

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xviii
ABSTRAK.....	xix
<i>ABSTRACT</i>	xx
BAB I <u>P</u> ENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	5
C. Keaslian Penelitian.....	5
D. Urgensi Penelitian	6
E. Tujuan Penelitian	7
BAB II <u>T</u> INJAUAN PUSTAKA	8
A. Studi Pustaka.....	8
1. Emulsi, Nanoemulsi dan SNEDDS	8

2. Keuntungan SNEDDS	9
3. Desain Formula SNEDDS	11
4. Kelarutan.....	13
5. Disolusi dan Difusi	14
6. Bioavailabilitas	20
7. Diuretik	24
8. Furosemid	26
9. Parameter Toksisitas Hati	28
10. Bahan Penyusun SNEDDS	30
B. Landasan Teori.....	36
C. Hipotesis	39
BAB III METODE PENELITIAN	41
A. Jenis dan Rancangan penelitian	41
1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	41
2. Variabel Penelitian.....	41
3. Definisi variabel operasional	44
B. Bahan dan Alat Penelitian.....	44
1. Alat yang digunakan	44
2. Bahan yang digunakan.....	45
C. Jalannya penelitian.....	45
1. Perijinan kelayakan etik (<i>ethical clearance</i>) ke komisi etik.....	45
2. Uji kelarutan untuk memilih fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan	45
3. Penentuan Komposisi Surfaktan dan Kosurfaktan	46
4. Penentuan Komposisi Fase Minyak dengan Surfaktan dan Kosurfaktan.....	47
5. Penentuan komposisi SNEDDS dengan menggunakan Metode <i>Simplex Lattice Design</i> menggunakan <i>software Design Expert</i>	47

6. Optimalisasi Formula Menggunakan <i>Simplex Lattice Design</i> (SLD)	50
7. <i>Drug Loading</i>	50
8. Karakterisasi Nanoemulsi dari SNEDDS Furosemid	51
9. Pengamatan Stabilitas Fisik (Makadia <i>et al.</i> , 2013)	51
10. Uji Disolusi.....	52
11. Uji Difusi <i>In vitro</i>	52
12. Uji Bioavailabilitas	54
13. Uji efek diuretik, penentuan kadar bilirubin, SGPT dan SGOT	58
D. Analisis data.....	59
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	61
A. Uji Kelarutan.....	61
B. Skrining Surfaktan dan Ko-surfaktan	65
C. Penentuan komposisi SNEDDS dengan menggunakan Metode <i>Simplex Lattice Design</i> menggunakan <i>software Design Expert</i>	70
D. Penentuan Persen Transmittan dan Waktu Emulsifikasi	72
1. Persentase Transmittan	72
2. Penentuan Waktu <i>Self-emulsifikasi</i>	76
E. Optimalisasi Formula Menggunakan <i>Simplex Lattice Design</i> (SLD).....	79
F. <i>Drug Loading</i>	83
G. Karakterisasi Nanoemulsi Furosemid Hasil Rekonstitusi SNEDDS Furosemid.....	84
H. Stabilitas Fisik SNEDDS Furosemid	86
1. Stabilitas Fisik SNEDDS Furosemid karena Pengaruh Perubahan Suhu	86
2. Stabilitas Fisik Nanoemulsi Furosemid karena Pengaruh pH dan suhu	86
I. Disolusi	88
J. Difusi <i>In Vitro</i>	96

K. Bioavailabilitas	105
1. Uji Kesesuaian Sistem	105
2. Validasi Metode	106
3. Uji Bioavailabilitas	109
L. Efek Diuretik dan Penentuan Kadar Bilirubin	112
1. Efek Diuretik	112
2. Penentuan Kadar Bilirubin	114
M. Penentuan Kadar SGPT dan SGOT	116
N. Pembahasan Umum	118
BAB V_KESIMPULAN DAN SARAN	121
A. Kesimpulan	121
B. Saran	122
DAFTAR PUSTAKA	123
LAMPIRAN.....	137

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sifat fisik asam oleat.....	31
Tabel 2. Komposisi Surfaktan dan Kosurfaktan (Patel <i>et al.</i> , 2011) yang digunakan sebagai acuan dalam menentukan komposisi surfaktan dan kosurfaktan	47
Tabel 3. Komposisi fase minyak dengan surfaktan dan kosurfaktan (Patel <i>et al.</i> , 2011) yang digunakan sebagai acuan dalam menentukan komposisi minyak, surfaktan dan kosurfaktan	48
Tabel 4. Komposisi formula SNEDDS Simplex <i>Lattice Design</i> rekomendasi DX 10.....	48
Tabel 5. Formula AGF dan AIF (Martin <i>et al.</i> , 1993)	52
Tabel 6. Hasil validasi penetapan kadar furosemid dalam NaOH 0,1 N dan dapar phospat pH 8 dengan spektrofotometer UV	61
Tabel 7. Skrining perbandingan tween 80 dan PEG 400	65
Tabel 8. Perbandingan komposisi campuran asam oleat dengan tween 80 dan PEG 400 (3:1)	67
Tabel 9. Skrining perbandingan tween 80 dan gliserol.....	67
Tabel 10. Hasil penentuan perbandingan komposisi campuran asam oleat dengan tween 80 dan gliserol	68
Tabel 11. Hasil penentuan komposisi tween 80 dan PG.....	68
Tabel 12. Hasil penentuan perbandingan komposisi campuran asam oleat dengan tween 80 dan PG	69
Tabel 13. Hasil batas bawah dan batas atas asam oleat, tween 80 dan PG.....	70
Tabel 14. Perbandingan formula SNEDDS dari <i>Design Expert</i> 10	71
Tabel 15. Nilai persen transmittan dari 14 formula SNEDDS tanpa furosemid.....	73
Tabel 16. Hasil analisis ANOVA respon persen transmittan.....	74
Tabel 17. Hasil waktu emulsifikasi dari 14 formula SNEDDS tanpa furosemid	77
Tabel 18. Hasil analisis ANOVA respon waktu emulsifikasi.....	77
Tabel 19. Kriteria formula optimum <i>Design Expert</i> 10	80
Tabel 20. Hasil solusi formula optimum <i>Design Expert</i> 10.....	80
Tabel 21. Formula optimum SNEDDS terpilih hasil SLD	81

Tabel 22. Hasil validasi formula optimum menggunakan SPSS	82
Tabel 23. <i>Drug loading</i> furosemid dalam sistem SNEDDS	83
Tabel 24. Parameter nanoemulsi furosemid hasil rekonstitusi SNEDDS furosemid.....	84
Tabel 25. Hasil validasi metode analisis penetapan kadar furosemid dalam medium disolusi AGF, akuades bebas CO ₂ , dapar fospat 5,8	89
Tabel 26. Nilai <i>Dissolution Efficiency</i> serbuk, SNEDDS, suspensi dan tablet furosemid (rata-rata ± SE)	92
Tabel 27. Parameter difusi suspensi, SNEDDS furosemid pada membran selofan.....	97
Tabel 28. Parameter difusi furosemid dari sediaan larutan, suspensi, SNEDDS di jejunum dan ileum (Rata-rata ± SE, N=3).....	101
Tabel 29. Hasil uji kesesuaian sistem penetapan kadar furosemid menggunakan HPLC (rata-rata ± SE, N= 6)	105
Tabel 30. Hasil uji linieritas, LOD dan LOQ kadar furosemid dalam plasma menggunakan HPLC	108
Tabel 31. Parameter bioavailabilitas furosemid pada kelinci setelah pemberian SNEDDS (rata-rata ± SE, N= 6) dan serbuk furosemid (rata-rata ± SE, N= 3).....	110
Tabel 32. Data kumulatif volume ekskresi urin (mL) pada variasi pemberian sediaan furosemid (rata-rata ± SE, N= 6) pada tikus dengan dosis 5,04 mg/KgBB.	114
Tabel 33. Kadar bilirubin pada tikus setelah variasi pemberian sediaan furosemid secara oral (rata-rata ± SE, N= 6) dengan dosis 5,04 mg/kgBB.	116
Tabel 34. Kadar SGPT dan SGOT pada tikus setelah variasi pemberian sediaan furosemid secara oral (rata-rata ± SE, N= 6) dengan dosis 5,04 mg/kgBB.	117

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Visualisasi fluks (Birger <i>et al.</i> , 2010)	17
Gambar 2. Struktur molekul furosemid (Anonim, 2014)	28
Gambar 3. Struktur molekul asam oleat (Rowe <i>et al.</i> , 2009)	31
Gambar 4. Struktur tween 80 (Rowe <i>et al.</i> , 2009)	32
Gambar 5. Struktur molekul tween 20 (Rowe <i>et al.</i> , 2009)	33
Gambar 6. Struktur molekul propilen glikol (Rowe <i>et al.</i> , 2009)	34
Gambar 7. Struktur molekul PEG 400 (Rowe <i>et al.</i> , 2009)	35
Gambar 8. Struktur molekul gliserol (Rowe <i>et al.</i> , 2009)	36
Gambar 9. Gambaran struktur droplet nanoemulsi furosemid (diadopsi dari Niu <i>et al.</i> , 2016)	37
Gambar 10. Tahapan penelitian	42
Gambar 11. Kelarutan furosemid dalam asam oleat, minyak sawit merah dan minyak zaitun	62
Gambar 12. Kelarutan furosemid dalam tween 20, tween 80 dan cremophor RH 40	63
Gambar 13. Kelarutan furosemid dalam PG, gliserol dan PEG 400	63
Gambar 14. Tampilan kejernihan SNEDDS dari formula 1-5	71
Gambar 15. Tampilan kejernihan SNEDDS dari formula 6-10	72
Gambar 16. Tampilan kejernihan SNEDDS dari formula 11-14	72
Gambar 17. <i>Contour plot</i> dari respon persen transmittan	76
Gambar 18. <i>Contour plot</i> dari respon waktu emulsifikasi	79
Gambar 19. <i>Superimposed</i> dari <i>contour plot</i> nilai persen transmittan dan waktu emulsifikasi.	81
Gambar 20. Tampilan SNEDDS furosemid setelah mengalami <i>cycling test</i>	87
Gambar 21. Tampilan nanoemulsi Furosemid a) setelah dilarutkan AGF (25°C) b) setelah dilarutkan AGF (37°C) c) setelah dilarutkan AIF (25°C) d) setelah dilarutkan AIF(37°C)	88

Gambar 22. Profil disolusi serbuk, SNEDDS, suspensi dan tablet furosemid di AGF (pH 1,2) suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Data merupakan rata-rata dari 3 replikasi dengan $\pm \text{SE}$	91
Gambar 23. Profil disolusi serbuk, SNEDDS, suspensi dan tablet furosemid dalam akuades suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Data merupakan rata-rata dari 3 replikasi dengan $\pm \text{SE}$	91
Gambar 24. Profil disolusi serbuk, SNEDDS, suspensi dan tablet furosemid pada dapar fospat (pH 5,8) suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Data merupakan rata-rata dari 3 replikasi dengan $\pm \text{SE}$	92
Gambar 25. Profil disolusi SNEDDS furosemid pada medium akuades, AGF dan dapar fospat (pH 5,8) suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Data merupakan rata-rata dari 3 replikasi dengan $\pm \text{SE}$	93
Gambar 26. Profil disolusi serbuk furosemid pada medium akuades, AGF dan dapar fospat (pH 5,8) suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Data merupakan rata-rata dari 3 replikasi dengan $\pm \text{SE}$	93
Gambar 27. Profil disolusi suspensi furosemid pada medium akuades, AGF dan dapar fospat (pH 5,8) suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Data merupakan rata-rata dari 3 replikasi dengan $\pm \text{SE}$	94
Gambar 28. Profil disolusi suspensi furosemid pada medium akuades, AGF dan dapar fospat (pH 5,8) suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Data merupakan rata-rata dari 3 replikasi dengan $\pm \text{SE}$	94
Gambar 29. Profil difusi suspensi dan SNEDDS furosemid pada membran selofan	97
Gambar 30. Difusi furosemid secara <i>In vitro</i> dari larutan, SNEDDS dan suspensi furosemid pada jejunum. Data merupakan rata-rata dari 3 replikasi $\pm \text{SE}$	100
Gambar 31. Difusi furosemid secara <i>in vitro</i> dari larutan, SNEDDS dan suspensi furosemid pada ileum. Data merupakan rata-rata dari 3 replikasi $\pm \text{SE}$	100
Gambar 32. Profil kromatogram sampel furosemid dalam plasma	105
Gambar 33. Kromatogram : biru = plasma tanpa furosemid, merah = plasma sampel, hitam = furosemid dalam acetonitril :air	107
Gambar 34. Profil konsentrasi plasma vs waktu setelah pemberian secara oral antara SNEDDS furosemid (rata-rata $\pm \text{SE}$, N= 6) dan serbuk furosemid (rata-rata $\pm \text{SE}$, N= 3) pada kelinci dengan dosis 40 mg.	110
Gambar 35. Volume kumulatif urin tikus pada pemberian dosis 5,04mg/kgBB pada waktu tertentu dari masing-masing kelompok (rata-rata $\pm \text{SE}$, N= 6).	114

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat keterangan <i>Ethical Clearance</i>	138
Lampiran 2.	Spektra furosemid pada penentuan panjang gelombang maksimum (λ maks) pada berbagai media.....	139
Lampiran 3.	Kurva baku uji kelarutan.....	140
Lampiran 4.	Perhitungan LOD dan LOQ penetapan kadar furosemid dalam	141
Lampiran 5.	Penentuan presisi dan akurasi penetapan kadar furosemid dalam NaOH 0,1 N.....	142
Lampiran 6.	Kurva Baku Furosemid dalam Dapar Phosphat pH 8.....	143
Lampiran 7.	Perhitungan LOD dan LOQ penentuan kadar furosemid dalam dapar phospat pH 8	144
Lampiran 8.	Data pengukuran presisi dan akurasi kurva baku furosemid dalam dapar phospat pH 8	145
Lampiran 9.	Data hasil kelarutan furosemid	146
Lampiran 10.	Data hasil <i>Simplex lattice design</i> % Transmittan	148
Lampiran 11.	Data hasil <i>Simplex lattice design</i> waktu <i>self-emulsifikasi</i>	150
Lampiran 12.	Tampilan hasil uji <i>drug loading</i> SNEDDS furosemid pada berbagai jumlah furosemid	151
Lampiran 13.	Ukuran droplet dan zeta potensial (1)nanoemulsi furosemid hasil rekostitusi SNEDDS	152
Lampiran 14.	Ukuran droplet dan zeta potensial (2)nanoemulsi furosemid hasil rekostitusi SNEDDS	153
Lampiran 15.	Ukuran droplet dan zeta potensial (3)nanoemulsi furosemid hasil rekostitusi SNEDDS	154
Lampiran 16.	Kurva baku disolusi furosemid dalam AGF.....	155
Lampiran 17.	Perhitungan presisi dan akurasi kurva baku furosemid dalam AGF	156
Lampiran 18.	Perhitungan LOD dan LOQ penentuan kadar furosemid dalam AGF	157
Lampiran 19.	Data disolusi furosemid dalam AGF pada variasi sediaan.....	158
Lampiran 20.	Data DE disolusi furosemid dalam AGF.....	160

Lampiran 21. Kurva baku disolusi furosemid dalam akuades	161
Lampiran 22. Data perhitungan presisi dan akurasi penentuan kadar furosemid dalam akuades.....	162
Lampiran 23. Perhitungan LOD dan LOQ penentuan kadar furosemid dalam akuades	163
Lampiran 24. Data disolusi furosemid dalam akuades pada variasi sediaan	164
Lampiran 25. Data DE disolusi furosemid dalam akuades.....	166
Lampiran 26. Kurva baku disolusi furosemid dalam dapar phospat 5,8	167
Lampiran 27. Data perhitungan presisi dan akurasi penetapan kadar furosemid dalam dapar phospat pH 5,8	168
Lampiran 28. Perhitungan LOD dan LOQ penentuan kadar furosemid dalam dapar phospat pH 5,8	169
Lampiran 29. Data disolusi furosemid dalam dapar phospat 5,8 pada variasi sediaan	170
Lampiran 30. Data DE disolusi furosemid dalam dapar phospat 5,8	172
Lampiran 31. Contoh perhitungan SPSS uji disolusi pada AGF	173
Lampiran 32. Kurva baku difusi furosemid dalam dapar phospat pH 7,4.....	176
Lampiran 33. Data penentuan presisi dan akurasi kurva baku difusi furosemid dalam dapar phospat pH 7,4	177
Lampiran 34. Perhitungan LOD dan LOQ kurva baku difusi furosemid pada dapar phospat pH 7,4	178
Lampiran 35. Data jumlah furosemid berdifusi dengan metode membran selofan	179
Lampiran 36. Contoh perhitungan permeabilitas, <i>lag time</i> dan fluks uji difusi pada membran selofan.....	180
Lampiran 37. Data jumlah kumulatif furosemid pada uji difusi pada jejunum dan ileum tikus.....	181
Lampiran 38. Penentuan permeabilitas, <i>lag time</i> , fluks furosemid pada jejunum dan ileum tikus.....	183
Lampiran 39. Contoh perhitungan SPSS hasil uji difusi pada jejunum.....	185
Lampiran 40. Data uji Independent sample T-test sediaan SNEDDS, larutan dan suspensi furosemid pada jejunum dan ileum.	188
Lampiran 41. Hasil uji kesesuaian sistem penetapan kadar furosemid menggunakan HPLC	190



UNIVERSITAS
GADJAH MADA

Formulasi Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Furosemid: Studi Parameter Fisikokimia, Bioavailabilitas, Efek Diuretik dan Toksisitas terhadap Hepar

IIS WAHYUNINGSIH, 2. Prof. Dr. Sugiyanto, SU, Apt ;Dr. rer. nat. Ronny Martien, M.Si

Universitas Gadjah Mada, 2017 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>

Lampiran 42. Kurva baku kadar furosemid dalam plasma (Asetonitril-Air 1:1)	191
Lampiran 43. Perhitungan presisi dan akurasi metode penentuan kadar furosemid dalam plasma	192
Lampiran 44. Perhitungan LOD dan LOQ penentuan furosemid dalam plasma.....	193
Lampiran 45. Data Cp serbuk furosemid dan SNEDDS furosemid	194
Lampiran 46. Parameter bioavailabilitas SNEDDS dan serbuk furosemid hasil perhitungan dengan metode non kompartemen	196
Lampiran 47. Data SPPS Cp maks SNEDDS furosemid vs serbuk furosemid	197
Lampiran 48. Data SPPS volume urine pada uji diuretik	199