

**SISTEM DISPERSI PADAT CANDESARTAN
CILEXETIL DENGAN METODE *SOLVENT
EVAPORATION* MENGGUNAKAN POLIMER
HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE (HPMC)**

SKRIPSI



Oleh:

ELVITA SARI
1604017

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
PADANG
2020**

PERNYATAAN ORISINILITAS DAN PENYERAHAN HAK CIPTA

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Elvita Sari

NIM : 1604017

Judul Skripsi : Sistem Dispersi Padat Candesartan Cilexetil dengan Metode *Solvent Evaporation* Menggunakan Polimer Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Skripsi yang saya tulis merupakan hasil karya saya sendiri, terhindar dan unsur plagiarisme, dan data beserta seluruh isi skripsi tersebut adalah benar adanya.
2. Saya menyerahkan hak cipta dari skripsi tersebut Universitas Perintis Indonesia Padang untuk dapat dimanfaatkan dalam kepentingan akademis.

Padang, September 2020

Elvita Sari

Lembar Pengesahan Skripsi

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Elvita Sari

NIM : 1604017

Judul Skripsi : Sistem Dispersi Padat Candesartan Cilexetil dengan Metode
Solvent Evaporation Menggunakan Polimer Hydroxypropyl
Methylcellulose (HPMC)

Telah diuji dan disetujui skripsinya sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) melalui ujian sarjana yang diadakan tanggal 18 September 2020 berdasarkan ketentuan yang berlaku

Ketua Sidang

apt. Farida Rahim, S.Si, M.Farm

Pembimbing I

Anggota Penguji I

Prof. Dr. apt. Erizal Zaini, M.Si

apt. Ria Afrianti, M.Farm

Pembimbing II

Anggota Penguji II

apt. Revi Yenti, M.Si

Sandra Tri Juli Fendri, M.Si

**Mengetahui :
Ketua Program Studi S1 Farmasi**

apt. Revi Yenti , M.Si

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"Sungguh.. atas kehendak Allah semua ini terwujud, tiada kekuatan kecuali dengan pertolongan Allah" (QS. Al-Kahfi : 39)

"Niscaya Allah akan mengangkat (derajat) orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat" (QS. Al-Mujadilah : 11)

"Maka nikmat Tuhanmu yang manakah yang kamu dustakan?" (QS. Ar-Rahman : 13)

Syukur alhamdulillah penulis ucapkan kepada Allah SWT yang telah mengizinkan, memberikan kesempatan dan kelancaran dalam menyelesaikan pendidikan S1 farmasi ini. Semoga ilmu yang penulis dapatkan atas ridhoMu ya Allah . . .

Ayah . . . Ibu . . .

Terimakasih telah memberikan penulis semangat dan dukungan dalam melalui hari-hari ini, semua ini berkat do'a dan air mata disetiap sujud kepada Allah SWT.

Vita persembahkan untuk Ayah dan Ibu tercinta . . .

Untuk kakak dan adikku terima kasih atas segala kasih sayang, semangat, hiburan serta dukungan yang kalian berikan kepadaku yang menjadikan ku kuat disetiap langkah ku . . . Teruntuk semua dosen dan staf Universitas Perintis Indonesia (UPERIS) terimakasih untuk ilmu yang sangat berarti semoga berguna dimasa depan. Teristimewa kepada bapak Prof. Dr. apt. Erizal Zaini, M.Si dan ibu apt. Revi Yenti, M.Si sebagai pembimbing penulis yang telah banyak membimbing penulis dengan penuh kesabaran dari awal sampai saat ini serta Ibu apt. Verawati, M.Farm sebagai pembimbing akademik yang sudah sangat membantu, membimbing serta menasehati penulis selama ini.

Untuk sahabatku Anggun Janatul Fauziah terimakasih banyak untuk semua yang sudah kita lewati bersama, sahabat dari awal kuliah sampai penenelitian kita selalu bersama. Banyak yang sudah kita lewati bersama dalam suka duka, mungkin sudah tidak ada lagi kata yang bisa mewakili perasaanku saat ini. Terimakasih sudah menerima segala kekuranganku, terimakasih bi sudah membantu dan mengerti aku selama ini..

Untuk sahabatku Anggun Janatul Fauziah, Septa Guna Efi, Sony Dermawan, Vicky Buana dan Yoga Ramadhana, terimakasih telah memberikan semangat, dukungan, nasehat dan membantu penulis dalam menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi ini. Dan juga memberikan banyak kenangan suka dan duka selama kita kenalan hingga saat ini.

Terimakasih ya Allah karena engkau telah mempertemukanku kepada mereka yang selalu setia menemaniku disini. Semoga kita bisa bersahabat selamanya dimanapun kita berada dan semoga ini bukan akhir dari persahabatan kita...

Terimakasih untuk VEREN16EN yang tlah berjuang bersama-sama selama ini, semoga kita semua dapat mencapai apa yang kita cita-citakan. Semoga kita bisa melalui tantangan yang ada. Jangan pernah putus asa dan semangat terus untuk mendapatkan apa yang kita inginkan. Once again thanks for all who have helped and supported all this time...

By : Elvita sari, S.Farm

KATA PENGANTAR



Syukur Alhamdulillahirabbil'alamin penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya Sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Shalawat dan salam semoga selalu tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga, sahabat serta kepada umat hingga akhir zaman, Aamiin.

Skripsi ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan program pendidikan sarjana strata satu pada Universitas Perintis Indonesia Padang, yang berjudul **“SISTEM DISPERSI PADAT CANDESARTAN CILEXETIL DENGAN METODE SOLVENT EVAPORATION MENGGUNAKAN POLIMER HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE (HPMC)”**. Dalam penulisan skripsi ini tidak terlepas dari iringan do'a tulus dan dukungan tiada hentinya yang diberikan oleh Ayahanda tercinta Eddy Aprianto, Ibunda Elvina dan keluarga yang sangat penulis sayangi, terimakasih untuk kasih sayang beserta do'a tulus ikhlas memberikan semangat, dukungan dan motivasi untuk penulis, baik moril maupun materil. Selain itu penulis juga mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Prof. Dr. apt. Erizal Zaini, M.Si dan ibu apt. Revi Yenti, M.Si selaku pembimbing yang penuh perhatian dan kesabaran telah berkenan meluangkan waktu, memberikan petunjuk, ilmu, nasehat, arahan serta bimbingan selama penelitian serta penyusunan skripsi ini.

2. Bapak Prof. Dr. apt. Elfi Sahlan Ben, M.S selaku Rektor Universitas Perintis Indonesia (UPERTIS) Padang.
3. Bapak H. apt. Zulkarni R, S.Si, MM selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia (STIFI) Yayasan Perintis Padang dan Ibu Dr. apt. Eka Fitrianda, M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia (UPERTIS) Padang.
4. Ibu apt. Verawati, M.Farm selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam kegiatan akademis penulis di Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia (UPERTIS) Padang.
5. Bapak/Ibu Dosen yang telah mendidik dan mencurahkan ilmu selama ini kepada penulis dan staf Karyawan/karyawati serta analis labor Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia (UPERTIS) Padang.

Semoga Allah SWT membalas dan melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Penulis berharap semoga skripsi ini menjadi sumbangan yang bernilai ilmu pengetahuan dan bermanfaat bagi kita semua. Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan demi perbaikan penyempurnaan skripsi ini. Akhirnya hanya kepada Allah SWT penulis serahkan segalanya mudah-mudahan dapat bermanfaat khususnya bagi penulis dan umumnya bagi kita semua.

Padang, September 2020

Hormat Saya

Penulis

ABSTRAK

Dalam penelitian ini, dilakukan upaya untuk meningkatkan karakteristik fisikokimia dan laju disolusi dari obat yang sukar larut dalam air, yaitu candesartan cilexetil dengan dispersi padat. Dispersi padat dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan polimer hidroxypropyl methylcellulose (HPMC). Formula dibuat dalam 3 perbandingan antara candesartan cilexetil dan HPMC yaitu 2:1, 1:1, 1:2. Sebagai pembanding dibuat campuran fisika candesartan cilexetil dan HPMC 1:1. Dispersi padat yang terbentuk kemudian dikarakterisasi meliputi analisa difraksi sinar-X (XRD), analisa gugus fungsi (FTIR), analisa termal (DSC), analisa morfologi permukaan (SEM), penetapan kadar dan uji disolusi. Hasil analisa difraksi sinar-X menunjukkan penurunan derajat kristalinitas candesartan cilexetil. Hasil analisa gugus fungsi menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara candesartan cilexetil dan HPMC pada serbuk dispersi padat. Hasil analisa termal menunjukkan terjadi pergeseran puncak endotermik candesartan cilexetil. Pembuatan sistem dispersi padat candesartan cilexetil-HPMC dapat memperbaiki karakteristik fisikokimia dan laju disolusi candesartan cilexetil. Dari hasil analisa karakteristik diatas, formula 3 dispersi padat yang terbaik dari formula lainnya. Hasil disolusi pada serbuk dispersi padat formula 1 = 61,4429%, formula 2 = 71,7439%, formula 3 = 78,5797%. Uji statistik dengan menggunakan ANOVA satu arah dengan nilai signifikansi = 0,000 ($< 0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nyata efisiensi disolusi antara candesartan cilexetil, campuran fisik candesartan cilexetil-HPMC dan masing-masing formula dispersi padat. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjut DUNCAN.

Kata kunci : dispersi padat, candesartan cilexetil, penguapan pelarut, disolusi.

ABSTRACT

In the research, an attempt was made to improve physicochemical characteristics and dissolution rate of a poorly soluble drug candesartan cilexetil by solid dispersion. Solid dispersions were prepared through solvent evaporation method using hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). The formula with 3 comparisons between candesartan cilexetil and HPMC 2:1, 1:1, and 1:2. A mixture of candesartan cilexetil-HPMC was made as 1:1 as a comparison. Solid dispersion formed was characterized by X-ray diffraction analysis, functional group analysis (FTIR), thermal analysis (DSC), surface morphology analysis (SEM), dissolution rate and dissolution test. The result of X-ray diffraction showed a decrease of crystallization degree candesartan cilexetil. The result of functional group analysis showed that there was no interaction candesartan cilexetil-HPMC in solid dispersion. The result of thermal analysis showed there was a shift endothermic peak candesartan cilexetil. The manufacture of solid dispersion system candesartan cilexetil-HPMC can improve the physicochemical characteristics and the dissolution rate of candesartan cilexetil. From the results of the characteristic analysis, formula 3 (1:2) is the best from the others. The result in the dissolution was on solid dispersion formula 1 = 61,4429%, formula 2 = 71,7439%, formula 3 = 78,5797%. The statistical result of dissolution efficiency using one way ANOVA test with significant = 0.000 (< 0.05) that showed the difference among the dissolution efficiency of candesartan cilexetil, physical mixture candesartan cilexetil-HPMC and each formula solid dispersion. Then proceed with the DUNCAN further test.

Keyword : Solid dispersion, candesartan cilexetil, solvent evaporation, dissolution.

DAFTAR ISI

JUDUL	i
PERNYATAAN ORISINILITAS DAN PENYERAHAN HAK CIPTA. ..	ii
PENGESAHAN	iii
PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan Kimia.....	4
2.1.1 Candesartan cilexetil.....	4
2.1.2 HPMC.....	6
2.2 Tinjauan Farmakologi.....	7
2.2.1 Farmakodinamik.....	7
2.2.2 Farmakokinetik.....	8
2.3 Tinjauan Farmasetik.....	8
2.4 Sistem Dispersi Padat.....	9
2.4.1 Tinjauan Umum.....	9
2.4.2 Metoda Pembuatan Dispersi Padat.....	9
2.5 Disolusi.....	11
2.5.1 Teori Disolusi.....	11
2.5.2 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Laju Disolusi.....	13
2.5.3 Metoda Penentuan Disolusi.....	15
2.5.4 Peralatan Uji Disolusi.....	20
2.5.5 Kegunaan Penentuan Uji Disolusi.....	21
2.5.6 Efisiensi disolusi.....	22
2.5.7 Metoda Peningkatan Laju Disolusi.....	22
2.6 Spektrofotometer UV-Vis.....	23
2.7 Karakteristik Sifat Fisikokimia.....	23
III. METODE PENELITIAN	27
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	27
3.2 Metode Penelitian.....	27
3.2.1 Alat.....	27
3.2.2 Bahan.....	27
3.3 Prosedur Penelitian	28
3.3.1 Pemeriksaan Bahan Baku Candesartan Cilexetil.....	28

3.3.2	Pemeriksaan Bahan Baku HPMC	28
3.3.3	Pembuatan Campuran Fisik Candesartan Dan Serbuk Sistem Dispersi Padat Candesartan-HPMC.....	28
3.3.4	Evaluasi Serbuk Sistem Dispersi Padat dan Campuran Fisik Candesartan Cilexetil-HPMC.....	29
3.3.5	Penetapan Kadar Candesartan Cilexetil dalam Campuran Fisik dan Sistem Dispersi Padat.....	30
3.3.6	Penetapan Profil Disolusi dari Campuran Fisik dan Serbuk Dispersi Padat Candesartan Cilexetil-HPM.....	32
3.4	Analisa Data.....	34
IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	35
4.1	Hasil Penelitian.....	35
4.1.1	Pemeriksaan Bahan Baku	35
4.1.2	Evaluasi Karakteristik Fisikokimia.....	35
4.1.3	Penetapan Kadar Candesartan cilexetil, campuran fisik, dan dispersi padat Candesartan cilexetil-HPMC.....	36
4.1.4	Disolusi.....	37
4.2	Pembahasan	38
V.	KESIMPULAN DAN SARAN	48
5.1	Kesimpulan	48
5.2	Saran	48
	DAFTAR PUSTAKA.....	49
	LAMPIRAN.....	52

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Perbandingan Formula Serbuk Dispersi Padat Dan Campuran Fisik.....	28
2. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku Candesartan Cilexetil.....	52
3. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku HPMC.....	54
4. Data Analisis Difraksi Sinar-X Candesartan Cilexetil, Campuran Fisik, Dispersi Padat Formula 1 (2:1), Formula 2 (1:1), Dan Formula 3 (1:2).....	61
5. Data Analisa Spektrum Inframerah Candesartan Cilexetil, HPMC Campuran Fisik, Dispersi Padat Formula 1 (2:1), Formula 2 (1:1) Dan Formula 3 (1:2).....	65
6. Data Analisa <i>Differential Scanning Calorimetry</i> Candesartan Cilexetil, Campuran Fisik (1:1), Dispersi Padat Formula 1 (2:1), Formula 2 (1:1) Dan Formula 3 (1:2).....	70
7. Data Serapan Larutan Standar Candesartan Cilexetil Dalam Metanol Pada Panjang Gelombang 254,50 nm.....	76
8. Hasil Penetapan Kadar Serbuk Zat Aktif Candesartan Cilexetil, Campuran Fisik Dan Serbuk Dispersi Padat Formula 1 (2:1), Formula 2 (1:1) Dan Formula 3 (1:2) Dalam Metanol.....	77
9. Data Serapan Larutan Standar Candesartan Cilexetil Dalam Medium Dapar Fosfat Ph 6,5 Pada Panjang Gelombang 256,60 nm	79
10. Data Hasil Profil Disolusi Serbuk Zat Aktif Candesartan Calexetil Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,5	80
11. Data Hasil Profil Disolusi Campuran Fisik Candesartan Cilexetil Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,5.....	81
12. Data Hasil Profil Disolusi Serbuk Dispersi Padat Formula 1 Candesartan Cilexetil Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,5.....	82
13. Data Hasil Profil Disolusi Serbuk Dispersi Padat Formula 2 Candesartan Cilexetil Dalam Dapar Fosfat pH 6,5	83
14. Data Hasil Profil Disolusi Serbuk Dispersi Padat Formula 3 Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,5.....	84
15. Data Hasil Persen Terdisolusi Serbuk Zat Aktif, Campuran Fisik, Serbuk Dispersi Padat Formula 1 (2:1), Formula 2 (1:1) Dan Formula 3 (1:2) Dalam Dapar Fosfat pH 6,5.....	85
16. Efisiensi Disolusi Serbuk Zat Aktif, Campuran Fisik, Serbuk Dispersi Padat Formula 1 (2:1), Formula 2 (1:1) Dan Formula 3 (1:2) Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,5.....	87
17. Data Hasil Analisa Deskriptif Statistik Efisiensi Disolusi.....	92
18. Homogenitas Variasi.....	92
19. Uji Anova.....	93
20. Hasil Uji Lanjut Duncan Efisiensi Disolusi.....	93

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Kimia Candesartan Cilexetil.....	4
2. Stuktur HPMC	6
3. Pengaduk Berbentuk Keranjang	15
4. Pengaduk Berbentuk Dayung	16
5. Alat Uji Disolusi Bentuk Silinder Kaca Bolak Balik.....	17
6. Alat Uji Disolusi Bentuk Sel Besar Untuk Tablet Dan Kapsul.....	19
7. Alat Uji Disolusi Bentuk Sel ^{Kecil} Untuk Tablet Dan Kapsul	19
8. Skema Kerja.....	55
9. Serbuk Dispersi Padat Candesartan Cilexetil-HPMC.....	56
10. Difraktogram Sinar-X Candesartan Cilexetil.....	57
11. Difraktogram Sinar-X HPMC.....	57
12. Difraktogram Sinar-X Campuran Fisik.....	58
13. Difraktogram Sinar-X Dispersi Padat Formula 1.....	58
14. Diraktogram Sinar-X Dispersi Padat Formula 2.....	59
15. Diraktogram Sinar-X Dispersi Padat Formula 3.....	59
16. Gabungan Difraktogram Sinar-X Candesartan Cilexetil, HPMC, Campuran Fisik, Dispersi Padat Formula 1, Formula 2 Dan Formula 3.....	60
17. Spektrum FT-IR Candesartan Cilexetil Murni Pembanding	62
18. Spektrum FT-IR Candesartan Cilexetil Murni.....	62
19. Spektrum FT-IR HPMC Murni.....	63
20. Spektrum FT-IR Campuran Fisik.....	63
21. Spektrum FT-IR Dispersi Padat Formula 2.....	64
22. Gabungan Spektrum FT-IR Candesartan Cilexetil, HPMC, Campuran Fisik, Dispersi Padat Formula 2 (1:1).....	64
23. Termogram DSC Serbuk Candesartan Cilexetil Murni.....	66
24. Termogram DSC Serbuk HPMC.....	66
25. Termogram DSC Campuran Fisik Candesartan Cilexetil – HPMC....	67
26. Termogram DSC Serbuk Dispersi Padat Formula 1 (2:1).....	67
27. Termogram DSC Serbuk Dispersi Padat Formula 2 (1:1).....	68
28. Termogram DSC Serbuk Dispersi Padat Formula 3 (1:2).....	68
29. Overlay Termogram DSC Serbuk Candesartan Cilexetil, Campuran Fisik, Serbuk Dispersi Padat Formula 1, Formula 2, Formula 3 Candesartan Cilexetil-HPMC.....	69
30. Morfologi <i>Scanning Electron Microscopy</i> Candesartan Cilexetil Perbesaran 1000x.....	71
31. Morfologi <i>Scanning Electron Microscopy</i> Candesartan Cilexetil Perbesaran 500x.....	71
32. Morfologi <i>Scanning Electron Microscopy</i> HPMC Perbesaran 500x....	72
33. Morfologi <i>Scanning Electron Microscopy</i> HPMC Perbesaran 200x....	72
34. Morfologi <i>Scanning Electron Microscopy</i> Campuran Fisik (1:1) Perbesaran 1000x.....	73

35. Morfologi <i>Scanning Electron Microscopy</i> Campuran Fisik (1:1) Perbesaran 500x.....	73
36. Morfologi <i>Scanning Electron Microscopy</i> Dispersi Padat Candesartan Cilexetil – HPMC Formula 3 (1:2) Perbesaran 500x.....	74
37. Morfologi <i>Scanning Electron Microscopy</i> Dispersi Padat Candesartan Cilexetil – HPMC Formula 3 (1:2) Perbesaran 100x.....	74
38. Panjang Gelombang Candesartan Cilexetil Dalam Metanol Dengan Konsentrasi 12 PPM ($\lambda_{maks} = 254,50$ nm).....	75
39. Kurva Kalibrasi Candesartan Cilexetil Dalam Metanol $\lambda_{maks} = 254,50$ nm.....	76
40. Panjang Gelombang Candesartan Cilexetil Dalam Medium Dapar Fosfat Ph 6,5 Pada Konsentrasi 10 PPM $\lambda_{maks} = 256,60$ Nm.....	78
41. Kurva Kalibrasi Candesartan Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,5...	79
42. Kurva Profil Disolusi Zat Aktif, Campuran Fisik, Serbuk Dispersi Padat Formula 1, Formula 2 Dan Formula 3 Dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,5.....	86
43. Difraktometer Sinar-X (<i>Philips X'Pert Powder</i>).....	94
44. Differential Scanning Calorimetry (<i>DSC-60 Plus</i>).....	95
45. Spektrofotometer <i>FT-IR (NICOLET Is10)</i>	96
46. <i>Scanning Electron Microscopy</i>	97
47. Disolusi (<i>SR8PLUS Hansson</i>).....	98
48. Spektrofotometer UV-VIS (<i>Shimadzu UV-1900</i>).....	99
49. Oven Vakum (<i>Memmert</i>).....	100

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku.....	51
2. Skema Kerja.....	53
3. Serbuk Dispersi Padat Candesartan Cilexetil-HPMC.....	55
4. Data Dan Hasil Analisa Difraksi Sinar-X.....	56
5. Data Dan Hasil Analisa Gugus Fungsi (FTIR).....	61
6. Data Dan Hasil Analisa Termal (DSC).....	65
7. Hasil Analisa Morfologi Permukaan.....	71
8. Data Dan Hasil Analisa Penetapan Kadar Candesartan Cilexetil.....	75
9. Data Dan Hasil Disolusi.....	78
10. Contoh Perhitungan.....	88
11. Data Hasil Analisa Statistik.....	92
12. Foto Dan Dokumentasi.....	94

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Biopharmaceutical Classification System (BCS) merupakan pengklasifikasian zat obat berdasarkan permeabilitas pada usus dan kelarutannya dalam air. BCS terbagi dalam 4 kelas, yaitu kelas I untuk permeabilitas dan kelarutan yang tinggi, kelas II untuk permeabilitas tinggi tetapi kelarutan rendah, kelas III untuk permeabilitas rendah tetapi kelarutan tinggi, dan kelas IV untuk permeabilitas rendah dan kelarutan yang rendah (Martin *et al.*, 2011). Proses disolusi menjadi tahap penentu absorpsi obat untuk obat yang termasuk kedalam BCS kelas II (Sutriyo *et al.*, 2008).

Bila laju disolusi obat baik, maka laju absorpsi akan baik sehingga dalam selang waktu tertentu akan memberikan efek farmakologis. Semakin baik laju disolusi maka semakin cepat laju absorpsi sehingga semakin sedikit waktu yang dibutuhkan obat untuk mencapai konsentrasi minimum yang memberikan efek farmakologis sehingga *onset of action* obat tersebut lebih cepat (Shargel *et al.*, 2005).

Candesartan cilexetil adalah salah satu obat penghambat reseptor angiotensin II atau angiotensin II *receptor blocker* (ARB) yang telah digunakan secara luas untuk pengobatan penyakit hipertensi dan gagal jantung kongestif (Meredith, *et al.*, 2007; Israili *et al.*, 2000). Dalam sistem BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), senyawa ini tergolong senyawa kelas II, yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Husain *et al.*, 2011).

Beberapa metode dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu obat dengan kelarutan yang rendah sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut (Lestari dan Zaelani, 2014). Salah satu teknik yang dapat meningkatkan laju disolusi obat sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitasnya adalah dengan pembuatan dispersi padat. Dispersi padat adalah suatu dispersi dari satu atau lebih zat aktif dalam pembawa atau matriks yang inert yang dibuat dengan metode peleburan, pelarutan atau peleburan-pelarutan. Umumnya dispersi padat terdiri dari matriks yang hidrofilik dan senyawa obat yang hidrofobik. Matriks dapat berupa senyawa bentuk amorf atau kristal dan senyawa obat akan terdispersi secara molekular (Chiou dan Riegelman, 1971).

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) merupakan polimer hidrofilik yang larut dalam air, bersifat stabil dan higroskopis. HPMC biasa digunakan sebagai stabilisator, pensuspensi, pengikat tablet dan peningkat viskositas (Rowe *et al.*, 2009).

Berdasarkan hal tersebut, maka dalam penelitian ini peneliti tertarik untuk mencoba memformulasi candesartan cilexetil yang praktis tidak larut dalam air dalam bentuk dispersi padat menggunakan pembawa HPMC yang bersifat hidrofil. Metode yang digunakan adalah metode pelarutan (*solvent method*), sehingga diharapkan laju disolusi candesartan cilexetil dalam sediaan akan lebih baik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh HPMC terhadap karakteristik fisikokimia candesartan cilexetil pada sistem dispersi padat ?
2. Apakah penggunaan HPMC bisa meningkatkan laju disolusi pada sistem dispersi padat candesartan cilexetil?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk melihat perubahan sifat fisikokimia candesartan cilexetil dengan HPMC setelah terbentuk menjadi dispersi padat menggunakan metoda penguapan pelarut (*solvent evaporation method*).
2. Untuk mengetahui pengaruh penggunaan HPMC terhadap laju disolusi sistem dispersi padat candesartan cilexetil.

1.4 Manfaat Penelitian

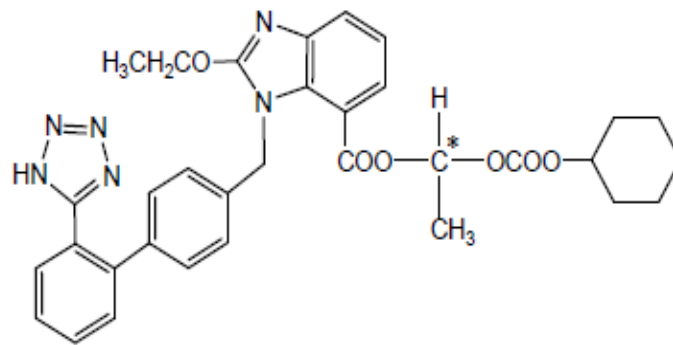
Manfaat penelitian ini adalah untuk menghasilkan sistem dispersi padat candesartan cilexetil - HPMC yang dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan laju disolusi candesartan cilexetil dengan menggunakan HPMC sebagai pembawa dalam sistem dispersi padat sehingga dapat digunakan oleh industri farmasi untuk menghasilkan sediaan candesartan cilexetil yang lebih baik.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kimia

2.1.1 Candesartan cilexetil

2.1.1.1 Monografi



Sumber : (Husain *et al.*, 2011)

Gambar 1. Struktur kimia candesartan cilexetil

Pada tiap serbuk candesartan terdiri tidak kurang dari 99,0 % dan tidak lebih dari 101,0 % $C_{33}H_{34}N_6O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan (Japanese Pharmacopeia Sixteenth Edition, 2011).

Nama Kimia : 2-ethoxy-3-[21-(1*H*-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-ylmethyl]-
3*H* - benzoimidazole - 4 - carboxylic acid 1-cyclo
hexyloxycarbonyloxy ethyl ester

Rumus Molekul : $C_{33}H_{34}N_6O_6$

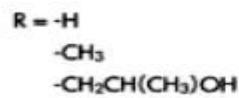
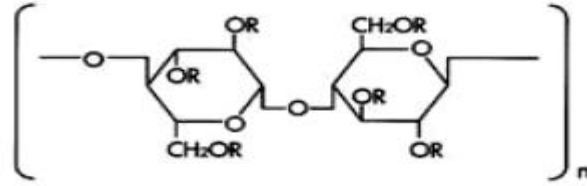
Bobot Molekul : 610,67

Pemerian : Serbuk hablur; putih sampai hampir putih.

- Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air dan sedikit larut dalam metanol, sebagian larut dalam etanol 96%.
- pKa : 6,0 (Husain *et al.*, 2011)
- Identifikasi :
- A. Waktu retensi puncak utama dari larutan uji sesuai dengan larutan baku seperti yang diperoleh pada penetapan kadar.
 - B. Penyerapan spektrum UV puncak utama dari larutan sampel menunjukkan panjang gelombang maksimum dan minimum yang sama sesuai puncak dari larutan sampel sebagai hasil dari penetapan kadar (The United States Pharmacopeial Convention, 2016).
- Titik Lebur : 157-160 °C.
- Penetapan Kadar : Lakukan penetapan kadar dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi
- Penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat dan disimpan pada suhu dibawah 30°C.

2.1.2 HPMC (Hydroxypropyl Methylcellulose)

2.1.2.1 Monografi



Sumber : (Rowe *et al*, 2012).

Gambar 2. Struktur Kimia HPMC

Hidroxypropyl Methylcellulose (HPMC), HPMC merupakan turunan dari metilselulosa yang memiliki ciri - ciri serbuk atau butiran putih, tidak memiliki bau dan rasa. Dapat mudah larut dalam air panas dan akan segera menggumpal dan membentuk koloid. Mampu menjaga penguapan air sehingga secara luas banyak digunakan dalam aplikasi produk kosmetik dan aplikasi lainnya (Rowe *et al.*, 2005).

HPMC digunakan sebagai agen pengemulsi, agen pengsuspendensi, dan sebagai agen penstabil pada sediaan topikal seperti gel dan salep. Sebagai koloid pelindung yaitu dapat mencegah tetesan air dan partikel dari penggabungan atau aglomerasi, sehingga menghambat pembentukan sedimen (Rowe *et al.*, 2009).

HPMC melarut sangat lambat dan sulit, metode yang disarankan sebagai berikut:

- 1) Sediakan air panas
- 2) Tambahkan air panas lebih dari 80⁰C sebanyak $\frac{1}{3}$ atau $\frac{2}{3}$ kali dari jumlah HPMC, sebab HPMC mudah larut dalam air panas dan HPMC di sebar

merata pada permukaan air panas. Tambahkan sisa air dingin, aduk dan dinginkan campuran.

- 3) Tambahkan pelarut organik seperti etanol, propilen glikol atau minyak sebagai peningkat kelarutan, lalu tambahkan air dapat menyebabkan HPMC benar-benar larut.

2.2 Tinjauan Farmakologi

2.2.1 Farmakodinamik

Candesartan cilexetil adalah prodrug yang cocok untuk penggunaan oral, cepat dirubah menjadi substansi aktif candesartan oleh hidrolisis ester selama absorpsi pada saluran pencernaan. Respon penurunan tekanan darah yang bergantung dosis telah terjadi untuk dosis 4-32 mg. Maksimum efek antihipertensi terjadi pada 4-6 jam setelah pemberian oral. Hubungan tingkat plasma ditemukan setelah dosis berulang, terlepas dari usia, berat badan, atau jenis kelamin pasien. Efek antihipertensinya terpelihara dengan baik selama 24 jam setelah dosis 8-16 mg per hari candesartan cilexetil. Efisiensi puncak dari efek antihipertensi dicapai dalam 4-6 minggu dosis harian (Israili, 2000).

Dosis awal yang pemberian yang dianjurkan dari candesartan untuk dewasa dengan penyakit hipertensi adalah 16 mg satu kali pemberian dalam sehari. Berdasarkan respon tekanan darah atau efek samping candesartan, dosis mungkin diturunkan atau dinaikkan. Perubahan tiap dosis mungkin membutuhkan waktu beberapa minggu untuk melihat efek penuh dari candesartan pada penurunan tekanan darah. Kebanyakan orang membutuhkan dosis akhir dari candesartan 2 mg sampai 32 mg baik sebagai dosis harian atau

dua bagian yang lebih kecil. Candesartan cilexetil tersedia dalam dosis 4 mg, 8 mg, 16 mg, dan 32 mg (Husain *et al.*, 2011).

2.2.2 Farmakokinetik

Candesartan cilexetil adalah sebuah *prodrug*, dengan cepat dan sempurna dimetabolisme oleh hidrolisis ester di saluran cerna menjadi bentuk candesartan akiral yang aktif. Bioavailabilitas absolut candesartan cilexetil adalah sekitar 15 %. Makanan dengan kandungan lemak tinggi tidak memiliki efek pada penyerapan atau bioavailabilitas. Konsentrasi plasma candesartan sebanding dengan dosis dan puncak pada 2-5 jam setelah pemberian candesartan. Candesartan sangat terikat pada protein plasma (>99%) dan tidak didistribusikan ke dalam sel darah merah. Volume distribusi candesartan cilexetil cukup kecil yaitu 9 L. Total klirens plasma candesartan cilexetil adalah 26 mL/menit dan waktu paruh 9 jam (Israili, 2000).

Candesartan cilexetil tidak dimetabolisme oleh enzim sitokrom P-450, tetapi mengalami dietilasi dan glukoronidasi untuk sebagian kecil. Setelah pemberian dosis oral, candesartan cilexetil diekskresikan tidak berubah pada kotoran dan dalam urin (26-33%). Sebagian kecil bentuk metabolit inaktif juga diekskresikan (Israili, 2000).

2.3 Tinjauan Farmasetik

Dosis awal yang pemberian yang dianjurkan dari candesartan untuk dewasa dengan penyakit hipertensi adalah 16 mg satu kali pemberian dalam sehari. Berdasarkan respon tekanan darah atau efek samping candesartan, dosis mungkin diturunkan atau dinaikkan. Perubahan tiap dosis mungkin membutuhkan waktu beberapa minggu untuk melihat efek penuh dari candesartan pada penurunan

tekanan darah. Kebanyakan orang membutuhkan dosis akhir dari candesartan 2 mg sampai 32 mg baik sebagai dosis harian atau dua bagian yang lebih kecil. Candesartan cilexetil tersedia dalam dosis 4 mg, 8 mg, 16 mg, dan 32 mg (Husain *et al.*, 2011).

2.4 Sistem Dispersi Padat

2.4.1 Tinjauan Umum

Sistem dispersi padat merupakan sistem dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matrik pada keadaan padat yang dipersiapkan dengan metode peleburan (*fusi*), pelarutan, atau peleburan-pelarutan. Dispersi padat juga dikenal sebagai '*solid-state dispersion*' yang pertama kali digunakan oleh *Mayersohn* dan *Gibaldi*. Dispersi padat yang dibuat dengan metoda peleburan dikenal dengan *melt*, sedangkan dispersi padat dengan metoda pelarutan dikenal *coprecipitates* atau *coevaporates* (Fadholi, 2013).

2.4.2 Metoda Pembuatan Sistem Dispersi Padat

Secara umum sistem dispersi padat dipersiapkan dengan tiga metoda yaitu (Fadholi, 2013).

1. Metoda Peleburan (*melting method*)

Metoda ini pertama kali diusulkan Sekiguchi dan Obi tahun 1961. Dispersi padat dibuat dengan cara memanaskan campuran obat dan pembawa yang larut dalam air dilebur secara langsung sampai meleleh. Campuran yang melebur itu kemudian didinginkan dan dipadatkan dengan cepat dalam penangas berisi es (*ice bath*) sambil terus diaduk. Massa padat yang terbentuk digerus, diserbuk dan diayak. Massa padat tersebut biasanya membutuhkan penyimpanan satu hari atau lebih dalam desikator pada suhu

kamar untuk pengerasan dan kemudian diserbuk. Keuntungan dari metoda ini adalah sederhana dan ekonomis. Kerugiannya adalah banyak bahan obat atau pembawa yang terurai atau menguap selama proses peleburan karena temperatur yang tinggi.

2. Metoda Pelarutan (*solvent method*)

Dispersi padat dibuat dengan cara melarutkan campuran fisik obat dan pembawa dalam suatu pelarut yang sama, kemudian pelarut diuapkan pada suhu rendah. Keuntungan metoda ini adalah penguraian obat atau pembawa akibat suhu yang tinggi dapat dicegah karena proses pembuatannya dalam suhu yang relatif rendah. Kerugiannya adalah biaya pembuatan yang tinggi dan kesulitan dalam menguapkan pelarut secara sempurna serta sulit memilih pelarut yang sesuai.

3. Metoda campuran (*melting-solvent method*)

Dispersi padat dibuat dengan cara melarutkan obat dalam pelarut cair yang sesuai kemudian mencampurkan larutan tersebut secara langsung kedalam leburan pembawa inert, yang dilakukan pada suhu rendah tanpa harus menguapkan pelarut tersebut. Kesulitan metoda ini adalah kemungkinan pelarut yang digunakan atau larutan obat tidak dapat bercampur dengan leburan pembawa. Keunikan metoda ini memiliki keuntungan dari kedua metoda diatas, namun dalam prakteknya metoda ini terbatas hanya untuk obat dengan dosis terapi rendah yaitu di bawah 50 mg.

2.5 Disolusi

2.5.1 Teori disolusi

Disolusi merupakan proses melarutnya zat aktif atau obat dalam suatu medium disolusi dimana kecepatannya dipengaruhi oleh luas permukaan partikel zat aktif, ukuran partikel, bentuk sediaan, dan bahan pembantu yang digunakan (Banakar, 1991). Gambaran umum tentang disolusi pada sediaan padat, telah dikembangkan oleh Noyes dan Whitney. Mereka menyatakan komponen disolusi ditentukan oleh laju disolusi suatu lapisan yang sangat tipis dari larutan jenuh yang terbentuk pada sekeliling zat padat. Dimana laju disolusi adalah kecepatan perubahan dari bentuk padat menjadi larutan dalam medianya dalam waktu tertentu. Dalam menentukan kecepatan disolusi dari bentuk sediaan obat, terdapat beberapa hal yang harus diperhatikan sesuai dengan persamaan Noyes dan Whitney (Abdou, 1985; Swabrick dan James, 1990).

Persamaan Noyes dan Whitney:

$$\frac{dC}{dt} = K (C_s - C_t)$$

Keterangan : $\frac{dC}{dt}$ = laju disolusi obat ((gram/detik)

K = konstanta laju disolusi (cm³/detik)

C_s = konsentrasi jenuh obat dalam lapisan larutan
(gram/cm³)

C_t = konsentrasi obat dalam medium disolusi pada waktu t (gram/cm³)

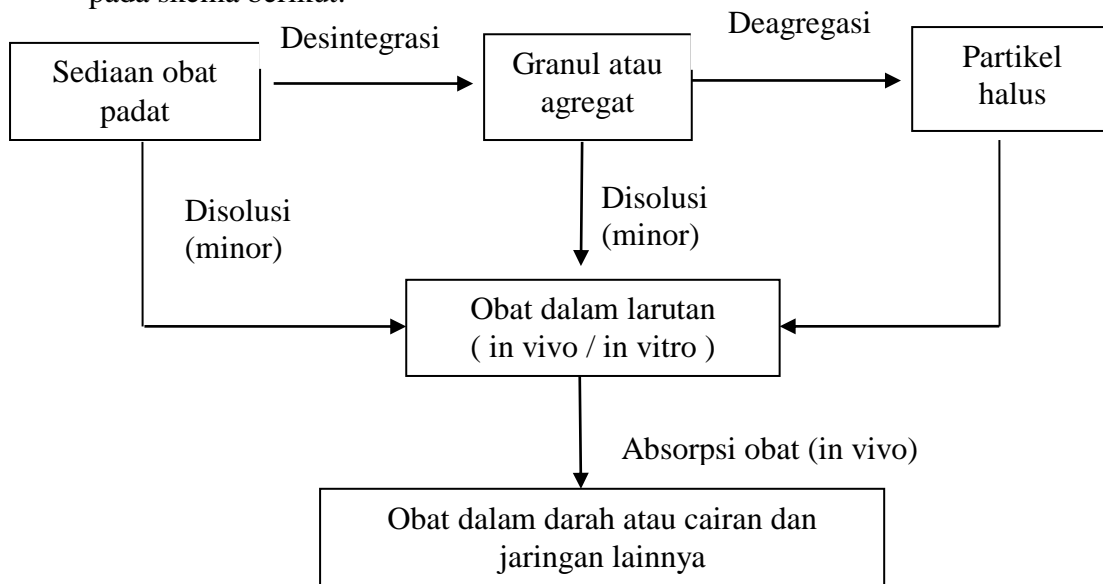
Dimana K diperoleh dari persamaan : Keterangan :

$$K = \frac{D}{\delta} \quad D = \text{konstanta disolusi (m}^2/\text{detik)}$$

Dari persamaan Noyes-Whitney dapat dilihat ada lima parameter yang mempengaruhi kecepatan disolusi, yaitu luas permukaan zat padat, besar kemampuan difusi melalui lapisan difusi, ketebalan lapisan difusi, meningkatnya kelarutan obat dan menurunnya konsentrasi obat dalam medium disolusi sehingga meningkatkan laju disolusi secara *in-vitro* melalui peningkatan volume disolusi dan secara *in-vivo* melalui peningkatan kecepatan permeasi diluar membran intestinal.

Proses disolusi dan absorpsi zat aktif dalam sediaan padat dapat dilihat

pada skema berikut:



Sumber : (Banakar, 1991).

Gambar 3. Skema proses disolusi pada sediaan padat

2.5.2 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kecepatan Disolusi Dari Suatu Sediaan Padat

Laju disolusi sediaan padat tergantung pada beberapa faktor yaitu: (Abdou, 1989; Banakar, 1992; Voight, 1994)

1. Faktor lingkungan selama percobaan

a. Kecepatan pengadukan

Kecepatan pengadukan akan mempengaruhi tebal lapisan difusi, jika pengadukan cepat maka lapisan difusi kecil sehingga kecepatan disolusi bertambah.

b. Suhu dan viskositas medium

Kelarutan zat aktif sangat dipengaruhi oleh suhu medium disolusi, jika suhu tinggi viskositas akan turun sehingga koefisien difusi akan naik. Kenaikan koefisien difusi akan meningkatkan disolusi zat aktif.

c. pH medium

Laju disolusi senyawa-senyawa yang bersifat asam lemah atau basa lemah dipengaruhi oleh pH medium disolusi. Untuk zat yang kelarutannya tidak tergantung dengan pH, perubahan pH medium tidak mempengaruhi laju disolusi. Pemilihan kondisi pH pada percobaan *in vitro* sangat penting, karena kondisi pH akan berbeda pada lokasi obat disepanjang saluran cerna sehingga akan mempengaruhi kelarutan dan laju disolusi. Kecepatan disolusi asam lemah akan naik dengan menaiknya pH dan kecepatan disolusi basa lemah menurun dengan naiknya pH.

d. Tegangan permukaan antara bahan obat dengan medium disolusi

Penambahan surfaktan pada senyawa hidrofobik akan menaikkan kecepatan disolusi. Hal ini disebabkan karena surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan antar senyawa tersebut dengan medium disolusi.

e. Metoda uji yang digunakan

Metoda penentuan laju disolusi yang berbeda akan menghasilkan laju disolusi yang berbeda pula.

1. Sifat fisikokimia bahan aktif

a. Ukuran partikel

Semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan suatu partikel semakin besar, sehingga laju disolusi semakin meningkat.

b. Kelarutan zat aktif

Kelarutan zat aktif berbanding lurus dengan laju disolusi menurut persamaan Noyes dan Whitney.

2. Faktor formulasi dan teknik pembuatan

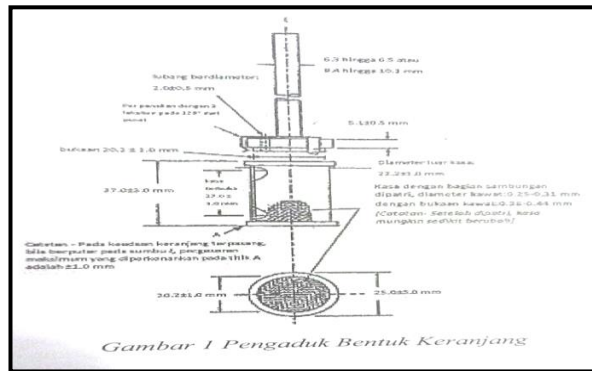
a. Faktor formulasi

Dalam formulasi suatu obat, bahan tambahan yang digunakan akan mempengaruhi laju disolusi dari zat aktif. Jika bahan tambahan yang digunakan bersifat hidrofil maka kecepatan disolusi akan bertambah, sebaliknya jika bahan tambahan bersifat hidrofob maka kecepatan disolusi akan berkurang.

2.5.3 Metoda Penentuan Disolusi

Metoda penentuan disolusi ada beberapa macam, yaitu (Departemen Kesehatan R.I, 2014).

1. Metoda Keranjang (*rotating basket apparatus*)



Sumber : (Departemen Kesehatan R.I, 2014)

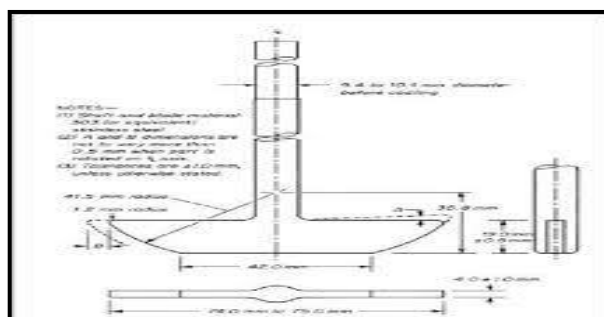
Gambar 4. Pengaduk Bentuk Keranjang

Alat ini terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan atau getaran signifikan yang melebihi gerakan akibat perputaran alat pengaduk. Penggunaan alat yang memungkinkan pengamatan dan pengadukan selama pengujian berlangsung. Wadah disolusi berbentuk silinder dengan dasar setengah bola dengan dimensi dan kapasitas sebagai berikut: untuk kapasitas nominal 1000 ml, tinggi 160 mm hingga 210 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm,

untuk kapasitas nominal 2000 ml, tinggi 280 mm hingga 300 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm, untuk kapasitas nominal 4000 ml, tinggi 280 mm hingga 300 mm, diameter dalam 145 mm hingga 155 mm. Tepi bagian atas wadah melebar. Untuk mencegah penguapan dapat digunakan suatu penutup yang cocok. Batang logam berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal wadah, berputar dengan halus dan tanpa goyangan yang berarti yang dapat mempengaruhi hasil uji. Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4%.

Komponen batang logam dan keranjang yang merupakan bagian dari pengaduk terbuat dari baja tahan karat tipe 316 atau bahan lain yang inert sesuai dengan spesifikasi. Dapat juga digunakan keranjang berlapis emas setebal 0,0001 inci (2,5 μm). Sediaan dimasukkan ke dalam keranjang yang kering pada tiap awal pengujian. Selama pengujian berlangsung jarak antara bagian dasar dalam wadah dan keranjang adalah 25 mm \pm 2 mm.

2. Metoda dayung (*paddle apparatus*)

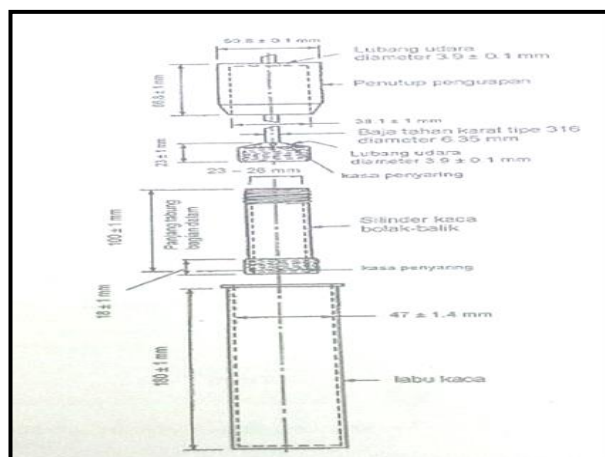


Sumber : (Departemen Kesehatan R.I, 2014)

Gambar 5. Pengaduk Bentuk Dayung

Metoda ini sebenarnya sama dengan metoda keranjang, bedanya pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar-dasar daun dan batang rata. Dayung memenuhi spesifikasi pada jarak $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai berputar. Sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan.

3. Metode Silinder Kaca Bolak Balik



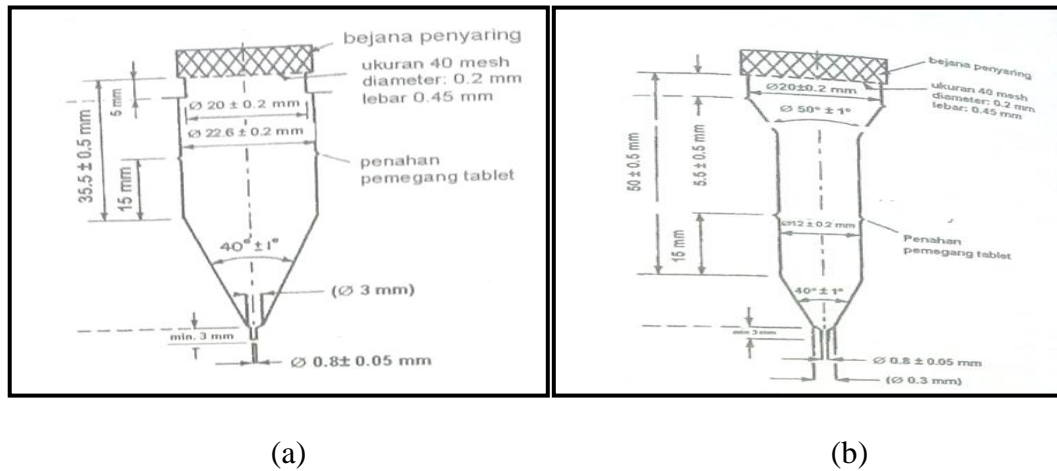
Sumber : (Departemen Kesehatan R.I, 2014)

Gambar 6. Silinder Kaca Bolak-Balik

Alat ini terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder, rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak-balik, penyambung inert dari baja tahan karat (tipe 316 atau setara) dan kasa polipropilen yang

terbuat dari bahan yang sesuai, inert dan tidak mengabsorpsi, dirancang untuk menyambungkan bahan bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak balik dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk menggerakkan selinder bolak balik secara vertikal dalam labu dan jika perlu selinder dapat digeser secara horizontal dan diarahkan ke deretan labu yang lain. Labu tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai dengan ukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37 \pm 0,5$ selama pengujian berlangsung. Bagian dari alat termasuk lingkungan tempat alat diletakan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan, atau getaran signifikan di luar yang disebabkan oleh gerakan halus selinder yang bergerak turun-naik. Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih dan mempertahankan kecepatan bolak balik seperti tertera dalam monografi dalam batas lebih kurang 5%. Akan lebih baik apabila alat yang digunakan memungkinkan pengamatan contoh dan selinder selama pengujian berlangsung. Wadah dilengkapi dengan penutup yang berada tetap pada tempatnya untuk mencegah penguapan selama pengujian dilakukan. Setiap komponen harus memenuhi ukuran seperti tertera pada gambar kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

4. Metode Sel yang dapat dialiri



Sumber : (Departemen Kesehatan R.I, 2014)

**Gambar 7. (a) Sel besar untuk tablet dan kapsul,
(b) Sel kecil untuk tablet dan kapsul.**

Alat terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk media disolusi, sebuah sel yang dapat dialiri, sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu media disolusi pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. Ukuran sel dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Pompa mendorong media disolusi ke atas melalui pompa sel. Pompa memiliki kapasitas aliran antara 240 ml per jam dan 960 ml per jam, dengan laju alir baku 4 ml, 8 ml dan 16 ml per menit. Alat memberikan aliran konstan ($\pm 5\%$ dari laju alir), profil aliran adalah sinusoidal dengan 120 ± 10 pulsa/ denyut per menit. Pompa tanpa denyut juga dapat digunakan. Bagaimanapun juga, uji disolusi menggunakan sel yang dapat dialiri harus memperhatikan laju aliran dan denyut.

Sel terbuat dari bahan yang inert dan transparan, dipasang vertikal dengan suatu sistem penyaring (seperti yang tertera pada masing-masing monografi) yang mencegah lepasnya partikel tidak larut dari bagian atas sel,

diameter sel baku adalah 12 mm dan 22,6 mm, bagian bawah yang meruncing umumnya diisi dengan butiran kaca kecil dengan diameter lebih kurang 5 mm yang diletakan pada bagian ujung untuk mencegah cairan masuk ke dalam tabung, terdapat suatu alat pemegang tablet untuk meletakkan bentuk sediaan tertentu, misalnya tablet tatakan. Sel tercelup pada sebuah tangas air dan suhu dipertahankan $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Alat menggunakan mekanisme penjepit dan dua cincin bentuk O untuk menahan sel. Pompa terpisah dari unit disolusi untuk melindungi unit disolusi dari getaran yang berasal dari pompa. Posisi pompa tidak boleh lebih tinggi dari posisi labu penampung. Sambungan pipa harus sependek mungkin. Gunakan pipa politef dengan diameter dalam 1,6 mm dan sambungan yang ujungnya melebar dan inert secara kimia.

2.5.4. Peralatan Uji Disolusi

Ada dua proses utama dalam uji disolusi yaitu proses melarutnya zat aktif dalam media dan proses penentuan zat aktif terlarut dalam media disolusi tersebut. Sesuai dengan proses tersebut maka di dalam uji disolusi ada dua jenis peralatan utama yaitu alat uji disolusi dan alat pengukur konsentrasi zat terlarut dalam medium disolusi (Martin *et al.*, 1990).

Alat uji disolusi yang banyak dipakai pada saat ini adalah metode *Rotating Basket* (Tipe I). Ada beberapa kerugian dalam metode ini, seperti kecenderungan zat-zat menyumbat kasa basket. Kecepatan aliran berkurang bila partikel mengapung dalam pelarut sehingga akan mengganggu hasil disolusi. Peralatannya terdiri dari wadah kasa atau bahan lain yang inert dan transparan yang bagian bawahnya bundar, dengan tinggi 160-175 mm dan

diameter dalam 98-100 mm, volume 1000 mL dilengkapi dengan tutup yang dicelupkan ke dalam penangas air dengan termostat, kemudian keranjang logam berbentuk silinder serta motor penggerak yang memutar keranjang dengan kecepatan yang dapat diatur.

Selain itu metode yang juga sering digunakan adalah metode dayung atau pedal (Tipe II). Metode ini dapat menanggulangi beberapa kerugian dari metode basket, tetapi membutuhkan ketelitian yang tinggi dalam hal geometri pendayungnya. Peralatan pada metode ini sama dengan metode *rotating basket*, kecuali keranjang diganti dengan pengaduk yang berbentuk dayung dan cara pelaksanaannya sama dengan metode basket. Disamping itu metode yang digunakan dalam uji disolusi antara lain metode modifikasi dari alat uji waktu hancur, metode *rotating flask*, dan metode *flow-trough*.

2.5.5. Kegunaan Penentuan Uji Disolusi

Disolusi bertujuan untuk meramalkan kecepatan pelepasan obat, pegangan dan pengembangan suatu produk obat, skrining hubungan antara formula obat terhadap karakteristik absorpsi dan disolusinya, serta untuk pengawasan keseragaman suatu produk obat. Uji disolusi memberikan parameter penting terhadap bioavailabilitas dan berperan penting sebagai informasi untuk keperluan formulasi. Prinsip disolusi adalah penentuan jumlah bahan obat yang terlarut dalam selang waktu tertentu.

Penentuan uji disolusi merupakan bagian yang penting untuk pemeriksaan sediaan obat jadi. Laju disolusi suatu obat dapat mempengaruhi absorpsi obat tersebut. Menurut Farmakope Indonesia tahun 1995 semua sediaan obat padat (tablet atau kapsul) harus melewati uji desintegrasi. Tetapi

pecahnya obat belum tentu menjamin bahwa obat tersebut telah melarut dengan baik, jadi absorpsinya belum dapat dijamin sepenuhnya (Abdou, 1989; Banakar, 1991).

2.5.6. Efisiensi Disolusi

Efisiensi disolusi merupakan parameter yang cocok untuk evaluasi disolusi *in vitro*. Efisiensi disolusi adalah perbandingan antara luas daerah di bawah kurva disolusi pada waktu (t) dengan luas empat persegi pada waktu zat aktif terdisolusi mencapai 100% (Banakar, 1991).

Secara matematis, efisiensi disolusi obat dari suatu sediaan padat adalah:

$$\text{Efisiensi Disolusi (ED)} = \frac{\text{Luas daerah di bawah kurva}}{\text{Luas persegi panjang}} \times 100\%$$

2.5.7. Metoda peningkatan laju disolusi

Disolusi zat aktif dari sediaan padat ditingkatkan dengan beberapa cara antara lain: (Papageorgiou *et al.*, 2006).

a. Pembentukan garam

Pembentukan garam dengan menggunakan asam kuat atau basa kuat yang direaksikan dengan obat yang bersifat asam lemah atau basa lemah sehingga akan terbentuk garam.

b. Penambahan surfaktan

Penambahan surfaktan dilakukan diatas nilai CMC nya.

c. Reduksi ukuran partikel

Reduksi ukuran partikel ini dapat dilakukan dengan berbagai cara antara lain dengan penggerusan secara konvensional, penggilingan bola, mikronisasi energi fluida dan semprot kering.

d. Pembentukan kompleks

Pembentukan senyawa kompleks dapat meningkatkan kelarutan dari suatu senyawa obat dengan adanya adisi senyawa lain dalam molekul tersebut. Pengkompleks yang digunakan misalnya n-propanolol.

e. Pengaturan pH

Pengaturan pH dilakukan dengan mengatur pH sediaan sehingga obat banyak dalam bentuk terion.

f. Menggunakan pelarut campur

Dengan menggunakan berbagai pelarut akan diperoleh konstanta dielektrik sehingga mudah larut. Pelarut campur yang biasa dilakukan gliserol, alkohol dan propilenglikol.

g. Sistem dispersi padat

Sistem dispersi padat dibuat dengan mendispersikan obat kedalam matriks yang bersifat inert dan mudah larut.

2.6 Spektrofotometri Ultraviolet dan Visibel (UV-Vis)

Spektrofotometer UV-Vis adalah pengukuran panjang gelombang dan intensitas sinar ultraviolet dan cahaya tampak yang diabsorpsi oleh sampel. Sinar ultraviolet dan cahaya tampak memiliki energi yang cukup untuk mempromosikan elektron pada kulit terluar ke tingkat energi yang lebih tinggi. Spektrum ini sangat berguna untuk pengukuran secara kuantitatif, konsentrasi dari analit di dalam larutan bisa ditentukan dengan mengukur absorban pada panjang gelombang tertentu dengan menggunakan hukum Lambert-Beer. Sinar ultraviolet berada pada panjang gelombang 200-400 nm sedangkan sinar tampak berada pada panjang gelombang 400-800 nm (Dachriyanus, 2004).

2.7 Karakteristik Sifat Fisikokimia

1. Difraksi sinar-X

Sinar-X merupakan salah satu bentuk radiasi elektromagnetik yang mempunyai energi antara 200 eV^{-1} MeV dengan panjang gelombang antara $0,5\text{-}2 \text{ \AA}$. Panjang gelombang hampir sama dengan jarak antara atom dalam kristal. Apabila suatu bahan dikenai sinar-X yang ditransmisikan lebih kecil dari intensitas sinar datang. Hal ini disebabkan adanya penyerapan oleh bahan dan juga penghamburan oleh atom-atom material tersebut. Berkas sinar yang dihantarkan tersebut ada yang saling menghilangkan karena fasenya sama. Berkas sinar-X yang saling menguatkan disebut sebagai berkas difraksi (Gennaro, 1985).

2. Analisis spektroskopi FT-IR

FT-IR merupakan suatu metode istimewa dari spektrofotometer infra merah yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel yang tidak diketahui, menentukan kualitas sampel, dan menentukan jumlah komponen dalam suatu sampel.

Pembuatan spektrum infra merah dilakukan dengan mendispersikan sampel pada pelet KBr yang dikempa dengan tekanan tinggi. Kemudian diukur persen transmittansi dari bilangan gelombang $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$. Peralatan spektrofotometer infra merah asli mempunyai tipe *dispersive*. Alat akan memisahkan frekuensi dari masing-masing energi yang diemisikan dari sumber infra merah. Pemisahan ini dilakukan dengan bantuan prisma atau kisi-kisi. Prisma infra merah bekerja dengan memisahkan cahaya infra merah menjadi frekuensi-frekuensi tertentu, sedangkan kisi merupakan elemen

dispersive yang memisahkan frekuensi energi infra merah lebih baik. Detektor akan mengukur energi tiap frekuensi yang melewati sampel dan akan menghasilkan spektrum yang merupakan plot antara intensitas dengan frekuensi. Spektrofotometer FT-IR ditemukan untuk mengatasi keterbatasan pada instrumen *dispersive* yaitu proses scanning yang berjalan lambat dan satu persatu.

Dengan spektrofotometer FT-IR ini semua frekuensi diukur secara serentak sehingga dapat menghasilkan pengukuran yang cepat. Karena analisis membutuhkan spektrum frekuensi yang dapat diidentifikasi, dibutuhkan alat untuk menerjemahkan frekuensi tersebut yang didapatkan dari teknik matematika yang disebut dengan *fourier transformation*. Transformasi ini dilakukan oleh komputer yang kemudian akan mengeluarkan informasi spektrum yang dibutuhkan. Pengukuran pada spektrum inframerah dilakukan pada daerah cahaya inframerah dilakukan pada daerah cahaya inframerah tengah yaitu pada panjang gelombang 2,5–50 μm atau bilangan gelombang 4000 – 400 cm^{-1} .

3. *Differential Scanning Colorimetry (DSC)*

Differential Scanning Calorimeter (DSC) bekerja dengan cara mengukur panas yang hilang atau peningkatan panas sebagai akibat perubahan fisika dan kimia dalam suatu sampel, sebagai fungsi temperatur. Contoh-contoh proses endotermis (mengabsorpsi panas) adalah peleburan, pendidihan, sublimasi, penguapan, desolvasi, transisi padat-padat, dan peruraian kimia. Pengukuran kuantitatif dari proses ini banyak digunakan dalam pengkajian praformulasi termasuk kemurniaan, polimorfisme, solvasi, degradasi dan tercampurnya

bahan-bahan tambahan. Variabel yang bermakna dalam metode ini termasuk homogenitas sampel, ukuran sampel dan ukuran partikel, laju pemanasan, atmosfer sampel dan penyiapan sampel (Lachman *et al.*, 1994).

4. *Scanning Electron Microscope* (SEM)

SEM adalah mikroskop yang mampu menghasilkan gambar beresolusi tinggi. Gambar SEM mempunyai karakteristik tiga dimensi dan sangat berguna untuk melihat struktur permukaan sampel. Pada dasarnya SEM menggunakan sinyal yang dihasilkan elektron yang dipantulkan atau seberkas elektron sekunder. Prinsip utamanya adalah berkas elektron diarahkan pada titik-titik permukaan sampel. Gerakan elektron tersebut disebut dengan *scanning*. Jika seberkas elektron ditembakkan pada permukaan sampel, maka sebagian dari elektron tersebut akan dipantulkan kembali dan sebagian lagi akan diteruskan. Apabila permukaan sampel tidak ada, banyak lekukan atau berlubang, maka tiap bagian dari permukaan sampel tersebut akan memantulkan elektron dengan jumlah dan arah yang berbeda, dan jika ditangkap detektor akan diteruskan ke sistem layar sehingga diperoleh gambaran yang jelas dari permukaan sampel tersebut dalam bentuk tiga dimensi. Sampel yang dianalisis harus mempunyai permukaan dengan konduktivitas tinggi. Sampel yang mempunyai konduktivitas rendah harus dilapisi dengan bahan konduktor yang tipis. Bahan konduktor yang biasa digunakan adalah emas atau campuran emas dengan palladium (Reimer, 1998).

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Pelaksanaan Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan sejak bulan Januari sampai bulan Juli di Laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia (UPERTIS) Padang, Laboratorium Sentral Fakultas Farmasi Universitas Andalas (UNAND) Padang, Laboratorium Sediaan Padat Fakultas Farmasi Universitas Andalas (UNAND), Laboratorium FMIPA Universitas Negeri Padang (UNP).

3.2 Metodologi Penelitian

3.2.1 Alat

Peralatan gelas standar laboratorium, Timbangan digital analitik (Precisa XB 220A, Swiss), Oven (Mettler, Jerman), Alat uji disolusi (*SR8PLUS Hansson*), Spektrofotometer UV–VIS (Shimadzu 1900, Japan), *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (Nicolet iS60, United States of America), Difraktometer sinar-X (X'Pert PRO PANalytical, Netherlands), *Differential Scanning Calorimetry* (*DSC Plus 60*), *Scanning Electron Microscope* (SEM), pH meter, aluminium foil, mortir, stamper, pipet ukur, desikator, ayakan dan alat-alat yang menunjang penelitian.

3.2.2 Bahan

Bahan baku Candesartan Cilexetil, HPMC, Aquadest (Bratachem), Etanol 96% (Bratachem), Metanol (Novalindo), Natrium hidroksida (Bratachem), Kalium dihidrogen fosfat (Bratachem).

3.3 Prosedur Penelitian

3.3.1. Pemeriksaan Bahan Baku Candesartan Cilexetil

Pemeriksaan candesartan dilakukan menurut metode yang tercantum dalam *Japanese Pharmacopeia Sixteenth Edition* meliputi: identifikasi, kelarutan dan pemerian.

3.3.2 Pemeriksaan bahan baku HPMC

Pemeriksaan HPMC dilakukan menurut metode yang tercantum dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipient Seventh edition* meliputi: identifikasi, pemerian dan kelarutan.

3.3.3 Pembuatan Campuran Fisik Candesartan dan Serbuk Sistem Dispersi Padat Candesartan – HPMC

Serbuk dispersi padat dan campuran fisika candesartan cilexetil – HPMC dibuat dengan berbagai perbandingan.

Tabel 1. Perbandingan formula serbuk dispersi padat dan campuran fisika

No	Bahan	Campuran Fisik (gram)	F1 (gram)	F2 (gram)	F3 (gram)
1	Candesartan cilexetil	2	2	2	1
2	HPMC	2	1	2	2
Total		4	3	4	3

1. Pembuatan serbuk campuran fisika

Masing-masing formula ditimbang sesuai dengan komposisi candesartan cilexetil dan HPMC, masing-masing bahan secara terpisah kemudian campurkan dan dihomogenkan, kemudian diayak dengan ayakan mesh 60, disimpan dalam desikator (Marsora, 2019).

2. Pembuatan serbuk dispersi padat

Sejumlah candesartan cilexetil dan HPMC dalam perbandingan 2:1, 1:1, 1:2 masing-masing dilarutkan dengan pelarut etanol 96% didalam beker *glass*. Lalu campurkan larutan HPMC secara perlahan kedalam larutan candesartan cilexetil sambil diaduk. Kemudian campuran larutan tadi diuapkan dan dikeringkan dalam oven pada suhu 40-50°C sampai kering. Padatan yang dihasilkan dikerok dan digerus dengan mortir, kemudian di ayak dengan ayakan mesh 60 dan disimpan dalam desikator (Marsora, 2019).

3.3.4 Evaluasi Serbuk Sistem Dispersi Padat dan Campuran Fisik Candesartan Cilexetil-HPMC

1. Analisa Difraksi Sinar-X

Analisis pola difraksi sinar serbuk sampel dilakukan pada temperature ruangan. Serbuk sampel disiapkan sebanyak dua ujung spatula kecil kemudian dimasukkan kedalam aluminium *holder*, dipadatkan pada meja preparasi menggunakan *press holder* berbentuk bulat dan diletakkan pada *sample stage* pada alat XRD. Pola XRD bubuk diselusuri menggunakan difraksi sinar-x dengan Cu sebagai material anoda dan monokromator grafit, operasikan pada voltase 40 kV, arus 30 mA. Sampel dianalisis pada sudut 2θ pada rentang 10° - 70° dan proses parameter dilakukan pada lebar tahapan $0,02^{\circ}$ (2θ) (Marsora, 2019).

2. Analisa Gugus Fungsi

Uji dilakukan terhadap candesartan cilexetil, HPMC, campuran fisika, dan sistem dispersi padat candesartan - HPMC dengan formula 2. Sampel diambil sebanyak satu ujung spatula kecil, setelah itu program alat FT-IR. Lalu diputar letak sampel searah dengan jarum jam. Sampel dimasukkan

pada tempat sampel yang sudah bersih dan kering. Kemudian dilakukan analisis sampel sambil diputar. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang $600-4000\text{ cm}^{-1}$. Kemudian tunggu hingga sampel teranalisis dan hasil spektrum akan keluar (Marsora, 2019).

3. Analisa Termal

Uji dilakukan pada bahan baku candesartan cilexetil, campuran fisik dan dispersi padat candesartan cilexetil dan HPMC. Sampel ditimbang secara akurat sebanyak 3 mg pada krusibel pant kemudian ditutup. Laju alat *differential scanning calorimeter* (DSC) diprogram pada rentang suhu 30°C sampai 250°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit yang dialiri gas nitrogen dengan 20 mL/menit proses endotermik dan eksotermik akan tercatat pada detektor (Marsora, 2019).

4. Analisa Morfologi Permukaan

Analisis mikroskopis dilakukan dengan menggunakan alat *scanning electron microscope*. Uji dilakukan terhadap candesartan cilexetil, HPMC, campuran fisika, dan sistem dispersi padat candesartan - HPMC dengan formula 3. Serbuk sampel disiapkan sebanyak satu ujung spatula kecil, letakkan sampel di atas dudukan yang berukuran 1 cm yang telah dilapisi *carbon conductive tabs*, ratakan sampel serbuk di atas *carbon conductive tabs*. Lalu, lakukan penyemprotan agar serbuk tidak menempel pada *carbon conductive tabs* dan agar serbuk tidak tersedot pada saat proses vakum. Ukur tinggi serbuk yang telah diletakkan pada dudukan, lakukan pemvakuman untuk menghilangkan udara yang terdapat pada tungku. Setelah proses vakum, sampel dapat diamati dengan alat SEM dengan

berbagai perbesaran. Voltase diatur pada 10 kV dan arus 12 mA (Marsora, 2019).

3.3.5 Penetapan Kadar Candesartan Cilexetil dalam Campuran Fisik dan Sistem Dispersi Padat

1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum candesartan cilexetil.

Dibuat larutan induk dengan cara ditimbang sebanyak 50 mg candesartan cilexetil, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL, dilarutkan dengan metanol dan dicukupkan volume sampai 50 mL (konsentrasi 1000 $\mu\text{g/mL}$). Lalu dipipet 1 mL masukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan dicukupkan dengan metanol sampai tanda batas (konsentrasi 100 $\mu\text{g/mL}$). Lalu dipipet 1,2 mL masukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan dicukupkan dengan metanol sampai tanda batas (konsentrasi 12 $\mu\text{g/mL}$). Selanjutnya diukur serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm dengan spektrofotometer UV-Vis (Marsora, 2019).

2. Pembuatan kurva kalibrasi candesartan cilexetil

Dari larutan induk dilakukan pengenceran candesartan cilexetil dalam metanol dengan konsentrasi 8 ; 10 ; 12; 14 dan 16 $\mu\text{g/mL}$. Dengan cara dipipet dari larutan induk 100 $\mu\text{g/mL}$ sebanyak 0,8 ; 1 ; 1,2 ; 1,4 ; 1,6 mL. Kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan dicukupkan dengan metanol sampai tanda batas. Diukur serapan masing- masing larutan pada panjang gelombang maksimum (Marsora, 2019).

3. Penetapan kadar candesartan cilexetil dalam dispersi padat dan campuran fisik

Masing-masing formula ditimbang setara dengan 50 mg candesartan cilexetil. Serbuk dimasukkan kedalam labu ukur 50 mL. Kemudian

dilarutkan dengan metanol dan dicukupkan volume sampai 50 mL, (konsentrasi 1000 µg/mL). Lalu dipipet 1 mL masukkan kedalam labu ukur 10 mL dan dicukupkan dengan metanol sampai tanda batas (konsentrasi 100 µg/mL). Diencerkan lagi dengan cara memipet 1,2 mL larutan (konsentrasi 100 µg/mL) masukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan dicukupkan dengan metanol sampai tanda batas (konsentrasi 12 µg/mL). Ukur serapan pada panjang gelombang maksimum, pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan. Konsentrasi candesartan cilexetil dalam serbuk campuran fisik dan dispersi padat ditentukan menggunakan kurva kalibrasi (Marsora, 2019).

3.3.6 Penetapan Profil Disolusi dari Campuran Fisik dan Serbuk Dispersi Padat Candesartan Cilexetil-HPMC

a. Pembuatan dapar fosfat pH 6,5

1. Pembuatan air bebas karbon dioksida

Dalam wadah tertutup rapat masukkan sejumlah air suling panaskan diatas *hot plate* hingga mendidih, kemudian didihkan selama 5 menit atau lebih dan diamkan sampai dingin, serta tidak boleh menyerap karbondioksida dari udara (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

2. Kalium dihidrogen fosfat 0,2 M

Ditimbang 27,28 g kalium dihidrogen fosfat dimasukkan kedalam labu ukur tambahkan air bebas karbondioksida sampai dengan 1000 mL (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979).

3. Natrium hidroksida 0,2 N

Ditimbang 8,001 g natrium hidroksida dimasukkan kedalam labu ukur, kemudian ditambahkan air sampai 1000 mL (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979).

4. Dapar fosfat pH 6,5

Dibuat larutan dapar posfat dengan cara mencampurkan 50 mL kalium dihidrogen fosfat 0,2 M dengan 22,4 mL natrium hidroksida 0,2 N, kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 200 mL, kemudian diencerkan dengan air bebas karbondioksida dan dicukupkan volumenya sampai 200 mL (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979).

b. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum candesartan cilexetil.

Dibuat larutan induk dengan cara ditimbang sebanyak 50 mg candesartan cilexetil, kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 50 mL, dilarutkan dengan dapar posfat pH 6,5 hingga tanda batas (konsentrasi 1000 µg/mL). Lalu dipipet 1 mL masukkan kedalam labu ukur 10 mL dan dicukupkan dengan dapar posfat sampai tanda batas (konsentrasi 100 µg/mL). Lalu dipipet 1 mL masukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan dicukupkan dengan dapar posfat sampai tanda batas (konsentrasi 10 µg/mL). Selanjutnya diukur serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm dengan spektrofotometer UV-Vis (Marsora, 2019).

c. Pembuatan kurva kalibrasi candesartan cilexetil

Dari larutan induk dilakukan pengenceran candesartan cilexetil dalam dapar posfat pH 6,5 dengan konsentrasi 6 ; 8 ; 10 ; 12 dan 14 µg/mL.

Dengan cara dipipet dari larutan induk 100 µg/mL sebanyak 0,6 ; 0,8 ; 1 ; 1,2 ; 1,4 mL. Kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan dicukupkan dengan dapar posfat pH 6,5 sampai tanda batas. Diukur serapan masing- masing larutan pada panjang gelombang maksimum candesartan cilexetil (Marsora, 2019).

d. Uji disolusi

Penentuan profil disolusi candesartan cilexetil berdasarkan USP menggunakan alat disolusi tipe II dengan metode dayung (*paddle apparatus*) dengan medium larutan dapar posfat pH 6,5 sebanyak 900 mL dan suhu diatur $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Kemudian zat aktif, campuran fisik serbuk dan dispersi padat ditimbang setara dengan 32 mg dimasukkan kedalam wadah yang telah ditambahkan tween 80 sebanyak 6 mL dan diputar dengan kecepatan 50 rpm selama 60 menit. Kemudian larutan disolusi di pipet 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45 dan 60. Pada setiap pemipetan diganti dengan medium disolusi (volume dan suhu yang sama pada saat pemipetan). Serapan larutan yang telah dipipet dari medium disolusi diukur pada panjang gelombang serapan maksimum. Kadar candesartan cilexetil yang terdisolusi pada setiap waktu dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi (*The United States Pharmacopieial Convention*, 2016).

3.4 Analisis Data

Analisis data dihitung berdasarkan nilai efisiensi disolusi. Data efisiensi disolusi diolah secara statistik menggunakan SPSS 23 dengan ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji lanjut Duncan.

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Pemeriksaan Bahan Baku

1. Pemeriksaan candesartan cilexetil

Pemeriksaan bahan baku candesartan cilexetil berdasarkan referensi yang terdapat pada *Japanese Pharmacopeia Sixteenth Eddition*. Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada Lampiran 1, Tabel 2.

2. Pemeriksaan polimer HPMC

Pemeriksaan HPMC dilakukan menurut metode yang tercantum dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipient Seventh edition*. Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada Lampiran 1, Tabel 3.

4.1.2 Karakterisasi Serbuk Dispersi Padat

1. Analisa Difraksi Sinar-X

Hasil analisis difraktogram difraksi sinar-X dari candesartan cilexetil, HPMC, campuran fisik, serbuk dispersi padat formula 1, formula 2, dan formula 3 dispersi padat candesartan cilexetil – HPMC dapat dilihat pada Lampiran 4 Gambar 10-15, dan gabungan difraktogram dapat dilihat pada Lampiran 4, Gambar 16.

2. Analisa Gugus Fungsi

Hasil analisis spektrum spektrofotometer FT-IR candesartan cilexetil, HPMC, campuran fisik, serbuk dispersi padat formula 2, candesartan cilexetil - HPMC dapat dilihat pada Gambar 17-21, dan gabungan spektrum FT-IR dapat dilihat pada Lampiran 5, gambar 22.

3. Analisa Termal

Hasil pemeriksaan termogram DSC candesartan cilexetil, HPMC, campuran fisik, serbuk dispersi padat formula 1, formula 2, dan formula 3 candesartan cilexetil - HPMC menggunakan alat *differential scanning calorimetry* dapat dilihat pada Lampiran 6, Gambar 23-28 dan overlay pada Lampiran 6, Gambar 29.

4. Analisa Morfologi Permukaan

Hasil pemeriksaan gambar pada *Scanning Electron Microscope* bahwa candesartan cilexetil pada perbesaran 1000x, 500x. Evaluasi ini hanya dilakukan untuk candesartan murni, HPMC, campuran fisik dan formula 3 dapat dilihat pada lampiran 7, gambar 30-37.

4.1.3 Penetapan Kadar Candesartan cilexetil, Campuran Fisik, Dan Dispersi Padat Candesartan Cilexetil - HPMC

1. Hasil penentuan panjang gelombang serapan maksimum candesartan cilexetil dalam metanol pada konsentrasi 12 ppm diperoleh panjang gelombang serapan maksimum candesartan cilexetil 254,50 nm dengan absorban 0,469 dapat dilihat pada lampiran 8 Gambar 38.

2. Pembuatan kurva kalibrasi candesartan cilexetil dalam metanol

Dibuat satu seri larutan standar candesartan dengan konsentrasi masing-masing 8, 10, 12, 14, 16 $\mu\text{g/mL}$, kemudian dilakukan pengukuran pada panjang gelombang serapan maksimum yaitu 254,5 nm dengan spektrofotometer UV, menghasilkan persamaan $y = 0,0337x + 0,039$ dan nilai $r = 0,999938$.

3. Hasil penetapan kadar candesartan dalam campuran fisik candesartan - HPMC dan dispersi padat candesartan - HPMC dengan pelarut metanol dapat dilihat pada Lampiran 8, Tabel 8. Presentase candesartan dalam campuran fisik dan dan F1, F2, F3, secara berurutan adalah 99,625%; 99,734%; 99,82%; 99,816%.

4.1.4 Disolusi

1. Hasil penentuan panjang gelombang serapan maksimum candesartan cilexetil dalam larutan dapar fosfat pH 6,5 pada konsentrasi 10 µg/mL diperoleh spektrum 256,60 nm dengan absorban 0,330 dapat dilihat pada Lampiran 9, Gambar 40.
2. Pembuatan kurva kalibrasi candesartan cilexetil dalam larutan dapar fosfat pH 6,5 diperoleh persamaan regresi $y = - 0,1889 + 0,0430x$ dengan nilai koefisien regresi 0,9993. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 9, Gambar 41 dan Tabel 9.
3. Hasil penentuan profil disolusi candesartan cilexetil, campuran fisik, formula 1, formula 2, dan formula 3 dan dispersi padat dalam medium dapar fosfat pH 6,5 dapat dilihat pada Lampiran 9 Tabel 10 - 15 dan Gambar 42.
4. Hasil efisiensi disolusi candesartan cilexetil dapat dilihat pada Lampiran 9, Tabel 16.
5. Analisa statistik efisiensi disolusi dilakukan dengan uji ANOVA satu arah, dapat dilihat pada Lampiran 11, Tabel 17 - 20.

4.2 Pembahasan

Penelitian diawali dengan melakukan pemeriksaan bahan baku yang akan digunakan. Pemeriksaan bahan baku candesartan cilexetil meliputi pemeriksaan bentuk, warna, bau, rasa dan kelarutan, sesuai dengan yang tertera pada *Japanese Pharmacopeia Sixteenth Edition*, dapat dilihat pada Lampiran 1, Tabel 2. Pemeriksaan bahan baku HPMC dilakukan menurut *Handbook of Pharmaceutical Excipient Seventh edition* dan telah memenuhi persyaratan yang dapat dilihat pada Lampiran 1, Tabel 3.

Setelah pemeriksaan bahan baku, dilakukan pembuatan campuran fisik dan serbuk dispersi padat dari candesartan cilexetil dan HPMC menggunakan metoda *solvent evaporation* dengan 3 formula. Formula 1 menggunakan perbandingan 2:1. Formula 2 menggunakan perbandingan 1:1, dan formula 3 menggunakan perbandingan 1:2. Untuk campuran fisik, formula ditimbang sesuai dengan komposisi, kemudian kedua bahan baku dicampur dan diaduk sampai homogen didalam pot salep. Untuk formula dispersi padat dilakukan dengan metoda *solvent evaporation* (penguapan pelarut).

Hasil dari masing-masing formula yang terbentuk kemudian dievaluasi untuk melihat sifat atau karakter dari serbuk yang dihasilkan dan juga dibandingkan dengan candesartan cilexetil murni. Evaluasinya meliputi evaluasi analisa difraksi sinar-X, analisa gugus fungsi, analisa termal dan analisa morfologi permukaan. Setelah itu dilakukan uji penetapan kadar dan profil disolusi dari masing-masing formula.

Analisa difraksi sinar-X untuk mengevaluasi pengaruh perubahan derajat kristalinitas senyawa padat obat candesartan cilexetil pada serbuk dispersi padat.

Analisa difraksi sinar-X serbuk merupakan metode yang handal untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat, apakah terbentuk fase kristalin baru atau tidak. Jika terbentuk fase kristalin baru dari hasil interaksi antar kedua komponen, maka akan teramati secara nyata dari difraktogram sinar-X yang berbeda antara campuran fisik dan dispersi padat dari kedua komponen tersebut. Analisis difraksi sinar-X ini juga digunakan untuk mengevaluasi pengaruh perbedaan metode dispersi padat terhadap fase padat dan perubahan derajat kristalinitas senyawa padat obat candesartan cilexetil setelah dibentuk dispersi padat yang dibuat dengan metode *solvent evaporation* (penguapan pelarut). Pada Lampiran 4, Gambar 10 pola difraksi sinar-X pada senyawa candesartan cilexetil murni menunjukkan padatan kristalin karena difraktogram menunjukkan puncak interferensi yang khas dan tajam pada sudut difraksi pada sudut 2θ : $9,7902^\circ$ yaitu $11152,40$. HPMC menunjukkan bentuk padatan yang amorf, terlihat dari difraktogram yang terbentuk halo amorf (*diffuse*) yang dapat diamati pada Lampiran 4, Gambar 11.

Pada Lampiran 4, Gambar 12 difraktogram campuran fisik, puncak kristalin candesartan cilexetil terlihat jelas pada sudut 2θ : $9,7902^\circ$ yaitu $4258,69$ difraktogram ini juga menunjukkan terjadinya penurunan derajat kristalinitas candesartan cilexetil. Pada hasil dispersi padat antara formula 2 (1:1), dan formula 3 (1:2) terdapat penurunan puncak interferensi yang signifikan dibandingkan dengan campuran fisik. Hal ini dapat dilihat pada Lampiran 4, Gambar 15 bahwa difraktogram formula 3 memiliki penurunan puncak interferensi yang lebih baik dari pada formula 1 dan formula 2, yang dapat dilihat pada lampiran 4, Gambar 13 dan Gambar 14. Dari hasil difraktogram dispersi

padat formula 1 (2:1) terlihat puncak pada sudut 2 theta: $9,7902^\circ$ yaitu 6182,23. Dispersi padat formula 2 (1:1) terlihat penurunan derajat kristalin yang cukup signifikan pada sudut 2 theta: $9,7902^\circ$ yaitu 4187,52 dan dispersi padat formula 3 (1:2) memperlihatkan penurunan derajat kristalin pada sudut 2 theta: $9,7902^\circ$ yaitu 3131,56. Dari hasil difraktogram yang dihasilkan menunjukkan bahwa semakin banyak polimer HPMC yang ditambahkan semakin baik penurunan intensitas kristalin dari candesartan cilexetil. Penurunan intensitas puncak interferensi menunjukkan perubahan derajat kristalinitas sehingga akan meningkatkan kelarutannya (Zaini, 2011).

Evaluasi selanjutnya adalah analisa gugus fungsi menggunakan alat spektrofotometer FT-IR untuk mengidentifikasi gugus fungsi dan untuk melihat terbentuk atau tidaknya gugus fungsi baru dari campuran fisik dan dispersi padat candesartan cilexetil - HPMC. Pemeriksaan spektrum FTIR candesartan bahan baku memiliki transmittan spektrum FTIR yang relatif sama dengan transmittan spektrum IR candesartan yang tertera pada *Japanese Pharmacopeia Sixteenth Edition*. Hal ini dibuktikan dengan hampir samanya transmittan candesartan dengan pembanding menggunakan spektroskopi *infrared* pada bilangan gelombang $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ (Hirlekar dan Kadam, 2009).

Analisa gugus fungsi dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi pada suatu senyawa. Setiap pita serapan pada bilangan gelombang tertentu menggambarkan adanya suatu gugus fungsi spesifik. Hasil analisa berupa spektrum hubungan persentase transmittan terhadap panjang gelombang. Hasil karakterisasi pada spektrum inframerah serbuk candesartan cilexetil pada Lampiran 5, Gambar 18, terlihat adanya gugus fungsi ester C-O pada bilangan

gelombang $1241,88\text{ cm}^{-1}$, gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang $1752,32\text{ cm}^{-1}$, gugus fungsi C-H aromatik pada bilangan gelombang $2940,84\text{ cm}^{-1}$ dan gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang $3448,26\text{ cm}^{-1}$. Spektrum FT-IR serbuk HPMC pada Lampiran 5, Gambar 19, menunjukkan puncak yang lebar pada bilangan gelombang $3448,38\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya gugus fungsi O-H, gugus fungsi C-H aromatik pada bilangan gelombang $2934,93\text{ cm}^{-1}$ dan bilangan gelombang $1735,16\text{ cm}^{-1}$. Pada Lampiran 5, Gambar 20, hasil karakterisasi campuran fisik terdapat puncak yang menunjukkan adanya gugus fungsi pada bilangan gelombang $3448,31\text{ cm}^{-1}$; $2940,76\text{ cm}^{-1}$; $1549,83\text{ cm}^{-1}$; $1752,35\text{ cm}^{-1}$; $1242,06\text{ cm}^{-1}$. Pada Lampiran 5 Gambar 21, setelah dilakukan pembentukan sistem dispersi padat tidak menunjukkan pergeseran bilangan gelombang gugus fungsi yang signifikan. Karakterisasi sistem dispersi padat formula 2 menunjukkan adanya gugus fungsi dari HPMC dan candesartan cilexetil dengan adanya puncak pada bilangan gelombang $3463,02\text{ cm}^{-1}$; $2940,77\text{ cm}^{-1}$; $1549,83\text{ cm}^{-1}$; $1752,40\text{ cm}^{-1}$; $1282,13\text{ cm}^{-1}$. Hasil dari analisis FTIR ini mendukung hasil analisis sebelumnya bahwa munculnya puncak-puncak yang sama dengan komponen zat murni pada dispersi padat dengan metode pelarutan serta campuran fisik candesartan-HPMC menunjukkan bahwa tidak ada interaksi kimia yang terjadi antara kedua komponen penyusunnya.

Karakterisasi selanjutnya yaitu analisis termal dilakukan menggunakan alat DSC. *Differential scanning calorimetry* (DSC) merupakan salah satu alat dari *thermal analyzer* yang digunakan untuk menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu bahan. Prinsip dasar yang mendasari teknik ini adalah, bila sampel mengalami transformasi fisik seperti transisi fase, lebih (atau kurang) panas harus

mengalir ke referensi untuk mempertahankan keduanya pada temperatur yang sama (Ginting, *et al.*, 2005).

Differential scanning calorimetry (DSC) untuk melihat titik lebur suatu zat aktif. Pada hasil termogram candesartan cilexetil menunjukkan puncak endotermik yang tajam pada temperatur 173,60 °C dalam waktu 900,2 detik yang merupakan peristiwa peleburan dari candesartan cilexetil dengan entalpi sebesar -35,61 mJ dan tinggi puncak sebesar -9,48 mW yang dapat dilihat pada Lampiran 6, Gambar 23. Hasil termogram campuran fisik dan formula mengalami pergeseran puncak endotermik dari candesartan cilexetil, terjadinya pergeseran puncak endotermik ini menandakan terjadinya interaksi antara candesartan cilexetil dengan HPMC. Pada campuran fisik terjadi pergeseran titik lebur pada temperatur 173,65 °C dalam waktu 904,9 detik dengan entalpi sebesar -50,40 mJ dan tinggi puncak sebesar -3,06 mW yang dapat dilihat pada Lampiran 6, Gambar 25. Begitupun dengan formula 1 mengalami pergeseran entalpi yaitu pada suhu 171,48 °C dalam waktu 873,3 detik dengan entalpi peleburan -63,15 mJ dan tinggi puncak -2,58 mW Lampiran 6, Gambar 26. Data pada Lampiran 6, Gambar 27 menunjukkan bahwa formula 2 mengalami penurunan entalpi dengan suhu 172,84 °C dalam waktu 871 detik dengan energi panas yang kecil yaitu -116,64 mJ dan tinggi puncak -2,58 mW. Formula 3 juga mengalami penurunan dibanding dengan candesartan cilexetil yaitu pada suhu 171,29 °C dalam waktu 862,8 detik dengan entalpi yang lebih kecil sebesar -116,22 mJ dan tinggi puncak -1,43 mW dapat dilihat pada Lampiran 6, Gambar 28.

Dari hasil termogram DSC terlihat bahwa terjadi penurunan entalpi peleburan dari candesartan cilexetil setelah dibentuk dispersi padat dengan

HPMC. Pada campuran fisik dan dispersi padat formula 1 yang dibuat dengan perbandingan 2:1 masih terlihat puncak endotermik dari candesartan cilexetil. Namun pada dispersi padat formula 2 dan formula 3 perbandingan 1:1 dan 1:2 sudah tidak terlihat lagi puncak endotermik dari candesartan cilexetil. Pada sistem dispersi padat terjadi pergeseran titik lebur dari candesartan cilexetil yang mengindikasikan terjadinya interaksi antara molekul obat dengan polimer dalam keadaan padat (Zaini, 2012). Pergeseran titik lebur juga diikuti dengan penurunan entalpi yang menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk peleburan lebih rendah karena terjadi penurunan derajat kristalinitas, hal ini telah dikonfirmasi oleh hasil XRD yaitu adanya penurunan derajat kristalinitas yang mengarah ke amorf pada difraktogram sistem dispersi padat. Dibandingkan campuran fisika, formula 1 dan formula 2, jumlah polimer yang digunakan pada formula 3 lebih banyak dimana, semakin banyaknya jumlah HPMC yang ditambahkan pada sistem dispersi padat maka semakin rendah kapasitas panas yang diperlukan untuk dapat melebur (Marsora, 2019).

Morfologi permukaan dari suatu sampel dapat dilihat dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Berdasarkan analisis bentuk partikel dengan menggunakan mikroskop polarisasi dengan perbesaran yaitu 1000x, 500x memperlihatkan karakteristik dari candesartan, campuran fisik, sedangkan untuk HPMC dengan perbesaran 500x dan 200x, serta dispersi padat formula 3 dengan perbesaran 500x dan 100x. Pada hasil *Scanning Electron Microscope* perbesaran 1000x, 500x candesartan terlihat seperti partikel yang berbentuk kristal (Lampiran 7, Gambar. 30 dan 31), sedangkan HPMC dengan perbesaran 500x dan 200x terlihat seperti partikel yang berbentuk seperti

bongkahan kristal tetapi dengan ukuran yang lebih besar dari candesartan (Lampiran 7, Gambar. 32 dan 33). Pada campuran fisik perbesaran 1000x dan 500x masih terlihat morfologi candesartan murni dan HPMC, hal ini disebabkan karena belum terjadi interaksi antara candesartan dengan HPMC serta dikarenakan campuran fisika dibuat hanya dengan cara pencampuran yang sederhana tanpa adanya perlakuan khusus yang dapat merusak bentuk dari masing-masing bahan (Lampiran 7, Gambar 34 dan 35). Pada Formula 3 perbesaran 500x dan 100x morfologi candesartan dan HPMC tidak terlihat begitu jelas (Gambar 36 dan 37). Hal ini menunjukkan bahwa serbuk hasil dispersi padat candesartan-HPMC telah terbentuk karena tidak dapat dibedakan lagi morfologi masing-masing penyusunnya dimana candesartan sudah terdispersi kedalam HPMC. (Lampiran 7, Gambar 36 dan 37).

Diantara ketiga formula untuk karakterisasi, formula 3 lebih baik dibandingkan dengan formula 1 dan formula 2 dibuktikan dari hasil analisa XRD, analisa termal, analisa morfologi permukaan. Setelah dilakukan karakterisasi terhadap candesartan cilexetil murni, HPMC murni, campuran fisik dan dispersi padat candesartan cilexetil- HPMC formula 1, formula 2 dan formula 3. Kemudian dilakukan penetapan kadar dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS. Langkah pertama yang dilakukan dalam penetapan kadar adalah penentuan panjang gelombang serapan maksimum candesartan cilexetil dalam metanol dengan konsentrasi 12 ppm. Dari hasil pengukuran, diperoleh panjang gelombang maksimum dari zat aktif candesartan cilexetil 254,50 nm dengan absorban 0,469 dapat dilihat pada Lampiran 8, Gambar 42. Kurva kalibrasi yang dibuat dengan konsentrasi 8, 10, 12, 14, dan 16 ppm didapatkan hasil persamaan regresi yaitu

persamaan $y = 0,0337x + 0,039$ dan nilai $r = 0,999938$. Dapat dilihat pada Lampiran 8, Tabel VII dan Gambar 39. Data pada Lampiran 8, Tabel VIII menunjukkan hasil penetapan kadar candesartan cilexetil dalam dispersi padat formula 1, 2 dan 3 yaitu 99,734; 99,82; 99,816 % dan dalam campuran fisik 99,625%. Berdasarkan hasil yang diperoleh tersebut, didapatkan bahwa kadar candesartan cilexetil dalam sampel sesuai dengan persyaratan yang tertera dalam *Japanese Pharmacopeia Sixteenth Edition* yang menyatakan kadar candesartan cilexetil tidak kurang dari 99,0 % dan tidak lebih dari 101,0 %.

Pada penentuan profil disolusi dari serbuk dispersi padat dan campuran fisik dari candesartan cilexetil dan HPMC menunjukkan bahwa terjadi peningkatan laju disolusi dari semua formula. Peningkatan laju disolusi tersebut dikarenakan pengaruh dari penambahan HPMC dan pengaruh metoda dispersi padat pada masing-masing formula, ini terlihat bahwa pada dispersi padat formula 3 memiliki peningkatan laju disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan formula 1, formula 2 dan campuran fisik. Persen terdisolusi dari campuran fisik dan ketiga formula pada menit ke 60 rata-rata adalah sebagai berikut: Campuran fisik : 67,7599%, formula 1: 61,4429%, formula 2: 71,7439%, formula 3: 78,5797% yang dapat dilihat pada Lampiran 9, Tabel 15. Sehingga dapat disimpulkan bahwa perbedaan perbandingan pembuatan dispersi padat sangat berpengaruh terhadap peningkatan laju disolusi candesartan cilexetil. Dengan metode *Solvent evaporation* dapat menyebabkan candesartan cilexetil berubah bentuk menjadi amorf, dan terperangkap kedalam rongga HPMC, dibandingkan dengan campuran fisik. Diantara ketiga formula untuk profil disolusi, formula 3 memiliki laju disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan

formula 1 dan formula 2. Namun antara campuran fisik dan formula 2 terlihat mempunyai laju disolusi yang hampir sama. Hal ini mungkin disebabkan karena perbandingan antara candesartan cilexetil dan HPMC yang digunakan sama (1:1) walaupun metode pembuatan berbeda. Sedangkan untuk formula 1 memiliki hasil yang lebih rendah daripada campuran fisik dan formula 2, ini dikarenakan perbandingan komposisi yang digunakan adalah (2:1).

Parameter lain yang digunakan untuk evaluasi disolusi adalah efisiensi disolusi (ED). Nilai efisiensi disolusi merupakan nilai AUC (*Area Under Curve*) dari jumlah obat terdisolusi persatuan waktu. Data pada Lampiran 9, Tabel 16, menunjukkan perhitungan rata-rata efisiensi disolusi diperoleh dari luas daerah dibawah kurva menunjukkan nilai efisiensi disolusi campuran fisik, dispersi padat Formula 1, Formula 2, dan Formula 3 berturut-turut adalah 58,7767 %, 54,4832 %, 61,3384 %, dan 65,6760 % . Data ini memperlihatkan bahwa dispersi padat formula 3 mempunyai efisiensi disolusi paling besar dibandingkan dengan formula 1 dan formula 2.

Analisis statistik dari efisiensi disolusi dispersi padat dan campuran fisik dari candesartan cilexetil dan HPMC dilakukan dengan uji ANOVA satu arah menggunakan SPSS 23. Hasil perhitungan ANOVA menunjukkan bahwa nilai F hitung = 3634.785 dengan Sig. = 0,000 ($< 0,05$) yang berarti H_0 ditolak. Hal ini menunjukkan bahwa rata-rata efisiensi disolusi dispersi padat dan campuran fisik dari candesartan cilexetil dan HPMC itu adalah berbeda nyata. Hasil uji lanjut dengan uji duncan menunjukkan bahwa rata-rata efisiensi disolusi terbagi atas 5 subset, dimana efisiensi disolusi candesartan cilexetil terletak pada subset 1, Formula 1 pada subset 2, campuran fisik terdapat pada subset 3, Formula 2

terletak pada subset 4, Formula 3 terletak pada subset 5. Jadi dapat disimpulkan dari hasil uji lanjut dengan uji Duncan menyatakan bahwa terdapat perbedaan efisiensi disolusi yang signifikan antara candesartan cilexetil, campuran fisik dan dispersi padat, yang berarti bahwa perbedaan metode dispersi padat memberikan pengaruh terhadap laju disolusi dari candesartan cilexetil, perbedaan tersebut dilihat pada Lampiran 11, Tabel 17-20.

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap sistem dispersi padat candesartan cilexetil dan HPMC menggunakan metode *Solvent evaporation* dapat disimpulkan:

1. Pengaruh HPMC terhadap karakteristik fisikokimia candesartan cilexetil pada sistem dispersi padat yaitu dapat memperbaiki sifat fisikokimia dari candesartan cilexetil yang meliputi: derajat kristalinitas, identifikasi gugus fungsi, morfologi permukaan partikel, perubahan sifat termodinamika.
2. Pengaruh HPMC terhadap laju disolusi candesartan cilexetil pada sistem dispersi padat yaitu dapat meningkatkan laju disolusi dari candesartan cilexetil melalui pembentukan dispersi padat. Ditunjukkan oleh persentase kadar yang terdisolusi pada menit ke-60 candesartan cilexetil, campuran fisik, formula 1, formula 2, dan formula 3 berturut-turut adalah 32,4662%, 67,7599%, 61,4429%, 71,7439%, 78,5797%.

5.2 Saran

Disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian lebih lanjut sistem dispersi padat candesartan cilexetil dan HPMC sampai pada proses pembuatan tablet dan uji antihipertensi terhadap hewan percobaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M. 1989. *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*. Mack Publishing Company Easton: Pennsylvania.
- Banakar, Umesh V. 1991. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. USA: Marcell Dekker Inc.
- Chiou, W. L., dan Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *Journal of pharmaceutical sciences*, 60(9), 1281-1302.
- Dachriyanus. 2004. *Analisis Struktur Senyawa Organik secara Spektrofotometri*. Cetakan Pertama. Padang: CV. Trianda Anugrah Pratama. Hal 1-2
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- Devi, G. M., Krishna, S., Lakshmi, S., Ram, S., dan Devi, U. 2016. Enhancement of Solubility of Candesartan Cilexetil By Solid Dispersion Method. *International Journal of Advance in Pharmacy and Biotechnology*. 2(2), 6-14.
- Fadholi, Achmad. 2013. *Disolusi dan Pelepasan Obat In-Vitro*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. 65-71
- Filosane, H. F., Sutriyo., Rosmaladewi. 2005. Pengaruh Polivinil Piroolidon Terhadap Laju Disolusi Furosemid dalam Sistem Dispersi Padat, *Majalah Ilmu Kefarmasian* vol II. Hal 30-42
- Gennaro, A. R. 1985. *Remington Pharmaceutical Sciences*. (17th ed). Easton : Mack Publishing Company.
- Ginting, A., Sutri , I., & Jan, S., 2005. Penentuan parameter uji dan ketidakpastian pengukuran kapasitas panas pada differential scanning calorimeter. *J. Tek. Bhn. Nukl.* 1,(1), 1-57.
- Hirlekar, R., Kadam, V. 2009. Preformulation Study of the Inclusion Complex Irbesartan- β -Cyclodextrin. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 10: 276-281.
- Husain, A., Azim, M. S., Mitra, M., dan Bhasin, P. S. 2011. A review on candesartan: pharmacological and pharmaceutical profile. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(10), 12-17.

- Israili, ZH. 2000. Clinical Pharmacokinetics of Angiotensin II (AT₁) Receptor Blockers II Hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 14, 73-86.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. 1994. *Teori Dan Praktek farmasi Industri I* (Edisi II), Diterjemahkan Oleh Suyatmi, S. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Lestari, N. dan Zaelani, D., 2014. *Kajian Pustaka Peningkatan Kelarutan Obat Sukar Larut dalam Air dengan Dispersi Padat*, Penerbit ITFB, Bandung.
- Marsora, Astika. 2019. Kajian Sistem Dispersi Padat Candesartan Cilexetil-Pvp K-30 Menggunakan Metode Pelarutan (*skripsi*). Padang: Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi
- Martin, A., Sinko, P. dan Singh, Y. 2011. *Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Meredith, P. A. 2007. Candesartan cilexetil– a review of effects on cardiovascular complications in hypertension and chronic heart failure. *Current Medical Research and Opinion*, 23(7), 1693-1705.
- Papageorgiou G. Z. D.Bikiaris, E. Karavas, S. Politis, A. Docoslis, Y.Park, A. Stergiou., E. Georgarakis. 2006. Effect of Physical State and Particle Size Distribution on Dissolution Enhancement of Nimodipine/ PEG Solid Dispersions Prepared by Mixing and Solvent Evaporation *AAPS Journal*. Vol. 8, No.4
- Reimer, L. 1998. *Scanning Electron Microscopy: Physics of Image Formation and Microanalysis*. Edisi 2. London : Springer.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. dan Owen, S. C. 2005. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, London: The Pharmaceutical Press.737-739,
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Fifth Edition. Washington DC Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Cook, W.C., Fenton, M. E. 2012. *Handbook of Pharmaceutical Excipient 7th edition* Edisi London: The Pharmaceutical Press.
- Sekiguchi, K dan Obi. N. 1961. Studies on Absorption of Eutentic Mixtures. 1.A Comparatin of the Behavior of Eutentic Mixtures of Sulphathiazole and that of Ordinary Sulphathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.*, 9; 866-872.
- Shargel, L. B. C., Yu, Andrew. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Surabaya : Airlangga University Press.
- Sutriyo, Rachmat H., dan Rosalina, M. 2008. Pengembangan Sediaan dengan Pelepasan dimodifikasi mengandung Furosemid sebagai Model Zat Aktif

menggunakan Sistem Mukoadhesif. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. V, No. 1, April, 01 – 08.

Swarbrick, J., & James, C. B. 1990. *Copresipitates and Melt*, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, volume III, Marcel Dekker Inc. New York

The Ministry of Health, Labour and Welfare. 2011. *Japanese Pharmacopeia Sixteenth Edition*. The MHLW Ministerial Notification No. 65. Japan.

The United States Pharmacopeia Convention. 2016. Revision Bulletin. *Candesartan Cilexetil Tablets*. (C181881_M12275-CHM22015, Rev. 020161118). Chemical Medicines Monographs 2..

Voight, R. 1994. *Pelajaran Teknologi Farmasi Edisi V*. Penerjemah Winny R. Syarief. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC

Watson, D. G. 2009. *Analisis Farmasi*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S.N., Setyawan, D. 2011. Peningkatan Laju Pelarutan Trimetropim melalui Metode Kokristalisasi dengan Nikotinamida. *J Farm Indonesia.*, 5, 195-204.

Zaini, E., Octavia, M.D., Wirza, K.R. 2012. Studi Sistem Dispersi Padat Meloksikam Menggunakan Hiroksipropil Metilselulosa (Hpmc) 6 Centipoise (Cps). *Jurnal Farmasi Higea*, Vol. 4, No. 2, 2012

Lampiran 1. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku Candesartan Cilexetil

No.	Pemeriksaan	Persyaratan (The Ministry of Health, Labour and Welfare. 2011)	Pengamatan
1.	Pemerian a. Bentuk b. Bau c. Warna	Serbuk hablur Bau khas lemah Putih hingga hampir putih	Serbuk hablur Agak lemah Putih atau hampir putih
2.	Kelarutan a. Dalam air b. Dalam etanol c. Dalam methanol	Praktis tidak larut Sukar larut Agak Sukar Larut	Praktis tidak larut (1:11.000) Sukar larut (1:100) Agak sukar larut (1:70)
3.	Identifikasi a. Spektrum serapan inframerah b. Spektrum serapan	Spektrum serapan inframerah zat yang diperoleh menunjukkan puncak maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama pada Candesartan cilexetil Spektrum serapan	Spektrum serapan inframerah yang diperoleh serupa dengan spektrum Candesartan cilexetil pembanding, pada beberapa puncak yang ada. (Lampiran 1, Gambar 17). Diperoleh panjang gelombang 254,5 nm

	ultraviolet	ultraviolet larutan dalam metanol pada panjang gelombang 254 nm.	(Lampiran 1, Gambar 42).
--	-------------	--	--------------------------

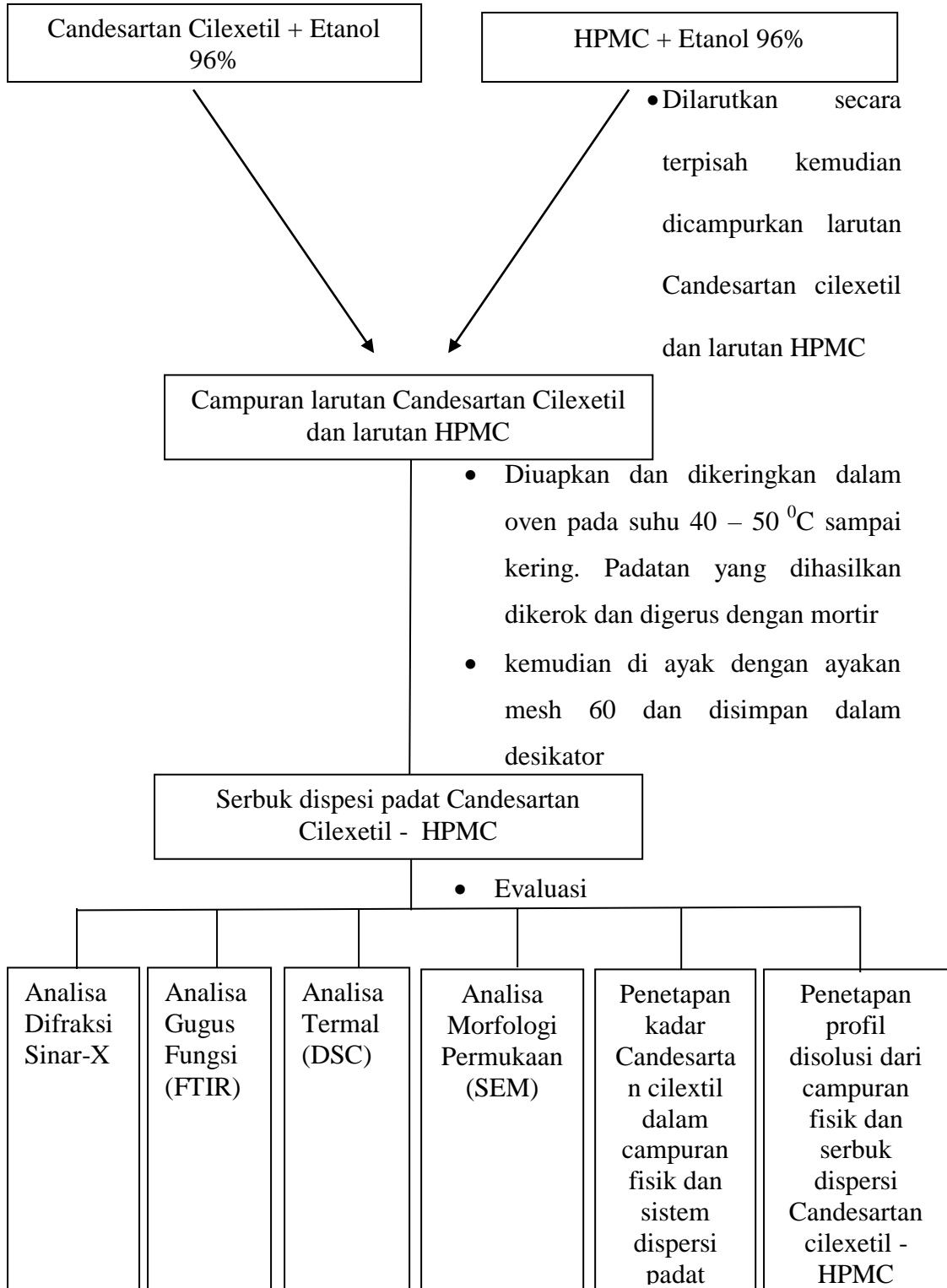
Lampiran 1. (lanjutan)

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku HPMC

No	Pemeriksaan	Persyaratan (Rowe <i>et al.</i> , 2012)	Pengamatan
1.	Pemerian <ul style="list-style-type: none">• Bentuk• Warna• Bau	Serbuk Putih atau putih kekuningan Berbau lemah atau tidak berbau, higroskopik	Serbuk Putih Bau lemah, khas Berbau lemah,higroskopik
2.	Kelarutan <ul style="list-style-type: none">a. Dalam airb. Dalam etanol	Larut Praktis tidak larut	Larut (1:12) Praktis tidak larut (1:11.000)

Lampiran 2. Skema Kerja

Skema Kerja Sistem Dispersi Padat Candesartan Cilexetil dengan Polimer HPMC serta Evaluasinya



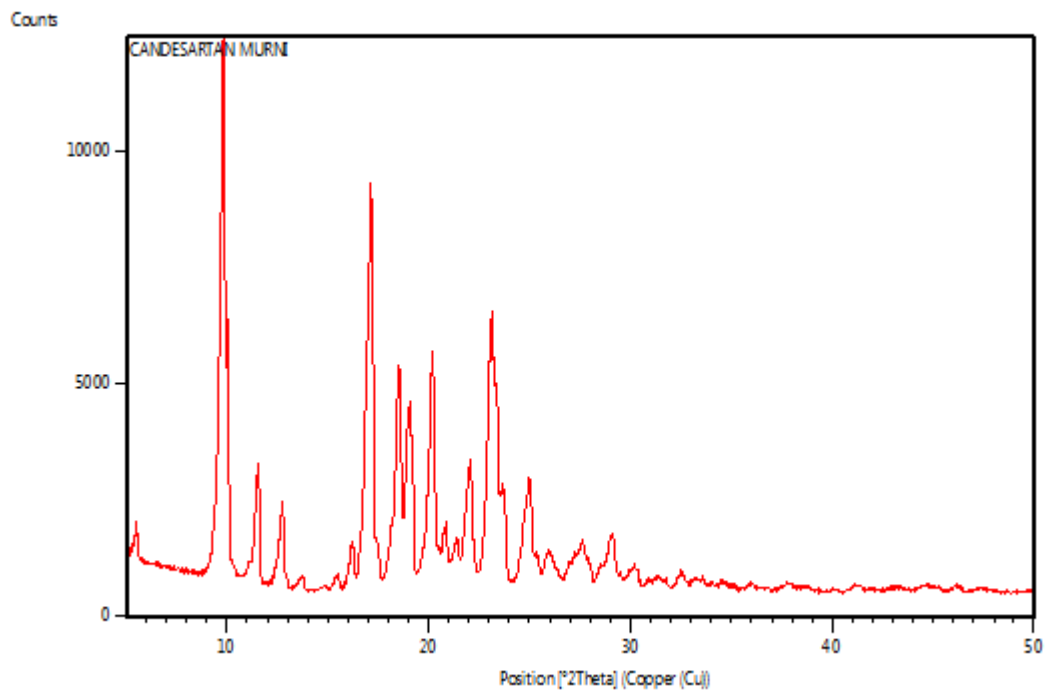
Gambar 8. Skema Kerja Sistem Dispersi Padat Candesartan Cilexetil dengan Polimer HPMC serta Evaluasinya

Lampiran 3. Serbuk Dispersi Padat Candesartan Cilexetil-HPMC

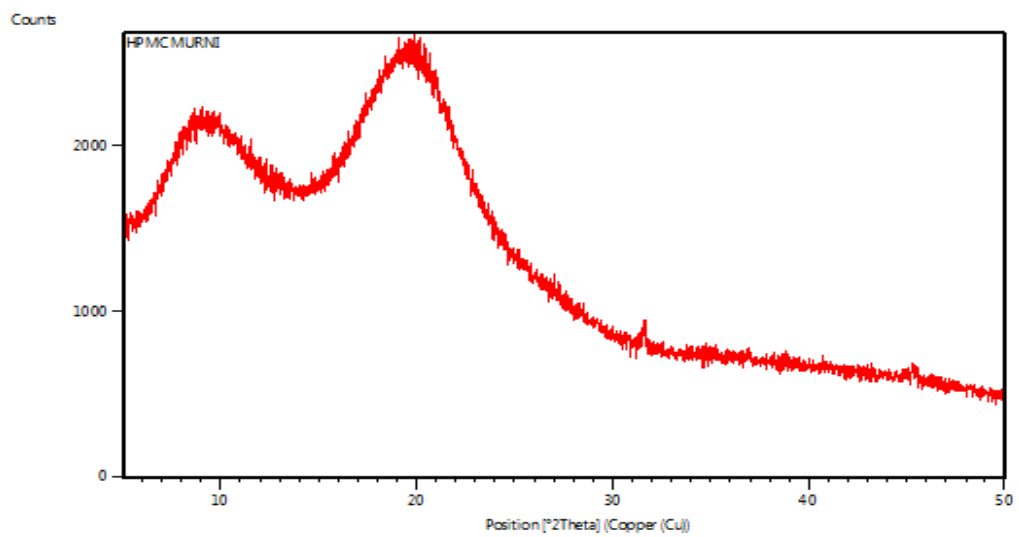


Gambar 9. Serbuk Dispersi Padat Candesartan Cilexetil-HPMC

Lampiran 4. Data Dan Hasil Analisa Difraksi Sinar-X

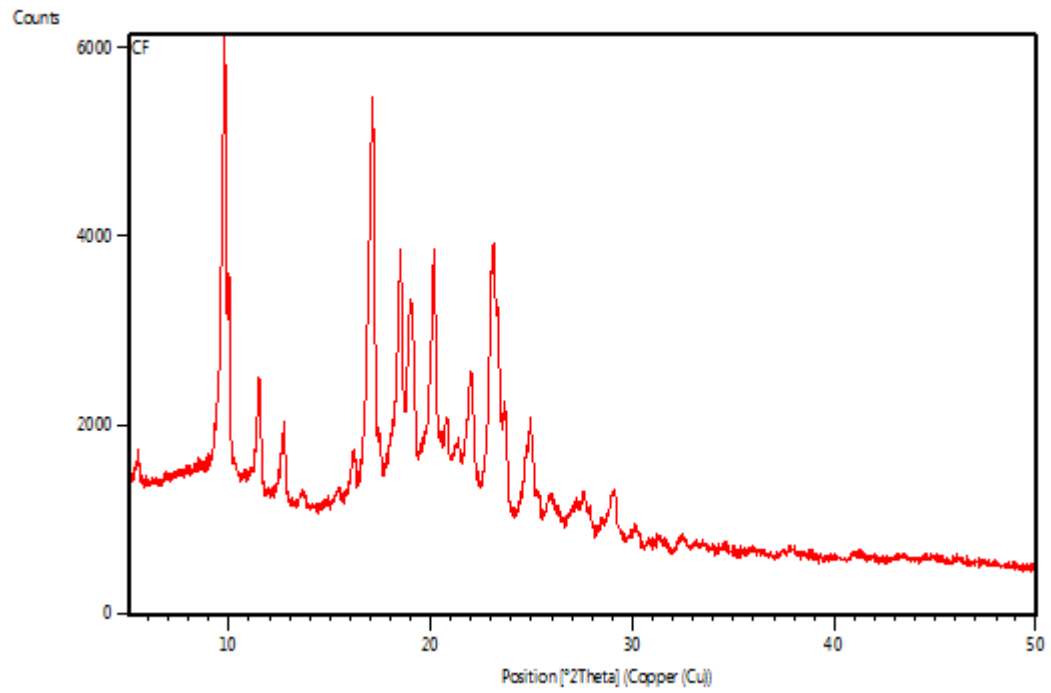


Gambar 10 . Difraktogram Sinar-X Candestartan Cilexetil

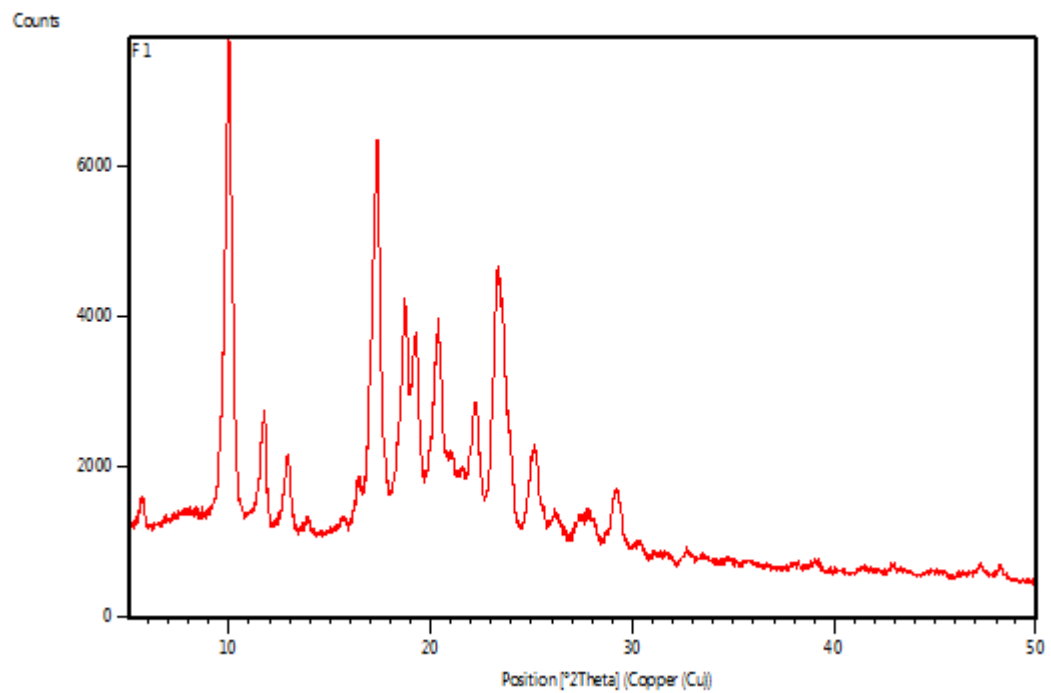


Gambar 11. Difraktogram Sinar-X HPMC

Lampiran 4. (lanjutan)

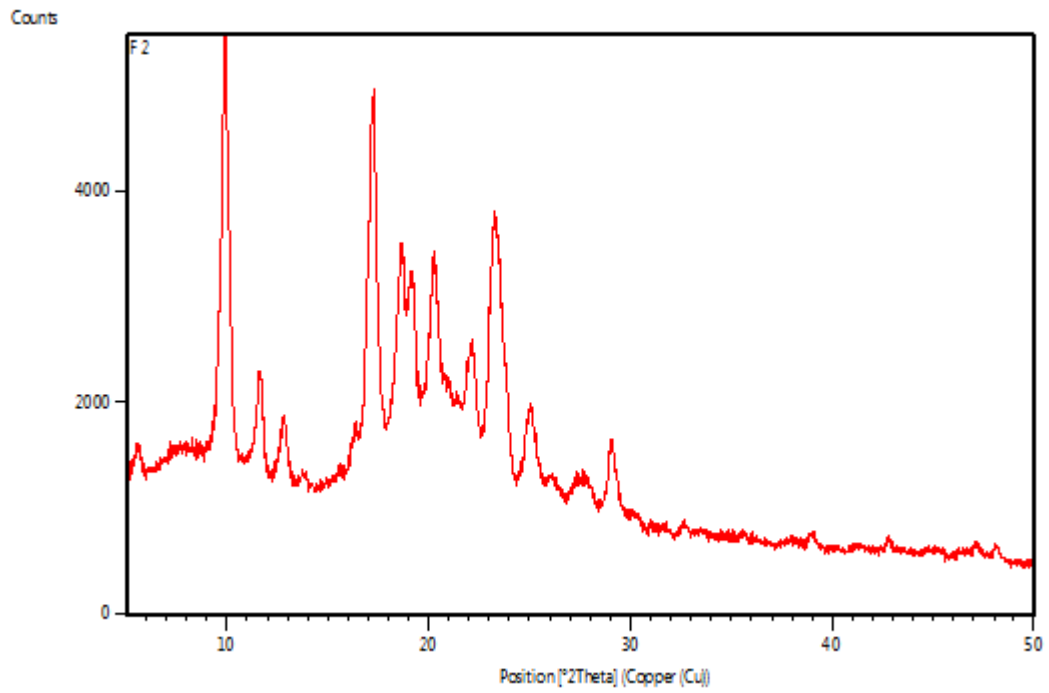


Gambar 12. Difraktogram Sinar-X Campuran Fisik

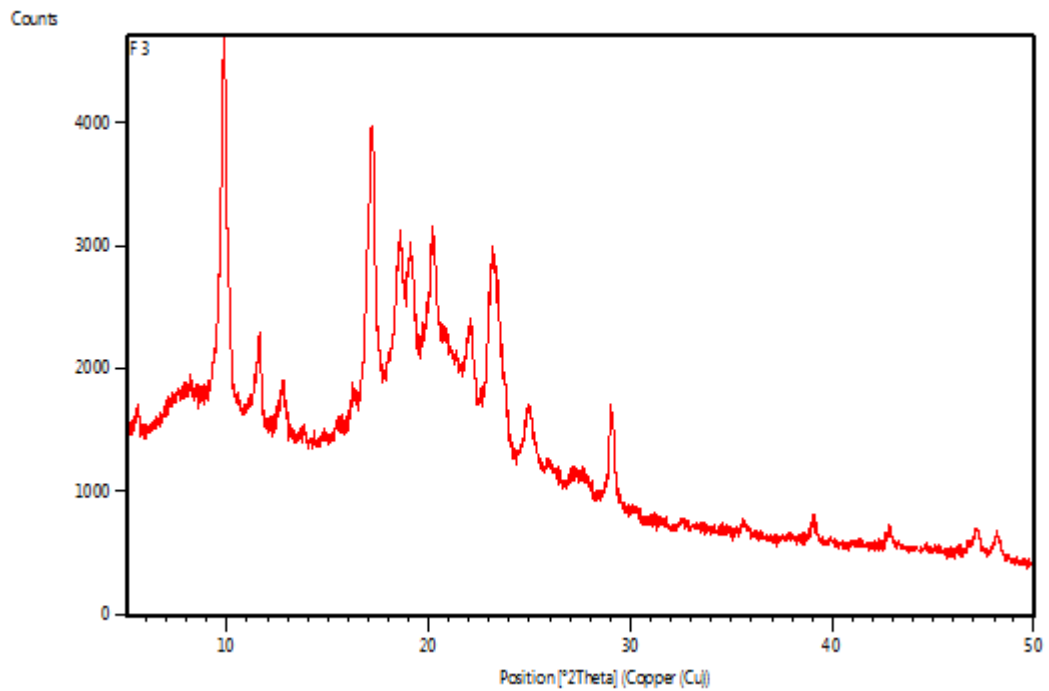


Gambar 13. Difraktogram Sinar-X Dispersi Padat Formula 1

Lampiran 4. (lanjutan)

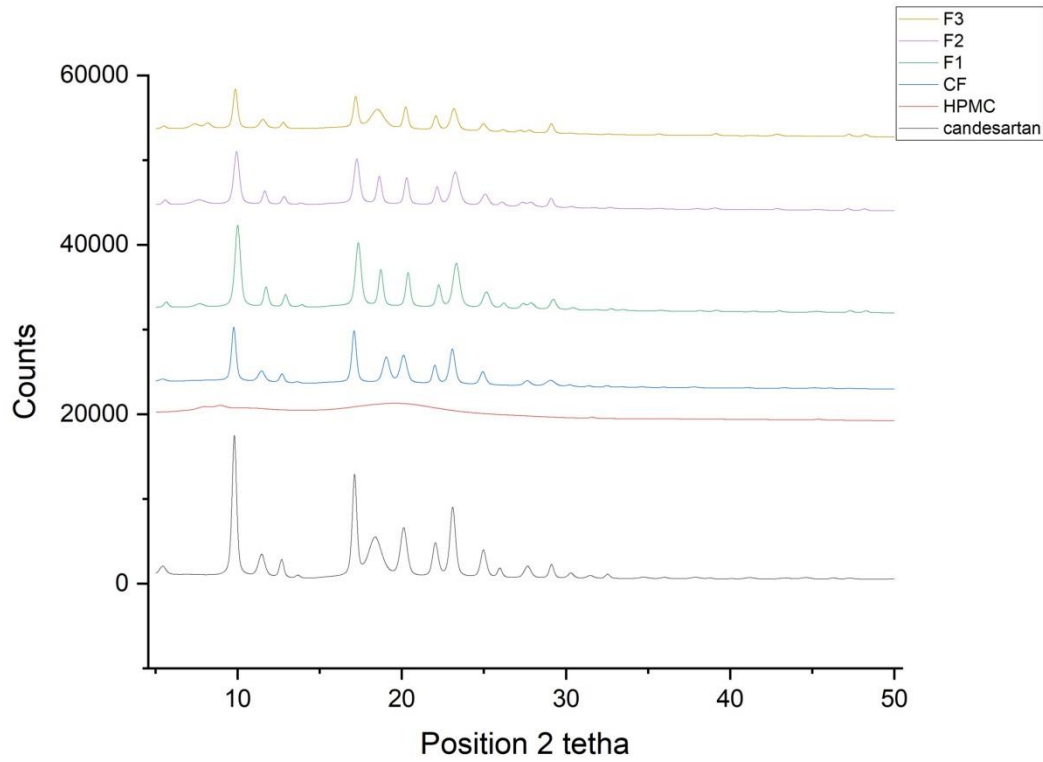


Gambar 14. Diraktogram Sinar-X Dispersi Padat Formula 2



Gambar 15. Difraktogram Sinar-X Dispersi Padat Formula 3

Lampiran 4. (lanjutan)



Gambar 16. Gabungan Difraktogram Sinar-X Candesartan Cilexetil, HPMC, Campuran Fisik, Dispersi Padat Formula 1, Formula 2 Dan Formula 3

Lampiran 4. (lanjutan)

Tabel 4. Data Analisis Difraksi Sinar-X Candesartan Cilexetil, Campuran Fisik, Dispersi Padat Formula 1 (2:1), Formula 2 (1:1), Dan Formula 3 (1:2).

Sudut 2θ	Intensitas				
	ZA	CF	F1	F2	F3
9,7902	11152,40	4258,69	6182.23	4187,52	3131,56
17,1109	8043,51	4146,08	5846.15	3570,82	2446,15
20,1030	3842,70	2191,50	3478.25	2141,24	1754,29

Keterangan :

ZA : Zat aktif

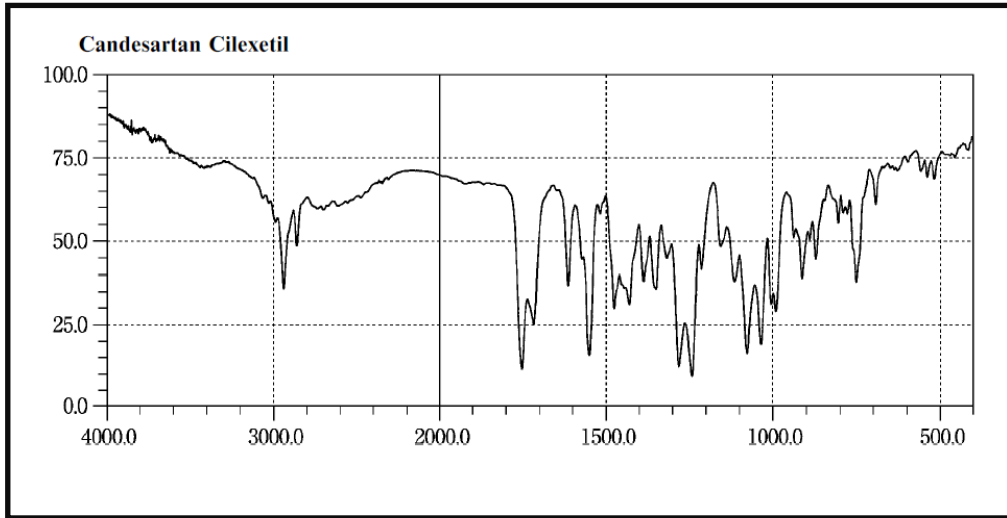
CF : Campuran fisik

F 1 : Dispersi padat formula 1 (2:1)

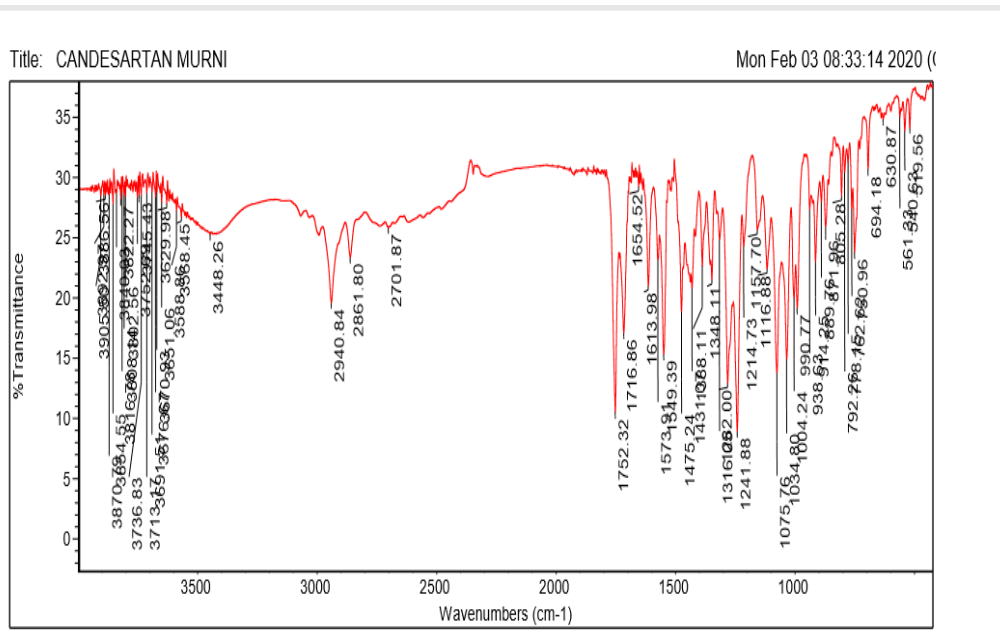
F 2 : Dispersi padat formula 2 (1:1)

F 3 : Dispersi padat formula 3 (1:2)

Lampiran 5. Data Dan Hasil Analisa Gugus Fungsi (FTIR)

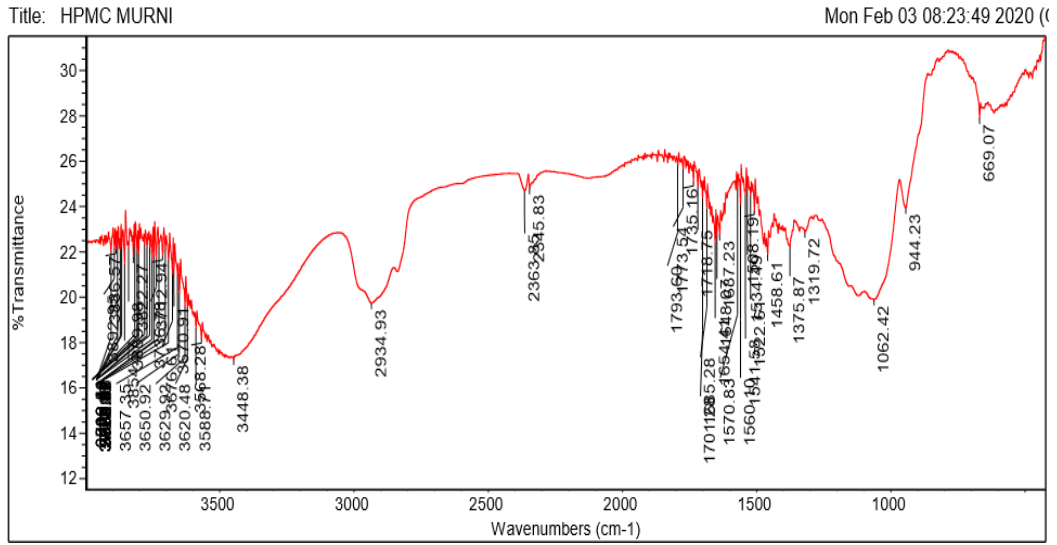


Gambar 17. Spektrum FT – IR Candestartan Cilexetil Murni Pembanding (The Ministry of Health, Labour and Welfare, 2011).

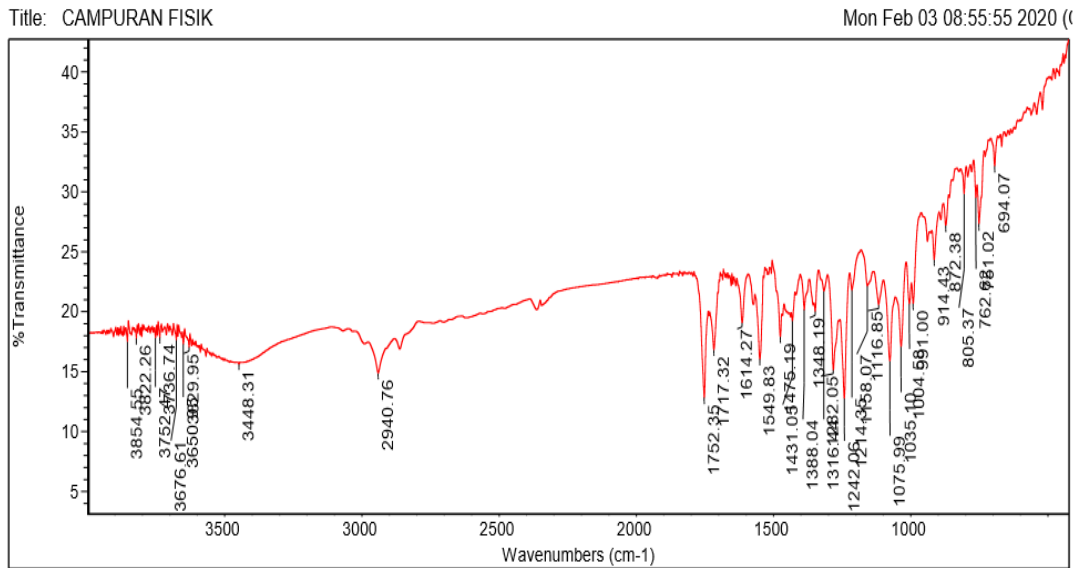


Gambar 18. Spektrum FT-IR Candestartan Cilexetil Murni

Lampiran 5. (lanjutan)

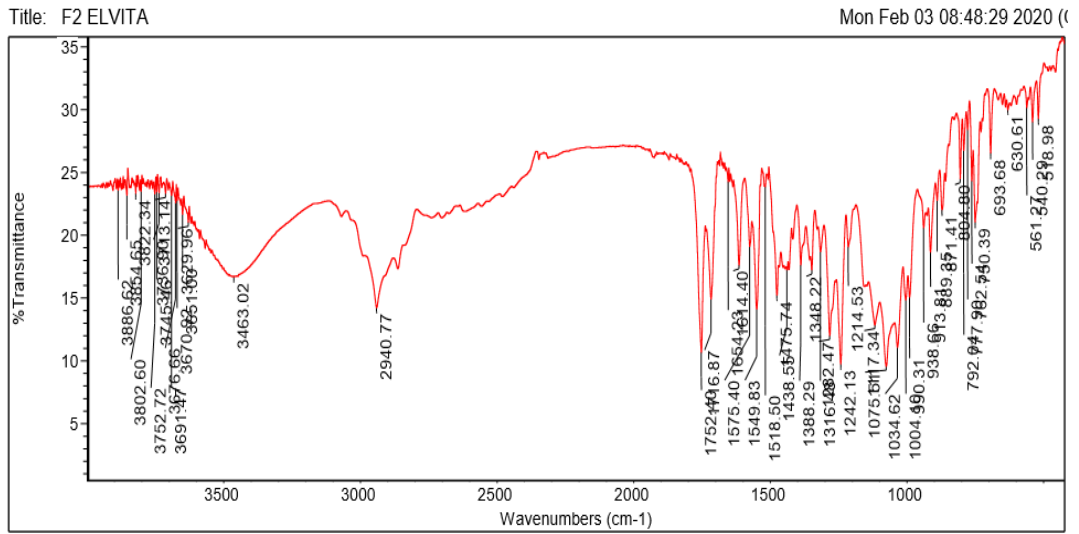


Gambar 19. Spektrum FT-IR HPMC murni

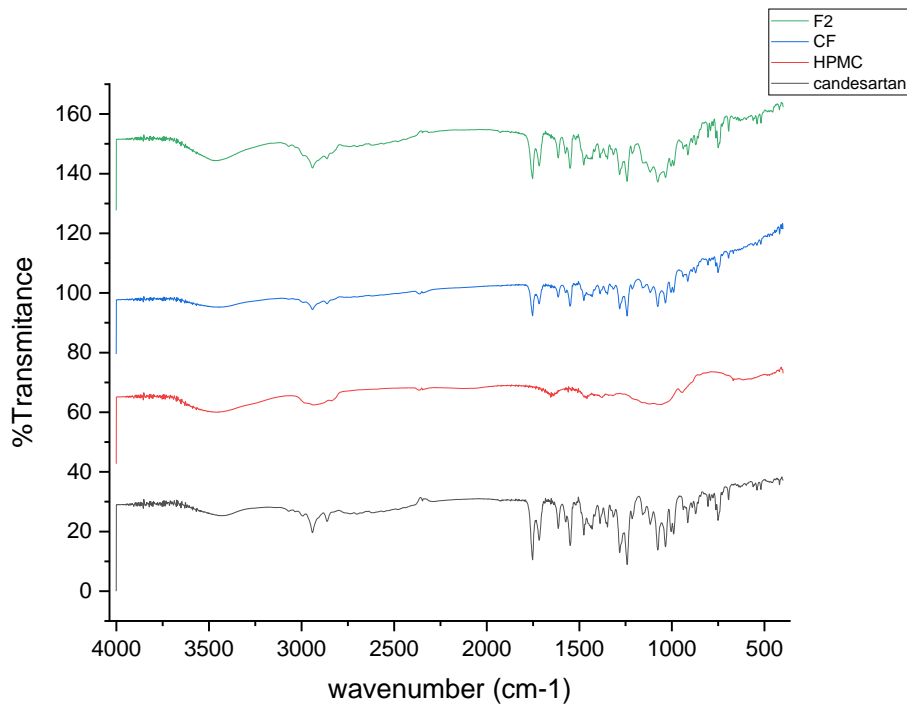


Gambar 20. Spektrum FT-IR Campuran Fisik

Lampiran 5. (lanjutan)



Gambar 21. Spektrum FT-IR Dispersi Padat Formula 2



Gambar 22. Gabungan Spektrum FT-IR Candesartan Cilexetil, HPMC, Campuran Fisik, dan Formula 2.

Lampiran 5. (Lanjutan)

Tabel 5. Data Analisa Spektrum Inframerah Candesartan Cilexetil, HPMC, Campuran Fisik, Dispersi Padat Formula 1 (2:1), Formula 2 (1:1) Dan Formula 3 (1:2).

Sampel	Gugus Fungsi				
	O-H	C=C	C=O	C-O	C-H
ZA	3448,26	1549,39	1752,32	1241,88	2940,84
HPMC	3448,38	-	1735,16	-	2934,93
CF	3448,31	1549,83	1752,35	1242,06	2940,76
F2	3463,02	1549,83	1752,40	1242,13	2940,77

Keterangan :

ZA : Zat aktif

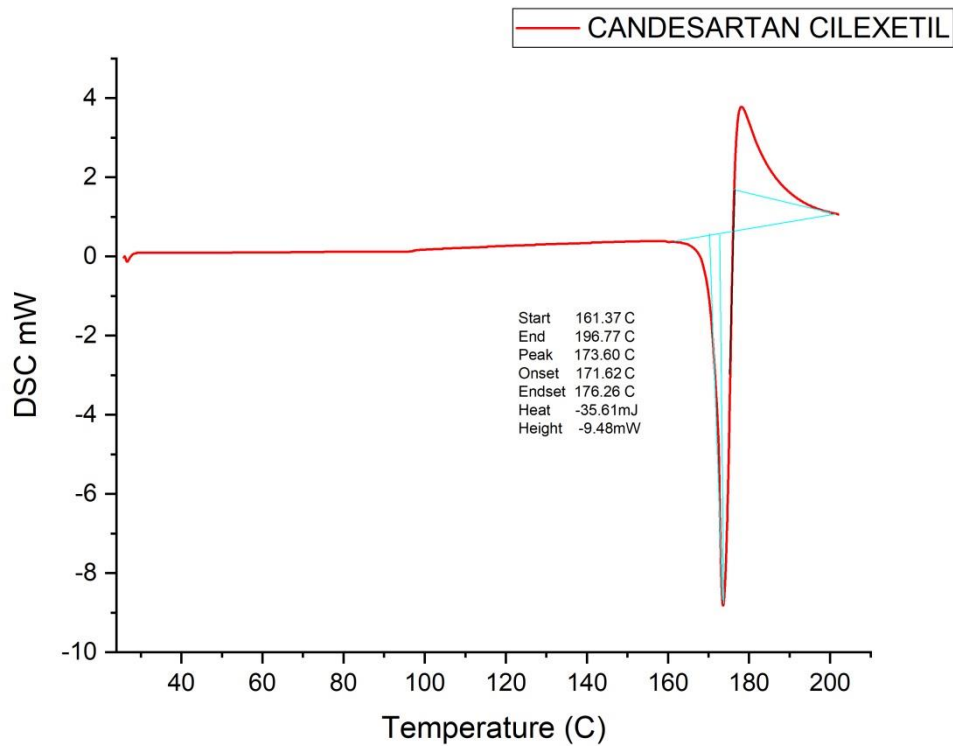
CF : Campuran fisik

F 1 : Dispersi padat formula 1 (2:1)

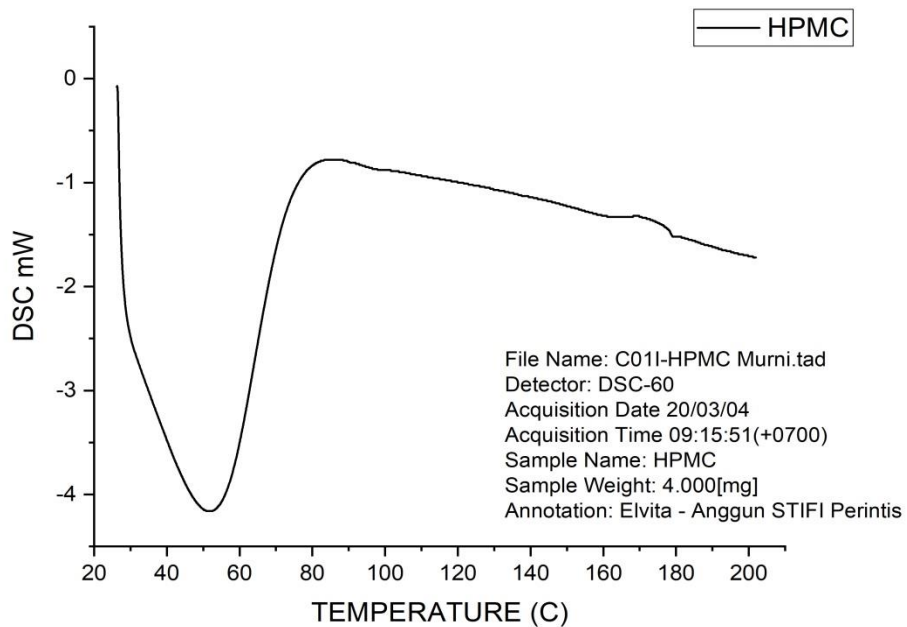
F 2 : Dispersi padat formula 2 (1:1)

F 3 : Dispersi padat formula 3 (1:2)

Lampiran 6. Data Dan Hasil Analisa Termal (DSC)

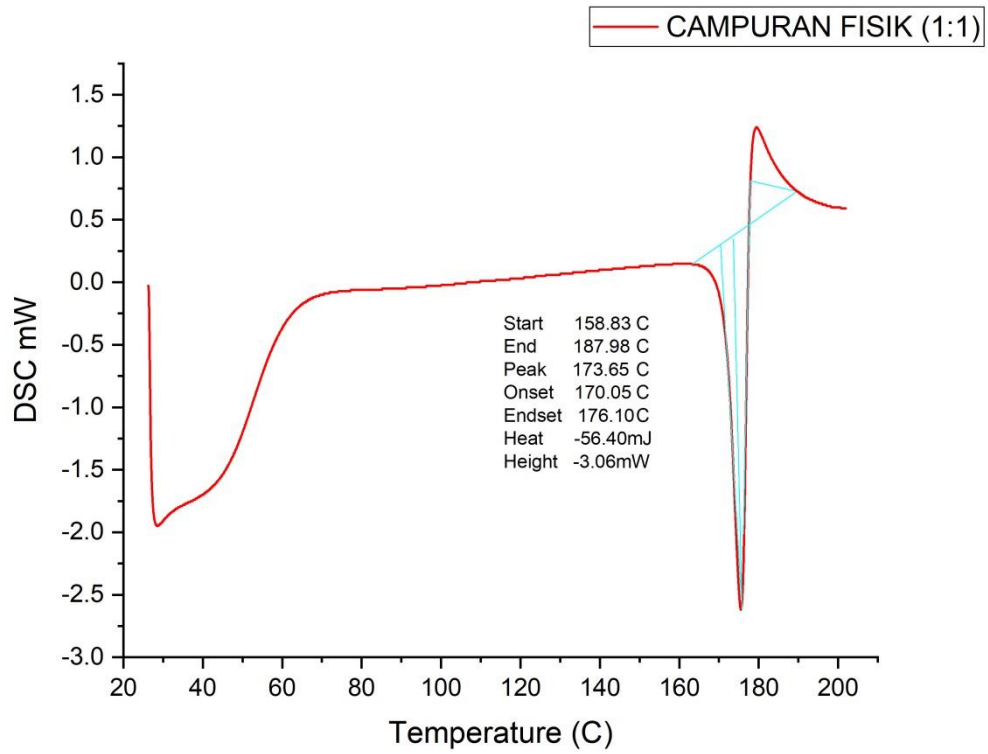


Gambar 23. Termogram DSC Serbuk Candestartan Cilexetil Murni

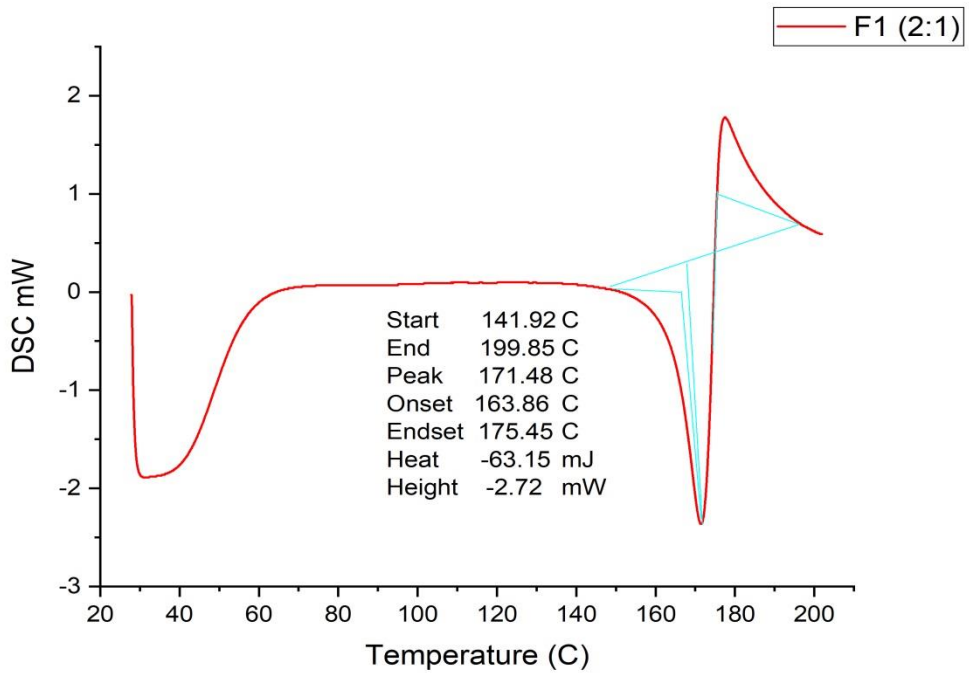


Gambar 24. Termogram DSC HPMC

Lampiran 6. (lanjutan)

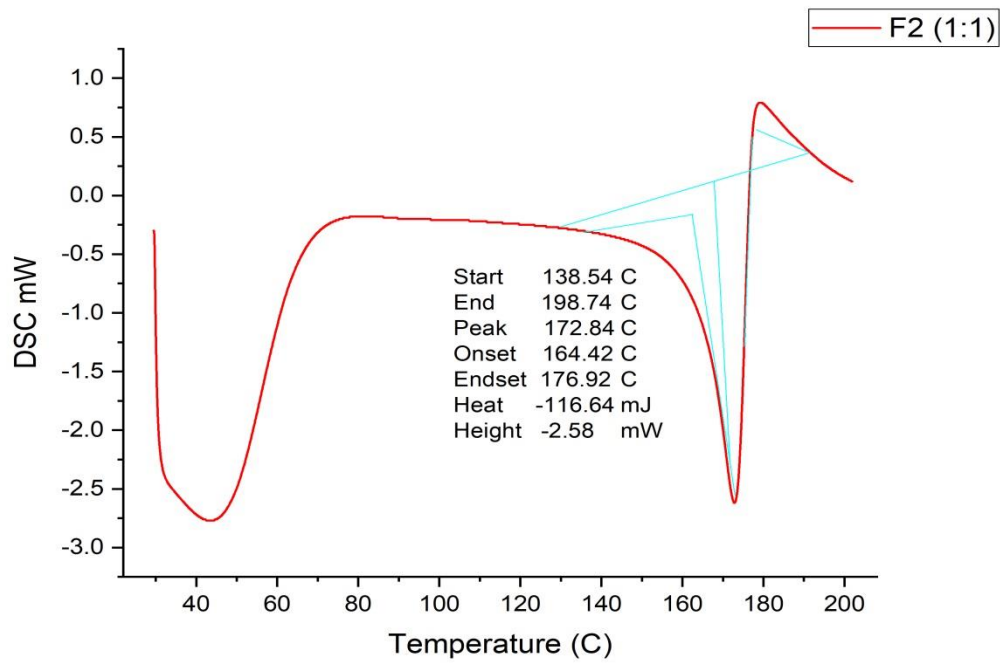


Gambar 25. Termogram DSC Campuran Fisik (1:1)

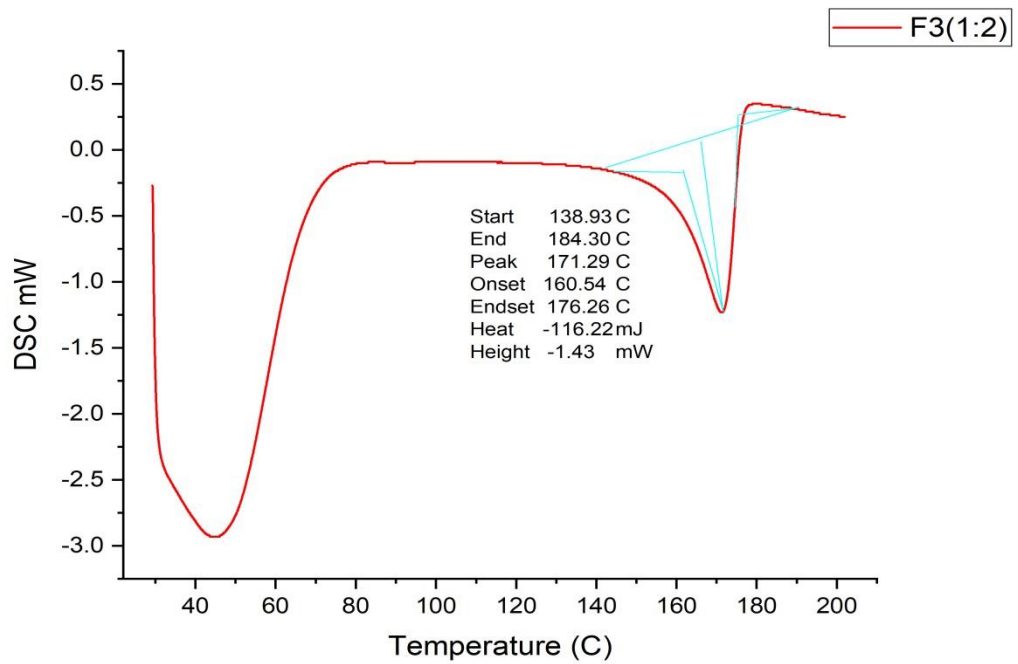


Gambar 26. Termogram DSC Serbuk Dispersi Padat Formula 1 (2:1)

Lampiran 6. (lanjutan)

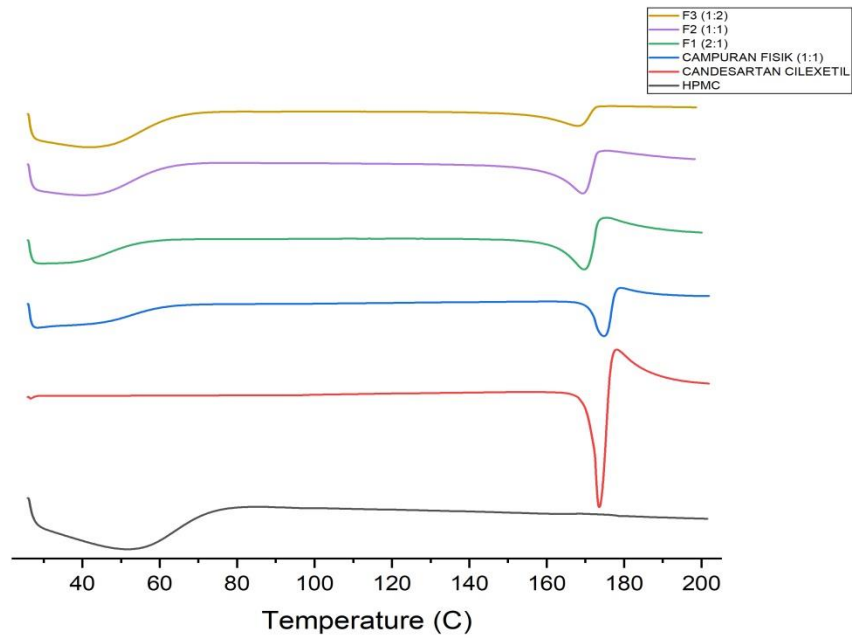


Gambar 27. Termogram DSC Serbuk Dispersi Padat Formula 2 (1:1)



Gambar 28. Termogram DSC Serbuk Dispersi Padat Formula 3 (1:2)

Lampiran 6. (lanjutan)



Gambar 29. Overlay termogram DSC Serbuk Candesartan Cilexetil, Campuran Fisik, Serbuk Dispersi Padat Formula 1, Formula 2, Formula 3 Candesartan Cilexetil – HPMC

Lampiran 6. (lanjutan)

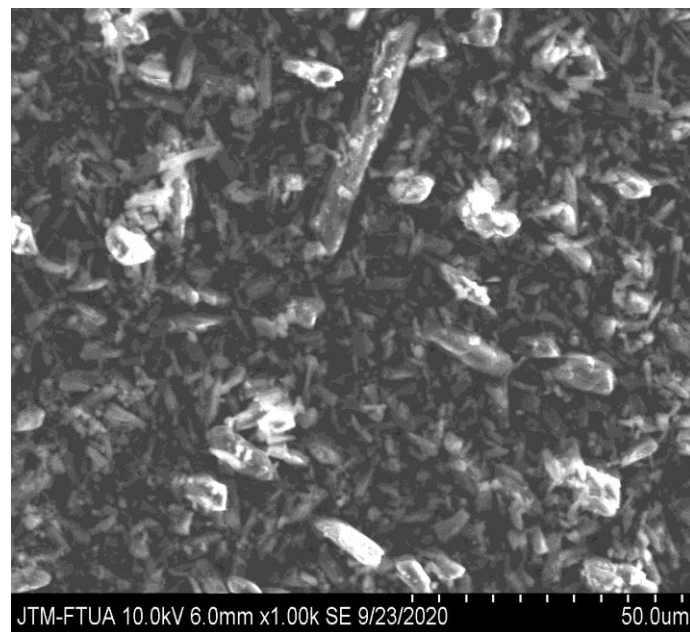
Tabel 6. Data Analisa Termal Menggunakan Alat *Differential Scanning Calorimetry* Candesartan Cilexetil, Campuran Fisik (1:1), Dispersi Padat Formula 1 (2:1), Formula 2 (1:1) Dan Formula 3 (1:2)

Data Termogram	ZA	CF	F 1	F 2	F 3
Entalpi	-35,61 mJ	-56.40 mJ	-63.15 mJ	-116.64 mJ	-116.22 mJ
Temperatur (°C)	161.37 dan 196.77	158.83 dan 187.98	141.92 dan 199.85	138.54 dan 198.74	138.93 dan 184.30
Waktu (s)	822.45 dan 1034.7	814.05 dan 989.4	692 dan 1042	661.05 dan 1024.85	665.2 dan 940.2
Puncak Entalpi (°C)	173.60/900.2 (s)	173.65/904.9 (s)	171.48/873.3 (s)	172.84/871 (s)	171.29/862.8 (s)
Tinggi Puncak (mW)	-9.48	-3.06	-2.72	-2.58	-1.43
Onset (°C)	171.62/893.6 (s)	170.05/881.5 (s)	163.86/826.6 (s)	164.42/819.6 (s)	160.54/797.6 (s)
Offset (°C)	176.26/911.1 (s)	176.10/918 (s)	175.45/895.5 (s)	176.92/894.1 (s)	176.26/892 (s)

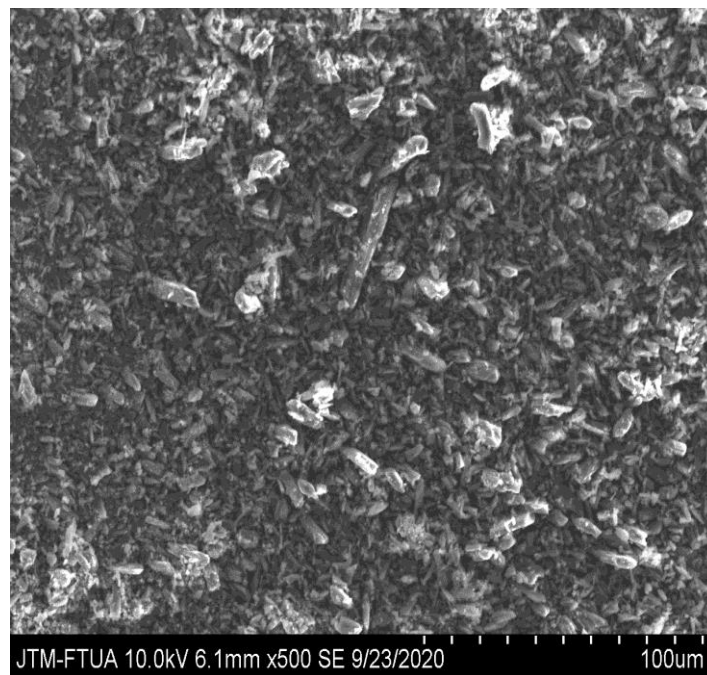
Keterangan :

- ZA : Zat aktif
- CF : Campuran fisik (1:1)
- F1 : Dispersi padat formula 1 (2:1)
- F2 : Dispersi padat formula 2 (1:1)
- F3 : Dispersi padat formula 3 (1:2)

Lampiran 7. Hasil Analisa Morfologi Permukaan

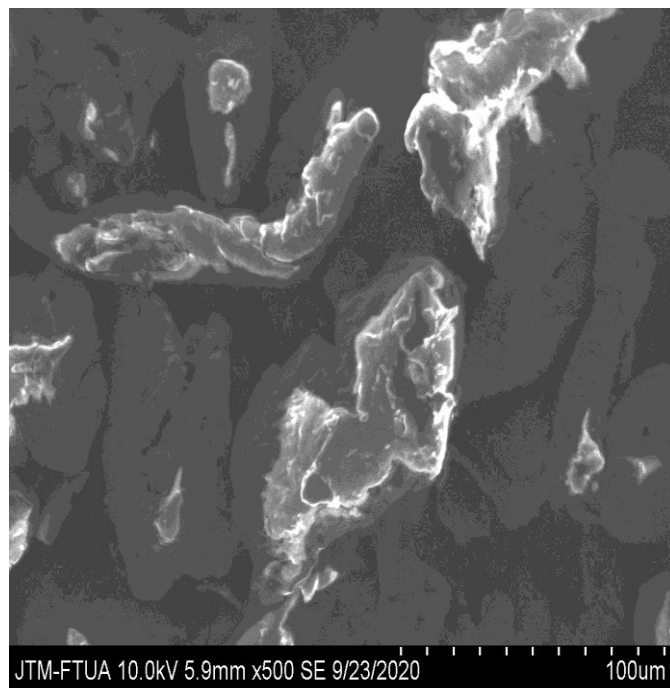


Gambar 30. Morfologi *Scanning Electron Microscopy* Candestartan Cilexetil Perbesaran 1000x

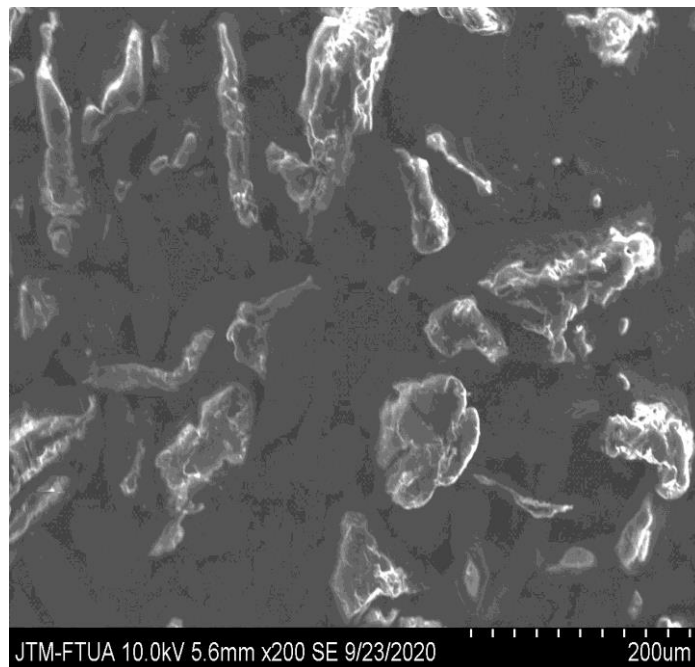


Gambar 31. Morfologi *Scanning Electron Microscopy* Candestartan Cilexetil Perbesaran 500x

Lampiran 7. (lanjutan)

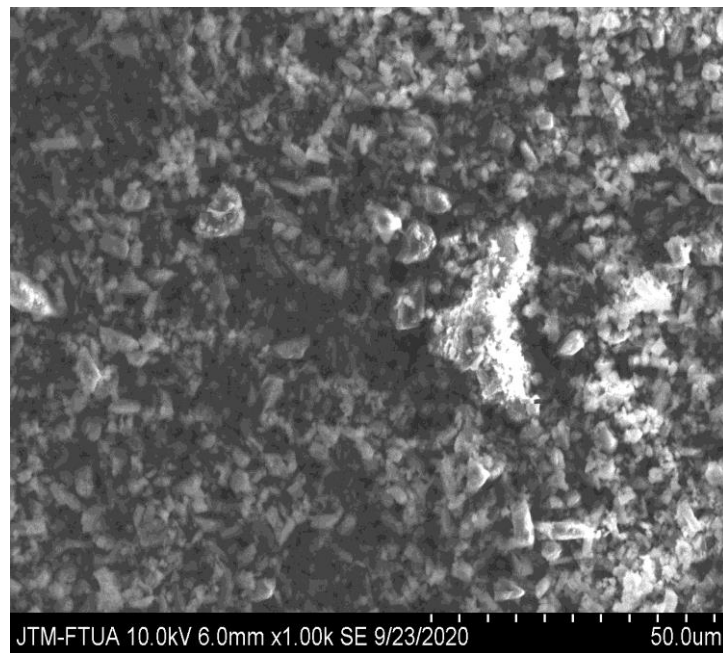


Gambar 32. Morfologi *Scanning Electron Microscopy* HPMC Perbesaran 500x

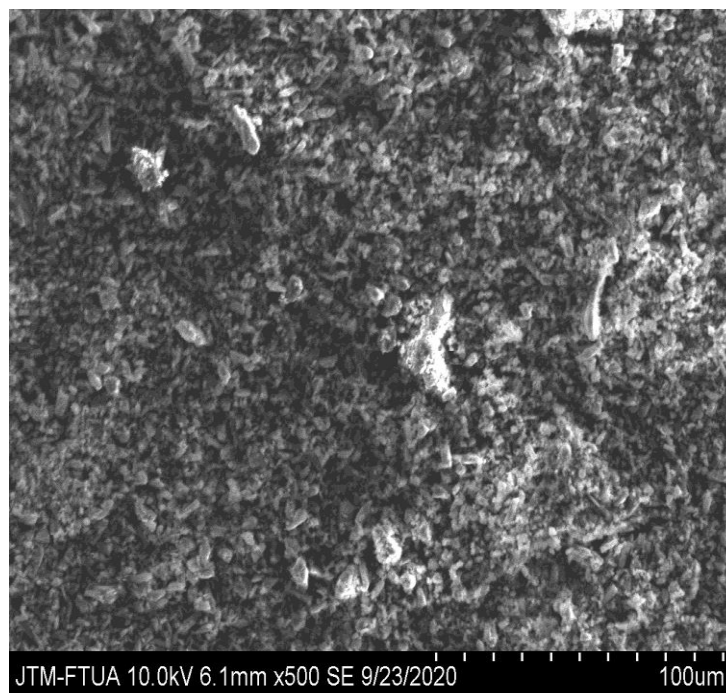


Gambar 33. Morfologi *scanning electron microscopy* HPMC perbesaran 200x

Lampiran 7. (lanjutan)

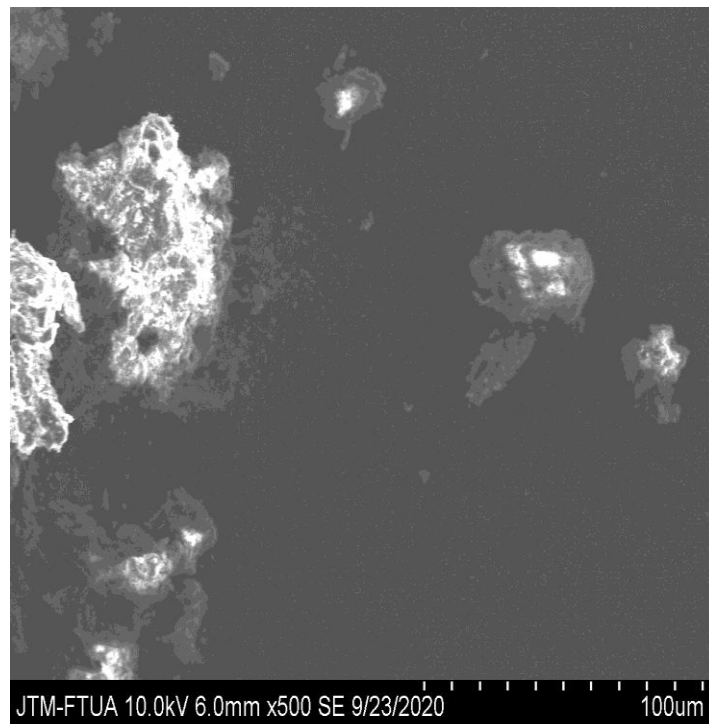


Gambar 34. Morfologi *scanning electron microscopy* campuran fisik perbesaran 1000x

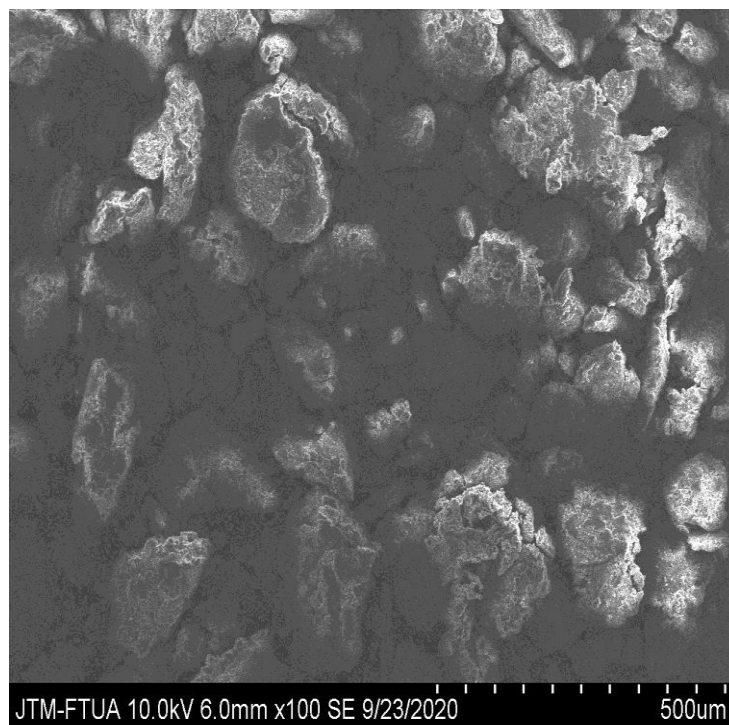


Gambar 35. Morfologi *scanning electron microscopy* campuran fisik perbesaran 500x

Lampiran 7. (lanjutan)

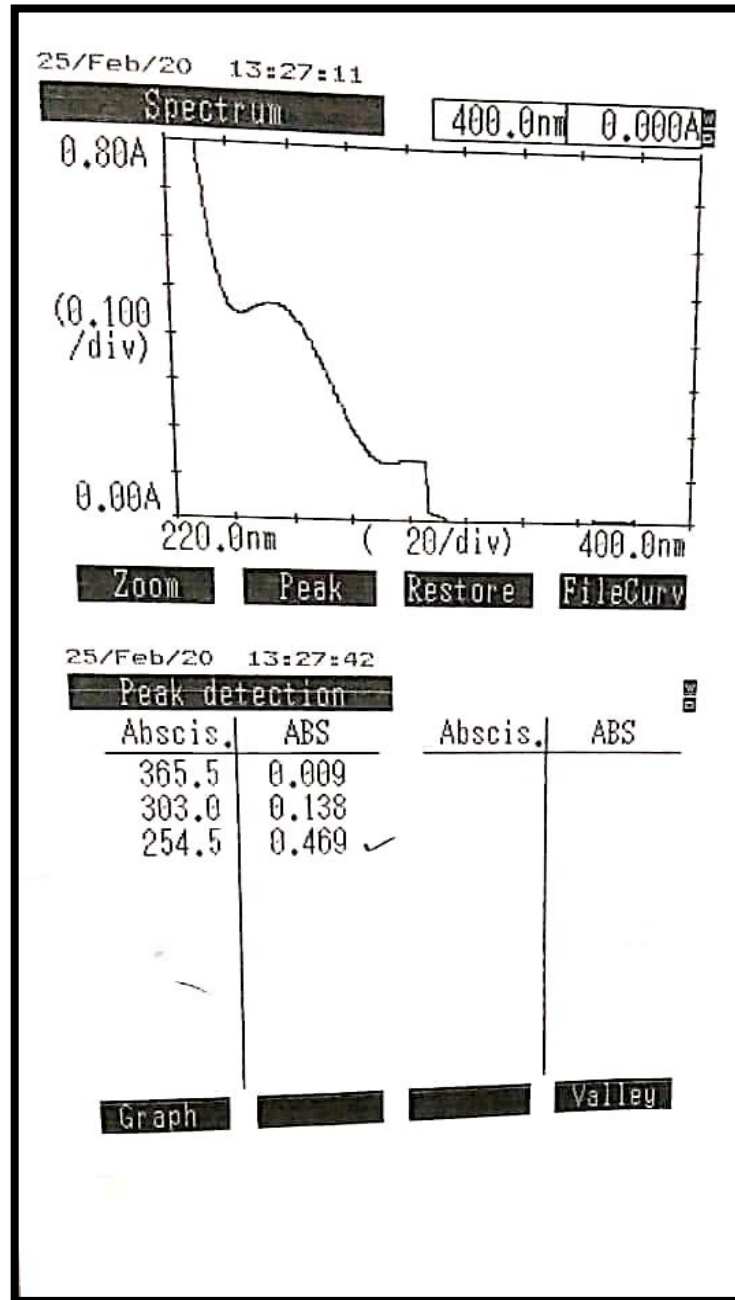


Gambar 36. Morfologi *scanning electron microscopy* dispersi padat candesartan cilexetil – HPMC (F3 1:2) perbesaran 500x



Gambar 37. Morfologi *scanning electron microscopy* dispersi padat candesartan cilexetil – HPMC (F3 1:2) perbesaran 100x

Lampiran 8. Data dan hasil analisa penetapan kadar candesartan cilexetil

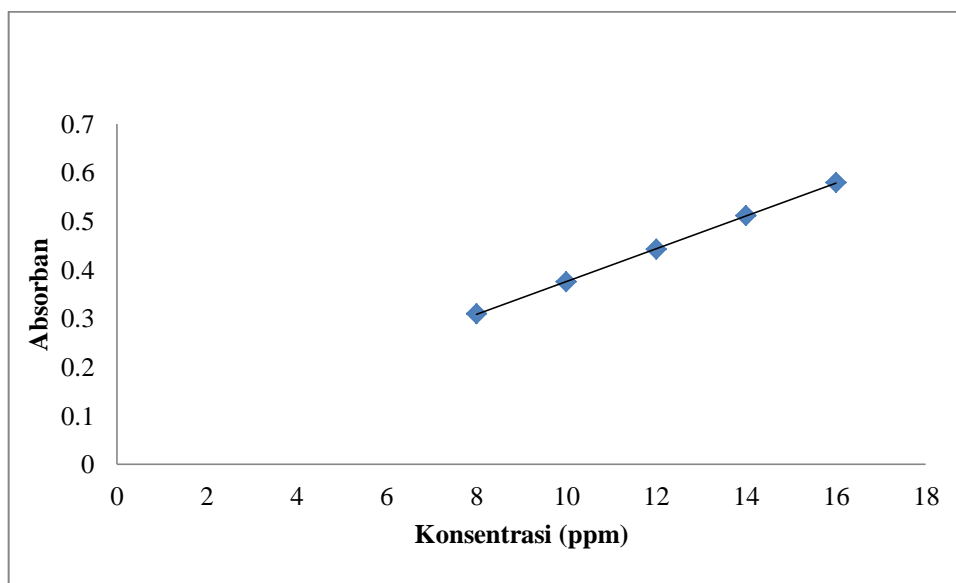


Gambar 42. Panjang gelombang serapan maksimal candesartan cilexetil dalam metanol dengan konsentrasi 12 ppm ($\lambda_{maks} = 254,50 \text{ nm}$)

Lampiran 8. (lanjutan)

Tabel 7. Data serapan larutan standar candesartan cilexetil dalam metanol pada panjang gelombang 254,50 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan
8	0,310
10	0,375
12	0,442
14	0,511
16	0,579



$$y = 0,039 + 0,0337x$$

$$r = 0,99993$$

$$R^2 = 0,99993$$

Gambar 43. Kurva kalibrasi candesartan cilexetil dalam metanol $\lambda_{maks} = 254,50$ nm

Lampiran 8. (lanjutan)

Tabel 8. Hasil penetapan kadar serbuk zat aktif candesartan cilexetil, campuran fisik dan serbuk dispersi padat formula 1, formula 2 dan formula 3 dalam metanol.

Formula	Serapan	Kadar (mg)	Penetapan Kadar (%) \pm SD
ZA	0,444	50,401	100,802 \pm 0,0023
	0,448		
	0,448		
CF	0,442	49,826	99,625 \pm 0
	0,442		
	0,442		
Formula 1	0,441	49,867	99,734 \pm 0,0011
	0,443		
	0,443		
Formula 2	0,444	49,991	99,82 \pm 0,0005
	0,443		
	0,443		
Formula 3	0,444	49,908	99,816 \pm 0,0015
	0,443		
	0,441		

Keterangan :

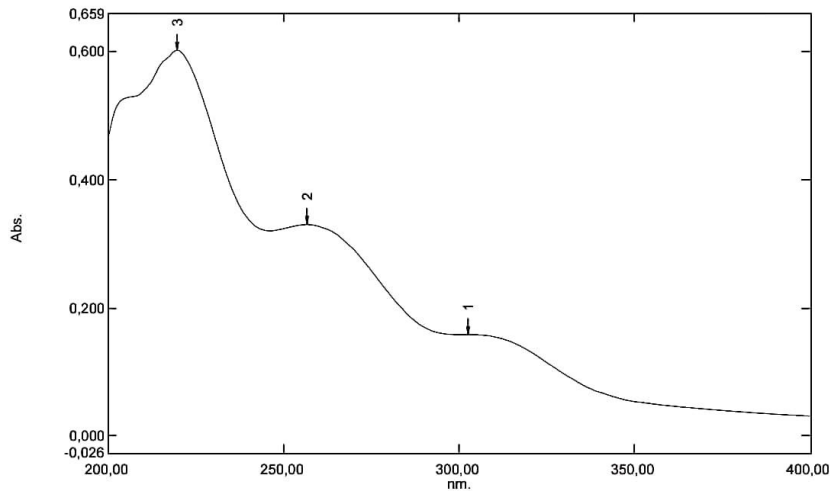
- ZA : Zat aktif
- CF : Campuran fisik
- F1 : Dispersi padat formula 1 (2:1)
- F2 : Dispersi padat formula 2 (1:1)
- F3 : Dispersi padat formula 3 (1:2)

Lampiran 9. Data dan hasil disolusi

Spectrum Peak Pick Report

07/07/2020 14:21:03

Data Set: candesartan 3 - RawData



[Measurement Properties]
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 400.00
Scan Speed: Medium
Sampling Interval: 0.2
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Single

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	①	302.60	0.159	
2	②	256.60	0.330	
3	③	219.60	0.602	

[Instrument Properties]
Instrument Type: UV-1900 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 340.8 nm
S/R Exchange: Normal

[Attachment Properties]
Attachment: None

[Operation]
Threshold: 0.0010000
Points: 4
InterPolate: Disabled
Average: Disabled

[Sample Preparation Properties]
Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

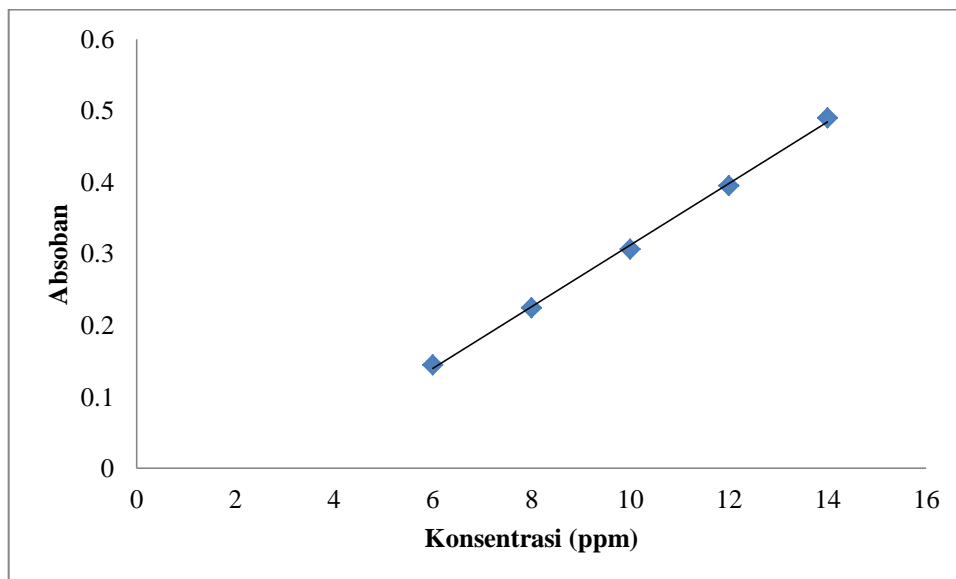
Page 1 / 1

Gambar 44. Panjang gelombang serapan maksimal candesartan cilexetil dalam medium dapar fosfat pH 6,5 pada konsentrasi 10 ppm λ_{maks} = 256,60 nm

Lampiran 9. (lanjutan)

Tabel 9. Data serapan larutan standar Candesartan Cilexetil dalam medium dapar fosfat pH 6,5 pada panjang gelombang 256,60 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan
6	0,144
8	0,224
10	0,306
12	0,395
14	0,489



Gambar 45. Kurva kalibrasi Candesartan dalam medium dapar fosfat pH 6,5

$$y = - 0,1189 + 0,0430x$$

$$r = 0,9993$$

Lampiran 9. (lanjutan)

Tabel 10. Data hasil profil disolusi serbuk zat aktif candesartan calexetil dalam medium dapar fosfat pH 6,5

Waktu (Menit)	Zat Aktif		
	Absorban	% Terdisolusi	Rata-rata Terdisolusi \pm SD
5	0.055	22,7309	23,0039 \pm 0,27034
	0.057	23,0093	
	0.059	23,2715	
10	0.065	24,1825	24,4489 \pm 0,2630
	0.067	24,456	
	0.069	24,7084	
15	0.074	25,3678	25,6745 \pm 0,4218
	0.075	25,5003	
	0.080	26,1556	
30	0.092	27,7287	28,2971 \pm 0,5918
	0.096	28,2528	
	0.101	28,91	
45	0.110	30,0965	30,4050 \pm 0,3326
	0.112	30,3612	
	0.115	30,7575	
60	0.126	32,2031	32,4662 \pm 0,2632
	0.128	32,4659	
	0.130	32,7296	

Lampiran 9. (lanjutan)

Tabel 11. Data hasil profil disolusi campuran fisik Candesartan Cilexetil dalam medium dapar fosfat pH 6,5

Waktu (Menit)	Campuran Fisik		
	Absorban	% Terdisolusi	Rata-rata Terdisolusi \pm SD
5	0,275	51,5271	52,1810 \pm 1,4859
	0,272	51,1343	
	0,293	53,8818	
10	0,303	55,4765	55,7414 \pm 0,2678
	0,305	55,7356	
	0,307	56,0121	
15	0,321	57,8528	58,5519 \pm 0,6196
	0,328	58,77	
	0,330	59,0331	
30	0,345	61,0053	61,3581 \pm 0,8431
	0,343	60,7487	
	0,355	62,3203	
45	0,370	64,2931	64,9492 \pm 0,6578
	0,375	64,9459	
	0,380	65,6087	
60	0,397	67,8431	67,7599 \pm 0,0720
	0,396	67,7165	
	0,396	67,7203	

Lampiran 9. (lanjutan)

Tabel 12. Data hasil profil disolusi serbuk dispersi padat formula 1 candesartan cilexetil dalam medium dapar fosfat pH 6,5

Waktu (Menit)	Formula 1		
	Absorban	% Terdisolusi	Rata-rata Terdisolusi \pm SD
5	0,262	49,8265	50,2624 \pm 0,5445
	0,264	50,0881	
	0,270	50,8728	
10	0,293	54,1584	54,3352 \pm 0,1531
	0,295	54,4215	
	0,295	54,4259	
15	0,301	55,2290	55,4043 \pm 0,2004
	0,302	55,3612	
	0,304	55,6228	
30	0,316	57,1971	57,2852 \pm 0,2733
	0,315	57,0668	
	0,319	57,5918	
45	0,321	57,8621	58,1242 \pm 0,2627
	0,323	58,1231	
	0,325	58,3875	
60	0,348	61,3978	61,4429 \pm 0,2008
	0,347	61,2684	
	0,350	61,6625	

Lampiran 9. (lanjutan)

Tabel 13. Data hasil profil disolusi serbuk dispersi padat formula 2 candesartan cilexetil dalam dapar fosfat pH 6,5

Waktu (Menit)	Formula 2		
	Absorban	% Terdisolusi	Rata-rata Terdisolusi \pm SD
5	0,289	53,358	53,7073 \pm 0,4954
	0,290	53,4896	
	0,296	54,2743	
10	0,318	57,4484	57,8426 \pm 0,3480
	0,322	57,9721	
	0,323	58,1075	
15	0,333	59,4337	60,0784 \pm 0,5719
	0,340	60,3518	
	0,341	60,4837	
30	0,369	64,1540	64,4370 \pm 0,3388
	0,374	64,8125	
	0,375	64,3446	
45	0,394	67,4506	67,8017 \pm 0,4966
	0,395	67,5846	
	0,401	68,37	
60	0,425	71,5240	71,7439 \pm 0,2020
	0,427	71,7862	
	0,428	71,9215	

Lampiran 9. (lanjutan)

Tabel 14. Data hasil profil disolusi serbuk dispersi padat formula 3 dalam medium dapar fosfat pH 6,5

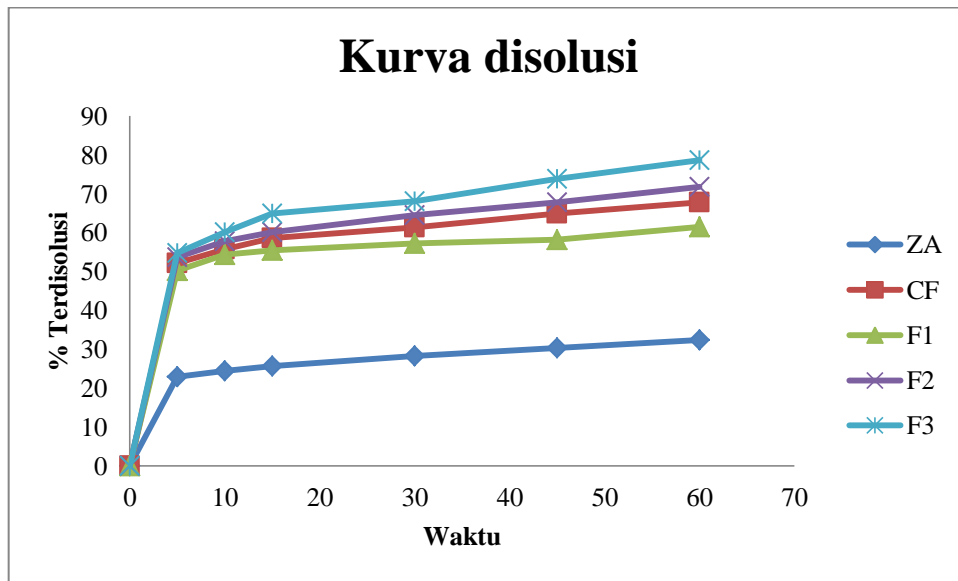
Waktu (Menit)	Formula 3		
	Absorban	% Terdisolusi	Rata-rata Terdisolusi \pm SD
5	0,295	54,1434	54,71026 \pm 0,4952
	0,301	54,9284	
	0,302	55,0590	
10	0,330	59,0228	60,1159 \pm 0,9489
	0,342	60,5968	
	0,343	60,7281	
15	0,372	64,5437	64,8552 \pm 0,2777
	0,375	64,9453	
	0,376	65,0768	
30	0,392	67,1906	68,0637 \pm 0,7676
	0,401	68,3678	
	0,403	68,6328	
45	0,436	72,9612	73,8383 \pm 0,7708
	0,445	74,1453	
	0,447	74,4084	
60	0,477	78,3568	78,5797 \pm 0,2041
	0,479	78,625	
	0,480	78,7575	

Lampiran 9. (lanjutan)

Tabel 15. Data hasil persen terdisolusi serbuk zat aktif, campuran fisik, serbuk dispersi padat formula 1, formula 2, dan formula 3 dalam dapar fosfat pH 6,5

Waktu	Rata-rata persen terdisolusi (%) \pm SD				
	Zat Aktif	Campuran fisik	Formula 1	Formula 2	Formula 3
5	23,0039 \pm 0,27034	52,1810 \pm 1,4859	50,2624 \pm 0,5445	53,7073 \pm 0,4954	54,71026 \pm 0,4952
10	24,4489 \pm 0,2630	55,7414 \pm 0,2678	54,3352 \pm 0,1531	57,8426 \pm 0,3480	60,1159 \pm 0,9489
15	25,6745 \pm 0,4218	58,5519 \pm 0,6196	55,4043 \pm 0,2004	60,0784 \pm 0,5719	64,8552 \pm 0,2777
30	28,2971 \pm 0,5918	61,3581 \pm 0,8431	57,2852 \pm 0,2733	64,4370 \pm 0,3388	68,0637 \pm 0,7676
45	30,4050 \pm 0,3326	64,9492 \pm 0,6578	58,1242 \pm 0,2627	67,8017 \pm 0,4966	73,8383 \pm 0,7708
60	32,4662 \pm 0,2632	67,7599 \pm 0,0720	61,4429 \pm 0,2008	71,7439 \pm 0,2020	78,5797 \pm 0,2041

Lampiran 9. (lanjutan)



Gambar 46. Kurva profil disolusi zat aktif, campuran fisik, serbuk dispersi padat formula 1, formula 2 dan formula 3 dalam medium dapar fosfat pH 6,5

Keterangan :

ZA : Zat aktif

CF : Campuran fisik

F 1 : Dispersi padat formula 1 (2:1)

F 2 : Dispersi padat formula 2 (1:1)

F 3 : Dispersi padat formula 3 (1:2)

Lampiran 9 . (lanjutan)

Tabel 16. Efisiensi disolusi serbuk zat aktif, campuran fisik, serbuk dispersi padat formula 1, formula 2 dan formula 3 dalam medium dapar fosfat pH 6,5

Formula	Efisiensi Disolusi (%)			Rata- Rata (%) \pm SD
	Pengulangan 1	Pengulangan 2	Pengulangan 3	
ZA	26,6190	26,9172	27,3656	26,9672 \pm 0,37581
CF	58,3640	58,5223	59,4439	58,7767 \pm 0.5831
F1	54,3097	54,3920	54,7479	54,4832 \pm 0.2329
F2	60,9811	61,4196	61,6145	61,3384 \pm 0.3244
F3	65,0203	65,9077	66,1000	65,676 \pm 0.5759

Keterangan :

ZA : Zat aktif

CF : Campuran fisik

F 1 : Dispersi padat formula 1 (2:1)

F 2 : Dispersi padat formula 2 (1:1)

F 3 : Dispersi padat formula 3 (1:2)

Lampiran 10. Contoh perhitungan

1. Perhitungan penetapan kadar candesartan cilexetil dalam sampel

$$\text{Absorban} = 0,442$$

$$\text{Faktor pengenceran} = \frac{10}{1} \times \frac{10}{1,2} = 83,3333$$

$$y = 0,0337x + 0,039$$

$$x = \frac{0,442 - 0,039}{0,0337} = 11,958 \mu\text{g}/\text{ml}$$

$$\begin{aligned} \text{mg sampel} &= \frac{\text{Konsentrasi} \times \text{faktor pengenceran} \times \text{volume}}{1000 \times 50 \text{ mg}} \\ &= \frac{11,958 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times 83,3333 \times 50 \text{ ml}}{50000} = 49,826 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\% \text{ kadar} = \frac{49,826 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 100\% = 99,65 \%$$

2. Perhitungan penentuan profil disolusi dispersi padat formula 2 pengulangan 2.

$$\text{Persamaan regresi } y = 0,0430 x - 0,1189$$

a. Menit ke 5

$$\text{Absorban} = 0,290$$

$$x = \frac{0,290 - (-0,1189)}{0,0430} = 9,5093 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$$

$$\text{Faktor pengenceran} = \frac{10}{5} = 2$$

$$\text{Faktor koreksi} = -$$

$$\text{Kadar terdisolusi} = \frac{9,5093 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times 900 \text{ ml} \times 2}{1000} = 17,1167 \text{ mg}$$

$$\% \text{ terdisolusi} = \frac{17,1167 \text{ mg}}{32 \text{ mg}} \times 100\% = 53,4896 \%$$

Lampiran 10. (lanjutan)

a. Menit ke 10

$$\text{Absorban} = 0,322$$

$$x = \frac{0,322 - (-0,1189)}{0,0430} = 10,2534 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Faktor pengenceran} = \frac{10}{5} = 2$$

$$\text{Faktor Koreksi} = \left(\frac{5}{900}\right) \times 11,1167 \text{ mg} = 0,0950 \text{ mg}$$

$$\text{Kadar terdisolusi} = \frac{10,2534 \times 900 \times 2}{1000} = 18,4561 \text{ mg}$$

$$\text{Jumlah terdisolusi} = 18,4561 + 0,0950 \text{ mg} = 18,5511 \text{ mg}$$

$$\% \text{ terdisolusi} = \frac{18,5511 \text{ mg}}{32 \text{ mg}} \times 100\% = 72,0196 \%$$

b. Menit ke 15

$$\text{Absorban} = 0,340$$

$$x = \frac{0,340 - (-0,1189)}{0,0430} = 10,6720 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Faktor pengenceran} = \frac{10}{5} = 2$$

$$\text{Faktor koreksi} = \left(\frac{5}{900}\right) \times 18,5511 = 0,1030 \text{ mg}$$

$$\text{Kadar terdisolusi} = \frac{10,6720 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times 900 \times 2}{1000} = 19,2096 \text{ mg}$$

$$\text{Jumlah terdisolusi} = 19,2096 \text{ mg} + 0,1030 \text{ mg} = 19,3126 \text{ mg}$$

$$\% \text{ terdisolusi} = \frac{19,3126 \text{ mg}}{32 \text{ mg}} \times 100\% = 60,3518 \%$$

c. Menit ke 30

$$\text{Absorban} = 0,374$$

$$x = \frac{0,374 - (-0,1189)}{0,0430} = 11,4627 \mu\text{g/ml}$$

Lampiran 10. (lanjutan)

$$\text{Faktor pengenceran} = \frac{10}{5} = 2$$

$$\text{Faktor koreksi} = \left(\frac{5}{900}\right) \times = 0,1072 \text{ mg}$$

$$\text{Kadar terdisolusi} = \frac{11,4627 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times 900 \times 2}{1000} = 20,6328 \text{ mg}$$

$$\text{Jumlah terdisolusi} = 20,6328 \text{ mg} + 0,1072 \text{ mg} = 20,74 \text{ mg}$$

$$\% \text{ terdisolusi} = \frac{20,74 \text{ mg}}{32 \text{ mg}} \times 100\% = 64,8125\%$$

b. Menit ke 45

$$\text{Absorban} = 0,395$$

$$x = \frac{0,395 - (-0,1189)}{0,0507} = 11,9511 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Faktor pengenceran} = \frac{10}{5} = 2$$

$$\text{Faktor koreksi} = \left(\frac{5}{900}\right) \times 20,74 \text{ mg} = 0,1152 \text{ mg}$$

$$\text{Kadar terdisolusi} = \frac{11,9511 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times 900 \times 2}{1000} = 21,5119 \text{ mg}$$

$$\text{Jumlah terdisolusi} = 21,5119 \text{ mg} + 0,1152 \text{ mg} = 21,6271 \text{ mg}$$

$$\% \text{ terdisolusi} = \frac{21,6271 \text{ mg}}{32 \text{ mg}} \times 100\% = 77,5846 \%$$

c. Menit ke 60

$$\text{Absorban} = 0,427$$

$$x = \frac{0,427 - (-0,1189)}{0,0430} = 12,6953 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Faktor pengenceran} = \frac{10}{5} = 2$$

$$\text{Faktor koreksi} = \left(\frac{5}{900}\right) \times 21,6271 = 0,1201 \text{ mg}$$

$$\text{Kadar terdisolusi} = \frac{12,6953 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \times 900 \times 2}{1000} = 22,8515 \text{ mg}$$

Lampiran 10. (lanjutan)

$$\text{Jumlah terdissolusi} = 22,8515 \text{ mg} + 0,1201 \text{ mg} = 22,9716 \text{ mg}$$

$$\% \text{ terdissolusi} = \frac{22,9716 \text{ mg}}{32 \text{ mg}} \times 100\% = 71,7862 \%$$

3. Perhitungan efisiensi disolusi formula 2 pengulangan 2

$$\text{ED} = \frac{\text{luas area dibawah kurva}}{\text{waktu} \times 100} \times 100\%$$

$$\text{Luas area bawah kurva 1 (0-5)} = \frac{(0+53,4896)}{2} \times (5 - 0) = 133,724$$

$$\text{Luas area bawah kurva 2 (5-10)} = \frac{(53,4896+57,9721)}{2} \times (10 - 5) = 278,6542$$

$$\text{Luas area bawah kurva 3 (10-15)} = \frac{(57,9721+60,3518)}{2} \times (15 - 10) = 295,8097$$

$$\text{Luas area bawah kurva 4 (15-30)} = \frac{(60,3518+64,8125)}{2} \times (30 - 15) = 938,7322$$

$$\text{Luas area bawah kurva 5 (30-45)} = \frac{(64,8125+67,5846)}{2} \times (45 - 30) = 992,9782$$

$$\text{Luas area bawah kurva 6 (45-60)} = \frac{(67,5846+71,7862)}{2} \times (60 - 45) = 1045,281$$

$$\text{Luas daerah dibawah kurva} = 133,724 + 278,6542 + 295,8097 + 938,7322$$

$$+ 992,9782 + 1045,281 = 3685,1793$$

$$\text{Efisiensi Disolusi (ED)} = \frac{3685,1793}{60 \times 100} \times 100\% = 61,4196 \%$$

Lampiran 11. Data analisa statistik

Tabel 17. Data hasil analisa deskriptif statistik efesiensi disolusi

Descriptives

pengulangan

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Candesartan	3	26.9671	.37560	.21685	26.0341	27.9002	26.62	27.37
campuran fisik	3	58.7767	.58318	.33670	57.3280	60.2254	58.36	59.44
formula 1	3	54.4832	.23290	.13447	53.9046	55.0618	54.31	54.75
formula 2	3	61.3384	.32441	.18730	60.5325	62.1443	60.98	61.61
formula 3	3	65.6760	.57594	.33252	64.2453	67.1067	65.02	66.10
Total	15	53.4483	14.21619	3.67061	45.5756	61.3210	26.62	66.10

Tabel 18. Homogenitas variasi

Test of Homogeneity of Variances

Pengulangan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.467	4	10	.283

Lampiran 11. (lanjutan)

Tabel 19. Uji ANOVA

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2827.457	4	706.864	3634.785	.000
Within Groups	1.945	10	.194		
Total	2829.402	14			

Tabel 20. Hasil uji lanjut Duncan efisiensi disolusi

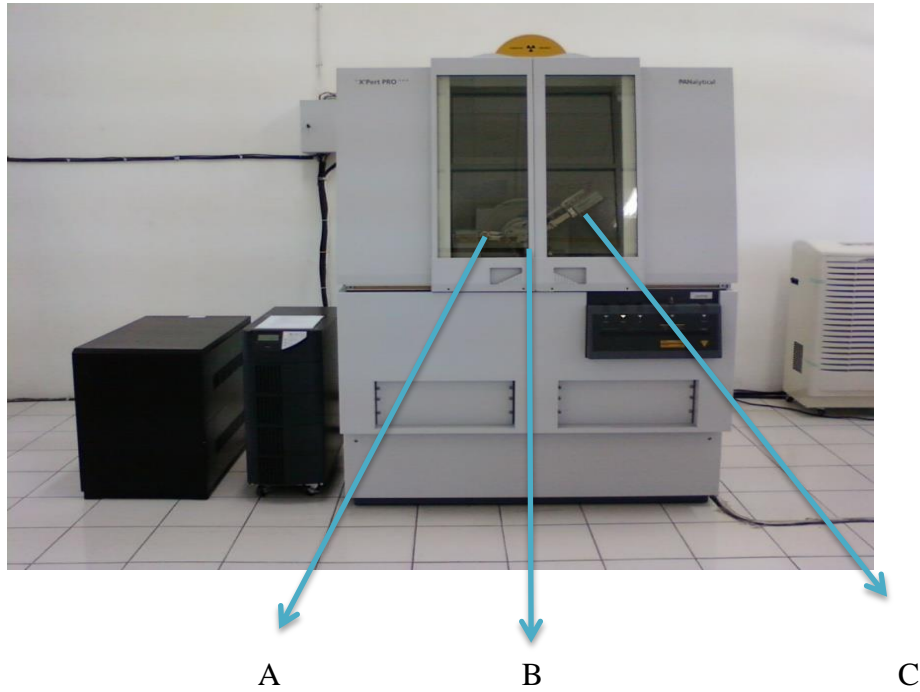
Duncan^a

formula obat	N	Subset for alpha = 0.05				
		1	2	3	4	5
Candesartan	3	26.9671				
formula 1	3		54.4832			
campuran fisik	3			58.7767		
formula 2	3				61.3384	
formula 3	3					65.6760
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Lampiran 12. Foto dan Dokumentasi

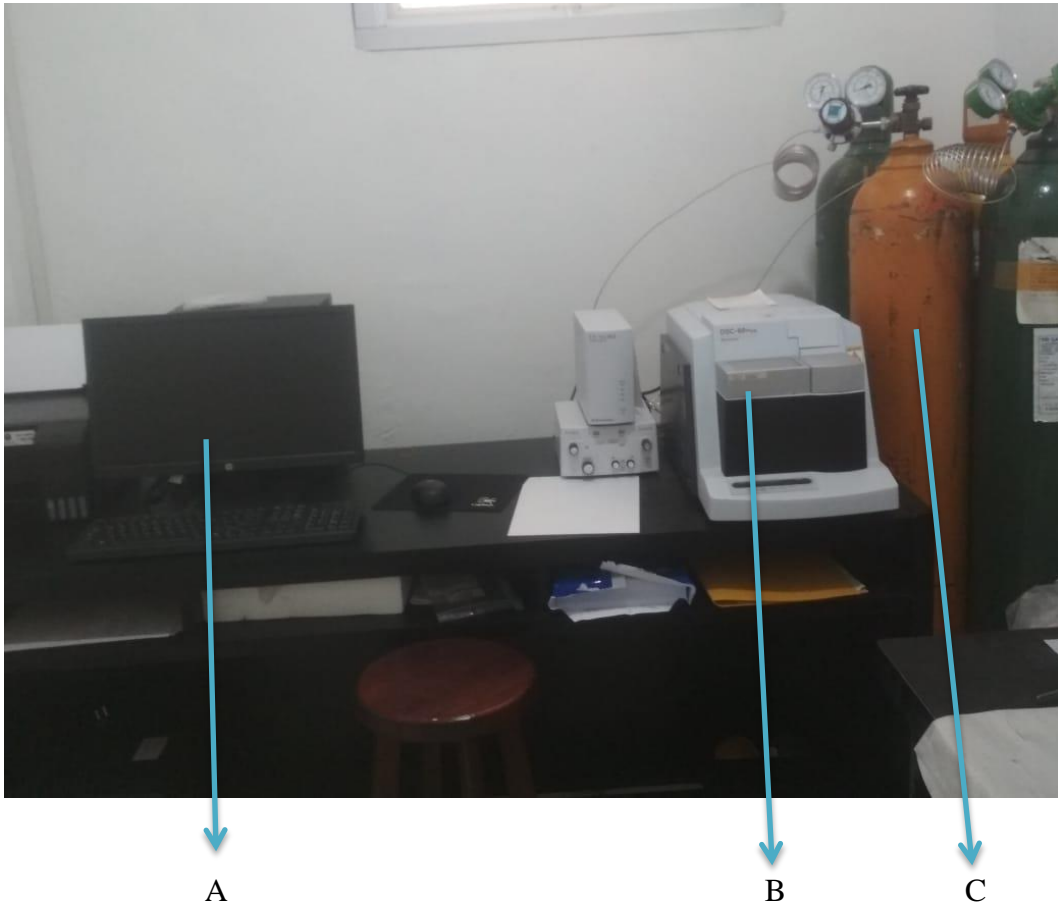


Gambar 47. Difraktometer sinar-X (*Philips X'Pert Powder*)

Keterangan gambar:

- A : X-Ray tube
- B : Sample stage
- C : Detektor

Lampiran 12. (lanjutan)



Gambar 48. Differential Scanning Calorimetry (*DSC-60 plus*)

Keterangan gambar:

A : Pengatur suhu (komputer)

B : Tempat sampel

C : Tabung gas nitrogen

Lampiran 12. (lanjutan)



Gambar 49. Spektrofotometer *FT-IR (NICOLET Is10)*

Keterangan gambar:

A : Tempat sampel

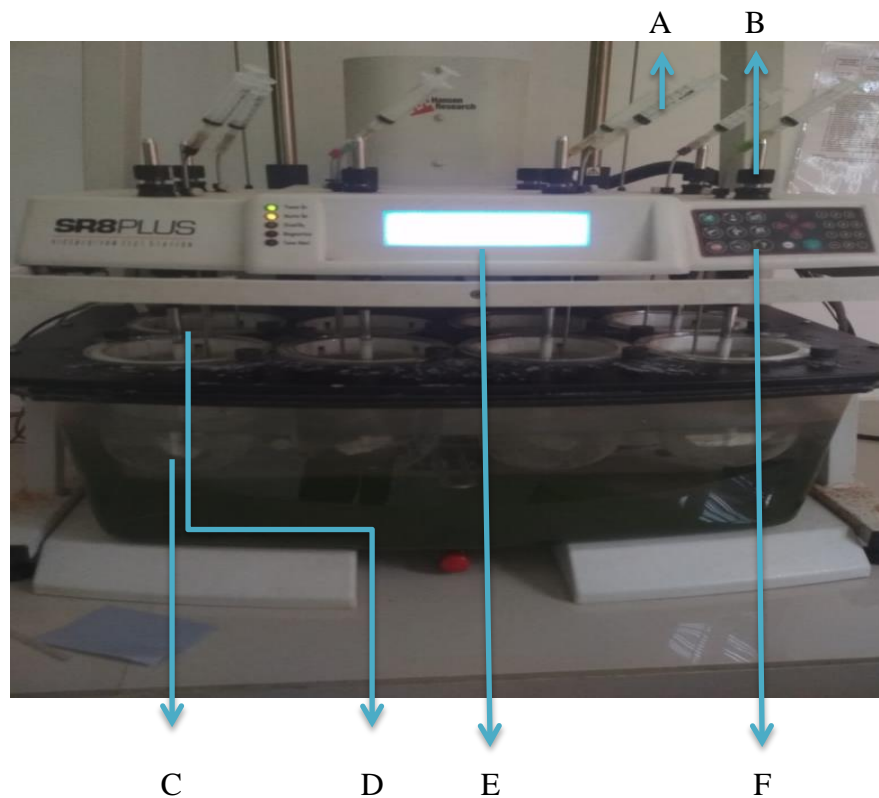
B : Pembacaan hasil serapan (komputer)

Lampiran 12. (lanjutan)



Gambar 50. Alat uji SEM (*Hitachi TypeS-3400N*)

Lampiran 12. (lanjutan)



Gambar 51. Disolusi (*SR8PLUS Hansson*)

Keterangan gambar:

A : Tempat pengambilan sampel

B : Lock adaptor

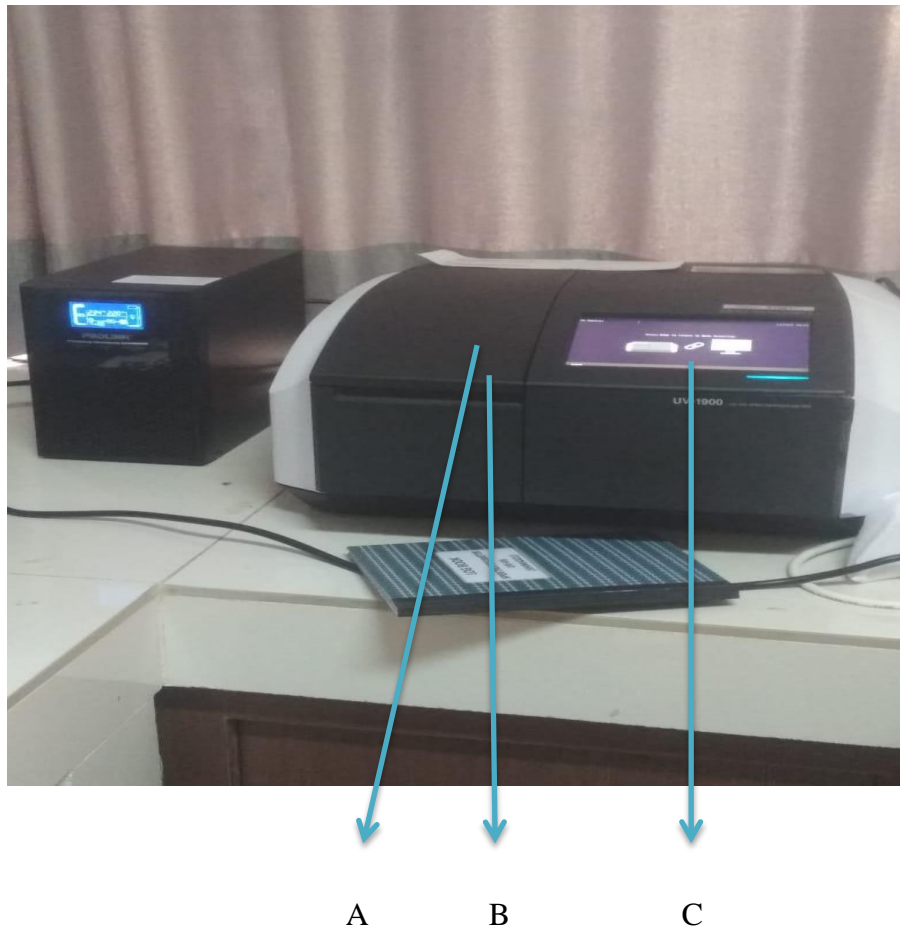
C : Paddle

D : Batang pengaduk

E : Layar monitor

F : Tombol pengatur

Lampiran 12. (lanjutan)



Gambar 52. Spektrofotometer UV-VIS (*Shimadzu UV-1900*)

Keterangan gambar:

A : Tempat blangko (kuvet)

B : Tempat sampel (kuvet)

C : Layar monitor

Lampiran 12. (lanjutan)



Gambar 53. Oven (*Memmert*)

Keterangan gambar:

- A : Gagang
- B : Monitor waktu
- C : Tombol set
- D : Monitor suhu