



**UJI DISOLUSI DISPERSI PADAT  
SPIRONOLAKTON DENGAN PEMBAWA  
POLIETILENGLIKOL 6000**

**ENGELINA  
H 511 02 049**



UPT PERPUSTAKAAN UNIV. HASANUDDIN	
Tgl. Terima	5-2-2007
Asal Dari	Fale-Mipa
Banyaknya	2 (Dua) ek
Harga	H
No. Inventaris	918/5-2-7
No. Klas	35971

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2006**

**UJI DISOLUSI DISPERSI PADAT SPIRONOLAKTON DENGAN  
PEMBAWA POLIETILENGLIKOL 6000**

**SKRIPSI**

**Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi  
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

**ENGELINA  
H 511 02 049**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2006**

UJI DISOLUSI DISPERSI PADAT SPIRONOLAKTON DENGAN  
PEMBAWA POLIETILENGLIKOL 6000

ENGELINA

H511 02 049

Disetujui Oleh :

Pembimbing Utama



(Dra. Aliyah Putranto, M.S.)  
NIP. 131 630 988

Pembimbing Pertama,



(Dr. Latifah Rahman, DESS)  
NIP. 131 408 925

Pembimbing Kedua,



(Dra. Jeanny Wunas, M.S.)  
NIP. 130 520 423

Pada tanggal      Januari 2007



## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan puji dan syukur kepada Tuhan Yang maha Esa, karena berkat kasih dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat penulis selesaikan.

Sungguh banyak kendala yang penulis hadapi selama menyusun skripsi ini, namun berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menghanturkan banyak terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Ibu Dra. Aliyah Putranto, M.S. selaku pembimbing utama, Ibu Dr. Latifah Rahman, DESS selaku pembimbing pertama sekaligus penasehat akademik, dan Ibu Dra. Jeanny Wunas, M.S. selaku pembimbing kedua, yang penuh kesabaran dan pengertian memberikan petunjuk bimbingan dan arahan serta bantuannya selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini.

Demikian pula penulis menyampaikan terima kasih kepada Dekan FMIPA UNHAS, Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNHAS dan Ketua Jurusan Farmasi POLTEKKES DEPKES RI beserta seluruh staf atas segala fasilitas dan bantuan yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.

Terkhusus lagi kepada Pak Ely, Ibu Adri, kak Lia, kak Sumi, kak Roni, Ciu, Yulia, Emi dan semua teman-teman angkatan 2002 (Yanti, Rate, Pipi, Eva, Pat dan teman-teman lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu) yang telah banyak membantu selama penelitian.

Akhirnya semua ini tiada artinya tanpa dukungan dari Ibunda tercinta Christine yang telah mendidik dan membesarkan dengan penuh kasih sayang serta memberikan dorongan moril dan materi sehingga pendidikan dapat diselesaikan dan juga kepada adikku tersayang Dewi atas segala dukungan dan bantuan saat penulis mengalami kesulitan. Semoga karya kecil ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Amin.

Makassar, November 2006

Penulis

## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang uji disolusi Spironolakton-PEG 6000 dalam bentuk dispersi padat dengan tujuan menentukan metode dan konsentrasi polietilenglikol 6000 yang menghasilkan disolusi spironolakton yang paling cepat. Dispersi padat Spironolakton-PEG 6000 dibuat dengan metode pelarutan dan peleburan-pelarutan masing-masing dengan perbandingan komposisi 1:1 ; 1:2 ; 1:4, serta satu contoh Spironolakton murni sebagai pembanding. Dispersi padat yang terbentuk kemudian dievaluasi, meliputi uji interfensi pembawa PEG 6000 terhadap serapan Spironolakton dengan metode Spektrofotometer UV-Vis dan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Hasilnya menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara Spironolakton dan PEG 6000. Uji disolusi dilakukan dalam media HCl 0,1 N yang mengandung 0,1 % natrium lauril sulfat, pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  menggunakan pengaduk dayung dengan kecepatan 75 putaran per menit. Pengambilan contoh dilakukan pada menit ke-2, 5, 10, 20, 30, 45 dan menit ke-60. Jumlah spironolakton yang terdisolusi ditetapkan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 242 nm. Data dihitung dengan analisis statistika menggunakan percobaan faktorial dan uji BNT sebagai uji lanjutan menunjukkan ada pengaruh nyata pembawa PEG 6000 dalam meningkatkan disolusi Spironolakton. Disolusi tercepat diperlihatkan oleh dispersi padat yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan dengan perbandingan 1:2.

- Kata kunci : dispersi padat, disolusi, Spironolakton, PEG 6000

## ABSTRACT

The dissolution of Spironolactone-PEG 6000 in solid dispersions system have been investigated. The purposes of investigated are to know and obtain a better dissolution of Spironolactone-PEG 6000 in solid dispersion system. Solid dispersion system are made by solvent method and melting-solvent method in 1:1 : 1:2 and 1:4 various ratio and 1 as pure Spironolactone. The evaluation of solid dispersion system include test of interference of PEG 6000 carrier on the absorption of Spironolactone and Thin layer Chromatography (TLC). The result indicates that there was not any interaction between Spironolactone and PEG 6000. The dissolution test were done in HCl 0.1 N that contains 0.1 % sodium lauryl sulphate at temperature  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  using paddle at 75 rotation per minute. The release of spironolactone in 2, 5, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes were measured by UV-Vis Spectrophotometer on wavelength 242 nm. Data counted by statistical analysis using factorial experiment and LSD test indicated that were a significant effect of PEG 6000 matrice toward increasing of Spironolactone dissolution. The fastest dissolution was showed by solid dispersion that made by melting-solvent method in 1:2 ratio.

Key word : Solid dispersion, dissolution, Spironolactone-PEG 6000

## DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH .....	iv
ABSTRAK .....	vi
ABSTRACT .....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	3
II.1 Dispersi Padat .....	3
II.1.1 Metode Pembuatan Dispersi Padat .....	3
II.1.2 Mekanisme Pelepasan Dipercepat .....	4
II.1.3 Metode Penentuan / Evaluasi Sistem Dispersi Padat.....	9
II.2 Disolusi .....	11
II.2.1 Teori Umum .....	11
II.2.2 Metode Pengungkapan Data Disolusi .....	13
II.2.3 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Laju Disolusi Zat Aktif dari Sediaan Bentuk Padatan.....	14
II.3 Uraian Bahan .....	17



BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN .....	19
III.1 Alat dan Bahan .....	19
III.2 Rancangan Dispersi Padat .....	19
III.3 Pembuatan Dispersi Padat .....	19
III.3.1 Dengan Metode Pelarutan .....	19
III.3.2 Dengan Metode Peleburan-Pelarutan .....	19
III.4 Uji Interfensi Dispersi Padat .....	20
III.4.1 Uji Interfensi PEG 6000 Terhadap Serapan Spironolakton	20
III.4.2 Uji Kromatografi Lapis Tipis .....	20
III.5 Uji Disolusi Dispersi padat Spironolakton .....	21
III.5.1 Pembuatan Media Disolusi .....	21
III.5.2 Pelaksanaan Uji Disolusi .....	21
III.6 Penetapan Kadar Spironolakton Secara Spektrofotometer UV	21
III.6.1 Penetapan Panjang Gelombang Maksimum .....	21
III.6.2 Pembuatan Kurva Baku .....	22
III.6.3 Penetapan Kadar hasil Uji Disolusi .....	23
III.7 Pengumpulan dan Analisis Data .....	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	24
IV.1 Uji Interfensi Dispersi Padat .....	24
IV.1.1 Uji Interfensi PEG 6000 Terhadap Serapan Spironolakton	24
IV.1.2 Uji Kromatografi Lapis Tipis .....	24
IV.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	24



IV.3 Pembuatan Kurva Baku.....	24
IV.4 Spironolakton yang Terdisolusi .....	25
IV.5 Pembahasan .....	25
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	29
V.1 Kesimpulan .....	29
V.2 Saran .....	29
DAFTAR PUSTAKA .....	30
LAMPIRAN	

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan Komposisi Dispersi Padat Spironolakton – PEG 6000 .....	32
2. Hasil Uji Interfensi Pembawa PEG 6000 Terhadap Serapan Spironolakton dalam HCl 0,1 N yang Mengandung 0,1 % Natrium Lauril Sulfat .....	32
3. Hasil Pengukuran Serapan Spironolakton dalam HCl 0,1 N yang Mengandung 0,1 % Natrium Lauril Sulfat Pada Panjang Gelombang 242 nm Untuk Pembuatan Kurva Baku .....	33
4. Hasil Kromatografi Lapis Tipis Dispersi Padat Spironolakton – PEG 6000 .....	34
4. Hasil Pengukuran Serapan Spironolakton dalam Media Disolusi HCl 0,1 N yang Mengandung 0,1 % Natrium Lauril Sulfat yang Dilepaskan Setiap Satuan Waktu dari Dispersi Padat Spironolakton – PEG 6000 .....	35
6. Jumlah Spironolakton yang Terdisolusi ( $\mu\text{g}$ ) Dalam Media HCl 0,1 N yang Mengandung 0,1 % Natrium Lauril Sulfat Tiap Satuan Waktu dari Dispersi Padat Spironolakton – PEG 6000 .....	36
7. Persen Spironolakton yang Terdisolusi (%) dalam Media HCl 0,1 N yang Mengandung 0,1 % Natrium Lauril Sulfat Tiap Satuan Waktu dari Dispersi Padat Spironolakton – PEG 6000 .....	37

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Diagram fase campuran eutektik sederhana dengan larutan padat yang diabaikan .....	5
2. Diagram fase larutan padat kontinu dari sistem biner a dan b .....	6
3. Pembentukan larutan padat substitusi .....	7
4. Pembentukan larutan padat sisipan .....	7
5. Disolusi dan absorpsi obat ke dalam tubuh dari senyawa atau kompleks.....	9
6. Model lapisan difusi dari teori film .....	11
7. Daerah antara permukaan zat padat dengan lapisan difusi .....	12
8. Kurva uji interfensi pembawa PEG 6000 terhadap serapan spironolakton .....	38
9. Kromatogram dispersi padat spironolakton-PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelarutan menggunakan eluen kloroform : aseton (4:1) .....	39
10. Kromatogram dispersi padat spironolakton-PEG 6000 yang dibuat dengan metode peledakan-pelarutan menggunakan eluen kloroform : aseton (4:1) .....	40
11. Kromatogram dispersi padat spironolakton-PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelarutan menggunakan eluen etil asetat : metanol : larutan amonia pekat (85:10:5) .....	41
12. Kromatogram dispersi padat spironolakton-PEG 6000 yang dibuat dengan metode peledakan-pelarutan menggunakan eluen etil asetat : metanol : larutan amonia pekat (85:10:5) .....	42
13. Kurva panjang gelombang maksimum spironolakton dalam media disolusi .....	43

14. Kurva serapan baku spironolakton dalam media disolusi .....	44
15. Kurva baku spironolakton .....	45

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Uji Disolusi Dispersi Padat Spironolakton Dengan Pembawa PEG 6000 .....	46
2. Analisis Statistika Contoh Dispersi Padat Menggunakan Percobaan Faktorial .....	47
3. Contoh Perhitungan Kadar dan Persen Spironolakton yang Terdisolusi Tiap Satuan Waktu Dengan Persamaan Kurva Baku .....	51

## BAB I PENDAHULUAN

Disolusi merupakan proses melepasnya suatu bahan kimia atau obat dalam suatu pelarut (1). Jika proses disolusi suatu obat cepat, maka laju absorpsi dari obat tersebut akan cepat pula (2). Oleh karena itu perlu pertimbangan yang khusus dalam membuat suatu sediaan farmasi agar laju disolusi dari suatu zat aktif yang sukar atau praktis tidak larut dapat meningkat kelarutannya.

Pada tahun 1961, Sekiguchi dan Obi (3) telah melakukan penelitian dalam upaya meningkatkan kecepatan disolusi dan absorpsi zat aktif yang sukar larut dengan membuat sistem dispersi padat, yaitu suatu sistem dispersi yang terdiri atas satu atau lebih zat aktif dalam suatu pembawa atau matriks yang lengai pada keadaan padat, yang dibuat dengan metode peleburan, pelarutan, dan peleburan-pelarutan.

Pembawa yang telah digunakan untuk meningkatkan laju disolusi zat aktif yang sukar larut dalam air antara lain polietilenglikol (PEG) dapat meningkatkan laju disolusi digitoxin dan prednisolon; polivinil pirolidon (PVP) dapat meningkatkan laju disolusi griseofulvin dan reserpin (4); urea dapat meningkatkan laju disolusi furosemid, sulfadiazin; dan siklodextrin dapat meningkatkan laju disolusi ketolarak (5,6).

Spironolakton merupakan obat golongan antagonis kompetitif aldosteron yang digunakan untuk mengobati penyakit tekanan darah tinggi. Pada keadaan tekanan darah yang meningkat, situasi membahayakan dapat terjadi karena dapat menyebabkan gagal jantung kongestif, infark miokard, kerusakan ginjal

dan cedera cerebrovaskular. Jadi tujuan terapi adalah menurunkan tekanan darah secepat-cepatnya (6,7). Namun, spironolakton memiliki sifat praktis tidak larut dalam air (8), sehingga kemungkinan besar menimbulkan masalah dalam disolusinya.

Berdasarkan uraian di atas, permasalahan yang timbul apakah laju disolusi spironolakton dapat ditingkatkan jika didispersikan dalam pembawa polietilenglikol 6000 (PEG 6000). Untuk memecahkan masalah tersebut, maka telah dibuat dispersi padat spironolakton di dalam pembawa PEG 6000 dengan tiga konsentrasi yaitu 1:1, 1:2, dan 1:4 yang dibuat dengan menggunakan dua metode, yaitu metode pelarutan dan metode peburan-pelarutan. Dispersi padat yang terbentuk masing-masing ditentukan kecepatan disolusinya dalam media HCl 0,1 N yang mengandung 0,1 % natrium lauril sulfat, pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , menggunakan pengaduk dayung dengan kecepatan 75 putaran per menit. Pengambilan contoh dilakukan pada menit ke-2, 5, 10, 20, 30, 45 dan menit ke-60. Jumlah spironolakton yang terdisolusi tiap satuan waktu ditetapkan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Kemudian data yang diperoleh dianalisis secara statistika menggunakan percobaan faktorial.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan metode dan konsentrasi PEG 6000 yang menghasilkan disolusi spironolakton yang paling cepat.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Dispersi Padat**

Dispersi padat adalah terdispersinya satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa atau matriks inert pada keadaan padat yang dibuat dengan metode pelarutan, peleburan atau peleburan-pelarutan. Dispersi obat dalam pelarut padat dengan pencampuran mekanik tradisional tidak termasuk dalam dispersi padat. Untuk menghasilkan pelepasan obat yang lebih cepat dari matriks, umumnya bahan obat merupakan komponen yang lebih kecil dibandingkan pembawanya dalam sistem dispersi padat (3).

##### **II.1.1 Metode Pembuatan Dispersi Padat**

###### **A. Metode Peleburan**

Dispersi padat yang dibuat dengan metode peleburan dilakukan dengan memanaskan langsung campuran obat dan pembawa hingga melebur. Kemudian leburan ini didinginkan dengan cepat hingga memadat. Selanjutnya massa padat dihaluskan dan diayak. Keuntungan metode ini adalah sederhana dan ekonomis. Kerugiannya yaitu tidak dapat digunakan untuk bahan yang tidak tahan terhadap pemanasan (3).

###### **B. Metode Pelarutan**

Dispersi padat yang dibuat dengan metode pelarutan dilakukan dengan cara melarutkan campuran fisika dua komponen padat di dalam pelarut yang sama kemudian diikuti dengan penguapan pelarut. Keuntungan metode ini yaitu dapat mencegah peruraian bahan obat atau bahan pembawa karena penguapan pelarut dilakukan pada suhu rendah. Adapun kerugiannya yaitu kurang

ekonomis, sulitnya menguapkan pelarut secara sempurna, kemungkinan adanya pengaruh pelarut terhadap kestabilan zat aktif dan sukarnya memperoleh bentuk kristal semula (3).

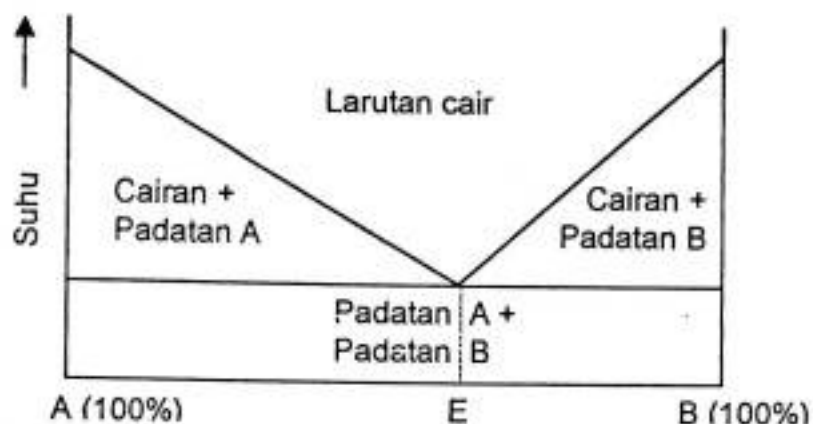
### **C. Metode Peleburan-Pelarutan**

Suatu senyawa cair dapat disatukan ke dalam polietilenglikol 6000 tanpa kehilangan yang berarti sifat padatnya, oleh sebab itu dispersi padat dapat dibuat dengan cara ini, yaitu mula-mula melarutkan bahan obat dalam pelarut yang cocok, kemudian larutan tersebut dimasukkan ke dalam leburan PEG pada suhu di bawah  $60^{\circ}\text{C}$  tanpa diikuti penguapan pelarut. Keuntungan metode ini yaitu merupakan gabungan keuntungan metode peleburan dan metode pelarutan, tetapi metode ini terbatas penggunaannya yaitu hanya dapat digunakan untuk obat yang mempunyai dosis terapeutik rendah, misalnya di bawah 50 mg. Kerugian metode ini adalah pelarut yang dipilih dan bahan obat yang dilarutkan tidak bercampur dengan leburan PEG, dan bentuk polimorfis zat aktif yang diendapkan dalam dispersi padat dapat dipengaruhi oleh pelarut yang digunakan (3).

## **II.1.2 Mekanisme Pelepasan Dipercepat**

### **A. Campuran Eutektik Sederhana**

Campuran eutektik sederhana biasanya dibentuk dari pemadatan yang cepat leburan dua komponen yang tercampur sempurna pada keadaan cair dan dengan kelarutan padat yang dapat diabaikan. Sifat-sifatnya dapat dilihat dalam diagram fase di bawah ini :



Gambar 1. Diagram fase campuran eutektik sederhana dengan larutan padat yang diabaikan (3).

Secara termodinamika, sistem ini dianggap sebagai campuran fisika dua komponen kristal.

Faktor-faktor yang dapat meningkatkan kecepatan disolusi bahan obat yang terdispersi dalam campuran eutektik sederhana adalah kristal padat berada dalam ukuran yang sangat kecil, pengaruh pelarutan oleh pembawa dalam lapisan difusi, tidak adanya agregasi dan aglomerasi antara kristal halus zat aktif yang hidrofob, terdispersi dan terbasahnya zat aktif karena kristal tunggal zat aktif dikelilingi oleh pembawa yang larut dan zat aktif terdapat dalam bentuk kristal yang metastabil setelah proses pemadatan leburan (3).

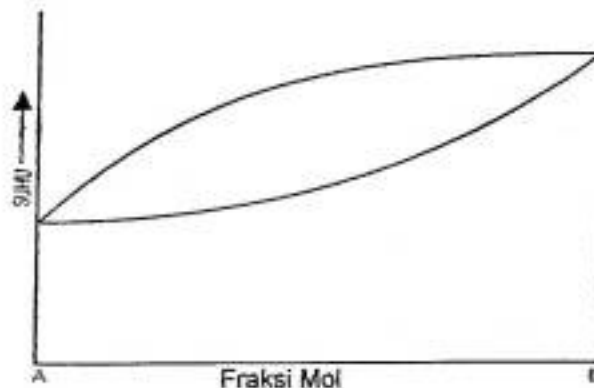
## B. Larutan Padat

Larutan padat biasa disebut kristal campuran, sebab dua komponen mengkristal bersama-sama dalam sistem satu fase yang homogen. Goldberg dan kawan-kawan (3) mengemukakan bahwa larutan padat bahan obat yang sukar larut di dalam pembawa larut air akan menghasilkan kecepatan disolusi yang lebih cepat daripada campuran eutektik, sebab ukuran partikel obat dalam larutan padat dikurangi sampai tingkat yang minimum dari ukuran molekularnya.

Berdasarkan kelarutannya, larutan padat dibagi dalam dua kelompok, yaitu larutan padat kontinu dan larutan padat tidak kontinu. Sedangkan berdasarkan struktur kristalnya larutan padat dikelompokkan menjadi larutan padat substitusi dan larutan padat sisipan.

#### a. Larutan Padat Kontinu

Dalam sistem ini dua komponen bercampur atau larut pada keadaan padat dalam semua perbandingan. Kecepatan disolusi yang lebih besar diperoleh jika obat berada sebagai komponen yang kecil. Adanya sejumlah kecil pembawa yang larut pada kisi-kisi kristal zat aktif yang sukar larut dapat menghasilkan kecepatan disolusi yang lebih cepat daripada senyawa murni dengan ukuran partikel yang sama (3).



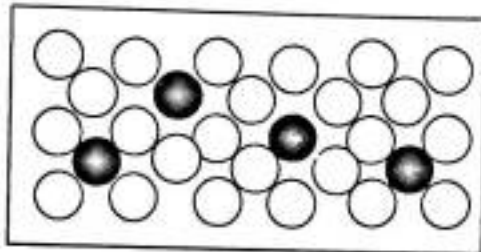
Gambar 2. Diagram fase larutan padat kontinu dari sistem biner A dan B (3).

#### b. Larutan Padat Tidak Kontinu

Berbeda dengan larutan padat kontinu, maka pada larutan padat tidak kontinu zat terlarut mempunyai kelarutan yang terbatas dalam pelarut padat. Peningkatan kecepatan disolusi dan absorpsi dalam sistem ini mungkin disebabkan bahan obat berada dalam bentuk amorf (3).

### c. Larutan Padat Substitusi

Dalam sistem ini molekul zat terlarut menggantikan molekul pelarut dalam kisi-kisi kristal pelarut padat, seperti yang terlihat pada gambar di bawah ini :



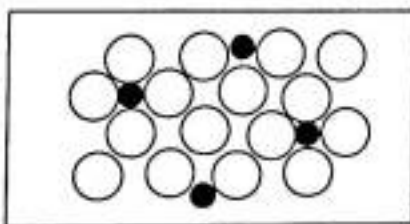
Gambar 3. Pembentukan larutan padat substitusi

Bulatan gelap adalah atom atau molekul terlarut; bulatan terang adalah atom atau molekul pelarut (3).

Sistem larutan padat substitusi dapat membentuk larutan padat kontinu atau tidak kontinu. Faktor ruang dan ukuran molekul zat terlarut memegang peranan penting dalam membentuk larutan padat. Ukuran molekul zat terlarut harus mendekati ukuran molekul pelarut (3).

### d. Larutan Padat Sisipan

Dalam sistem ini molekul zat terlarut menempati ruang celah kisi-kisi pelarut, seperti yang terlihat pada gambar di bawah ini :



Gambar 4. Pembentukan larutan padat sisipan

Bulatan gelap adalah atom atau molekul terlarut; bulatan terang adalah atom atau molekul pelarut (3).

Biasanya sistem larutan padat sisipan hanya dapat membentuk larutan padat tidak kontinu. Ukuran molekul zat terlarut harus menyesuaikan dengan

ruang celah molekul pelarut. Oleh karena itu diameter zat terlarut harus kurang dari 0,59 kali molekul pelarut (3).

### **C. Larutan Gelas**

Larutan gelas adalah sistem serupa gelas yang homogen dimana zat terlarut melarut dalam pelarut seperti gelas. Konsep pembentukan larutan gelas pertama kali diperkenalkan oleh Chiou dan Riegelman (3). Keadaan seperti gelas atau kaca ini diperoleh dengan pendinginan yang tiba-tiba dari leburan senyawa murni atau campuran senyawa. Polivinilpirolidon dan beberapa polimer lain bila dilarutkan dalam pelarut organik dapat menjadi seperti gelas setelah pelarutnya diuapkan.

### **D. Pengendapan Amorf dalam Pembawa Kristal**

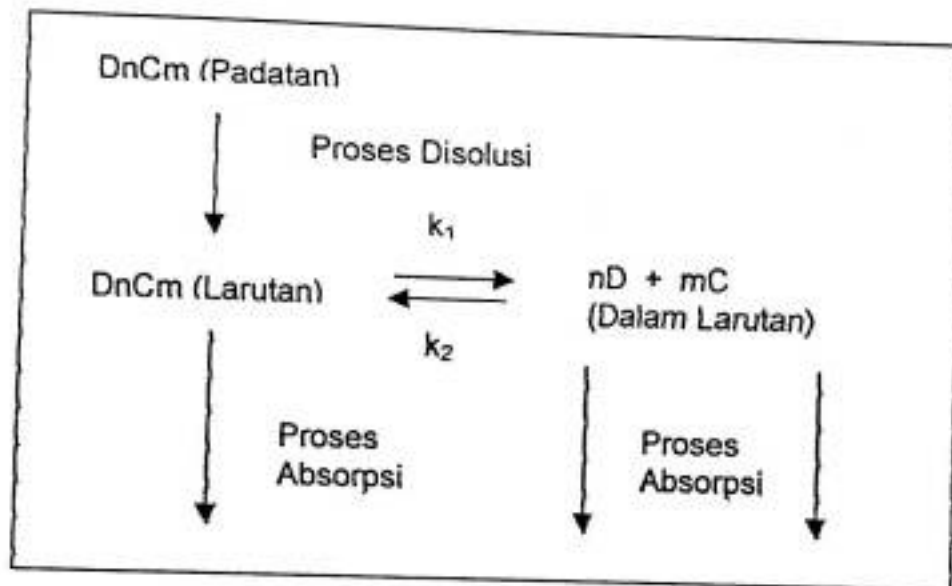
Selain membentuk campuran eutektik sederhana dimana obat pembawa kristal dibuat dengan metode peleburan dan pelarutan, obat dapat pula diendapkan sebagai bentuk amorf dalam pembawa kristal. Oleh karena bentuk amorf senyawa murni mempunyai energi tinggi, maka pada semua kondisi menghasilkan kecepatan disolusi dan absorpsi yang lebih cepat dibandingkan bentuk kristal, walaupun senyawa kristal tersebut didispersikan dalam pembawa (3).

### **E. Pembentukan Kompleks atau Senyawa**

Modifikasi bentuk sediaan dengan pembentukan senyawa atau kompleks (DnCm) antara obat (D) dan pembawa inert yang larut (C) tidak dapat diklasifikasikan dalam sistem dispersi padat. Akan tetapi pembentukan senyawa atau kompleks sering terjadi selama pembuatan dispersi padat. Disolusi dan



absorpsi obat ke dalam tubuh dari senyawa atau kompleks secara skematis digambarkan sebagai berikut :



Gambar 5 . Disolusi dan absorpsi obat ke dalam tubuh dari senyawa atau kompleks,  $k_1$  dan  $k_2$  = tetapan laju disolusi,  $n$  dan  $m$  = koefisien reaksi (3).

### II.1.3 Metode Penentuan / Evaluasi Sistem Dispersi Padat

Banyak metode yang dapat digunakan untuk menerangkan mengenai sifat fisik dispersi padat. Biasanya digunakan kombinasi dua metode atau lebih (3).

Beberapa metode yang biasa digunakan yaitu :

#### A. Analisis Termal

##### a. Metode Kurva Pendinginan

Metode ini berguna untuk membuat diagram fase untuk sampel yang stabil pada pemanasan.

##### b. Metode lebur-cair

Metode ini berguna untuk membedakan antara sistem eutektik sederhana dan larutan padat tidak kontinu.



### c. Metode termomikroskopik

Dalam metode ini menggunakan mikroskop polarisasi untuk mengamati diagram fase sistem biner.

### d. DTA (*Differential Thermal Analysis*)

DTA adalah metode yang efektif untuk mempelajari keseimbangan fase senyawa murni atau campuran senyawa. DTA dapat mendeteksi titik lebur, titik cair, transisi polimorfisa, penguapan, sublimasi dan beberapa jenis peruraian.

## B. Metode Difraksi sinar X

Pada metode ini intensitas difraksi sinar X dari sampel diukur sebagai fungsi dari sudut fraksi. Metode fraksi sinar X sangat penting dan efisien untuk mempelajari sifat fisik sistem dispersi padat.

## C. Metode Mikroskopik

Metode ini sering digunakan untuk mempelajari polimorfisa dan morfologi dispersi padat. Penggunaan metode ini biasanya terbatas untuk senyawa kimia yang mempunyai bilangan atom besar.

## D. Metode Spektroskopi

Spektrum serapan ultraviolet dapat menunjukkan terjadinya senyawa atau kompleks dalam larutan padat tersebut. Spektrum serapan inframerah juga telah digunakan untuk menunjukkan terjadinya kompleks atau interaksi antara zat aktif dengan pembawa dalam sistem dispersi padat.



## II.2 Disolusi

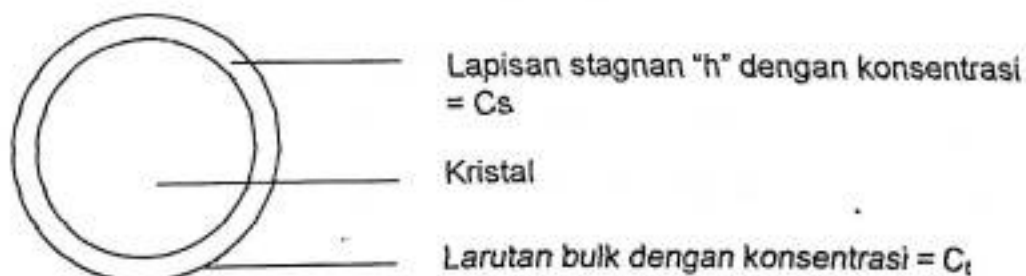
### II.2.1 Teori Umum

Disolusi adalah proses pelepasan senyawa obat dari sediaan dan melarut dalam media pelarut; sedangkan laju disolusi adalah jumlah zat aktif yang dapat larut dalam waktu tertentu pada kondisi antar permukaan padat-cair, suhu dan komposisi media yang dibakukan (11).

Tetapan laju disolusi merupakan suatu besaran yang menunjukkan jumlah bagian senyawa obat yang larut dalam media per satuan waktu. Uji disolusi yang diterapkan pada sediaan obat bertujuan untuk mengukur serta mengetahui jumlah zat aktif yang melarut dalam media pelarut yang diketahui volumenya pada suhu dan waktu tertentu, menggunakan alat tertentu yang didesain untuk uji parameter disolusi (11).

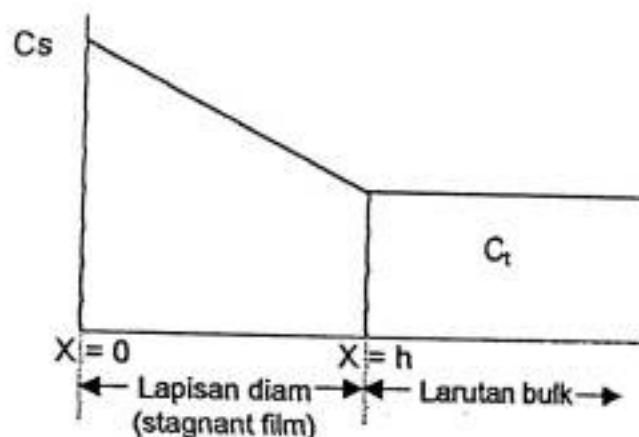
Dalam rangka menjelaskan mekanisme disolusi, Nerst pada tahun 1904 mengajukan teori Model-Film. Tanpa dipengaruhi reaksi atau kekuatan kimia, suatu partikel padatan masuk ke dalam suatu cairan berdasarkan 2 langkah (1):

1. Larutan pada permukaan padat membentuk genangan lapisan tipis atau film ( $h$ ) di sekitar partikel.
2. Difusi dari sekeliling lapisan tipis tersebut membentuk cairan "bulk". Hal ini dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar 6. Model lapisan difusi dari teori film (1).

Lapisan yang terbentuk pada permukaan zat padat, kadarnya sama dengan kelarutan zat padat tersebut. Sedangkan pada tempat yang menjauhi permukaan zat padat, kadarnya akan semakin menurun hingga suatu keadaan yang tetap (11).



Gambar 7. Daerah antara permukaan zat padat dengan lapisan difusi (11).

Kecepatan disolusi telah dirumuskan oleh Noyes Whitney sebagai berikut :

$$\frac{dW}{dt} = KS (C_{sat} - C_{sol})$$

dimana :

$$\frac{dW}{dt} = \text{Kecepatan disolusi}$$

$$K = \text{Konstanta disolusi}$$

$$S = \text{Luas permukaan zat padat}$$

$$C_{sat} = \text{Konsentrasi larutan jenuh}$$

$$C_{sol} = \text{Konsentrasi zat aktif yang larut pada waktu tertentu}$$

Istilah kondisi hilang ("sink condition") berasal dari pembuktian secara farmakologis bahwa kadar obat pada kedua sisi lapisan epitel dinding saluran pencernaan mendekati kesetimbangan dalam waktu singkat dan saluran

pencernaan berfungsi sebagai penghilang alami, yaitu obat diabsorpsi pada saat obat tersebut larut. Jadi dalam kondisi "in vivo", tidak ada peningkatan kadar (16). Selama uji disolusi, kondisi hilang merupakan salah satu parameter percobaan yang harus dikendalikan, yaitu dengan senantiasa menambah media disolusi yang sama setelah pencuplikan agar kadar zat terlarut tidak lebih dari 10% dari kelarutan zat maksimumnya, sehingga tidak ada perubahan kadar dalam lapisan (11).

### II.2.2 Metode Pengungkapan Data Disolusi (13)

Data yang diperoleh dari percobaan disolusi selanjutnya dapat dievaluasi dengan salah satu atau beberapa cara di bawah ini :

- a. Waktu yang diperlukan oleh sejumlah tertentu zat aktif melarut misalnya  $t_{20}$ , artinya waktu yang diperlukan agar zat aktif melarut sejumlah 20% dalam media
- b. Jumlah zat aktif yang melarut dalam media tertentu misalnya,  $C_{20}$ , artinya dalam waktu 20 menit zat aktif yang melarut dalam media adalah "X"% atau "X" mg/ml
- c. Hubungan antara konstanta kecepatan disolusi (k) versus waktu
- d. Hubungan antara jumlah zat aktif yang larut dalam media (C) % versus waktu

### II.2.3 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Laju Disolusi Zat Aktif Dari Sediaan Bentuk Padatan

#### A. Sifat Fisika Kimia Obat

- a. Pengaruh ukuran partikel

Persamaan Noyes Whitney menunjukkan bahwa kecepatan disolusi berbanding lurus dengan luas permukaan zat aktif, sehingga semakin kecil ukuran partikel maka semakin luas permukaan partikel tersebut, oleh karena

itu kecepatan disolusi semakin meningkat. Tetapi hendaknya ukuran partikel tersebut mencapai ukuran yang optimum, artinya cukup kecil tetapi tidak di bawah batas ukuran tertentu yang dapat menimbulkan kesukaran pembasahan karena terjadinya muatan elektrostatis selama pengurangan partikel (1,2,14).

b. Kelarutan zat aktif

Pada umumnya zat aktif bentuk garam lebih larut dalam air daripada bentuk asam atau basanya. Dalam lambung, garam ini akan terionisasi dan asam yang tidak larut akan mengendap sebagai partikel yang sangat halus dan basah sehingga mudah diabsorpsi (14).

Pada umumnya bentuk anhidrat mempunyai kelarutan yang lebih besar dan disolusi yang lebih cepat daripada bentuk hidratnya. Hidrat dan solvat dapat terbentuk sendiri baik pada waktu sintesis maupun pada waktu disolusi zat aktif (14).

Polimorfisa adalah suatu fenomena dimana suatu zat mempunyai bentuk kristal lebih dari satu. Secara umum bentuk polimorfisa yang metastabil mempunyai kelarutan dalam air yang lebih besar daripada bentuk stabil, sehingga disolusinya pun lebih cepat (1,14).

Bahan kompleks tidak dapat melewati membran absorpsi, karena itu tidak mempunyai aktivitas biologis. Tetapi biasanya suatu pengompleks lebih larut dari zat bebasnya, sehingga meskipun sangat sedikit kompleks yang terabsorpsi dalam tubuh, kompleksasi akan menambah kecepatan disolusi zat aktif yang sedikit lebih larut (3).

## **B. Faktor yang Berhubungan dengan Lingkungan Uji Disolusi**

### **a. Pengadukan**

Ketebalan lapisan difusi berbanding terbalik dengan kecepatan pengadukan. Makin cepat intensitas pengadukan, maka makin tipis lapisan difusi, sehingga disolusi makin cepat

### **b. Sifat media disolusi**

Sifat media disolusi memegang peranan penting dalam mempengaruhi kecepatan disolusi, antara lain :

- pH media : Zat aktif yang bersifat asam lemah akan naik kecepatan disolusinya dengan naiknya pH dan sebaliknya, zat aktif yang bersifat basa lemah disolusinya menurun dengan naiknya pH .
- Suhu media : kecepatan disolusi akan bertambah besar dengan kenaikan suhu
- Viskositas : bertambah besarnya viskositas media akan menyebabkan turunnya kecepatan disolusi
- Tegangan permukaan : penambahan surfaktan pada media disolusi akan menaikkan kecepatan disolusi zat hidrofob, karena surfaktan memperkecil tegangan antar muka antara zat tersebut dengan media disolusi.

## **C. Faktor Formulasi (2,14)**

### **a. Zat pengisi**

Zat pengisi yang bersifat hidrofil cenderung meningkatkan kecepatan disolusi zat aktif yang bersifat hidrofob, karena membantu proses pembasahan serbuk. Zat pengisi yang bersifat adsorban dapat memperlambat pelepasan zat aktif, terutama untuk zat aktif yang sangat kecil jumlahnya.

b. Zat pengikat

Zat pengikat yang larut dalam air dapat meningkatkan viskositas cairan disolusi, sehingga memperlambat pelepasan zat aktif. Untuk zat aktif yang hidrofob, kecepatan disolusi dapat meningkat karena dapat mempermudah pembasahan zat aktif.

c. Zat penghancur

Untuk zat aktif dan zat tambahan yang larut dalam air pada umumnya tidak digunakan zat penghancur yang larut dalam air, karena hal ini dapat meningkatkan viskositas media dan menghambat penetrasi cairan media sehingga fungsi pengikat akan lebih besar daripada fungsi penghancur, dengan demikian akan memperlambat pelepasan zat aktif. Untuk zat aktif yang hidrofob sebaiknya dipakai zat penghancur yang hidrofil.

d. Jumlah dan jenis zat lubrikan

Pada umumnya zat lubrikan bersifat hidrofob sehingga akan menghalangi pembasahan dan disolusi zat aktif. Karena itu penggunaan lubrikan cukup pada konsentrasi yang optimum dan harus di bawah persentase yang dapat menyebabkan penyalutan zat aktif menjadi hidrofob

## II.4 Uraian Bahan

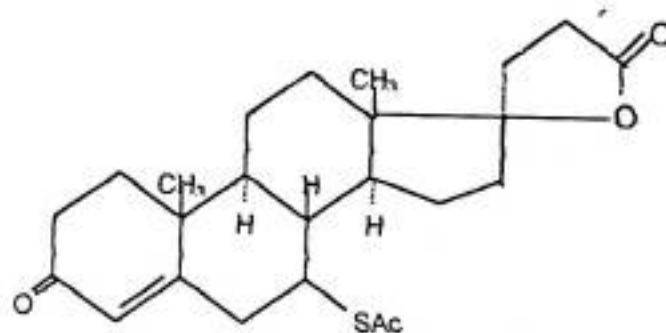
### 1. Spironolakton (9)

Sinonim : Spironolakton;  $7\alpha$ -acetylthio-3-oxo- $17\alpha$ -pregn-4-ene-21,17 $\beta$ -carbolactone

Rumus Molekul :  $C_{24}H_{32}O_4S$

Bobot Molekul : 416,57

Rumus Bangun :



Pemerian : Serbuk hablur, warna krem muda sampai coklat muda; bau lemah seperti merkaptan; stabil di udara.

Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam benzena dan dalam kloroform; larut dalam etil asetat dan dalam etanol; sukar larut dalam metanol dan dalam minyak lemak.

Farmakologi : Spironolakton termasuk diuretik hemat kalium. Daya diuresisnya agak lemah. Resorpsinya di lambung, waktu paronya sampai 2 jam, ekskresi berlangsung melalui kemih dan tinja (7).

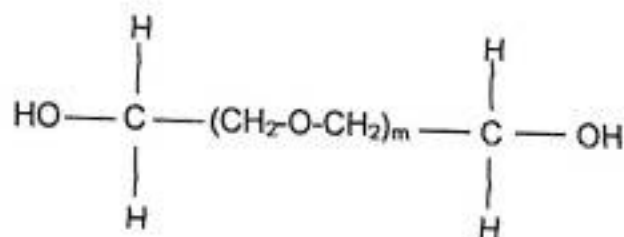
## 2. Polietilenglikol 6000 (PEG 6000) (15)

Sinonim : Macrogol 6000,  $\alpha$ -hydro- $\omega$ -hydroxy-poly-(oxy-1,2-ethanedyl)

Rumus Molekul :  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$

Bobot Molekul : Mengandung rangkaian molekul oksietilen (N) antara 122-149, sehingga memberikan bobot molekul 5400-6600

Rumus Bangun :



Pemerian : Berupa serbuk atau serpihan padat, keras; berwarna krem atau putih, umumnya tidak berbau, titik lebur antara  $55^\circ\text{C} - 63^\circ\text{C}$  dan menghasilkan larutan kental yang transparan atau jernih, dengan kekentalan 250 – 390 sentistokes pada suhu  $98,9 \pm 0,3^\circ\text{C}$ .

Kelarutan : Sangat mudah larut dalam air, bentuk cair bercampur dengan air. Larut dalam alkohol, aseton, kloroform, etoksietanol, etil asetat, diklormetan dan toluen. Kelarutannya menurun dengan peningkatan bobot molekulnya. Sukar larut dalam eter dan lemak jenuh atau minyak mineral.

Kegunaan : Sebagai bahan pembawa atau pendispersi

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat





## BAB III

### PELAKSANAAN PENELITIAN

#### III.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah alat uji disolusi (Shimadzu), alat kromatografi lapis tipis, lemari pengering granul, alat - alat gelas, ayakan no. 100, karet penghisap, pengaduk elektrik, spektrofotometer UV (Hewlett Packard) dan timbangan analitik (Sartorius).

Bahan-bahan yang digunakan adalah air suling, asam klorida 0,1 N, kloroform, natrium lauril sulfat, PEG 6000 dan spironolakton.

#### III.2 Rancangan Dispersi Padat Spironolakton

Dibuat dispersi padat spironolakton – PEG 6000 masing-masing dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:4. Sebagai pembanding adalah spironolakton tanpa PEG 6000.

#### III.3 Pembuatan Dispersi Padat Spironolakton

##### III.3.1 Dengan Metode Pelarutan

Campuran spironolakton dan PEG 6000 dengan perbandingan 1:1, 1:2 dan 1:4 masing-masing dilarutkan dengan kloroform. Setelah larut, kemudian dituang ke dalam cawan petri dan pelarutnya diuapkan di lemari pengering granul ( $\pm 40^{\circ}\text{C}$ ). Massa yang terbentuk dihaluskan dan diayak dengan pengayak no.100.

##### III.3.2 Dengan Metode Peleburan-Pelarutan

Spironolakton dilarutkan dengan kloroform, sedangkan PEG 6000 dilebur di atas tangas air. Kemudian spironolakton dimasukkan ke dalam leburan PEG

6000, diaduk hingga homogen, setelah itu dituang ke dalam cawan petri dan diuapkan di lemari pengering granul ( $\pm 40^{\circ}\text{C}$ ). Massa yang terbentuk dihaluskan dan diayak dengan pengayak no.100.

### **III.4 Uji Interfensi Dispersi Padat**

#### **III.4.1 Uji Interfensi PEG 6000 Terhadap Serapan Spironolakton**

Spironolakton dilarutkan dalam media disolusi (HCl 0,1 N yang mengandung 0,1 % natrium lauril sulfat) dengan konsentrasi 10 bpj, kemudian ditentukan serapannya pada panjang gelombang maksimum. Selanjutnya dibuat satu seri larutan spironolakton 10 bpj dalam media disolusi yang mengandung PEG 6000 dengan konsentrasi 10, 20 dan 40 bpj, kemudian masing-masing ditentukan serapannya pada panjang gelombang maksimum.

#### **III.4.2 Uji Kromatografi Lapis Tipis**

Dibuat larutan spironolakton dan contoh hasil dispersi padat dalam pelarut kloroform. Larutan ini kemudian ditotolkan pada lempeng silika gel. Lempeng dimasukkan ke dalam bejana dan dielusi dengan larutan pengelusi kloroform : aseton (4 : 1) dan larutan pengelusi etil asetat : metanol : larutan amonia pekat (85 : 10 : 5). Setelah itu lempeng diangkat dan dikeringkan di udara. Selanjutnya diamati di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm dan juga diamati warna noda yang timbul dengan penampak noda  $\text{H}_2\text{SO}_4$  10 %. Kemudian ditentukan harga perbandingan jarak tempuh noda terhadap jarak tempuh eluen (harga Rf).

### **III.5 Uji Disolusi Dispersi Padat Spironolakton**

#### **III.5.1 Pembuatan media disolusi**

Media disolusi yang digunakan adalah asam klorida 0,1 N yang mengandung 0,1 % Na lauril sulfat yang dibuat dengan cara ditimbang 1 gram Na lauril sulfat kemudian dilarutkan dengan HCl 0,1 N dan kemudian dicukupkan volumenya dengan HCl 0,1 N hingga 1000 ml.

#### **III.5.2 Pelaksanaan uji disolusi**

Uji disolusi dilakukan menggunakan pengaduk dayung, dengan cara masing-masing dispersi padat yang setara dengan 25 mg spironolakton ditempatkan pada dasar labu disolusi kemudian dimasukkan larutan media sebanyak 900 ml dengan suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Selanjutnya dayung diputar dengan kecepatan 75 putaran per menit. Pengambilan larutan contoh dilakukan pada menit ke-2, 5, 10, 20, 30, 45 dan menit ke-60, masing-masing sebanyak 10 ml. Pada setiap pengambilan larutan contoh segera ditambahkan kembali media disolusi yang baru dengan volume dan suhu yang sama.

### **III.6 Penetapan Kadar Hasil Uji Disolusi Dengan Spektrofotometer UV**

#### **III.6.1 Penetapan panjang gelombang maksimum**

Dibuat larutan spironolakton dengan konsentrasi 10 bpj dalam media disolusi, kemudian diukur serapannya pada rentang panjang gelombang 200-400 nm. Selanjutnya dibuat kurva antara serapan terhadap panjang gelombang.

### III.6.2 Pembuatan kurva baku

1. Pembuatan larutan baku spironolakton 1000 bpj

Ditimbang saksama spironolakton sebanyak 50 mg, dimasukkan ke dalam labu tentukur 50,0 ml, dilarutkan dengan media disolusi dan kemudian dicukupkan volumenya hingga tanda.

2. Pembuatan larutan baku 100 bpj

Dipipet sebanyak 10 ml dari larutan baku spironolakton 1000 bpj kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 100,0 ml dan diencerkan dengan media disolusi hingga tanda.

3. Pembuatan kurva baku spironolakton

Dibuat satu seri larutan spironolakton dengan konsentrasi 6, 8, 10, 12 dan 14 bpj. Konsentrasi 6, 8 dan 10 bpj dibuat dengan cara dipipet larutan baku 100 bpj masing-masing sebanyak 600  $\mu$ l, 800  $\mu$ l dan 1000  $\mu$ l kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 10,0 ml dan ditambahkan media disolusi hingga tanda. Konsentrasi 12 dan 14 bpj dibuat dengan cara dipipet larutan baku 1000 bpj masing-masing 120  $\mu$ l dan 140  $\mu$ l kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 10,0 ml dan ditambahkan media disolusi hingga tanda. Selanjutnya masing-masing konsentrasi ditentukan serapannya pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva antara serapan terhadap konsentrasi.

### **III.6.3 Penetapan kadar hasil uji disolusi**

Jumlah spironolakton yang terdisolusi tiap satuan waktu tertentu ditentukan dengan mengukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dan dihitung dengan menggunakan kurva baku.

### **III.7 Pengumpulan dan Analisis Data**

Data dikumpulkan dan dianalisis secara statistika dengan menggunakan percobaan faktorial.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### IV.1. Uji Interfensi Dispersi Padat

##### IV.1.1 Uji Interfensi PEG 6000 Terhadap Serapan Spironolakton

Hasil uji interfensi pembawa PEG 6000 terhadap serapan spironolakton memperlihatkan bahwa dispersi padat spironolakton – PEG 6000 tidak mengalami perubahan panjang gelombang maksimum. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 8.

##### IV.1.1.2 Uji Kromatografi Lapis Tipis

Hasil uji kromatografi lapis tipis terhadap spironolakton mumi dan dispersi padat spironolakton – PEG 6000 pada pengamatan lampu UV 254 nm dan penampak noda  $H_2SO_4$  10 % masing-masing memperlihatkan satu noda dengan warna yang sama dan nilai  $R_f$  yang relatif sama. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 4 dan Gambar 9-12.

#### IV.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Pada penentuan panjang gelombang maksimum larutan spironolakton dalam HCl 0,1 N yang mengandung 0,1 % Natrium lauril sulfat diperoleh nilai serapan pada panjang gelombang 242 nm. Hasilnya dapat dilihat pada Gambar 13.

#### IV.3 Pembuatan Kurva Baku

Pada pembuatan kurva baku larutan spironolakton dalam HCl 0,1 N yang mengandung 0,1 % natrium lauril sulfat diperoleh persamaan garis lurus

$Y = 0,0478x - 0,0337$  dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9894. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 3 dan Gambar 15.

#### IV.4 Spironolakton yang Terdisolusi

Persen rata-rata disolusi spironolakton dari dispersi padat selama 60 menit memperlihatkan hasil sebagai berikut : contoh I (pembanding) = 71,15 %; contoh II (dispersi padat yang dibuat dengan metode pelarutan dengan perbandingan 1:1) = 75,73 %; contoh III (dispersi padat yang dibuat dengan metode pelarutan dengan perbandingan 1:2) = 85,60 %; contoh IV (dispersi padat yang dibuat dengan metode pelarutan dengan perbandingan 1:4) = 70,86 % ; contoh V (dispersi padat yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan dengan perbandingan 1:1) = 82,35 %; contoh VI (dispersi padat yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan dengan perbandingan 1:2) = 94,96% dan contoh VII (dispersi padat yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan dengan perbandingan 1:4) = 74,60 %. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 7.

#### IV.5 Pembahasan

Dispersi padat adalah terdispersinya satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa atau matriks inert pada keadaan padat yang dibuat dengan metode pelarutan, peleburan atau peleburan-pelarutan. Pada penelitian ini dispersi padat dibuat dengan metode pelarutan dan peleburan-pelarutan. Metode peleburan tidak digunakan karena perbedaan titik lebur antara spironolakton dan PEG 6000 yang sangat jauh sehingga sewaktu PEG 6000 telah melebur,



spironolakton belum melebur dan pada waktu spironolakton melebur, PEG 6000 telah rusak karena pemanasan yang sangat tinggi.

Identifikasi kemurnian suatu senyawa dapat dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Pergeseran panjang gelombang suatu senyawa uji dengan baku pembanding merupakan indikator kemurnian suatu senyawa. Uji interfensi bertujuan untuk mengamati kemungkinan adanya interaksi antara zat aktif dengan pembawa yang ditandai dengan bergesernya panjang gelombang. Adanya interaksi dalam dispersi padat dapat ditunjukkan dengan bergesernya panjang gelombang maksimum. Hasil uji interfensi pembawa PEG 6000 terhadap serapan spironolakton memperlihatkan bahwa dispersi padat spironolakton – PEG 6000 tidak mengalami pergeseran panjang gelombang maksimum dan mempunyai serapan yang relatif sama dengan spironolakton murni (Tabel 2 dan Gambar 8). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara PEG 6000 dengan spironolakton (tidak terbentuk senyawa baru).

Metode kromatografi lapis tipis (KLT) dapat digunakan untuk analisis kualitatif maupun kuantitatif suatu senyawa. Metode KLT mempunyai beberapa keuntungan, antara lain teknik pelaksanaan yang sederhana, waktu yang relatif singkat dan mempunyai kepekaan yang cukup tinggi. Adanya interaksi antara zat aktif dan pembawa dapat ditandai dengan perbedaan jumlah dan warna noda dengan pembanding serta adanya perbedaan nilai  $R_f$ . Harga  $R_f$  merupakan karakteristik dari KLT yang dapat digunakan sebagai indikator terjadinya perubahan senyawa yang diuji. Pada pengamatan hasil KLT dengan menggunakan lampu UV 254 nm memperlihatkan bahwa dispersi padat



spironolakton – PEG 6000 mempunyai 1 noda dengan warna yang sama, yaitu ungu serta nilai Rf yang relatif sama dengan spironolakton murni. Demikian juga pada pengamatan dengan penampak noda H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 % memperlihatkan dispersi padat spironolakton – PEG 6000 mempunyai 1 noda dengan warna yang sama, yaitu kuning dan nilai Rf yang relatif sama pula dengan spironolakton murni (Tabel 4 dan Gambar 9-12). Hal ini berarti bahwa tidak terjadi interaksi antara spironolakton dan PEG 6000 dalam dispersi padat.

Kadar spironolakton yang dilepaskan tiap satuan waktu dari dispersi padat spironolakton setelah dianalisis secara statistika menggunakan percobaan faktorial menunjukkan bahwa ada pengaruh yang nyata dengan adanya PEG 6000 terhadap laju disolusi spironolakton murni, yaitu harga F hitung lebih besar dari harga F tabel pada taraf 1 % dan 5 % (dapat dilihat pada lampiran 2). Analisis kemudian dilanjutkan dengan uji BNT dimana memperlihatkan bahwa contoh I (spironolakton murni) berbeda nyata (memiliki perbedaan yang signifikan) terhadap contoh II (dispersi padat spironolakton-PEG 6000 (1:1) yang dibuat dengan metode pelarutan), contoh IV (dispersi padat spironolakton-PEG 6000 (1:4) yang dibuat dengan metode pelarutan), contoh V (dispersi padat spironolakton-PEG 6000 (1:1) yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan), contoh VI (dispersi padat spironolakton-PEG 6000 (1:2) yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan) dan contoh VII (dispersi padat spironolakton-PEG 6000 (1:4) yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan), akan tetapi berbeda tidak nyata (relatif sama) terhadap contoh III (dispersi padat spironolakton-PEG 6000 (1:2) yang dibuat dengan metode pelarutan). Bila dibandingkan antar dispersi padat, terlihat contoh II

berbeda nyata terhadap contoh III, V maupun contoh VI, akan tetapi berbeda tidak nyata terhadap contoh IV dan contoh VII. Contoh III berbeda nyata terhadap contoh IV, V, VI dan contoh VII. Contoh IV berbeda nyata terhadap contoh V dan contoh VI, akan tetapi berbeda tidak nyata terhadap contoh VII. Contoh V berbeda nyata terhadap contoh VI dan contoh VII serta contoh VI berbeda nyata terhadap contoh VII (dapat dilihat pada lampiran 2). Kadar spironolakton yang terdisolusi paling besar terlihat pada dispersi padat dengan perbandingan 1:2 baik dengan metode pelarutan maupun dengan metode peburan-pelarutan. Terjadinya peningkatan laju disolusi dari spironolakton kemungkinan disebabkan karena spironolakton terdispersi dalam pembawa yang mudah larut dalam air pada keadaan padat. Akan tetapi laju disolusi spironolakton kemudian menurun pada perbandingan 1:4. Hal ini mungkin disebabkan karena meningkatnya konsentrasi PEG 6000, sehingga viskositas media disolusi juga meningkat dan kelarutan spironolakton akan semakin menurun. Menurut persamaan Stokes-Einstein, viskositas berbanding terbalik dengan koefisien difusi. Artinya semakin viskos (kental) media disolusi, semakin sukar zat aktif berdifusi, sehingga kecepatan disolusipun semakin menurun. Bila dilihat dari metode yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat spironolakton – PEG 6000, maka metode peburan-pelarutan memperlihatkan kecepatan disolusi yang lebih cepat daripada metode pelarutan. Hal ini mungkin disebabkan karena ukuran partikel spironolakton yang terbentuk pada metode peburan-pelarutan lebih kecil dibandingkan metode pelarutan (3).

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### V.1 Kesimpulan

Dari hasil analisis data dan pembahasan, maka dapat disimpulkan :

1. Pembawa PEG dalam sistem dispersi padat spironolakton – PEG 6000 dapat meningkatkan laju disolusi spironolakton.
2. Sistem dispersi padat spironolakton – PEG 6000 yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan memberikan peningkatan disolusi yang lebih baik daripada yang dibuat dengan metode pelarutan.
3. Dispersi padat spironolakton – PEG 6000 1:2 yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan memperlihatkan disolusi yang paling cepat.

#### V.2 Saran

Disarankan untuk melanjutkan penelitian ini dengan menguji bioavailabilitas dari dispersi padat yang memiliki laju disolusi tercepat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gennaro, A.R., Chase, G.D., Marderosian, A. Der, Harvey, S.C., Hussar, D.A., Medwick, T., Rippie, E.G., Schwartz, J.B., Swinyard, E.A., & Zink, G.L. (Eds). 1990. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 18 th Edition. Mack Publishing Company. Pennsylvania, 697.
2. Ansel, Howard C. 1985. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Terjemahan oleh Farida Ibrahim, Asmanizar & Iis Aisyah. 1989. Universitas Indonesia Press. Jakarta. 1,96, 153.
3. Chiou, W.L. & Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **60 (9)**: 1281-1301.
4. Swarbrick, J., Boylan, J.C., & Delsken, M. 1990. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Volume 2. Inc. New York. 401, 402.
5. Martin, A., Swarbrick, J. & Cammarata, A. 1983. *Farmasi Fisik*. Edisi III. Penerjemah Yoshita & Iis Aisyah Baihaki. 1993. Universitas Indonesia Press. Jakarta. 166.
6. Nagarsenken, MS., Meshram, RN., & Ramprakash., G. 2000. Solid Dispersion of Hydroxypropyl beta-cyclodextrin and Ketolarac : Enhancement of in-vitro dissolution rates, improvement in anti-inflammatory activity and reduction in ulcerogenicity in rats. *J Pharm Pharmacol*. **52 (8)**. [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov). Diakses tanggal 16 April 2006.
7. Tan, H.T. & Raharja, K. 2002. *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*. Edisi V. Elex media Komputindo. Jakarta. 494.
8. Mycek, M.J., Harvey, R.A. & Champe, P.C. 1997. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Edisi 2. Penerjemah Azwar Agoes & Huriawati Hartanto. 2001. Widya Medika. Jakarta. 181, 192.
9. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 1995. *Farmakope Indonesia*. Ed. IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 757.
10. United States Pharmacopeial Convention. 2002. *The United States Pharmacopeia*. 26th edition. United States Pharmacopeial Convention. Rockville. 1710.
11. Wattimena, J.R. & Siregar, C.J.P. 1986. *Beberapa Aspek Pokok Pengujian Mutu Perbekalan Farmasi*. PT. Intergrafika. Bandung. 2-3.
12. Wagner, J.G. & Pennarowski, W. 1971. *Biopharmaceutics and relevant Pharmacokinetics*. 1st edition. Drug Intelligence Publication. Hamilton. 115.

13. Ronny. 2005. Perbandingan Laju Disolusi Piroksikam – PVP K-30 Dalam Bentuk Dispersi Padat Terhadap Campuran Fisisnya. Skripsi Fakultas MIPA, Universitas Hasanuddin. Makassar. 18.
14. Martin, E.W. 1971. *Dispensing of Medicine*. 7<sup>th</sup> edition. Mack Publishing Company. Easton. Pennsylvania. 500.
15. Kibbe, A.H. 2000. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 3<sup>rd</sup> edition. Publishing by American Association. Washington DC. 392.
16. Shargel, L., & Andrew, B.C. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi II. Terjemahan oleh Fasich & Siti Sjamsiah. 1988. Airlangga University Press. Surabaya. 96, 98.

Tabel 1. Rancangan Komposisi Dispersi Padat Spironolakton-PEG 6000

Contoh	Spironolakton : PEG 6000	Keterangan
I	1 : 0	Pembanding
II	1 : 1	Metode Pelarutan
III	1 : 2	Metode Pelarutan
IV	1 : 4	Metode Pelarutan
V	1 : 1	Metode Peleburan-Pelarutan
VI	1 : 2	Metode Peleburan-Pelarutan
VII	1 : 4	Metode Peleburan-Pelarutan

Keterangan :

Contoh I : Pembanding (Spironolakton tanpa PEG 6000)

Contoh II-IV : Dispersi padat yang dibuat dengan metode pelarutan

Contoh V-VII : Dispersi padat yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan

Tabel 2. Hasil Uji Interfensi Pembawa PEG 6000 Terhadap Serapan Spironolakton dalam Medium HCl 0,1 N yang Mengandung 0,1 % Natrium Lauril Sulfat

	Konsentrasi Spironolakton - PEG 6000 (bpj)	Panjang Gelombang (nm)	Serapan
A	10 : 0	242	0,4184
B	10 : 10	242	0,4268
	10 : 20	242	0,4473
	10 : 40	242	0,4074
C	10 : 10	242	0,4637
	10 : 20	242	0,4669
	10 : 40	242	0,4371

Keterangan : Konsentrasi Larutan Spironolakton yang diukur adalah 10 bpj

A : Pembanding (Spironolakton tanpa PEG 6000)

B : Dispersi padat yang dibuat dengan metode pelarutan

C : Dispersi padat yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan

Tabel 3. Hasil Pengukuran Serapan Spironolakton dalam Medium HCl 0,1 N yang Mengandung 0,1 % Natrium Lauril Sulfat pada Panjang Gelombang 242 nm untuk Pembuatan Kurva Baku

Konsentrasi (bpj)	Serapan
6	0,2635
8	0,3530
10	0,4184
12	0,5387
14	0,6489

Keterangan :

Persamaan garis regresi  $Y = a + b X$

dimana : Y adalah serapan

X adalah konsentrasi (bpj)

Berdasarkan rumus yang tertera pada Lampiran A, maka diperoleh nilai :

$$a = -0,0337$$

$$b = 0,0478$$

$$r = 0,9894$$

maka persamaan garis regresi adalah :

$$Y = -0,0337 + 0,0478X$$

$$X = \frac{Y + 0,0337}{0,0478}$$



Tabel 4. Hasil Kromatografi Lapis Tipis Dispersi Padat Spironolakton – PEG 6000

	Perbandingan Spironolakton- PEG 6000	Penampak Noda							
		Sinar UV 254 nm				Larutan H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 10 %			
		a		b		a		b	
		Warna	Rf	Warna	Rf	Warna	Rf	Warna	Rf
A	1:0	Ungu	0,76	Ungu	0,89	Kuning	0,76	Kuning	0,89
B	1:1	Ungu	0,76	Ungu	0,89	Kuning	0,76	Kuning	0,89
	1:2	Ungu	0,76	Ungu	0,89	Kuning	0,76	Kuning	0,89
	1:4	Ungu	0,76	Ungu	0,89	Kuning	0,76	Kuning	0,89
C	1:1	Ungu	0,76	Ungu	0,89	Kuning	0,76	Kuning	0,89
	1:2	Ungu	0,76	Ungu	0,89	Kuning	0,76	Kuning	0,89
	1:4	Ungu	0,76	Ungu	0,89	Kuning	0,76	Kuning	0,89

## Keterangan :

Larutan pengelusi a = Kloroform : Aseton (4 : 1)

Larutan Pengelusi b = Etil Asetat : Metanol : Larutan Amonia Pekat (85:10:5)

A : Pembanding (Spironolakton tanpa PEG 6000)

B : Dispersi padat yang dibuat dengan metode pelarutan

C : Dispersi padat yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan



Tabel 5. Hasil Pengukuran Serapan Dispersi padat Spironolakton dalam Media HCl 0,1 N yang Mengandung 0,1 % Natrium Lauril Sulfat yang Dilepaskan Tiap Satuan Waktu

Waktu (menit)	Serapan						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
2	0,5258	0,3862	0,4428	0,4497	0,5096	0,4232	0,3936
	0,5271	0,3579	0,4609	0,4193	0,5425	0,4670	0,3868
	0,5504	0,3969	0,4588	0,4618	0,5718	0,4776	0,3293
5	0,6242	0,4572	0,5000	0,4798	0,6120	0,6429	0,4811
	0,6342	0,4023	0,5090	0,4617	0,6392	0,6201	0,4521
	0,6430	0,4282	0,5134	0,4835	0,6917	0,6088	0,4641
10	0,6809	0,5328	0,5880	0,5568	0,7043	0,7310	0,5897
	0,7040	0,5061	0,5906	0,5853	0,7128	0,7381	0,5736
	0,7149	0,5162	0,5638	0,5745	0,7561	0,7340	0,5721
20	0,7830	0,6735	0,7559	0,6849	0,8413	0,9012	0,6243
	0,7881	0,6554	0,7664	0,6940	0,8379	0,9111	0,6258
	0,8056	0,6475	0,7898	0,6858	0,8228	0,9362	0,6511
30	0,8076	0,7644	0,8060	0,7280	0,9019	1,0660	0,7754
	0,8167	0,7628	0,8758	0,7507	0,9463	1,0030	0,7580
	0,8178	0,7077	0,8152	0,7503	0,9317	1,0490	0,7523
45	0,8427	0,8404	0,9087	0,8034	0,9667	1,1290	0,8222
	0,8431	0,8663	0,9161	0,8024	0,9797	1,0960	0,8087
	0,8484	0,8518	0,9444	0,8013	0,9674	1,1100	0,8380
60	0,8593	0,9146	0,9885	0,8744	0,9995	1,2010	0,9142
	0,8602	0,9471	1,0540	0,8702	0,9941	1,1770	0,9169
	0,8628	0,9276	1,1240	0,8460	1,0240	1,1340	0,9117

Keterangan :

Diukur pada Panjang Gelombang 242 nm.

I : Pembanding (Spironolakton tanpa PEG 6000)

II-IV : Dispersi padat 1:1, 1:2 dan 1:4 yang dibuat dengan metode pelarutan

V-VII : Dispersi padat 1:1, 1:2 dan 1:4 yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan

Tabel 6. Jumlah Spironolakton yang Terdisolusi ( $\mu\text{g}$ ) dalam Media HCl 0,1 N yang Mengandung 0,1 % Natrium Lauril Sulfat Tiap Satuan Waktu dari Dispersi Padat Spironolakton – PEG 6000

Waktu (menit)	Jumlah Spironolakton yang Terdisolusi ( $\mu\text{g}$ )						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
2	10534,52	7906,07	8971,76	9101,67	10229,50	8602,72	8045,40
	10559,00	7373,22	9312,55	8529,29	10848,95	9427,41	7917,36
	10997,70	8107,53	9273,01	9329,50	11400,63	9626,99	6834,73
rata-rata	10697,07	7795,61	9185,77	8986,82	10826,36	9219,04	7599,16
Sd	260,64	379,41	186,39	412,28	585,89	542,99	665,10
5	12504,29	9330,73	10148,43	9769,54	12271,19	12834,92	9782,28
	12692,85	8291,13	10321,67	9422,38	12790,21	12414,79	9234,83
	12863,41	8786,95	10404,08	9841,74	13784,83	12204,25	9448,74
rata-rata	12686,85	8802,94	10291,39	9677,89	12948,74	12484,65	9488,62
Sd	179,64	519,98	130,49	224,21	769,17	321,09	275,89
10	13709,50	10856,86	11916,99	11326,76	14144,14	14635,25	11934,75
	14146,80	10336,74	11971,61	11853,22	14316,76	14773,33	11624,12
	14358,74	10540,48	11467,49	11663,33	15149,14	14695,98	11586,36
rata-rata	14071,68	10578,03	11785,36	11614,44	14536,68	14701,52	1,715,08
Sd	331,08	262,08	276,64	266,61	537,38	69,21	191,18
20	15781,38	13624,54	15208,35	13862,22	16878,03	17999,83	12716,63
	15884,60	13260,75	15412,26	14029,37	16828,37	18192,11	12734,02
	16223,10	13127,70	15847,72	13886,17	16570,23	18663,70	13200,54
rata-rata	15963,03	13337,66	15489,44	13925,92	16758,88	18285,21	12883,73
Sd	231,07	257,19	326,59	90,39	165,25	341,59	274,50
30	16415,42	15484,00	16316,84	14824,06	18202,09	21298,35	15699,27
	16595,02	15427,09	17639,48	15249,18	19051,72	20120,10	15361,11
	16628,39	14403,68	16498,24	15251,13	18799,83	20990,46	15249,25
Rata-rata	16546,28	15104,92	16818,19	15108,12	18684,55	20802,97	15436,54
sd	114,55	607,96	717,02	246,01	436,39	611,09	234,30
45	17252,30	17081,92	18426,19	16403,08	19617,91	22714,60	16749,71
	17270,00	17542,47	18588,54	16386,72	19885,61	22088,03	16481,34
	17382,68	17271,97	19108,47	16375,40	19673,97	22365,50	17027,28
Rata-rata	17301,66	17298,79	18707,73	16388,40	19725,83	22389,38	16752,78
sd	70,72	231,44	356,42	13,92	141,18	313,97	273,98
60	17748,20	18661,86	20125,86	17915,02	20444,77	24313,49	18660,98
	17775,40	19252,09	21383,68	17838,20	20368,74	23849,48	18694,81
	17838,35	18884,41	22694,69	17391,72	20949,10	23056,65	18597,30
Rata-rata	17787,32	18932,79	21401,41	17714,98	20587,54	23739,87	18651,03
sd	46,24	298,07	1284,51	282,57	315,42	635,55	49,51

Keterangan :

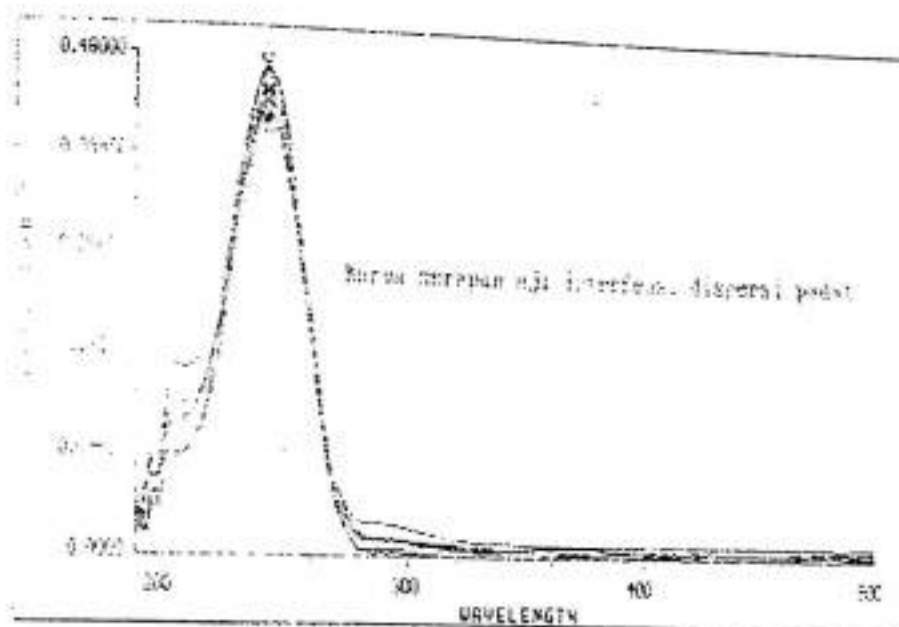
- I : Pembanding (Spironolakton tanpa PEG 6000)
- II-IV : Dispersi padat 1:1, 1:2 dan 1:4 yang dibuat dengan metode pelarutan
- V-VII : Dispersi padat 1:1, 1:2 dan 1:4 yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan

Tabel 7. Persen Spironolakton yang Terdisolusi dalam Media HCl 0,1 N yang Mengandung 0,1 % Natrium Lauril Sulfat Tiap Satuan Waktu dari Dispersi Padat Spironolakton – PEG 6000

Waktu (menit)	Persen Spironolakton Terdisolusi						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
2	42,14	31,62	35,89	36,41	40,92	34,41	32,18
	42,24	29,49	37,25	34,12	43,40	37,71	31,67
	43,99	32,43	37,09	37,32	45,60	38,51	27,34
rata-rata	<b>42,79</b>	<b>31,18</b>	<b>36,74</b>	<b>35,95</b>	<b>43,31</b>	<b>36,88</b>	<b>30,40</b>
Sd	<b>1,04</b>	<b>1,52</b>	<b>0,74</b>	<b>1,649</b>	<b>2,341</b>	<b>2,173</b>	<b>2,659</b>
5	50,02	37,32	40,59	39,08	49,08	51,34	39,13
	50,77	33,16	41,29	37,69	51,16	49,66	36,94
	51,45	35,15	41,62	39,37	55,14	48,82	37,79
rata-rata	<b>50,75</b>	<b>35,21</b>	<b>41,17</b>	<b>38,71</b>	<b>51,79</b>	<b>49,94</b>	<b>37,95</b>
Sd	<b>0,715</b>	<b>2,08</b>	<b>0,53</b>	<b>0,898</b>	<b>3,079</b>	<b>1,283</b>	<b>1,104</b>
10	54,84	43,43	47,67	45,31	56,58	58,54	47,74
	56,59	41,35	47,89	47,41	57,27	59,09	46,50
	57,43	42,16	45,87	46,65	60,60	58,78	46,35
rata-rata	<b>56,29</b>	<b>42,31</b>	<b>47,14</b>	<b>46,46</b>	<b>58,15</b>	<b>58,8</b>	<b>46,86</b>
Sd	<b>1,32</b>	<b>1,05</b>	<b>1,11</b>	<b>1,063</b>	<b>2,15</b>	<b>0,276</b>	<b>0,763</b>
20	63,13	54,50	60,83	55,45	67,51	72,00	50,87
	63,54	53,04	61,65	56,12	67,31	72,77	50,94
	64,89	52,51	63,39	55,54	66,28	74,65	52,80
rata-rata	<b>63,85</b>	<b>53,35</b>	<b>61,96</b>	<b>55,70</b>	<b>67,03</b>	<b>73,14</b>	<b>51,54</b>
Sd	<b>0,921</b>	<b>1,03</b>	<b>1,31</b>	<b>0,364</b>	<b>0,66</b>	<b>1,363</b>	<b>1,095</b>
30	65,66	61,94	65,27	59,30	72,81	85,19	62,80
	66,38	61,71	70,56	61,00	76,21	80,48	61,44
	66,51	57,61	65,99	61,00	75,20	83,96	61,00
rata-rata	<b>66,18</b>	<b>60,42</b>	<b>67,27</b>	<b>60,43</b>	<b>74,74</b>	<b>83,21</b>	<b>61,75</b>
Sd	<b>0,456</b>	<b>2,44</b>	<b>2,87</b>	<b>0,982</b>	<b>1,746</b>	<b>2,44</b>	<b>0,938</b>
45	69,01	68,33	73,70	65,61	78,47	90,86	67,00
	69,08	70,17	74,35	65,55	79,54	88,35	65,93
	69,53	69,09	76,43	65,50	78,70	89,46	68,11
rata-rata	<b>69,21</b>	<b>69,20</b>	<b>74,83</b>	<b>65,55</b>	<b>78,90</b>	<b>89,56</b>	<b>67,01</b>
Sd	<b>0,282</b>	<b>0,925</b>	<b>1,426</b>	<b>0,055</b>	<b>0,563</b>	<b>1,258</b>	<b>1,090</b>
60	70,99	74,65	80,50	71,66	81,78	97,25	74,64
	71,10	77,01	85,53	71,35	81,47	95,40	74,78
	71,35	75,54	90,78	69,57	83,80	92,23	74,39
Rata-rata	<b>71,15</b>	<b>75,73</b>	<b>85,60</b>	<b>70,86</b>	<b>82,35</b>	<b>94,96</b>	<b>74,60</b>
sd	<b>0,184</b>	<b>1,192</b>	<b>5,14</b>	<b>1,128</b>	<b>1,265</b>	<b>2,539</b>	<b>0,198</b>

Keterangan :

- I : Perbandingan (Spironolakton tanpa PEG 6000)  
 II-IV : Dispersi padat 1:1, 1:2 dan 1:4 yang dibuat dengan metode pelarutan  
 V-VII : Dispersi padat 1:1, 1:2 dan 1:4 yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan



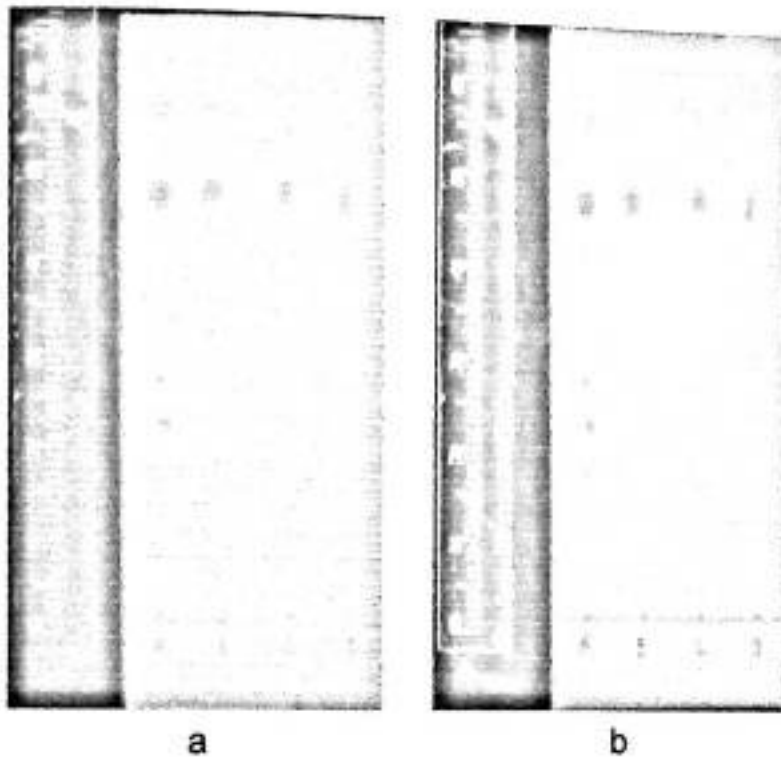
annotated wavelengths:

1	: Wavelength = 242	Result = 0.463715
2	: Wavelength = 242	Result = 0.418442
3	: Wavelength = 242	Result = 0.426773
4	: Wavelength = 242	Result = 0.447296
5	: Wavelength = 242	Result = 0.407410
6	: Wavelength = 242	Result = 0.456850
7	: Wavelength = 242	Result = 0.437141

Gambar 8. Kurva uji interferensi pembawa PEG 6000 terhadap serapan spironolaktone

Keterangan :

- 1 : Dispersi padat spironolaktone-PEG 6000 yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan (1:1)
- 2 : Perbandingan (Spironolaktone tanpa PEG 6000)
- 3 : Dispersi padat spironolaktone-PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelarutan (1:1)
- 4 : Dispersi padat spironolaktone-PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelarutan (1:2)
- 5 : Dispersi padat spironolaktone-PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelarutan (1:4)
- 6 : Dispersi padat spironolaktone-PEG 6000 yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan (1:2)
- 7 : Dispersi padat spironolaktone-PEG 6000 yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan (1:4)

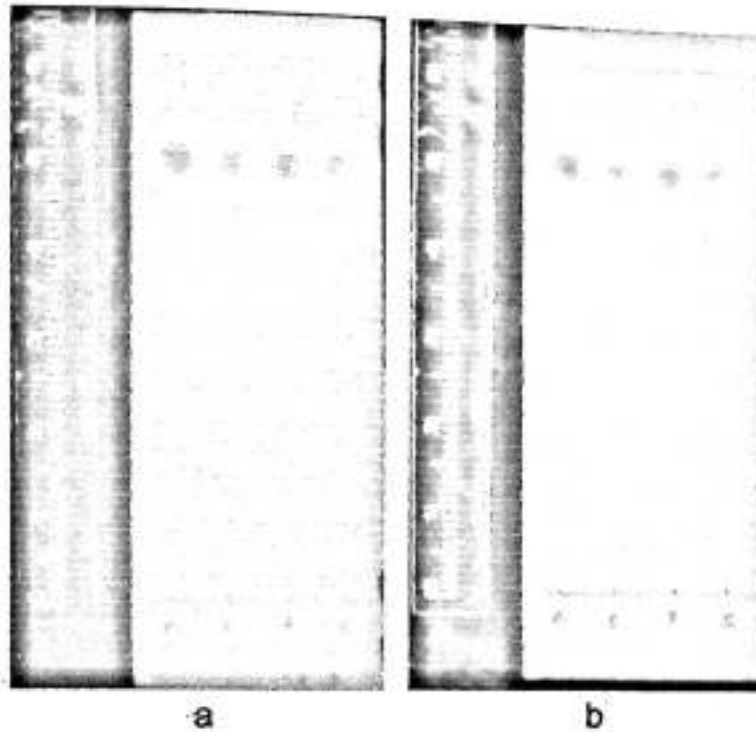


Gambar 9. Kromatogram dispersi padat spironolakton - PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelarutan menggunakan eluen kloroform : aseton (4:1)

Keterangan :

- a : Penampak noda lampu UV panjang gelombang 254 nm (warna noda ungu)
- b : Penampak noda  $H_2SO_4$  10 % (warna noda kuning)
- A : Pembanding (Spironolakton tanpa PEG 6000)
- B : Dispersi padat spironolakton – PEG 6000 (1:1)
- C : Dispersi padat spironolakton – PEG 6000 (1:2)
- D : Dispersi padat spironolakton – PEG 6000 (1:4)

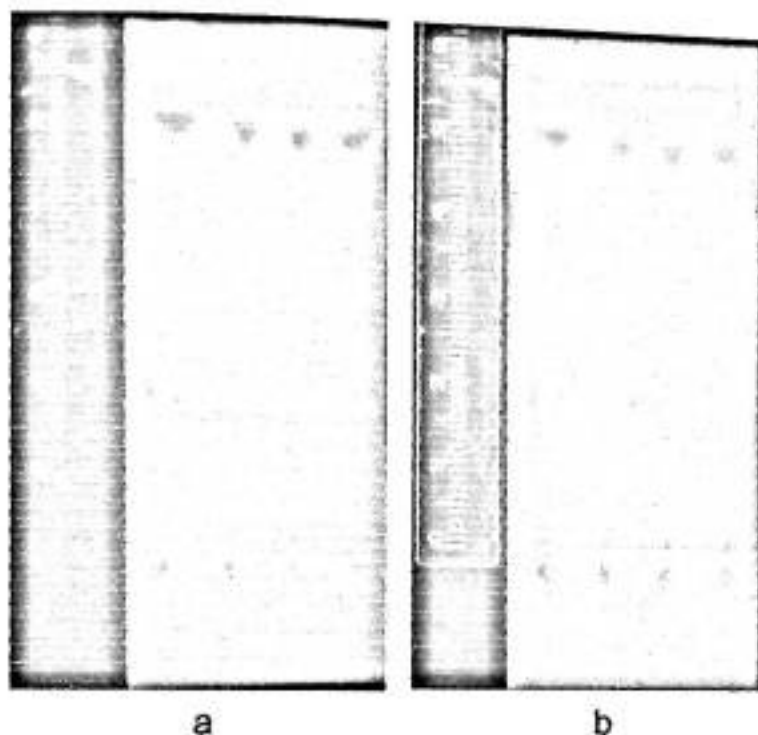




Gambar 10. Kromatogram dispersi padat spironolakton - PEG 6000 yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan menggunakan eluen kloroform : aseton (4:1).

Keterangan :

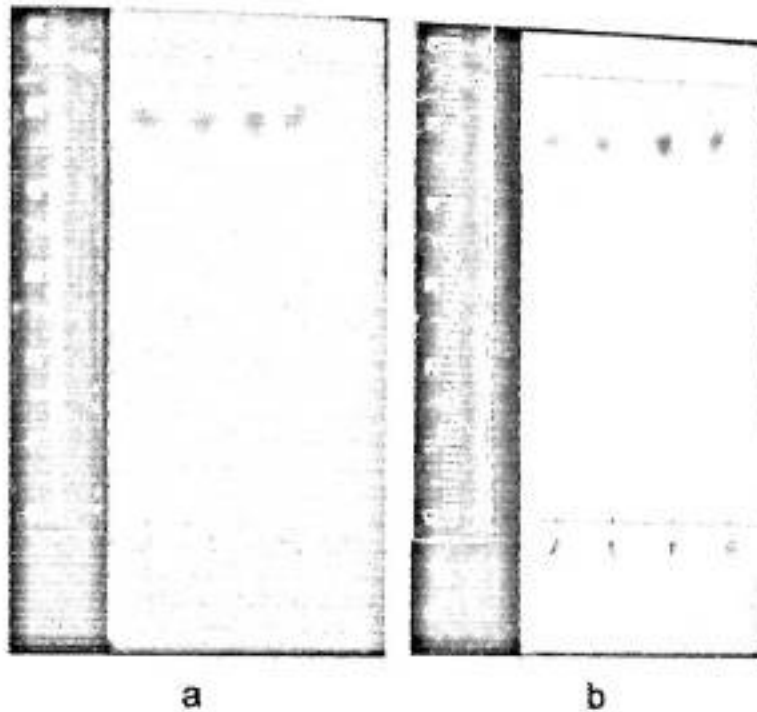
- a : Penampak noda lampu UV panjang gelombang 254 nm (warna noda ungu)
- b : Penampak noda  $H_2SO_4$  10 % (warna noda kuning)
- A : Pembanding (Spironolakton tanpa PEG 6000)
- E : Dispersi padat spironolakton - PEG 6000 (1:1)
- F : Dispersi padat spironolakton - PEG 6000 (1:2)
- G : Dispersi padat spironolakton - PEG 6000 (1:4)



Gambar 11. Kromatogram dispersi padat spironolakton – PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelarutan menggunakan eluen etil asetat : metanol : larutan amonia pekat (85 :10:5)

Keterangan :

- a : Penampak noda lampu UV panjang gelombang 254 nm (warna noda ungu)
- b : Penampak noda  $H_2SO_4$  10 % (warna noda kuning)
- A : Pembanding (Spironolakton tanpa PEG 6000)
- B : Dispersi padat spironolakton – PEG 6000 (1:1)
- C : Dispersi padat spironolakton – PEG 6000 (1:2)
- D : Dispersi padat spironolakton – PEG 6000 (1:4)

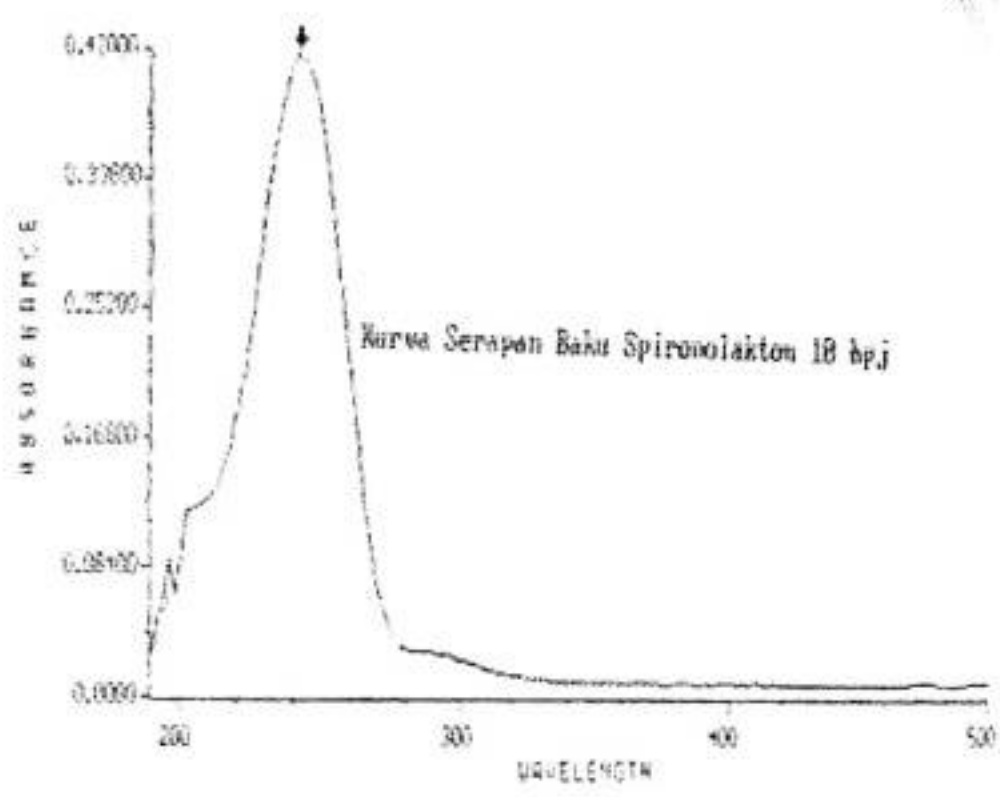


Gambar 12. Kromatogram dispersi padat spironolakton – PEG 6000 yang dibuat dengan metode peleburan-pelarutan menggunakan eluen etil asetat : metanol : larutan amonia pekat (85 :10:5)

Keterangan :

- a : Penampak noda lampu UV panjang gelombang 254 nm (warna noda ungu)
- b : Penampak noda  $H_2SO_4$  10 % (warna noda kuning)
- A : Pembanding (Spironolakton tanpa PEG 6000)
- E : Dispersi padat spironolakton – PEG 6000 (1:1)
- F : Dispersi padat spironolakton – PEG 6000 (1:2)
- G : Dispersi padat spironolakton – PEG 6000 (1:4)

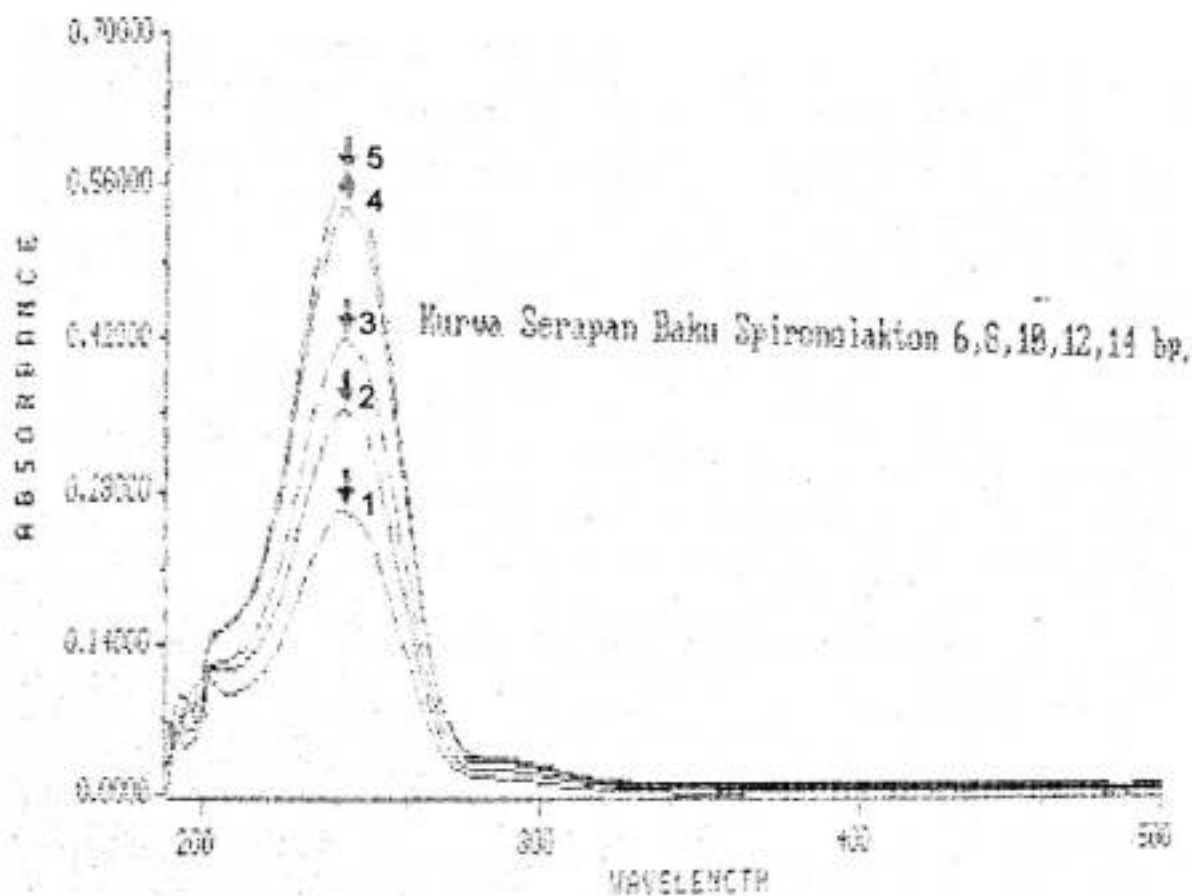




Gambar 13. Kurva panjang gelombang maksimum spironolaktan dalam media disolusi

Keterangan :

- Panjang gelombang maksimum diperoleh pada 242 nm
- Kadar yang diukur adalah 10 bpj

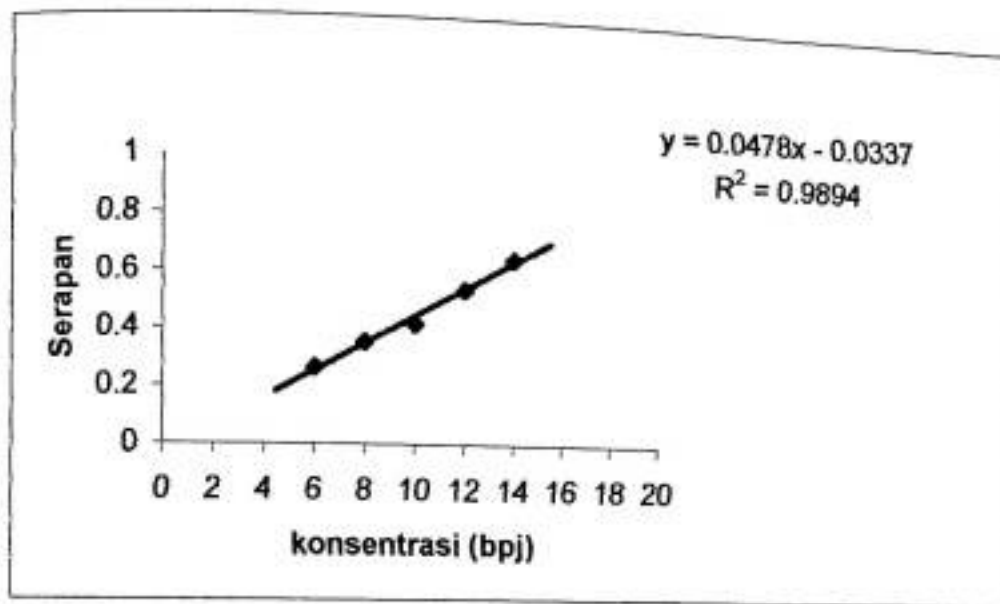


Gambar 14. Kurva serapan baku spironolaktan dalam media disolusi

**Keterangan :**

Panjang gelombang maksimum diperoleh pada 242 nm

- 1 : Konsentrasi larutan spironolaktan dalam media disolusi dengan konsentrasi 6 bpj
- 2 : Konsentrasi larutan spironolaktan dalam media disolusi dengan konsentrasi 8 bpj
- 3 : Konsentrasi larutan spironolaktan dalam media disolusi dengan konsentrasi 10 bpj
- 4 : Konsentrasi larutan spironolaktan dalam media disolusi dengan konsentrasi 12 bpj
- 5 : Konsentrasi larutan spironolaktan dalam media disolusi dengan konsentrasi 14 bpj



Gambar 15. Kurva baku spironolakton

Keterangan :

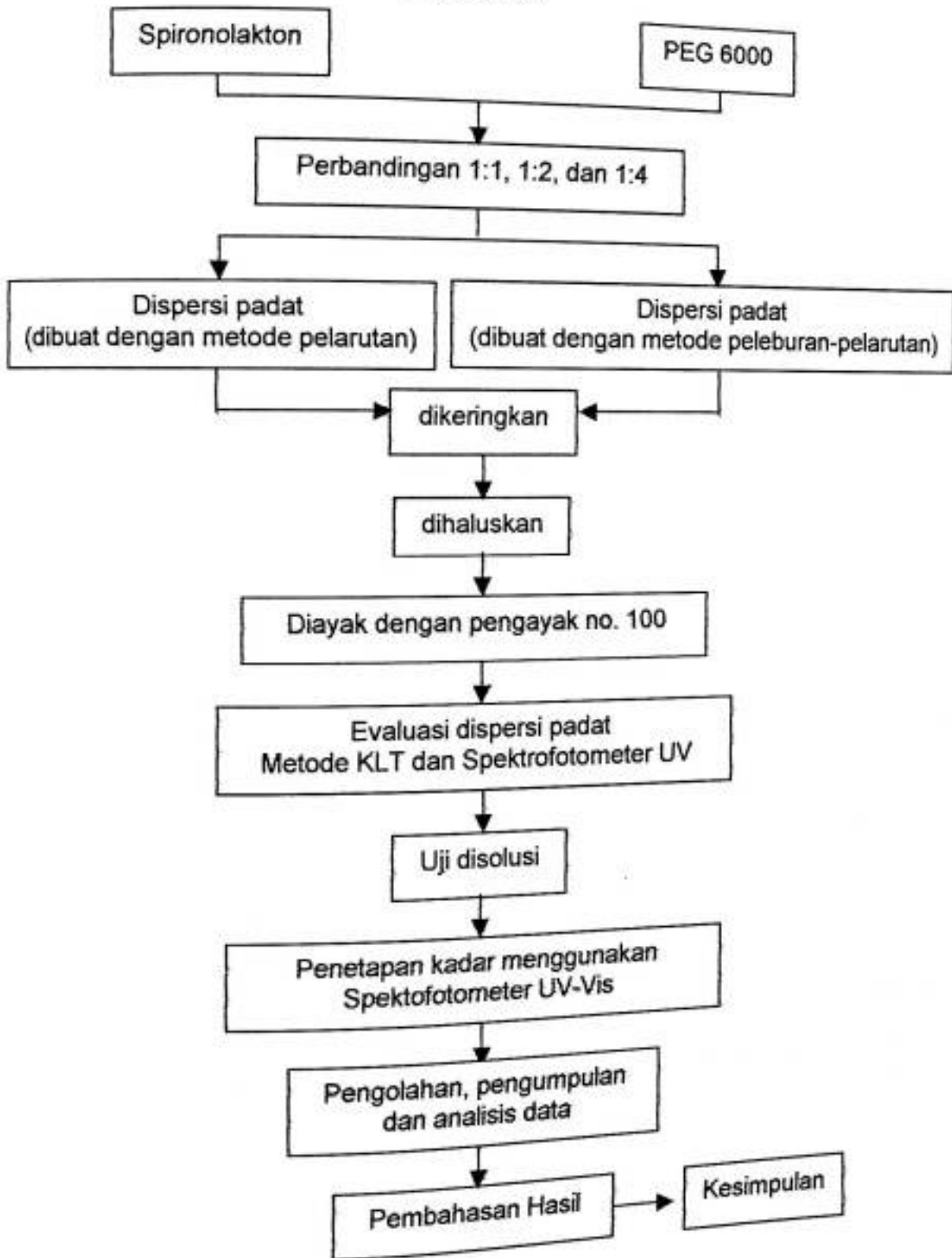
Persamaan garis yang diperoleh :

$$Y = 0.0478X - 0.0337$$

dengan  $r = 0,9894$

# LAMPIRAN 1

## Skema Kerja Uji Disolusi Dispersi Padat Spironolakton dengan Pembawa PEG 6000



## LAMPIRAN 2

### Analisis Statistika Contoh Dispersi Padat Menggunakan Percobaan Faktorial

Contoh	Replikasi	Menit							Jumlah	Rata-rata
		2	5	10	20	30	45	60		
I	1	42,14	50,02	54,84	63,13	65,66	69,01	70,99	1260,65	180,0924
	2	42,24	50,77	56,59	63,54	66,38	69,08	71,10		
	3	43,99	51,45	57,43	64,89	66,51	69,53	71,35		
subtotal		<b>128,36</b>	<b>152,24</b>	<b>168,86</b>	<b>191,56</b>	<b>198,56</b>	<b>207,62</b>	<b>213,45</b>		
II	1	31,62	37,32	43,43	54,50	61,94	68,33	74,65	1102,21	157,46
	2	29,49	33,16	41,35	53,04	61,71	70,17	77,01		
	3	32,43	35,15	42,16	52,51	57,61	69,09	75,54		
subtotal		<b>93,55</b>	<b>105,64</b>	<b>126,94</b>	<b>160,05</b>	<b>181,26</b>	<b>207,59</b>	<b>227,19</b>		
III	1	35,89	40,59	47,67	60,83	65,27	73,70	80,50	1244,14	177,73
	2	37,25	41,29	47,89	61,65	70,56	74,35	85,53		
	3	37,09	41,62	45,87	63,39	65,99	76,43	90,78		
subtotal		<b>110,23</b>	<b>123,50</b>	<b>141,43</b>	<b>185,87</b>	<b>201,82</b>	<b>224,48</b>	<b>256,81</b>		
IV	1	36,41	39,08	45,31	55,45	59,30	65,61	71,66	1121,01	160,1443
	2	34,12	37,69	47,41	56,12	61,00	65,55	71,35		
	3	37,32	39,37	46,65	55,54	61,00	65,50	69,57		
subtotal		<b>107,85</b>	<b>116,14</b>	<b>139,37</b>	<b>167,11</b>	<b>181,3</b>	<b>196,66</b>	<b>212,58</b>		
V	1	40,92	49,08	56,58	67,51	72,81	78,47	81,78	1368,83	195,5471
	2	43,40	51,16	57,27	67,31	76,21	79,54	81,47		
	3	45,60	55,14	60,60	66,28	75,20	78,70	83,80		
subtotal		<b>129,92</b>	<b>155,38</b>	<b>174,45</b>	<b>201,1</b>	<b>224,22</b>	<b>236,71</b>	<b>247,05</b>		
VI	1	34,41	51,34	58,54	72,00	85,19	90,86	97,25	1459,46	208,4943
	2	37,71	49,66	59,09	72,77	80,48	88,35	95,4		
	3	38,51	48,82	58,78	74,65	83,96	89,46	92,23		
subtotal		<b>110,63</b>	<b>149,82</b>	<b>176,41</b>	<b>219,42</b>	<b>249,63</b>	<b>268,67</b>	<b>284,88</b>		
VII	1	32,18	39,13	47,74	50,87	62,80	67,00	74,64	1110,34	158,62
	2	31,67	36,94	46,50	50,94	61,44	65,93	74,78		
	3	27,34	37,79	46,35	52,80	61,00	68,11	74,39		
subtotal		<b>91,19</b>	<b>113,86</b>	<b>140,59</b>	<b>154,61</b>	<b>185,24</b>	<b>201,04</b>	<b>223,81</b>		
		<b>771,73</b>	<b>916,58</b>	<b>1068,05</b>	<b>1279,72</b>	<b>1422,02</b>	<b>1542,77</b>	<b>1665,77</b>	<b>8666,64</b>	

Faktor Koreksi (fk)

$$fk = \frac{(8666,64)^2}{7 \times 7 \times 3} = 510956,7952$$

Jumlah Kuadrat

$$\begin{aligned} JK \text{ Total} &= [ (42,14)^2 + (42,24)^2 + (43,99)^2 + \dots + (74,39)^2 ] - 510956,7952 \\ &= 549923,8713 - 510956,7952 \\ &= 38967,0761 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} JK \text{ Perlakuan} &= \frac{(128,36)^2 + (152,24)^2 + \dots + (223,81)^2}{3} - 510956,7952 \\ &= 549668,6437 - 510956,7952 \\ &= 38711,8485 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} JK \text{ Contoh} &= \frac{(1260,65)^2 + (1102,21)^2 + \dots + (1110,34)^2}{7 \times 3} - 510956,7952 \\ &= 516439,383 - 510956,7952 \\ &= 5482,58775 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} JK \text{ Waktu (T)} &= \frac{(771,73)^2 + (916,58)^2 + \dots + (1665,77)^2}{7 \times 3} - 510956,7952 \\ &= 542436,6676 - 510956,7952 \\ &= 31479,87218 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} JK F^*T &= JK \text{ Perlakuan} - JK \text{ Contoh} - JK \text{ Waktu} \\ &= 38711,8485 - 5482,58775 - 31479,87218 \\ &= 1749,38857 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} JK \text{ Galat} &= JK \text{ Total} - JK \text{ Perlakuan} \\ &= 38967,0761 - 38711,8485 \\ &= 255,2276 \end{aligned}$$

Tabel Anava

Sumber Keragaman	DB	JK	KT	fh	F tabel	
					1 %	5 %
Pertakuan	48	38711,8485	806,4968438	157,9956172		
Contoh	6	5482,58775	913,764625	179,0097593	3,186	2,286
Waktu	6	31479,87218	5246,645363	1027,836598	3,186	2,286
F*T	36	1749,38857	48,59412694	9,519763329	2,05	1,66
Galat	50	255,2276	5,104552			
Total	146	38967,0761				

Fhitung > F tabel → signifikan

Uji Lanjutan BNT pada taraf 1 %

$$\begin{aligned}
 \text{ISD/BNT}_{0,01} &= t_{0,01} \sqrt{\frac{2 \times \text{KTG}}{n}} \\
 &= 2,68 \sqrt{\frac{2 \times 5,104552}{3}} \\
 &= 4,94
 \end{aligned}$$

Nilai rata-rata yang diurutkan mulai dari yang terkecil ke terbesar :

Contoh	Rata-rata
II	157,460
VII	158,620
IV	160,144
III	177,730
I	180,092
V	195,547
VI	208,494

Contoh	I	II	III	IV	V	VI	VII
I	-	S	NS	S	S	S	S
II	S	-	S	NS	S	S	NS
III	NS	S	-	S	S	S	S
IV	S	NS	S	-	S	S	NS
V	S	S	S	S	-	S	S
VI	S	S	S	S	S	-	S
VII	S	NS	S	NS	S	S	-

## Keterangan :

- I : Perbandingan (Spironolakton tanpa PEG 6000)
- II : Dispersi padat Spironolakton – PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelarutan (1:1)
- III : Dispersi padat Spironolakton – PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelarutan (1:2)
- IV : Dispersi padat Spironolakton – PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelarutan (1:4)
- V : Dispersi padat Spironolakton – PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelepasan-pelarutan (1:1)
- VI : Dispersi padat Spironolakton – PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelepasan-pelarutan (1:2)
- VII : Dispersi padat Spironolakton – PEG 6000 yang dibuat dengan metode pelepasan- pelarutan (1:4)



### LAMPIRAN 3

Contoh Perhitungan Kadar dan Persen Spironolakton yang Terdisolusi Tiap Satuan Waktu dengan Persamaan Kurva Baku

f (x)	Serapan	Konsentrasi dalam 1 ml	Konsentrasi dalam 10 ml	Konsentrasi dalam 900 ml	Koreksi	Kadar setelah dikoreksi 900 ml (µg)	% Terdisolusi
2	0,5258	11,7050	117,050	10534,519	0	10534,52	42,14
5	0,6242	13,7636	137,636	12387,238	117,050	12504,29	50,02
10	0,6809	14,9498	149,498	13454,812	254,686	13709,50	54,84
20	0,7830	17,0858	170,858	15377,197	404,184	15781,38	63,13
30	0,8076	17,6004	176,004	15840,377	575,042	16415,42	65,66

Persamaan garis regresi untuk kurva baku :

$$Y = - 0,0337 + 0,0478X$$

Sehingga :

$$X = \frac{Y + 0,0337}{0,0478}$$

dimana :

X = konsentrasi

Y = serapan

a = perpotongan garis dengan sumbu y (intersep) = - 0,0337

b = kemiringan garis (slope) = 0,0478

r = 0,09894

misalnya serapan yang diperoleh adalah 0,5258 maka :

1. Konsentrasi dalam 1 ml

$$X = \frac{0,5258 + 0,0337}{0,0478} = 11,7050 \mu\text{g/ml}$$

2. Konsentrasi dalam 10 ml

$$11,7050 \times 10 = 117,050 \mu\text{g}$$

3. Konsentrasi dalam 900 ml

$$11,7050 \times 900 = 10534,519 \mu\text{g}$$

4. Koreksi

Pada menit awal koreksi belum ada, pada menit selanjutnya koreksi adalah hasil tambah dari konsentrasi dalam 10 ml.

5. Kadar setelah dikoreksi 900 ml

$$\text{Jumlah dari (3) + (4)} = 10534,519 \mu\text{g} + 0 = 10534,519 \mu\text{g}$$

6. Persen disolusi

Tiap satuan dosis dispersi padat mengandung 25 mg spironolakton (25000  $\mu\text{g}$ )

$$\begin{aligned} \% &= \frac{\text{Kadar setelah dikoreksi 900 ml } (\mu\text{g})}{\text{Jumlah setara spironolakton}} \times 100 \% \\ &= \frac{10534,519 \mu\text{g}}{25000 \mu\text{g}} \times 100 \% \\ &= 42,14 \% \end{aligned}$$