
| as packaged | | | | |
| DOWN 100667 | | | | |
| Sodium Chloride | % | 8.6 | | 9.0 |
| DOWN 100187 | | | | |
| Particle Size, thru 40 U.S. Std Sieve | % | 99 | 99 | |
| DOWN 100659 | | | | |

Julie Wright
Quality Systems Specialist, METHOCEL®, ETHOCEL® and FORTEMER®

For inquiries please contact Customer Service or local sales

• Trademark of The Dow Chemical Company

Lampiran 14. Sertifikat Analisis Furosemid.

ERACITTA

SRI KRISHNA DRUGS LIMITED
(Formerly ARANDY LABORATORIES LIMITED)

Regd. Off. : C-4, Industrial Area, Uppal, Hyderabad - 500 039.A.P, INDIA
Tel : + 91-40-27201101-02, 27200103-04, 27204471-72, Fax : (+) 91-40-27204470, 27203645.
E-mail : skg@srikrishnapharma.com Website : www.srikrishnapharma.com.



CERTIFICATE OF ANALYSIS

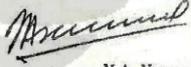
| | | |
|---|----------------------|--|
| NAME OF THE PRODUCT: FUROSEMIDE BP | | |
| BATCH NO : F- 0809073 | REPORT NO: 109 | |
| BATCH SIZE : 500 KG | DATE : 25-08-2009 | |
| MFG. DATE : JUL 2009 | EXP. DATE : JUN 2014 | |

| TEST | SPECIFICATION | RESULT |
|-----------------------------------|---|---------------------------------|
| DESCRIPTION | A white or almost white, crystalline powder. | Almost white crystalline powder |
| SOLUBILITY | Soluble in acetone. Soluble in dilute solutions of alkali hydroxides. | Conforms |
| MELTING POINT | About 210°C, with decomposition. | Conforms |
| IDENTIFICATION | | |
| FIRST | By IR as per identification (B) BP | Superimposable |
| SECOND | 1. By UV as per identification (A) BP 2. A violet-red colour develops as per identification (C) BP | 0.54 Conforms |
| RELATED SUBSTANCES by HPLC | 1. Individual secondary peak: NMT 0.25% as per BP | 0.08% |
| | 2. Sum of secondary peaks: NMT 0.50% as per BP | 0.21% |
| CHLORIDES | Not more than 200 ppm | Less than 200ppm |
| SULPHATES | Not more than 300 ppm | Less than 300ppm |
| HEAVYMETALS | Not more than 20 ppm | Less than 20ppm |
| LOSS ON DRYING | Not more than 0.5% | 0.17% |
| SULPHATED ASH | Not more than 0.1% | 0.039% |
| ASSAY (ON DRIED BASIS) | 98.5% to 101.0% | 100.07% |

STORAGE: Protected from Light

Remarks: The sample conforms as per BP specifications.

For **SRI KRISHNA DRUGS LIMITED**


 N.A. Nayar
 QC in Charge

Factory : Sy.No. 296/7/10, IDA, Bollaram, Jinnaram Mandal, Medak Dist - 502 325, A.P. INDIA.
Tel : 08458-279296 , Telefax : 08458-279295
IA: ISO 9001 : 2000 Certified