

SKRIPSI

FANNY

**PENGARUH KADAR PEG 8000 TERHADAP
LAJU DISOLUSI ANDROGRAFOLIDA DALAM
DISPERSI PADAT ANDROGRAFOLIDA-PEG 8000
YANG DIADSORPSIKAN PADA PEMBAWA
LAKTOSA SEMBUR KERING**



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2004**

Lembar pengesahan

**PENGARUH KADAR PEG 8000 TERHADAP
LAJU DISOLUSI ANDROGRAFOLIDA DALAM
DISPERSI PADAT ANDROGRAFOLIDA-PEG 8000
YANG DIADSORPSIKAN PADA PEMBAWA
LAKTOSA SEMBUR KERING**

SKRIPSI

**DIBUAT UNTUK MEMENUHI SYARAT MENCAPAI GELAR SARJANA
FARMASI PADA FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
2004**

Oleh :

**FANNY
050012275**

Disetujui oleh :

**Drs. H. Achmad Radjaram
Pembimbing Utama**

**Drs. Bambang Widjaja, M.Si
Pembimbing Serta I**

**Dra. Aty Widyawaruyanti, M.Si
Pembimbing Serta II**

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur saya panjatkan kepada Allah Bapa di Surga karena atas berkat dan pemeliharaanNya saya dapat menyelesaikan dengan baik skripsi saya yang berjudul :

“ PENGARUH KADAR PEG 8000 TERHADAP LAJU DISOLUSI ANDROGRAFOLIDA DALAM DISPERSI PADAT ANDROGRAFOLIDA-PEG 8000 YANG DIADSORPSIKAN PADA PEMBAWA LAKTOSA SEMBUR KERING “

Terselesaikannya skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Untuk itu ucapan terima kasih yang mendalam patut saya sampaikan kepada:

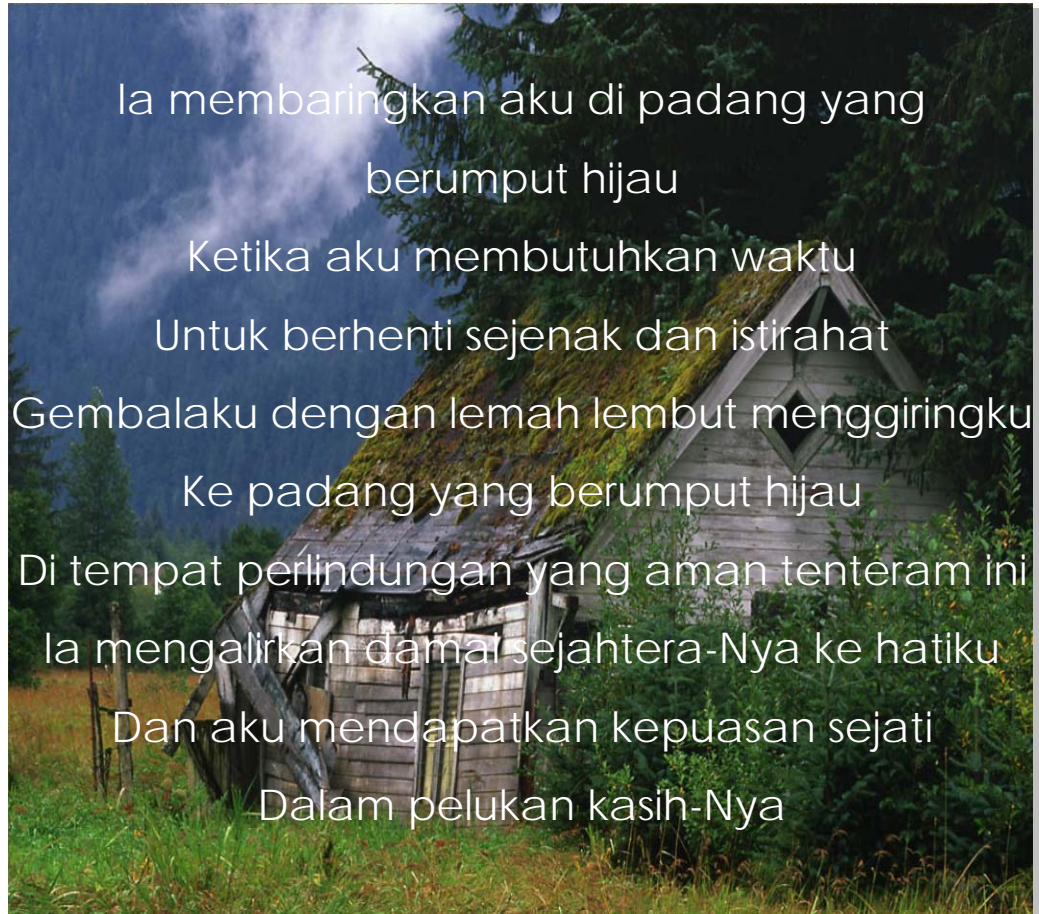
1. Bapak Drs. H. Achmad Radjaram, Bapak Drs. Bambang Widjaja, M.Si, dan Ibu Dra. Aty Widyawaruyanti, M.Si, selaku Pembimbing Utama dan Pembimbing Serta yang dengan sabar memberikan pengarahan dan bimbingan dalam penyelesaian skripsi ini.
2. Bapak Prof. Dr. Noor Cholies Zaini, Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
3. Kepala Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga atas fasilitas yang telah diberikan selama penyelesaian skripsi ini.
4. Kepala Bagian Farmasetika Universitas Airlangga yaitu Bapak Drs. Bambang Widjaja, M.Si. atas fasilitas yang telah diberikan selama penyelesaian skripsi ini.
5. Kepala Bagian Ilmu Bahan Alam Universitas Airlangga yaitu Bapak Dr. Mulja Hadi Santosa atas fasilitas yang telah diberikan selama penyelesaian skripsi ini.
6. Ibu Dra. Tutiek Purwanti, M.Si, Apt. dan Bapak Drs. Sugiyartono, M.S. selaku Penguji yang telah memberikan masukan berupa saran dan kritik yang membangun sebagai upaya perbaikan dalam skripsi ini.
7. Ibu Dra. Dewi Isadiartuti, M.Si, Apt. dan Ibu Dra. Retno Sari, MSc. Yang juga telah memberikan dukungan dan semangat selama pengerjaan skripsi ini.

8. Bapak Harmono dan Bapak Suprijono sebagai Laboran di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Airlangga, yang sudah banyak meluangkan waktu dan membantu saya selama pengerjaan skripsi ini.
9. Keluarga saya : Papa, Mama, dan juga adik-adik yang telah memberikan semangat, dukungan dan doa yang begitu besar buat saya.
10. Yudi yang telah banyak memberikan dukungan, bantuan serta doa buat saya.
11. Teman-teman di Lab. Tekno : Chie, Pepe dan Vivie, terima kasih buat segala kerjasama dan bantuannya selama ini.
12. Lidia, Siska, Yuan, Jesry, Franky, Andre, Dina yang telah memberikan dukungan, doa dan bantuan kepada saya.
13. Semua teman- teman angkatan 2000 dan teman-teman saya yang lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, terima kasih atas dukungannya.
14. Semua pihak yang telah membantu saya dalam bentuk apapun baik secara langsung maupun tidak langsung sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan lancar. Terima kasih banyak, kiranya Tuhan yang akan memberkati dengan berlimpah... Amien.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat memberikan informasi yang bermanfaat bagi pihak-pihak yang memerlukannya.

Surabaya, Agustus 2004

Penyusun



RINGKASAN

Andrografolida merupakan senyawa diterpen lakton hasil isolasi dari tanaman Sambiloto atau yang lebih dikenal dengan nama *Andrographis paniculata* Nees. Senyawa ini memiliki berbagai efek farmakologis diantaranya sebagai analgesik, antipiretik, antiulcerogenik, hepatoprotektif, antimalaria, antikanker dan imunomodulator, sehingga sangat prospektif untuk dijadikan sumber bahan obat. Akan tetapi senyawa ini mempunyai sifat praktis tidak larut dalam air yang menyebabkan laju disolusi dan bioavailabilitasnya rendah.

Upaya untuk memperbaiki laju disolusi andrografolida dapat dilakukan dengan cara pembentukan sistem dispersi padat yang diadsorpsikan pada suatu pembawa. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi andrografolida dengan membentuk sistem dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering. Selain itu, juga untuk mengetahui pengaruh kadar PEG 8000 terhadap laju disolusi andrografolida dalam dispersi padat serta mengetahui kadar PEG 8000 dalam dispersi padat yang menghasilkan laju disolusi andrografolida yang terbesar.

Pembuatan dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering dengan komposisi 1:1:5, 1:3:5, dan 1:5:5 dilakukan dengan menggunakan metode pelelehan-pelarutan. Selanjutnya dilakukan penentuan laju disolusi andrografolida dalam dispersi padat, dengan campuran fisik andrografolida-PEG 8000-laktosa sembur kering dan andrografolida isolat sebagai pembanding. Uji disolusi dilakukan dalam media air suling pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dengan menggunakan pengaduk basket kecepatan 100 rpm. Untuk mendapatkan gambaran peningkatan laju disolusi andrografolida, dibuat profil disolusi andrografolida dan dihitung harga efisiensi disolusinya pada menit ke-15 dan menit ke-60.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa laju disolusi andrografolida dalam sistem dispersi padat lebih besar daripada laju disolusi andrografolida dalam campuran fisik dan andrografolida isolat. Pada menit ke-15, dispersi padat memberikan peningkatan laju disolusi andrografolida sebesar 2,86 kali (untuk komposisi 1:1:5), 3,03 kali (untuk komposisi 1:3:5), dan 3,65 kali (untuk komposisi 1:5:5) dari laju disolusi andrografolida isolat. Sedangkan pada campuran fisik hanya terjadi peningkatan sebesar 1,16 kali (untuk komposisi 1:1:5), 1,37 kali (untuk komposisi 1:3:5), dan 1,53 kali (untuk komposisi 1:5:5). Hal ini dapat disebabkan oleh adanya efek pembasahan dari matriks PEG 8000 (Patel *et al*, 2003), efek solubilisasi matriks PEG 8000 (Chiou and Riegelman, 1971), dan efek penghambatan kristalisasi bahan obat (Himasankar *et al*, 2002) dalam sistem dispersi padat. Dari hasil tersebut, juga terlihat bahwa peningkatan kadar PEG 8000 dalam dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering menghasilkan peningkatan laju disolusi andrografolida.

Analisa statistik Anova CRD dan uji HSD dengan $\alpha = 0,05\%$ menunjukkan adanya perbedaan laju disolusi andrografolida yang bermakna antar tiap kelompok perlakuan, dan laju disolusi andrografolida yang terbesar dihasilkan oleh dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering dengan komposisi 1:5:5. Hasil penelitian ini bermanfaat sebagai bahan pertimbangan untuk pengembangan formulasi sediaan andrografolida.

ABSTRACT

The aim of this study was to know the influence of Polyethylene glycol (PEG) 8000 increased the dissolution rate of andrographolide in solid dispersion system of andrographolide-PEG 8000 adsorbed to spray dried lactose.

Solid dispersions of andrographolide-PEG 8000 were prepared by melting-solvent method, then adsorbed to spray dried lactose. Dissolution tests were applied to solid dispersions of andrographolide-PEG 8000-spray dried lactose with ratio 1:1:5, 1:3:5, 1:5:5, physical mixtures of andrographolide-PEG 8000-spray dried lactose with the same ratio and pure andrographolide in water media.

The solid dispersions were found to have higher dissolution rates compared to pure andrographolide and physical mixtures of andrographolide-PEG 8000-spray dried lactose. It was caused by the wettability and solubility properties of PEG 8000 and also by the reduction of andrographolide's particle size in solid dispersions system.

The dissolution of andrographolide increased as a function of increased PEG 8000. Solid dispersion of andrographolide-PEG 8000-spray dried lactose with ratio 1:5:5 gave the highest dissolution rates.

Keywords : Andrographolide, PEG 8000, Spray dried lactose, Solid dispersion, Dissolution.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Andrografolida	5
2.2 Polietilenglikol 8000	6
2.3 Laktosa	7
2.4 Dispersi Padat	8
2.5 Adsorpsi Bahan Obat pada Permukaan Pembawa	10
2.6 Disolusi	11
BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL	15
BAB IV. METODE PENELITIAN	
4.1 Bahan Penelitian	17
4.2 Alat Penelitian	17
4.3 Rancangan Penelitian	17
4.4 Metode kerja	
4.4.1 Identifikasi Andrografolida Isolat	19
4.4.2 Identifikasi PEG 8000	20
4.4.3 Identifikasi Laktosa Sembur Kering	20

4.4.4 Pembuatan Dispersi Padat Andrografolida-PEG 8000 Diadsopsikan Pada Pembawa Laktosa Sembur Kering ...	20
4.4.5 Pembuatan Campuran Fisik Andrografolida-PEG 8000- Laktosa Sembur Kering	21
4.4.6 Pembuatan Kurva Baku Andrografolida	21
4.4.7 Penentuan Pengaruh PEG 8000 dan Laktosa Sembur Kering terhadap Spektrum Andrografolida	22
4.4.8 Penentuan Kelarutan Andrografolida	22
4.4.9 Penetapan Kadar Andrografolida dalam Dispersi Padat Andrografolida-PEG 8000 yang Diadsorpsikan pada Laktosa Sembur Kering	23
4.4.10 Penentuan Laju Disolusi Andrografolida	23
4.4.11 Analisa Statistik	24
BAB V. HASIL PENELITIAN	
5.1 Identifikasi Andrografolida Isolat	25
5.2 Identifikasi PEG 8000	26
5.3 Identifikasi Laktosa sembur kering	26
5.4 Pembuatan Kurva Baku Andrografolida	
5.4.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Andrografo- lida	27
5.4.2 Pembuatan Kurva Baku Andrografolida	27
5.5 Penentuan Pengaruh PEG 8000 dan Laktosa Sembur Kering terhadap Spektrum Andrografolida	29
5.6 Penentuan Kelarutan Andrografolida	
5.6.1 Kelarutan Andrografolida dalam Air	30
5.6.2 Kelarutan Andrografolida dalam Beberapa Kadar Larutan PEG 8000	31
5.7 Penetapan Kadar Andrografolida dalam Dispersi Padat	32
5.8 Penentuan Laju Disolusi Andrografolida	33
BAB VI . PEMBAHASAN	37
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	41

DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	44

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel IV.1 Pembagian kelompok perlakuan Andrografolida	17
Tabel V. 1 Hasil identifikasi Andrografolida isolat dengan KLT	25
Tabel V. 2 Hasil identifikasi Andrografolida isolat dengan KCKT	25
Tabel V. 3 Hasil identifikasi PEG 8000	26
Tabel V. 4 Hasil identifikasi Laktosa sembur kering	26
Tabel V. 5 Hasil pengamatan absorban larutan baku Andrografolida dengan Spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc pada panjang gelombang 226,99 nm	28
Tabel V. 6 Kelarutan Andrografolida dalam air suling pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	30
Tabel V. 7 Kelarutan Andrografolida dalam larutan PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5%, dan 2,0% pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (mg/L)	31
Tabel V. 8 Jumlah dispersi padat yang diperlukan untuk penentuan laju disolusi Andrografolida	32
Tabel V.9 Hasil penentuan laju disolusi Andrografolida dari masing-masing kelompok perlakuan dalam media air suling pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	33
Tabel V.10 Efisiensi Disolusi Andrografolida dari masing-masing kelompok perlakuan pada menit ke-15	34
Tabel V.11 Efisiensi Disolusi Andrografolida dari masing-masing kelompok perlakuan pada menit ke-60	35
Tabel V.12 Hasil uji HSD Efisiensi Disolusi Andrografolida pada menit ke-15	35
Tabel V.13 Hasil uji HSD Efisiensi Disolusi Andrografolida pada menit ke-60	36

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur molekul Andrografolida	5
Gambar 2.2 Struktur molekul Polietilenglikol	6
Gambar 2.3 Struktur molekul α -Laktosa	7
Gambar 2.4 Hubungan proses disolusi dan proses absorpsi sediaan obat padat	11
Gambar 2.5 Kurva persen senyawa terlarut terhadap waktu	13
Gambar 3.1 Bagan kerangka konseptual	16
Gambar 4.1 Bagan rancangan penelitian	18
Gambar 5.1 Spektra larutan baku Andrografolida dalam air dengan kadar 6,0, 8,0, dan 10,0 mg/L pada panjang gelombang 200-300 nm dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc	27
Gambar 5.2 Kurva baku Andrografolida yang diamati dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc pada panjang gelomb- bang 226,99 nm	28
Gambar 5.3 Spektra larutan Andrografolida dan larutan campuran Andro- grafolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering pada panjang ge- lombang 200-300 nm dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc	29
Gambar 5.4 Kurva kelarutan Andrografolida dalam air pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$	30
Gambar 5.5 Kurva kelarutan Andrografolida dalam air dan larutan PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5%, dan 2,0% pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$	32
Gambar 5.6 Profil disolusi Andrografolida pada masing-masing kelompok perlakuan dalam media air suling pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$	34

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran-1. Hasil Validasi Spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc	45
Lampiran-2. Hasil Identifikasi Andrografolida	47
Lampiran-3. Tabel F hitung	52
Lampiran-4. Tabel Harga r	53
Lampiran-5. Data penentuan panjang gelombang maksimum Andrografolida dengan Spektrofotometer UV-Vis cary 50 Conc pada panjang gelombang 200-300 nm	54
Lampiran-6. Data penentuan pengaruh PEG 8000 dan Laktosa sembur kering terhadap spektrum Andrografolida dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc	56
Lampiran-7. Hasil pengamatan kelarutan Andrografolida dalam larutan PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5%, dan 2,0% pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	59
Lampiran-8. Hasil analisa statistik Anova CRD dan uji HSD kelarutan Andrografolida dalam air dan larutan PEG 8000 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (dengan SPSS 10.0 for windows)	61
Lampiran-9. Data penetapan kadar Andrografolida dalam dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering	63
Lampiran-10. Hasil pengamatan laju disolusi Dispersi padat Andrografolida PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering, Campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering dan Andrografolida isolat	64
Lampiran-11. Hasil perhitungan persen Andrografolida terlarut dari dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering, Campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering, dan Andrografolida isolat	67

Lampiran 12. Hasil uji Anova CRD dan HSD Efisiensi Disolusi (ED) ₁₅ Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering, Campuran fisik Andrografolida- PEG 8000-Laktosa sembur kering, dan Andrografolida isolat (dengan SPSS 10,0 for windows)	70
Lampiran 13. Hasil uji Anova CRD dan HSD Efisiensi Disolusi (ED) ₆₀ Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering, Campuran fisik Andrografolida- PEG 8000-Laktosa sembur kering, dan Andrografolida isolat (dengan SPSS 10,0 for windows)	72

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Penggunaan tanaman untuk pengobatan telah mengalami perkembangan yang cukup pesat. Hal ini disebabkan oleh kecenderungan masyarakat untuk mulai beralih menggunakan sumber bahan obat yang berasal dari tanaman yang kita kenal dengan istilah *back to nature*. Mengingat bahwa Indonesia merupakan negara yang kaya akan tanaman dan telah digunakan secara turun temurun dalam pengobatan, maka pengembangan lebih lanjut dari bahan-bahan obat yang berasal dari tanaman sangat penting untuk dilakukan.

Salah satu tanaman yang banyak digunakan oleh masyarakat dalam pengobatan adalah *Andrographis paniculata* Nees atau yang lebih kita kenal dengan nama Sambiloto. Kandungan utama dari tanaman ini adalah andrografolida yang merupakan senyawa diterpen lakton. Penelitian bioaktivitas dari andrografolida membuktikan adanya efek farmakologis diantaranya sebagai analgesik, antipiretik, antiulcerogenik (Madav *et al*, 1995), hepatoprotektif (Visen *et al*, 1992), antimalaria (Widyawaruyanti, 2001), antikanker dan imunomodulator (Rajagopal *et al*, 2003).

Walaupun andrografolida sangat prospektif untuk dijadikan sumber bahan obat, senyawa ini memiliki sifat praktis tidak larut dalam air dengan kelarutan 0,004 % (Radjaram, 1999). Pada bahan obat yang kelarutannya dalam air kecil, laju disolusi merupakan tahap yang paling lambat dari keseluruhan proses absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik, sehingga menjadi penentu bioavailabilitas obat dalam tubuh (Shargel and Yu, 1999).

Berdasarkan rumus Noyes-Whitney, laju disolusi bahan obat dapat diperbesar dengan cara meningkatkan luas permukaan efektif dan kelarutan bahan obat (Abdou, 1989). Peningkatan luas permukaan efektif bahan obat dapat dicapai dengan cara pengecilan ukuran partikel, yang akan meningkatkan luas permukaan bahan obat yang kontak dengan media, sehingga lebih mudah terbasahi.

Akan tetapi pengecilan ukuran partikel tidak selalu dapat memperbaiki laju disolusi bahan obat. Ukuran partikel yang terlalu kecil akan menyebabkan

terjadinya agregasi dan aglomerasi antar partikel serta teradsorpsinya udara pada permukaan partikel, sehingga menghalangi pembasahan bahan obat oleh media dan menurunkan laju disolusinya.

Untuk memperoleh ukuran partikel yang kecil tanpa terjadi agregasi dan aglomerasi, maka dibuat dispersi padat, dimana bahan obat didispersikan dalam suatu pembawa atau matriks inert dengan cara pelelehan, pelarutan, atau pelelehan-pelarutan (Chiou and Riegelman, 1971). Dalam dispersi padat, bahan obat berada dalam bentuk partikel-partikel yang halus atau molekular terdispersi dalam matriks (Abdou, 1989).

Pemilihan matriks untuk dispersi padat memegang peranan penting dalam peningkatan laju disolusi suatu bahan obat. Matriks yang hidrofil atau mudah larut dalam air akan mempercepat proses pelepasan bahan obat. Pengecilan ukuran partikel serta adanya efek pembasahan dan solubilisasi dari matriks akan meningkatkan laju disolusi bahan obat (Chiou and Riegelman, 1971).

Polietilenglikol (PEG) merupakan matriks yang sering digunakan dalam dispersi padat untuk meningkatkan laju disolusi bahan obat. Diantaranya adalah dispersi padat dari glipizid (Himasankar *et al*, 2002), klofazimin (Rani *et al*, 1993), indometasin, griseofulvin, digitoksin, metiltestosteron, prednisolon asetat, dan hidrokortison asetat (Chiou and Riegelman, 1971).

Peningkatan berat molekul rata-rata dari polietilenglikol akan meningkatkan kelarutan dalam air serta viskositasnya (Anonim, 1995). Semakin larut dalam air, pembasahan dan laju disolusi bahan obat yang dihasilkan akan semakin baik. Sedangkan peningkatan viskositas berperan dalam penghambatan proses kristalisasi bahan obat dalam sistem dispersi padat (Chiou and Riegelman, 1971). Pada penelitian ini dipilih polietilenglikol 8000 sebagai matriks untuk dispersi padat andrografolida, yang berbentuk padat, tidak higroskopis, mudah larut dalam air, larut dalam aseton, etanol dan beberapa pelarut organik lain, serta memiliki toksisitas yang rendah (Kibbe, 2000).

Kadar matriks dalam dispersi padat juga dapat mempengaruhi laju disolusi bahan obat. Peningkatan jumlah matriks dalam dispersi padat akan meningkatkan viskositas sistem, sehingga terjadi penghambatan kristalisasi bahan obat yang lebih baik. Akibatnya partikel bahan obat yang dihasilkan berukuran lebih kecil

dan memiliki luas permukaan yang lebih besar untuk kontak dengan media disolusi. Selain itu, peningkatan jumlah matriks juga dapat memberikan efek pembasahan dan solubilisasi bahan obat yang lebih baik. Akan tetapi, jumlah matriks yang terlalu besar dan viskos justru akan menghambat proses pelepasan bahan obat dan menurunkan laju disolusinya. Untuk itu, pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh kadar PEG 8000 terhadap laju disolusi andrografolida dalam sistem dispersi padat.

Untuk lebih mengoptimalkan laju disolusi andrografolida, digunakan kombinasi teknik dispersi padat dan adsorpsi permukaan, yaitu mengadsorpsikan dispersi padat yang terjadi pada permukaan suatu pembawa. Cara ini akan memberikan peningkatan laju disolusi yang lebih besar karena terjadi peningkatan luas permukaan efektif bahan obat untuk kontak dengan media disolusi (Monkhouse and Lach, 1972). Pada penelitian ini, dibuat sistem dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada pembawa laktosa sembur kering dengan komposisi 1:1:5, 1:3:5, dan 1:5:5.

1.2 Rumusan masalah

Bagaimana pengaruh kadar Polietilenglikol 8000 (PEG 8000) terhadap laju disolusi andrografolida dalam sistem dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada pembawa laktosa sembur kering dengan komposisi 1:1:5, 1:3:5, dan 1:5:5 ?

1.3 Tujuan penelitian

- 1). Meningkatkan laju disolusi andrografolida dengan cara pembentukan sistem dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada pembawa laktosa sembur kering dengan campuran fisik dan andrografolida isolat sebagai pembanding.
- 2). Mengetahui kadar PEG 8000 dalam sistem dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada pembawa laktosa sembur kering yang menghasilkan laju disolusi terbesar.

1.4 Hipotesis

Peningkatan kadar PEG 8000 pada sistem dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada pembawa laktosa sembur kering (1:1:5, 1:3:5, dan 1:5:5) dapat meningkatkan laju disolusi andrografolida.

1.5 Manfaat penelitian.

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk pengembangan formulasi andrografolida dengan menerapkan sistem dispersi padat guna meningkatkan laju disolusi andrografolida.

BAB II

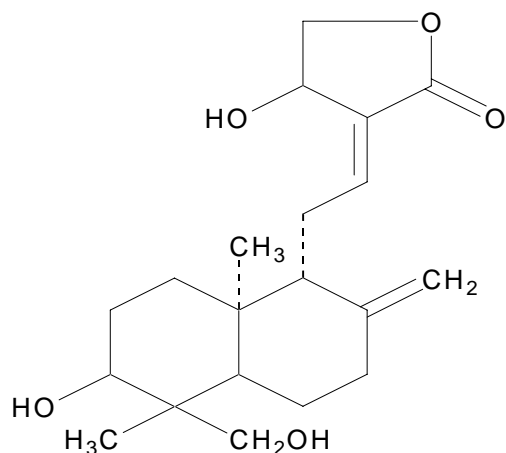
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Andrografolida

Andrografolida, suatu senyawa diterpen lakton, merupakan komponen utama yang aktif dan berasa pahit hasil isolasi dari tanaman *Andrographis paniculata* Nees (Acanthaceae) yang lebih dikenal dengan nama Sambiloto.

Selain itu tanaman ini juga mengandung neoandrografolida, deoksiandrografolida, 14-epiandrografolida, isoandrografolida, 14-deoksiandrografolida, 14-deoksi-12-metoksiandrografolida, 12-epi-14-deoksi-12-metoksiandrografolida, 14-deoksi-12-hidroksiandrografolida, 14-deoksi-11-hidroksiandrografolida, andrografisida, 14-deoksi-11,12-dihidroksiandrografisida, 6-asetoandrografolida, bisandrografolida A, B, C dan D (Matsuda, 1994).

Struktur molekul andrografolida dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1. Struktur molekul andrografolida

Andrografolida diekstraksi dari herba *Andrographis paniculata* Nees dengan metode maserasi menggunakan metanol panas (60°C). Ekstrak metanol yang diperoleh dipekatkan dengan vakum rotavapor. Selanjutnya ekstrak metanol pekat dikocok dengan corong pisah menggunakan pelarut etil asetat-air (4:3). Fraksi etil asetat dipisahkan dan diuapkan. Kristal yang terbentuk direkristalisasi

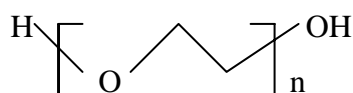
dengan metanol panas sehingga diperoleh isolat andrografolida (Widyawaruyanti, 2001).

Senyawa andrografolida memiliki berbagai manfaat farmakologis, yaitu sebagai analgesik, antipiretik, antiulcerogenik (Madav *et al*, 1995), hepatoprotektif (Visen *et al*, 1992), antimalaria (Widyawaruyanti, 2001), antikanker dan imunomodulator (Rajagopal *et al*, 2003).

Andrografolida merupakan kristal lempeng tidak berwarna, rasa pahit, dengan titik lebur 218-221 °C, berat molekul 350,46, larut dalam aseton, metanol, kloroform dan eter (Budavari, 1996), praktis tidak larut dalam air dengan kelarutan 0,004 % (Radjaram, 1999).

2.2 Polietilenglikol 8000

Polietilenglikol 8000 merupakan polimer dari etilen oksida dan air, dengan berat molekul antara 7000 sampai 9000, berbentuk serpihan butiran, licin seperti plastik, atau serbuk putih, tidak berbau dan tidak berasa, titik lebur 60-63°C, dan tidak higroskopis. Memiliki sifat mudah larut dalam air, larut aseton, diklormetan, kloroform, etanol dan metanol, sukar larut dalam hidrokarbon alifatik dan eter, tidak larut dalam lemak, minyak lemak dan mineral oil (Anonim, 1995 ; Kibbe, 2000).



Gambar 2.2. Struktur molekul polietilenglikol

Dalam teknologi dan formulasi, polietilenglikol digunakan sebagai basis salep, basis supositoria, bahan pensuspensi, pengental, dan juga untuk meningkatkan kelarutan dalam air atau disolusi dari bahan obat sukar larut air dengan membuat sistem dispersi padat (Kibbe, 2000).

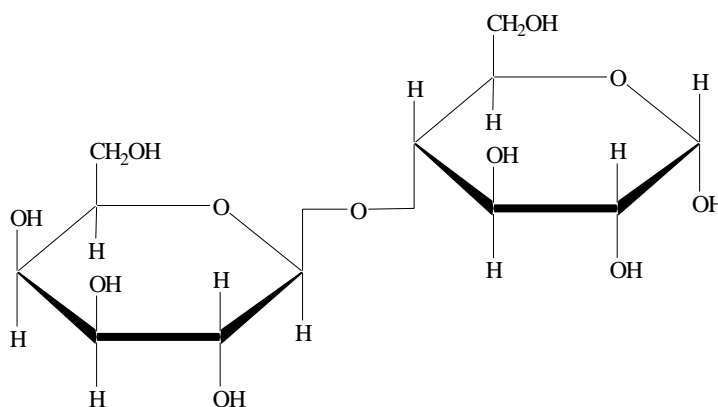
Penggunaan polietilenglikol yang merupakan polimer mudah larut dalam air sebagai matriks dalam dispersi padat telah banyak dikembangkan, antara lain dispersi padat dari glibizid (Himasankar *et al*, 2002), klofazimin (Rani *et al*,

1993), indometasin, griseofulvin, digitoksin, metiltestosteron, prednisolon asetat, dan hidrokortison asetat (Chiou and Riegelman,1971).

Dengan makin meningkatnya berat molekul polietilenglikol, sifat higroskopisnya makin berkurang, sedangkan kelarutan dalam air dan viskositasnya bertambah (Anonim, 1995). Disamping itu polietilenglikol juga memiliki toksisitas yang rendah serta larut dalam berbagai pelarut organik, sehingga dapat diaplikasikan untuk membuat sistem dispersi padat dari berbagai macam obat.

2.3 Laktosa

Merupakan gula disakarida yang diperoleh dari susu , terdiri dari galaktosa dan glukosa. Laktosa memiliki nama kimia α -D-galaktopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -glukopiranosil monohidrat dengan berat molekul 360.31, dan titik lebur 201-202°C. Berbentuk serbuk / massa hablur atau kristal, berwarna putih, tidak berbau dan rasa sedikit manis. Stabil di udara tetapi mudah menyerap bau. Kelarutannya mudah larut dalam air, lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform dan eter (Anonim, 1995 ; Kibbe, 2000).



Gambar 2.3. Struktur molekul α -laktosa

Laktosa sembur kering diperoleh melalui proses penyemprotan kering (spray drying). Partikelnya berbentuk sferis, dan terdiri dari kristal-kristal kecil α -laktosa monohidrat yang diikat bersama-sama dengan laktosa amorf. Bentuk partikel yang sferis menyebabkan sifat alirnya baik. Selain itu laktosa juga inert,

stabil secara fisika, kimia, dan mikrobiologi (Tabletpress, 2004). Digunakan dalam sediaan padat untuk pengisi serbuk, tablet dan kapsul (Kibbe, 2000).

2.4 Dispersi padat

Sekiguchi dan Obi memperkenalkan penggunaan sistem dispersi padat untuk pertama kalinya pada tahun 1961, untuk memperkecil ukuran partikel dan meningkatkan laju disolusi serta absorpsi obat. Mereka membuat suatu campuran eutektik dari sulfathiazol, obat yang sukar larut dalam air, dalam suatu matriks yang mudah larut dalam air yaitu urea, dengan cara melelehkan campuran fisik dari obat dan matriks yang kemudian diikuti dengan proses pemadatan yang cepat.

Teknik dispersi padat juga dilakukan oleh Chiou dan Riegelman untuk mempercepat absorpsi dari griseofulvin yang tidak larut dalam air dengan menggunakan matriks polietilenglikol 6000. Sistem ini dapat menghasilkan absorpsi bahan obat yang lebih baik daripada griseofulvin hasil mikronisasi (Chiou and Riegelman, 1971). Dalam sistem dispersi padat bahan obat dengan menggunakan matriks polietilenglikol, terjadi efek pembasahan matriks terhadap bahan obat (Patel *et al*, 2003), efek solubilisasi matriks terhadap bahan obat (Chiou and Riegelman, 1971), dan efek penghambatan kristalisasi bahan obat (Himasankar *et al*, 2002).

Dispersi padat dapat didefinisikan sebagai suatu dispersi satu atau lebih bahan obat dalam pembawa atau matriks inert, dalam bentuk padat, yang dibuat dengan metode pelelehan, pelarutan, atau pelelehan-pelarutan. Dalam dispersi padat, bahan obat berada dalam bentuk partikel-partikel halus atau molekular terdispersi dalam matriks (Abdou, 1989).

Pemilihan matriks sangat mempengaruhi laju disolusi obat. Matriks yang mudah larut dalam air akan menghasilkan pelepasan obat yang cepat, sedangkan matriks yang kurang atau sukar larut dalam air akan memberikan pelepasan obat yang lebih lambat (Chiou and Riegelman, 1971). Matriks yang digunakan untuk meningkatkan laju disolusi harus memiliki kriteria mudah dan cepat larut dalam air, tidak toksik dan inert secara farmakologis, dapat tercampurkan secara kimia dengan bahan obat dalam keadaan padat dan tidak membentuk ikatan kompleks

yang kuat, stabil secara fisika kimia dan termal bila digunakan metode peleburan, larut dalam pelarut organik dan dapat menghambat kristalisasi bahan obat bila digunakan metode pelarutan (Ford, 1986).

Dalam dispersi padat terjadi pengecilan ukuran partikel bahan obat tanpa terjadi agregasi dan aglomerasi antar partikel bahan obat, hambatan pertumbuhan kristal obat, serta adanya efek pembasahan dan solubilisasi dari matriks akan meningkatkan laju disolusi obat (Chiou and Riegelman, 1971).

Ada 3 macam metode pembuatan sistem dispersi padat, yaitu metode pelelehan, pelarutan, dan pelelehan-pelarutan :

a. metode pelelehan

campuran fisik dari bahan obat dan matriks larut air dipanaskan secara langsung sampai meleleh, kemudian didinginkan dan dipadatkan secara cepat pada penangas es sambil diaduk. Massa yang terbentuk dihaluskan dan diayak dengan ukuran tertentu. Suhu peleburan harus tetap menjamin stabilnya bahan obat dan matriks. Kecepatan pemadatan akan mempengaruhi bentuk fisik sistem dispersi padat, makin cepat proses pemadatan bahan obat akan terdispersi dalam keadaan yang makin halus atau bahkan molekular. Keuntungan metode ini adalah sederhana dan ekonomis, sedangkan kerugiannya adalah kemungkinan terjadinya dekomposisi dari bahan obat atau matriks akibat suhu yang tinggi.

b. metode pelarutan

campuran fisik bahan obat dan matriks larut air dilarutkan dalam pelarut yang sesuai, kemudian pelarut tersebut diuapkan. Pemilihan pelarut menjadi faktor yang harus diperhatikan, dimana pelarut harus dapat melarutkan bahan obat maupun matriks, mudah dihilangkan serta tidak toksik. Keuntungan metode ini adalah dapat dihindarinya dekomposisi bahan obat atau matriks akibat suhu yang tinggi karena proses penguapan pelarut hanya membutuhkan suhu yang rendah. Sedangkan kerugiannya adalah biaya operasional yang besar, kesulitan menghilangkan pelarut dengan sempurna, dan kemungkinan tidak stabilnya bahan obat secara kimia dalam pelarut.

c. metode pelelehan-pelarutan

bahan obat dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian dituang kedalam matriks yang telah dilelehkan. Lelehan matriks harus dapat campur dengan pelarut

yang dipakai. Metode ini digunakan untuk obat dengan dosis terapeutik yang rendah yaitu dibawah 50 mg. Keuntungan metode ini adalah gabungan dari kedua metode di atas, di mana tidak terjadi dekomposisi karena pengaruh suhu, jumlah pelarut yang dibutuhkan lebih sedikit sehingga lebih mudah dihilangkan dan biaya operasional menjadi lebih rendah (Chiou and Riegelman, 1971).

Menurut Chiou dan Riegelman, dispersi padat dikelompokkan menjadi enam sistem berdasarkan mekanisme pelepasannya yaitu campuran eutektik sederhana, larutan padat, larutan gelas dan suspensi gelas, endapan amorf, bentukan kompleks antara bahan obat dan pembawa, serta kombinasi dari lima kelompok lainnya (Chiou and Riegelman, 1971).

2.5 Adsorpsi bahan obat pada permukaan pembawa

Adsorpsi bahan obat pada permukaan pembawa adalah suatu metode untuk meningkatkan luas permukaan partikel bahan obat. Bahan obat yang sukar larut disalutkan atau didepositkan pada permukaan bahan pembawa yang berfungsi sebagai adsorban (Johansen and Moller, 1978).

Sistem ini dapat meningkatkan laju disolusi dari bahan obat sukar larut air karena terjadi peningkatan luas permukaan partikel untuk kontak dengan media disolusi. Selain itu juga mencegah terjadinya agregasi antara partikel-partikel halus bahan obat karena dapat menghalangi gaya elektrostatis partikel-partikel kecil untuk membentuk agregat yang lebih besar yang akan memperkecil kontak dengan pelarut (Monkhouse and Lach, 1972).

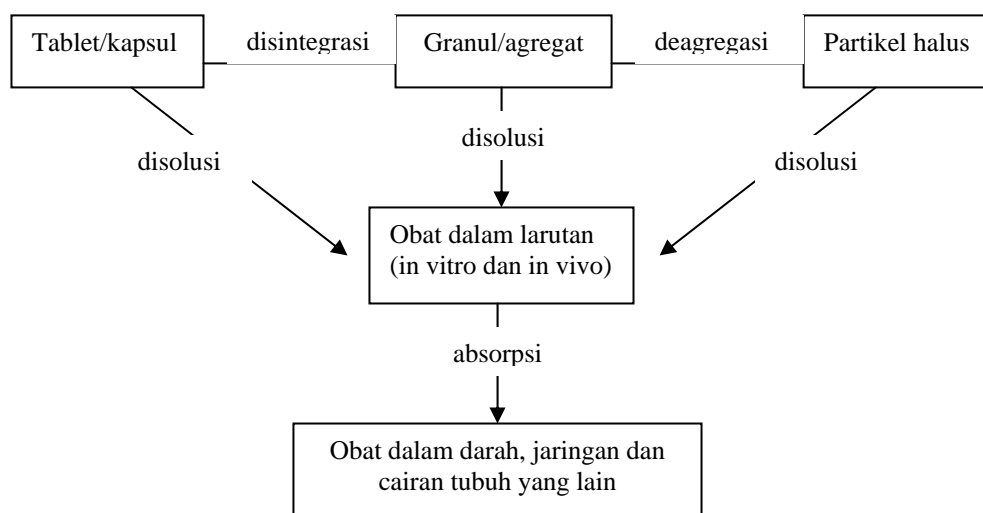
Sistem ini dibuat dengan cara melarutkan bahan obat dalam suatu pelarut yang mudah menguap, kemudian bahan adsorban disuspensikan dalam larutan obat dan dilanjutkan dengan penguapan pelarut (Monkhouse and Lach, 1972).

Wurster dan Polli mengemukakan bahwa bila adsorban digunakan dalam jumlah yang sesuai akan dapat meningkatkan laju disolusi dengan mempertahankan efek gradien konsentrasi (C_s-C_t) sampai maksimum (Abdou, 1989). Salah satu contoh kegunaan teknik ini telah ditunjukkan oleh McGinity dan Harris, yaitu untuk meningkatkan laju disolusi griseofulvin, indometasin dan prednison. Mereka menggabungkan bahan obat dengan montmorillonit, suatu magnesium aluminium silikat koloidal. Prednison diperoleh 100% dalam larutan

hanya dalam waktu 4 menit pada perbandingan 1:4 pembawa. Pelepasan obat yang cepat ini disebabkan oleh ikatan fisik yang lemah antara obat-pembawa dan daya menyebar adsorban dalam pelarut air (Abdou, 1989).

2.6 Disolusi

Suatu bahan obat yang diberikan secara oral dalam bentuk sediaan padat akan mengalami serangkaian proses dalam tubuh, meliputi desintegrasi yang diikuti pelepasan bahan obat, disolusi, dan absorpsi menembus membran sel menuju sirkulasi sistemik (Shargel and Yu, 1999). Proses tersebut digambarkan oleh gambar 2.4. Dari skema terlihat bahwa obat harus larut terlebih dahulu dalam cairan saluran cerna sebelum diabsorpsi masuk ke sirkulasi sistemik. Dengan demikian laju disolusi berperan penting dalam menentukan bioavailabilitas obat.



Gambar 2.4. Hubungan proses disolusi dan proses absorpsi sediaan obat padat

Dalam proses desintegrasi, disolusi dan absorpsi obat, kecepatan obat mencapai sirkulasi sistemik ditentukan oleh tahap yang paling lambat yang disebut sebagai *rate limiting step*. Untuk obat yang memiliki kelarutan kecil atau sukar larut dalam air, kecepatan disolusi sering merupakan tahap yang paling lambat sehingga menjadi penentu bioavailabilitasnya. Peningkatan laju disolusi akan memperbaiki bioavailabilitas bahan obat (Shargel and Yu, 1999).

Disolusi obat adalah proses dimana obat terlarut dalam solven/pelarut. Mula-mula partikel bahan obat akan terdisolusi pada permukaannya membentuk

larutan jenuh disekitar partikel (*stagnant layer*), kemudian berdifusi menuju pelarut yaitu dari konsentrasi tinggi ke rendah.

Laju disolusi didefinisikan sebagai jumlah obat yang terlarut tiap unit waktu dengan kondisi suhu, dan komposisi pelarut yang terstandar (Abdou, 1989). Untuk menggambarkan laju disolusi digunakan persamaan Noyes-Whitney, yaitu sebagai berikut:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{Vh}(C_s - C_t) \dots\dots\dots (II.1)$$

$$\frac{dC}{dt} = KA(C_s - C_t) \dots\dots\dots (II.2)$$

dengan dC/dt : laju disolusi

K : konstanta disolusi

D : koefisien difusi dari zat terlarut

A : luas permukaan zat padat yang kontak dengan media / pelarut

V : volume media disolusi

h : tebal lapisan film (*stagnant layer*)

C_s : konsentrasi larutan jenuh obat (kelarutan bahan obat)

C_t : konsentrasi zat terlarut pada waktu t

Pada kondisi percobaan, umumnya konsentrasi bahan obat (C_t) sangat kecil sehingga dapat diabaikan terhadap C_s . Bila kondisi percobaan dipertahankan konstan pada suhu dan kecepatan pengadukan serta volume pelarut yang sama, maka persamaan diatas akan menjadi:

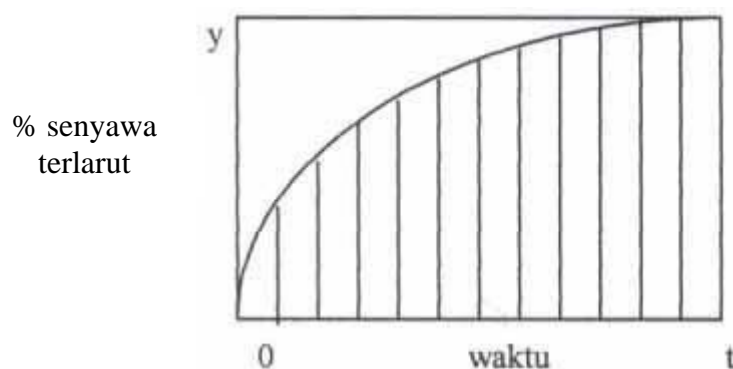
$$\frac{dC}{dt} = KAC_s \dots\dots\dots (II.3)$$

Dari persamaan (3) terlihat bahwa laju disolusi berbanding lurus dengan luas permukaan bahan obat (A) dan kelarutan bahan obat (C_s). Dengan

meningkatkan luas permukaan partikel bahan obat serta kelarutannya maka akan memperbesar laju disolusi bahan obat.

Upaya meningkatkan luas permukaan partikel bahan obat dilakukan dengan cara pengecilan ukuran partikel, misalnya dengan penggerusan konvensional, penggunaan *ball mill*, pengendapan kembali dengan perubahan pelarut atau suhu, dan mikronisasi. Akan tetapi pengecilan ukuran partikel tidak selalu diikuti dengan peningkatan laju disolusi, karena adanya kemungkinan agregasi dan aglomerasi partikel-partikel yang terlalu halus, yang diakibatkan oleh peningkatan energi permukaan serta makin kuatnya gaya Van Der Waals antar molekul. Terjadinya agregasi dan aglomerasi ini akan mengurangi luas permukaan partikel yang kontak dengan pelarut. Selain itu juga terjadi pengadsorpsian udara pada permukaan partikel yang menyebabkan partikel sulit terbasahi. Untuk memperoleh ukuran partikel yang kecil tanpa terjadi agregasi maupun aglomerasi, digunakan sistem dispersi padat (Chiou and Riegelman, 1971).

Hasil pengamatan laju disolusi dinyatakan dalam profil disolusi serta efisiensi disolusi (ED). Profil disolusi merupakan kurva yang menggambarkan jumlah senyawa yang terlarut terhadap waktu. Sedangkan efisiensi disolusi didefinisikan sebagai luas daerah dibawah kurva disolusi sampai batas waktu tertentu, dinyatakan sebagai prosentase terhadap luas segi empat yang digambarkan oleh disolusi 100% pada batas waktu yang sama (Banakar, 1992).



Gambar 2.5. Kurva persen senyawa terlarut terhadap waktu

$$ED = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \times 100\% \dots\dots\dots (II.3)$$

$\int_0^t y \cdot dt = \text{AUC} = \text{luas daerah dibawah kurva disolusi.}$

$Y_{100t} = \text{luas daerah disolusi 100\% pada waktu yang sama.}$

AUC dihitung dengan cara penjumlahan luas trapesium mulai waktu 0 sampai waktu t menit.

$$\text{Luas trapesium} = \frac{[(C_n - 1) + C_n]}{2} \times (t_n - t_{n-1}) \dots\dots\dots (II.4)$$

Dimana t_n : waktu pengambilan sampel ke n

t_{n-1} : waktu pengambilan sampel ke n-1

C_n : kadar obat (%) yang terlarut sampai waktu t_n

C_{n-1} : kadar obat (%) yang terlarut sampai waktu t_{n-1}

BAB III

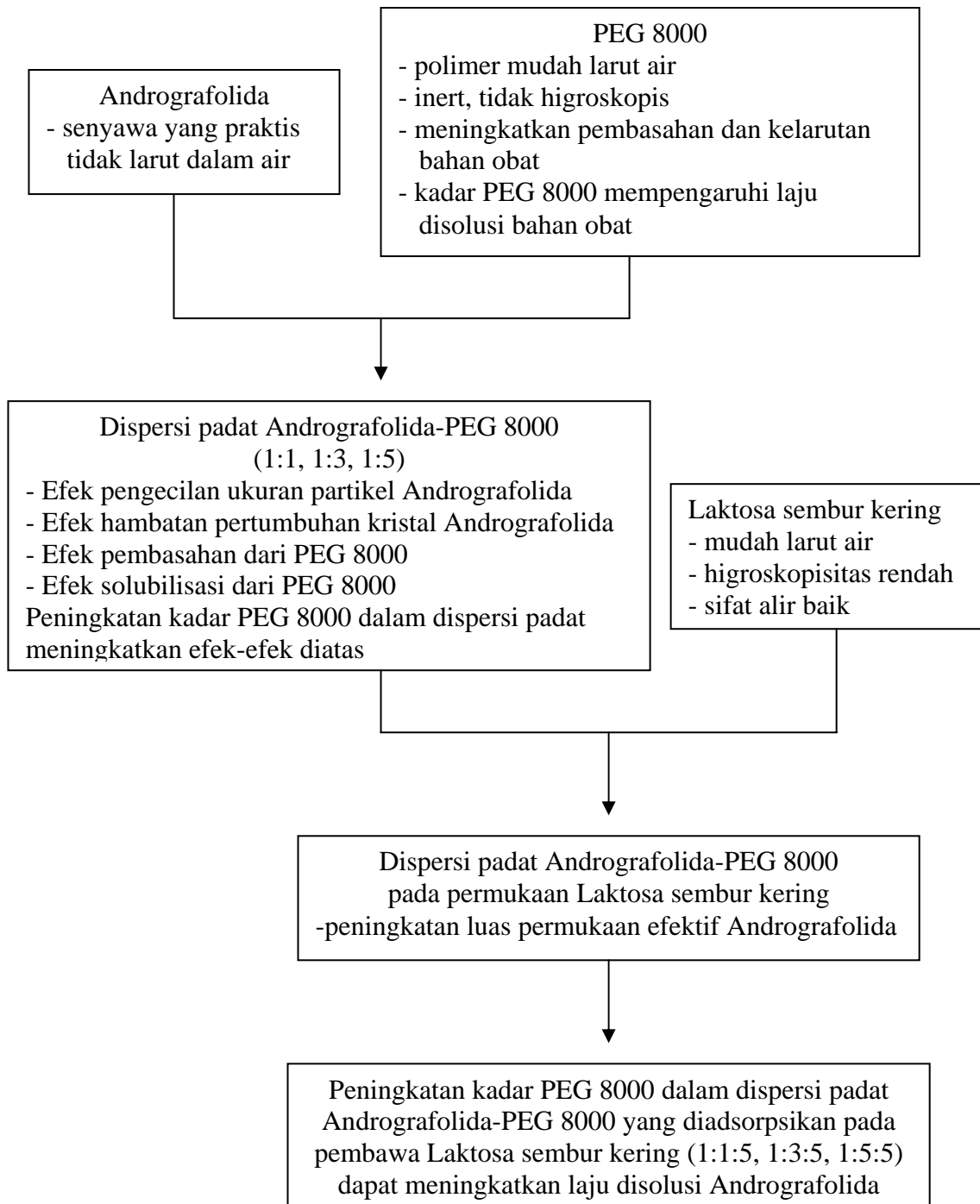
KERANGKA KONSEPTUAL

Andrografolida adalah senyawa diterpen lakton hasil isolasi dari tanaman Sambiloto. Senyawa ini memiliki berbagai efek farmakologis namun praktis tidak larut dalam air dengan kelarutan 0,004% (Radjaram, 1999), sehingga laju disolusi dan bioavailabilitasnya rendah. Salah satu cara untuk meningkatkan laju disolusi andrografolida adalah dengan membentuk sistem dispersi padat. Pada dispersi padat akan terjadi pengecilan ukuran partikel bahan obat, hambatan pertumbuhan kristal obat, serta efek pembasahan dan solubilisasi dari matriks (Chiou and Riegelman, 1971).

PEG 8000 merupakan polimer yang mudah larut dalam air, tidak higroskopis, dan inert. Penggunaan bahan yang mudah larut air sebagai matriks dalam sistem dispersi padat dapat memberikan efek pembasahan dan solubilisasi bahan obat yang lebih baik, sehingga meningkatkan laju disolusinya.

Untuk lebih mengoptimalkan laju disolusi andrografolida, digunakan teknik kombinasi dispersi padat dan adsorpsi permukaan. Cara ini dapat memberikan laju disolusi yang lebih besar karena terjadi peningkatan luas permukaan efektif bahan obat yang kontak dengan media disolusi (Monkhouse and Lach, 1972). Pada penelitian ini digunakan laktosa sembur kering sebagai bahan pengadsorpsi.

Kadar matriks dalam sistem dispersi padat dapat mempengaruhi laju disolusi bahan obat. Semakin besar kadar matriks, maka efek penghambatan kristalisasi, pengecilan ukuran partikel, serta pembasahan dan solubilisasi bahan obat yang dihasilkan akan semakin baik. Berdasarkan hal tersebut, pada penelitian ini dihipotesiskan bahwa peningkatan kadar PEG 8000 dalam dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada pembawa laktosa sembur kering (1:1:5, 1:3:5, 1:5:5) akan meningkatkan laju disolusi andrografolida. Bagan kerangka konseptual dapat dilihat pada gambar 3.1.



Gambar 3.1. Bagan kerangka konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Bahan penelitian

Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah Andrografolida isolat (yang diperoleh dari Laboratorium Botani-Farmasi Farmakognosi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga), Polietilenglikol 8000 (Fluka).

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah Andrografolida standar (Aldrich no.36,564-5), Laktosa sembur kering (Wyndale), Etanol 96% p.a (Merck), dan Aquadest.

4.2 Alat penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Spektrofotometer UV-VIS (Cary 50 Conc), KCKT (Agilent 1100 Series) dengan detektor UV-Vis, plat Silika Gel 60 GF 254, alat uji disolusi (Erweka-DT), waterbath shaker (Kotterman), alat penentu titik lebur Electrothermal Melting Point Apparatus, ultrasonic (Elma LC 60 H), timbangan analitik micro balance (Shimadzu LM 20), hot plate, pengalir udara kering, pengayak standar mesh 80 dan 100 (Retsch), eksikator, spet injeksi dilengkapi kertas saring Whatman 0,45 μm , alat-alat gelas.

4.3 Rancangan penelitian

Pada penelitian ini dilakukan penentuan laju disolusi andrografolida pada tujuh kelompok perlakuan dalam media air suling.

Pembagian kelompok perlakuan ditunjukkan pada tabel IV.1.

Tabel IV.1 Pembagian kelompok perlakuan andrografolida

Bahan / kelompok	Dispersi padat			Campuran fisik			ADR
	K I	K II	K III	K IV	K V	K VI	K VII
ADR	1	1	1	1	1	1	1
PEG	1	3	5	1	3	5	-
Lact	5	5	5	5	5	5	-

Keterangan:

ADR : Andrografolida

PEG : Polietilenglikol 8000

Lact : Laktosa sembur kering

K I : Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering 1:1:5

K II : Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering 1:3:5

K III : Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering 1:5:5

K IV : Campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering 1:1:5

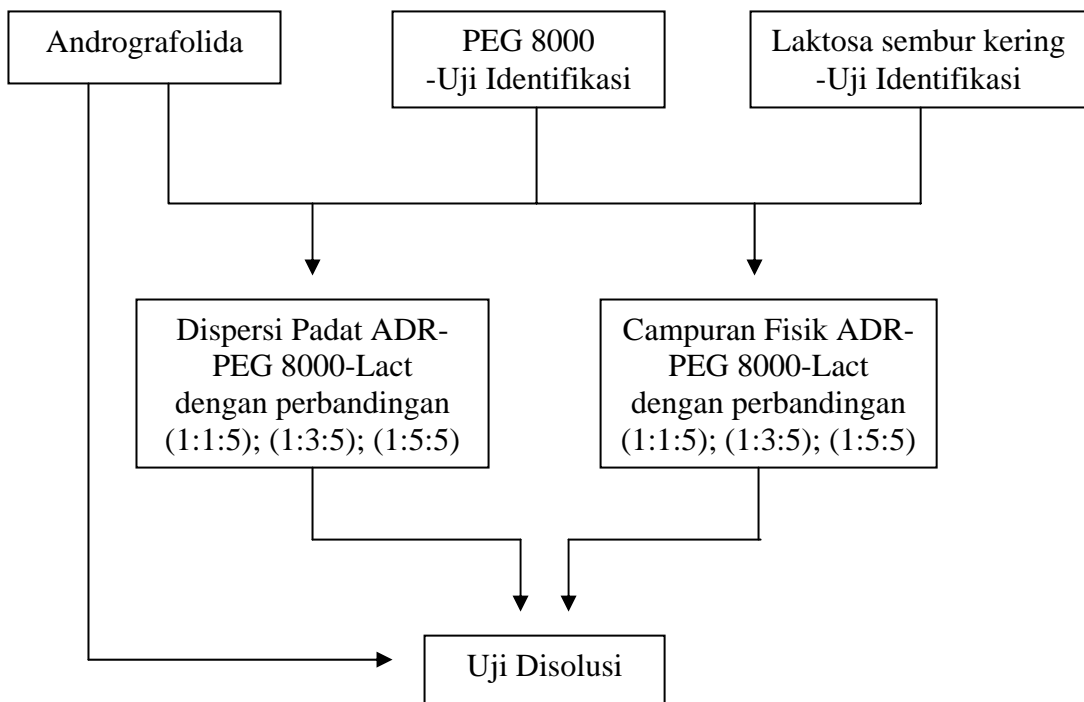
K V : Campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering 1:3:5

K VI : Campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering 1:5:5

K VII: Andrografolida isolat

Uji disolusi terhadap masing-masing kelompok perlakuan dilakukan dengan replikasi sebanyak tiga kali. Untuk membandingkan laju disolusi andrografolida antar kelompok perlakuan, maka dibuat profil disolusi andrografolida dan ditentukan harga Efisiensi disolusi (ED), yaitu pada menit ke-15 dan menit ke-60.

Rancangan penelitian ini dapat dilihat pada gambar 4.1.



Gambar 4.1 Bagan rancangan penelitian

4.4 Metode kerja

4.4.1 Identifikasi Andrografolida isolat

Identifikasi andrografolida isolat dilakukan dengan menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT).

4.4.1.1 Identifikasi Andrografolida isolat dengan KLT

Identifikasi andrografolida isolat dengan KLT dilakukan dengan menggunakan dua macam fase gerak, kemudian dihitung harga Rf-nya dan dibandingkan dengan andrografolida standar.

- A. Fase diam : Silika Gel 60 GF 254
- Fase gerak : Kloroform – metanol (9:1)
- Penampak noda : Anisaldehyda asam sulfat
- B. Fase diam : Silika Gel 60 GF 254
- Fase gerak : Heksan – etil asetat (1:4)
- Penampak noda : Anisaldehyda asam sulfat

4.4.1.2 Identifikasi Andrografolida isolat dengan KCKT

Identifikasi andrografolida isolat dengan KCKT dilakukan dengan menggunakan kondisi sebagai berikut:

- Fase diam : Licrospher RPC 18
- Fase gerak : Metanol – air (65:35)
- Kecepatan alir : 1 mL/menit
- Panjang gelombang : 228 nm
- Suhu : 30° C

Waktu retensi andrografolida isolat diamati dan kemudian dibandingkan dengan waktu retensi andrografolida standar.

4.4.2 Identifikasi PEG 8000

- a. Menentukan titik lebur PEG 8000 dengan alat *Electrothermal melting point apparatus*. Titik lebur PEG 8000 adalah 60-63 °C (Kibbe, 2000).
- b. Sebanyak 1 g bahan dipanaskan dengan 5 tetes asam sulfat P, akan terjadi gas yang bila dialirkan ke dalam raksa (II) klorida LP akan terbentuk endapan hablur putih (FI II, 1972).

4.4.3 Identifikasi Laktosa sembur kering

- a. Tambahkan 5 ml NaOH 1N pada 5 ml larutan jenuh laktosa panas dan hangatkan hati-hati. Cairan akan menjadi kuning dan akhirnya merah kecoklatan (FI IV, 1995).
- b. 250 mg laktosa dilarutkan dalam 5 ml air, kemudian ditambahkan 3 ml ammonium hidroksida dan dipanaskan di waterbath pada suhu 80 °C selama 10 menit. Cairan akan berwarna merah (USP XXV, 2002).

4.4.4 Pembuatan dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 diadsorbsikan pada pembawa Laktosa sembur kering

Pembuatan dispersi padat dilakukan dengan metode pelelehan-pelarutan, yaitu dengan menimbang andrografolida, PEG 8000, serta laktosa sembur kering (mesh 80-100) sesuai perbandingan yang direncanakan seperti tertera pada tabel IV.1. PEG 8000 dimasukkan dalam cawan, dan dipanaskan diatas hot plate hingga melebur. Lalu andrografolida dimasukkan, diaduk homogen sambil menambahkan etanol 96% sebanyak 25,0 ml sedikit demi sedikit hingga terbentuk larutan jernih. Setelah itu laktosa sembur kering dimasukkan dan diaduk homogen. Pelarut diuapkan dengan aliran udara, dan selanjutnya campuran dikeringkan di eksikator. Massa kemudian digerus dalam mortir agat dan diayak dengan pengayak standar mesh 80.

4.4.5 Pembuatan campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering.

Dibuat sesuai komposisi sistem dispersi padat dengan mencampurkan andrografolida, PEG 8000 (mesh 80-100), dan laktosa sembur kering (mesh 80-100) kemudian dihomogenkan dalam mortir agat.

4.4.6 Pembuatan kurva baku Andrografolida

4.4.6.1 Pembuatan larutan baku induk Andrografolida

Larutan baku induk andrografolida dibuat dengan kadar 50,0 mg/L. andrografolida isolat ditimbang teliti 5,0 mg, dan dilarutkan dalam 2,0 ml etanol 96% p.a. Kemudian dipindahkan secara kuantitatif ke dalam labu ukur 100,0 ml, dan ditambahkan air suling sampai garis tanda.

4.4.6.2 Pembuatan larutan baku Andrografolida

Larutan baku andrografolida dibuat dengan cara mengencerkan larutan baku induk dengan air suling hingga didapat kadar 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 15,0, dan 20,0 mg/L.

4.4.6.3 Penentuan panjang gelombang maksimum Andrografolida

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan larutan baku 6,0, 8,0, dan 10,0 mg/L yang diamati absorbannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-300 nm. Panjang gelombang maksimum merupakan panjang gelombang yang memberikan absorban terbesar.

4.4.6.4 Pembuatan kurva baku Andrografolida

Larutan baku yang telah dibuat diamati absorbannya pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar larutan baku terhadap absorban. Selanjutnya akan diperoleh suatu persamaan kurva baku dari hasil regresi linier kurva tersebut.

4.4.7 Penentuan pengaruh PEG 8000 dan Laktosa sembur kering terhadap spektrum Andrografolida

Dibuat larutan PEG 8000 dan Laktosa sembur kering dalam air masing-masing dengan kadar 100,0 mg/L, kemudian diamati spektrumnya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-300 nm. Selain itu juga dibuat larutan campuran andrografolida 10,0 mg/L dengan larutan PEG 8000 100,0 mg/L dan Laktosa sembur kering 100,0 mg/L, yang kemudian diamati spektrumnya. Spektrum yang dihasilkan dibandingkan dengan spektrum larutan baku andrografolida 10,0 mg/L.

4.4.8 Penentuan kelarutan Andrografolida

4.4.8.1 Kelarutan Andrografolida dalam air

Sejumlah 3,0 mg andrografolida dimasukkan ke dalam erlenmeyer 50,0 ml yang berisi 10,0 ml air suling, kemudian diultrasonik selama 1 jam. Setelah itu larutan dikocok dengan waterbath shaker bersuhu $37 \pm 0,5$ °C dengan kecepatan pengadukan 130 rpm. Pengambilan cuplikan dilakukan pada jam ke 1, 2, 3, 4, dan seterusnya sampai diperoleh larutan jenuh andrografolida yang seimbang. Sampel diambil sebanyak 2,0 ml melalui kertas saring Whatman 0,45 μ m dan diamati absorbannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

4.4.8.2 Kelarutan Andrografolida dalam beberapa kadar larutan PEG 8000.

Untuk mengetahui pengaruh PEG 8000 terhadap kelarutan andrografolida, dibuat larutan PEG 8000 dengan beberapa kadar yaitu 0,5%, 1,0%, 1,5%, dan 2,0% dalam air. Pada masing-masing larutan dilakukan penentuan kelarutan andrografolida seperti penentuan kelarutan andrografolida dalam air. Absorban sampel diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

Selanjutnya, dilakukan analisa statistik terhadap kelarutan andrografolida dalam air dan larutan PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5%, dan 2,0% untuk mengetahui adanya perbedaan kelarutan andrografolida. Analisa statistik dilakukan dengan menggunakan Anova CRD pada $\alpha = 0,05$. Bila ada perbedaan kelarutan

andrografolida yang bermakna, maka dilanjutkan dengan uji HSD untuk mengetahui letak adanya perbedaan.

4.4.9 Penetapan kadar Andrografolida dalam dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering

Pada masing-masing kelompok dispersi padat, diambil sejumlah tertentu sampel yang setara dengan 1,0 mg andrografolida. Sampel kemudian dilarutkan dengan air suling dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml. Absorban sampel diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

4.4.10 Penentuan laju disolusi Andrografolida

Masing-masing kelompok dispersi padat, campuran fisik maupun isolat andrografolida ditimbang setara dengan 20,0 mg andrografolida, kemudian dimasukkan ke dalam basket disolusi. Uji disolusi dilakukan dalam bejana disolusi berisi 900 ml air suling pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Sampel diambil sebanyak 5,0 ml tiap interval waktu 5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60 menit, lalu disaring dengan menggunakan kertas saring Whatman 0,45 μm . Pada tiap kali pengambilan sampel dilakukan penggantian media disolusi dengan air suling sebanyak volume yang diambil. Absorban masing-masing sampel diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Konsentrasi andrografolida yang terlarut pada tiap interval waktu didapatkan dengan memasukkan data absorban sampel ke persamaan kurva baku yang telah dibuat.

Untuk mendapatkan kadar yang sebenarnya dengan memperhitungkan pengenceran 5,0 ml media disolusi dalam setiap pengambilan cuplikan atau sampel, maka digunakan faktor koreksi dalam persamaan Wurster (Wurster and Taylor, 1965), sebagai berikut:

$$C_n = C'n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{N-1} C_s \dots\dots\dots (IV.1)$$

- Keterangan: C_n : kadar sebenarnya setelah koreksi (mg/L)
 C'_n : kadar yang terukur oleh spektrofotometer (mg/L)
 C_s : kadar terbaca dari sampel sebelumnya (mg/L)
 a : volume sampel yang diambil (ml)
 b : volume media (ml)

Selanjutnya untuk membandingkan laju disolusi andrografolida antar kelompok perlakuan, maka pada tiap-tiap kelompok perlakuan dibuat profil disolusi andrografolida dan dihitung harga Efisiensi Disolusi (ED) pada menit ke-15 dan menit ke-60.

4.4.11 Analisa statistik

Parameter yang digunakan adalah Efisiensi Disolusi (ED). Analisa dilakukan dengan menggunakan metode Anova Rancang Acak Lengkap (*Completely Randomized Design*) pada $\alpha = 0,05$, sehingga dapat diketahui adanya perbedaan laju disolusi andrografolida yang bermakna antar kelompok perlakuan.

Bila ada perbedaan laju disolusi andrografolida yang bermakna, maka dilanjutkan uji HSD (*Honestly Significant Difference*) menurut Tukey untuk mengetahui letak adanya perbedaan.

$$HSD = q_{\alpha, k, N-k} \sqrt{\frac{MSE}{n}} \dots\dots\dots (IV.2)$$

- Keterangan : q : diperoleh dari tabel F
 α : derajat kepercayaan
 k : jumlah perlakuan
 N : jumlah pengamatan total
 n : jumlah pengulangan
MSE: kuadrat rata-rata kesalahan

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Identifikasi Andrografolida isolat

Pada penelitian ini digunakan dua batch Andrografolida isolat. Hasil identifikasi andrografolida isolat dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dapat dilihat pada tabel V.1 dan V.2. Kromatogram hasil KLT dan KCKT dapat dilihat pada lampiran-2.

Tabel V.1 Hasil identifikasi Andrografolida isolat dengan KLT

Fase Gerak	Batch 1		Batch 2	
	Rf Andro standar	Rf Andro isolat	Rf Andro standar	Rf Andro isolat
Kloroform-metanol (9:1)	0,65	0,65	0,70	0,70
Heksan-etil asetat (1:4)	0,14	0,14	0,25	0,25

Keterangan : Andro = Andrografolida

Tabel V.2 Hasil identifikasi Andrografolida isolat dengan KCKT

Bahan	Waktu retensi (menit)	
	Batch 1	Batch 2
Andrografolida standar	5,408	3,439
Andrografolida isolat	5,410	3,443

Hasil identifikasi Andrografolida menggunakan KLT dan KCKT menunjukkan bahwa Andrografolida isolat yang digunakan identik dengan Andrografolida standar.

5.2 Identifikasi PEG 8000

Hasil identifikasi PEG 8000 menunjukkan hasil yang telah sesuai dengan pustaka, seperti tertera pada tabel V.3.

Tabel V.3 Hasil identifikasi PEG 8000

Identifikasi	Hasil identifikasi	Pustaka*
a. penentuan titik lebur dengan alat Electrothermal melting point apparatus.	60-61 °C	60-63 °C
b. 1 g bahan dipanaskan dengan 5 tetes asam sulfat P, gas yang dihasilkan dialirkan ke dalam raksa (II) klorida LP.	terbentuk endapan hablur putih	terbentuk endapan hablur putih

*⁾ Kibbe, 2000; FI II, 1972.

5.3 Identifikasi Laktosa sembur kering

Hasil identifikasi laktosa sembur kering menunjukkan hasil yang telah sesuai dengan pustaka, seperti tertera pada tabel V.4.

Tabel V.4 Hasil identifikasi Laktosa sembur kering

Identifikasi	Hasil identifikasi	Pustaka*
a. 5 ml larutan jenuh laktosa panas + 5 ml NaOH 1 N, lalu dihangatkan hati-hati	Warna kuning kemudian merah kecoklatan	Warna kuning kemudian merah kecoklatan
b. 250 mg laktosa dilarutkan dalam 5 ml air, kemudian ditambahkan 3 ml ammonium hidroksida dan dipanaskan pada waterbath dengan suhu 80 °C selama 10 menit	Terbentuk warna merah	Terbentuk warna merah

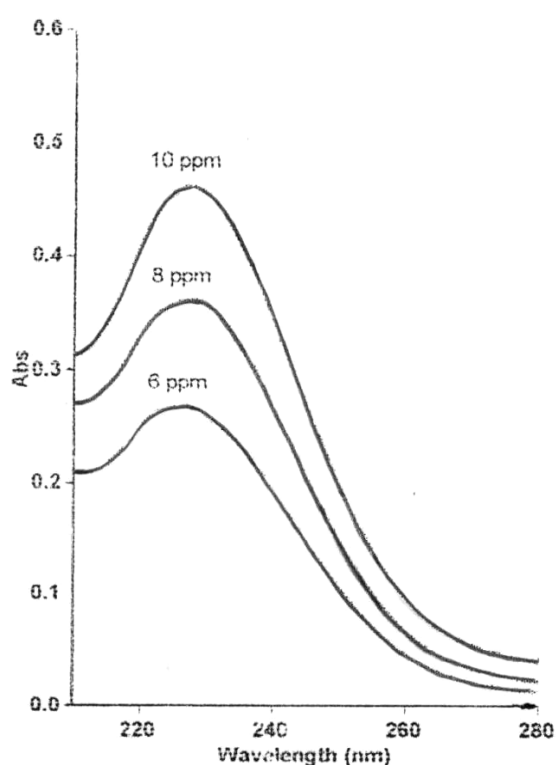
*⁾ FI IV, 1995; USP XXV, 2002.

5.4 Pembuatan kurva baku Andrografolida

5.4.1 Penentuan panjang gelombang maksimum Andrografolida

Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum andrografolida dengan menggunakan larutan baku andrografolida 6,0, 8,0, dan 10,0 mg/L dapat dilihat pada gambar 5.1 dan lampiran-5. Dari data tersebut didapatkan bahwa panjang gelombang maksimum andrografolida adalah 226,99 nm.

Instrumen "Cary 50 Conc, UV Visible Spectrophotometer"
01/08/04 20:51:41



Gambar 5.1 Spektra larutan baku andrografolida dalam air dengan kadar 6,0, 8,0, dan 10,0 mg/L pada panjang gelombang 200-300 nm dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc

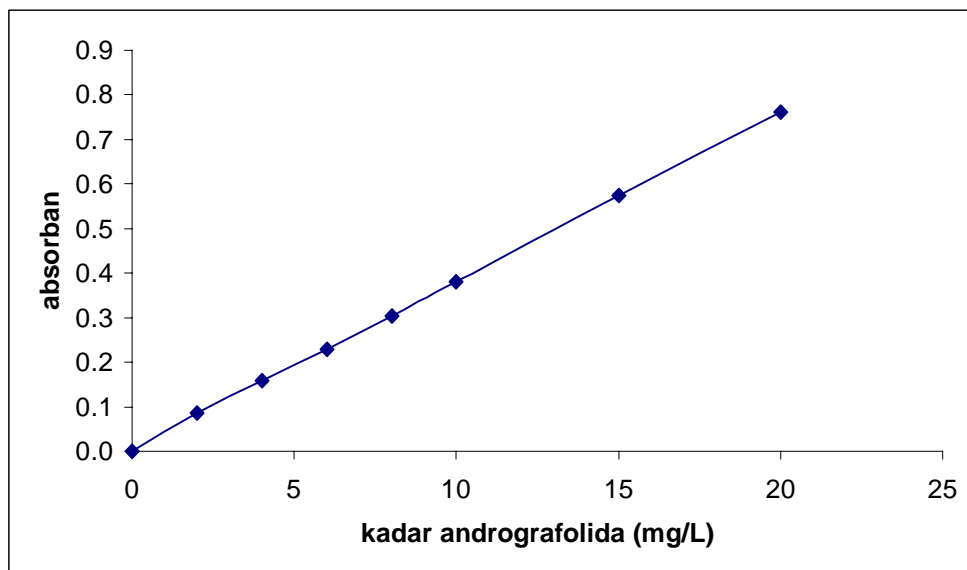
5.4.2 Pembuatan kurva baku Andrografolida

Hasil pengamatan absorbansi larutan baku andrografolida dengan kadar 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 15,0, dan 20,0 mg/L pada panjang gelombang 226,99 nm dapat dilihat pada tabel V.5.

Tabel V.5 Hasil pengamatan absorban larutan baku Andrografolida dengan Spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc pada panjang gelombang 226,99 nm

Kadar Andrografolida (mg/L)	Absorban
2,0	0,0856
4,0	0,1592
6,0	0,2293
8,0	0,3032
10,0	0,3802
15,0	0,5752
20,0	0,7621

Dari data pembacaan absorban pada tabel V.5 dibuat kurva kadar larutan baku terhadap absorban, yang dapat dilihat pada gambar 5.2.

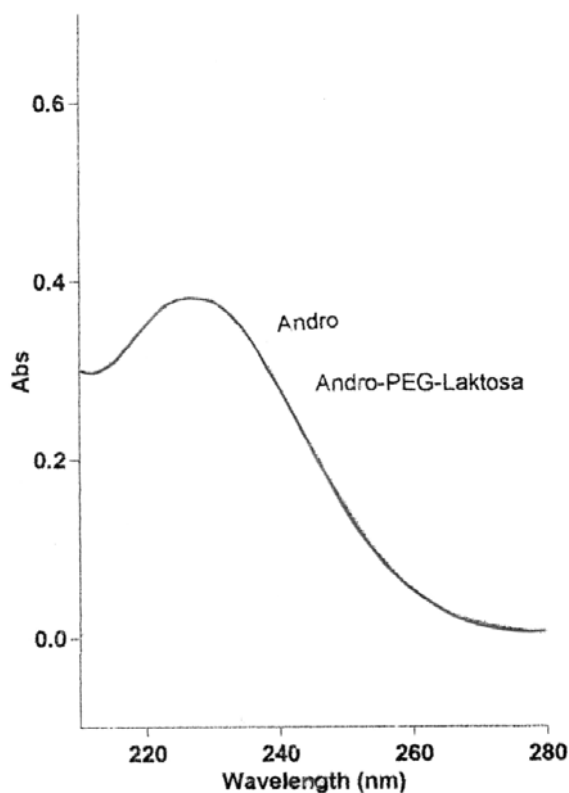


Gambar 5.2 Kurva baku Andrografolida yang diamati dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc pada panjang gelombang 226,99 nm

Persamaan regresi yang diperoleh dari kurva baku tersebut adalah $y = 0,03776 x + 0,00581$ dengan koefisien korelasi (r) = 0,99989. Koefisien korelasi (r) tersebut lebih besar dari (r) tabel pada α 0,05 dengan derajat bebas $n-1 = 0,707$.

5.5 Penentuan pengaruh PEG 8000 dan Laktosa sembur kering terhadap spektrum Andrografolida

PEG 8000 dan laktosa sembur kering tidak memberikan serapan pada pengukuran menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Spektrum larutan campuran andrografolida 10,0 mg/L dengan PEG 8000 100,0 mg/L dan laktosa sembur kering 100,0 mg/L berhimpit dengan spektrum larutan baku andrografolida 10,0 mg/L. Hal ini menunjukkan bahwa PEG 8000 dan laktosa sembur kering tidak memberikan pengaruh terhadap spektrum andrografolida. Hasil dapat dilihat pada gambar 5.3 dan lampiran-6.



Gambar 5.3 Spektra larutan Andrografolida dan larutan campuran Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering pada panjang gelombang 200-300 nm dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc

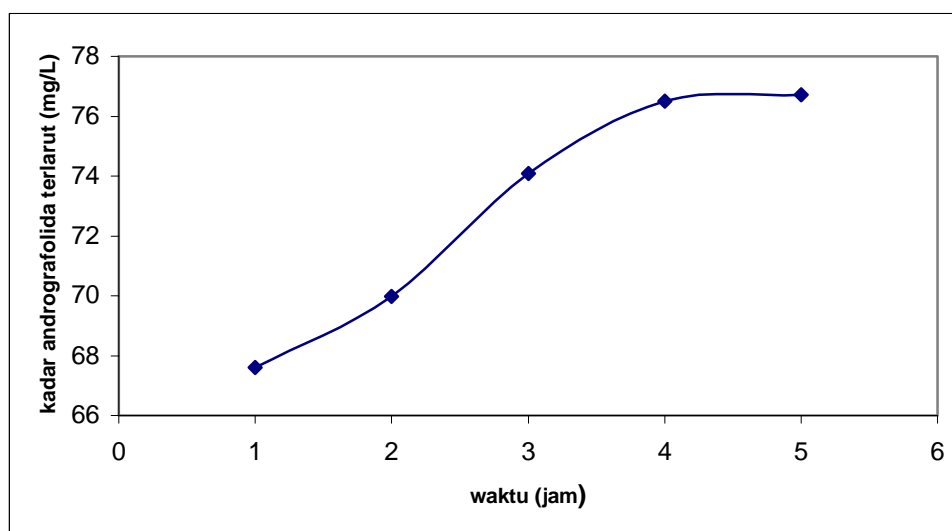
5.6. Penentuan kelarutan Andrografolida

5.6.1 Kelarutan Andrografolida dalam air

Hasil penentuan kelarutan andrografolida dalam air suling pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dapat dilihat pada tabel V.6 dan gambar 5.4.

Tabel V.6 Kelarutan Andrografolida dalam air suling pada suhu $37 \pm 0,5$ °C

No.	Kadar andrografolida terlarut (mg/L)				
	1 jam	2 jam	3 jam	4 jam	5 jam
1	67,68	69,80	74,15	76,50	76,66
2	67,71	69,90	73,89	76,38	76,68
3	67,45	70,21	74,23	76,65	76,81
Rata-rata	67,61	69,97	74,09	76,51	76,72
SD	0,14	0,21	0,18	0,14	0,08



Gambar 5.4 Kurva kelarutan Andrografolida dalam air pada suhu $37 \pm 0,5$ °C

Dari data di atas, terlihat bahwa kelarutan andrografolida dalam air pada suhu $37 \pm 0,5$ °C telah dicapai pada waktu 4 jam, yaitu sebesar 76,51 mg/L.

5.6.2 Kelarutan Andrografolida dalam beberapa kadar larutan PEG 8000

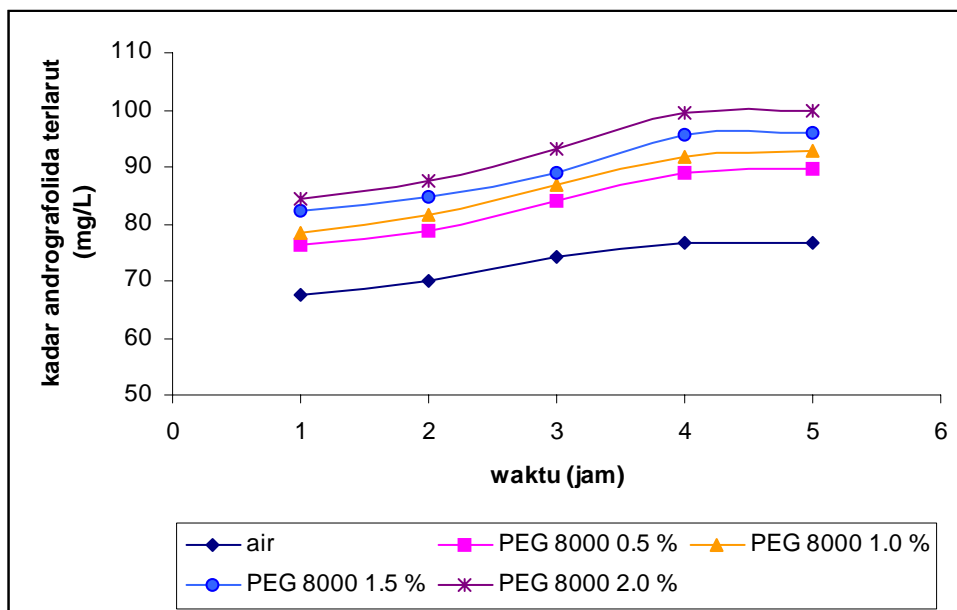
Hasil penentuan kelarutan andrografolida dalam larutan PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5% dan 2,0% pada suhu $37 \pm 0,5$ °C selama 5 jam dapat dilihat pada tabel V.7. Hasil orientasi penentuan waktu kelarutan andrografolida dalam larutan PEG 8000 dapat dilihat pada lampiran-7.

Tabel V.7 Kelarutan Andrografolida dalam larutan PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5%, dan 2,0% pada suhu $37 \pm 0,5$ °C (mg/L)

Kadar PEG	0,5%	1,0 %	1,5 %	2,0 %
No.				
1	89,68	92,86	96,09	99,90
2	89,34	92,67	96,06	99,51
3	89,60	92,99	95,90	99,66
Rata-rata	89,54	92,84	96,02	99,69
SD	0,18	0,16	0,10	0,20

Selanjutnya, dilakukan analisa statistik terhadap kelarutan andrografolida dalam air dan larutan PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5% dan 2,0% dengan menggunakan Anova CRD pada $\alpha=0,05$. Hasilnya diperoleh harga F hitung 9539,979 yang lebih besar dari F tabel 3,48. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan kelarutan andrografolida yang bermakna. Selanjutnya dilakukan uji HSD dan hasilnya menunjukkan adanya perbedaan kelarutan andrografolida yang bermakna antara air, larutan PEG 0,5%, 1,0%, 1,5%, dan 2,0%. Hasil analisa statistik dapat dilihat pada lampiran-8.

Kelarutan andrografolida pada larutan PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5% dan 2,0% lebih besar bila dibandingkan dengan kelarutan andrografolida dalam air. Peningkatan kelarutan andrografolida yang terjadi yaitu sebesar 117,03% pada larutan PEG 8000 0,5%, 121,34% pada larutan PEG 8000 1,0%, 125,50% pada larutan PEG 8000 1,5%, dan 130,30% pada larutan PEG 8000 2,0%. Kurva kelarutan andrografolida dalam air dan larutan PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5% dan 2,0% dapat dilihat pada gambar 5.5.



Gambar 5.5 Kurva kelarutan Andrografolida dalam air dan larutan PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5%, dan 2,0% pada suhu $37 \pm 0,5$ °C.

5.7 Penetapan kadar Andrografolida dalam dispersi padat

Hasil penetapan kadar andrografolida dalam dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering untuk masing-masing kelompok dapat dilihat pada lampiran-9. Berdasarkan hasil tersebut, dapat dihitung jumlah dispersi padat yang setara dengan 20,0 mg andrografolida, yang selanjutnya digunakan untuk penentuan laju disolusi, seperti tertera pada tabel V.8

Tabel V.8 Jumlah Dispersi Padat yang diperlukan untuk penentuan laju disolusi Andrografolida.

Nama	Jumlah setara 20,0 mg andrografolida (mg)
K I	143,54
K II	187,02
K III	239,03

5.8 Penentuan laju disolusi Andrografolida

Hasil penentuan laju disolusi andrografolida pada masing-masing kelompok perlakuan dalam media air suling pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dapat dilihat pada tabel V.9 dan gambar 5.6. Keseluruhan hasil uji disolusi dapat dilihat pada lampiran-10 dan 11.

Tabel V.9 Hasil penentuan laju disolusi Andrografolida dari masing-masing kelompok perlakuan dalam media air suling pada suhu $37 \pm 0,5$ °C

Waktu (menit)	Rata-rata persen andrografolida terlarut \pm SD (n=3)						
	K I	K II	K III	K IV	K V	K VI	K VII
5	42.62 \pm 1.64	49.68 \pm 0.08	57.36 \pm 1.27	18.54 \pm 0.25	21.56 \pm 0.08	23.69 \pm 0.33	16.38 \pm 0.79
10	54.82 \pm 0.79	59.42 \pm 1.03	72.23 \pm 1.03	22.14 \pm 0.81	26.09 \pm 0.19	27.04 \pm 0.09	17.94 \pm 0.41
15	63.39 \pm 0.31	67.33 \pm 1.16	80.95 \pm 1.09	25.84 \pm 1.06	30.47 \pm 0.07	34.05 \pm 0.43	22.20 \pm 0.27
20	69.93 \pm 0.91	71.90 \pm 1.07	84.50 \pm 1.36	29.80 \pm 1.30	36.16 \pm 0.77	38.18 \pm 0.58	25.47 \pm 0.55
30	77.55 \pm 1.31	78.92 \pm 1.63	89.45 \pm 1.11	36.50 \pm 0.80	41.13 \pm 0.34	45.51 \pm 0.80	30.97 \pm 0.09
45	81.47 \pm 0.37	82.76 \pm 0.60	92.46 \pm 1.44	44.20 \pm 1.04	47.07 \pm 0.21	52.02 \pm 1.35	38.31 \pm 0.26
60	85.73 \pm 0.38	87.28 \pm 0.47	95.03 \pm 0.31	49.20 \pm 0.64	52.58 \pm 0.46	56.25 \pm 0.03	44.11 \pm 0.11

Keterangan :

K I : dispersi padat Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering 1:1:5

K II : dispersi padat Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering 1:3:5

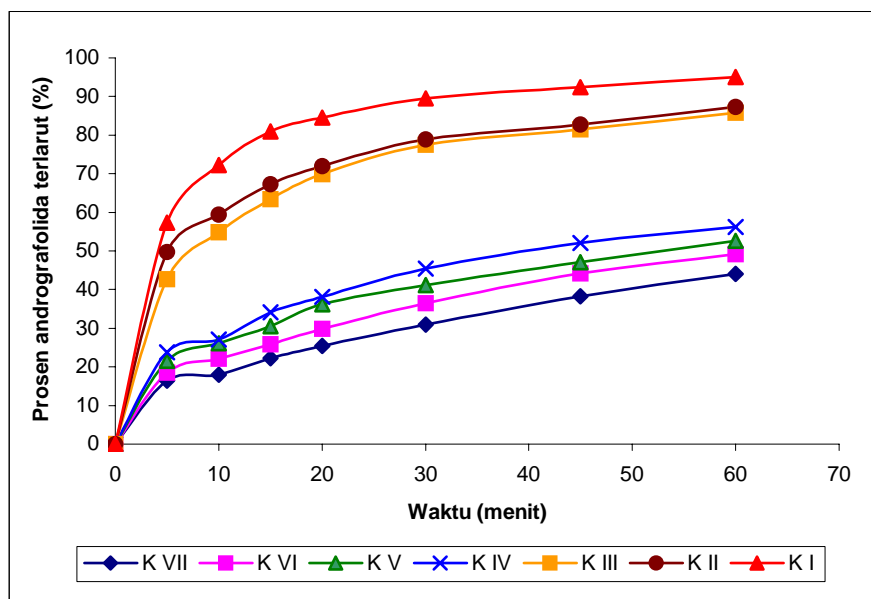
K III : dispersi padat Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering 1:5:5

K IV : campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering 1:1:5

K V : campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering 1:3:5

K VI : campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering 1:5:5

K VII: Andrografolida isolat



Gambar 5.6 Profil disolusi Andrografolida pada masing-masing kelompok perlakuan dalam media air suling pada suhu $37 \pm 0,5$ °C

Pada profil disolusi andrografolida terlihat bahwa laju disolusi andrografolida dalam dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering lebih besar bila dibandingkan dengan laju disolusi andrografolida dalam campuran fisik dan andrografolida isolat. Selain itu, juga terlihat bahwa laju disolusi andrografolida dalam dispersi padat meningkat searah dengan peningkatan kadar matriks PEG 8000 yang digunakan.

Berdasarkan data persen andrografolida terlarut dari masing-masing kelompok, dihitung nilai efisiensi disolusi pada menit ke-15 dan menit ke-60. Hasilnya dapat dilihat pada tabel V.10 dan tabel V.11.

Tabel V.10 Efisiensi disolusi Andrografolida dari masing-masing kelompok perlakuan pada menit ke-15

Replikasi	K I	K II	K III	K IV	K V	K VI	K VII
1	43,34	47,57	56,59	18,31	20,87	22,70	15,16
2	43,04	47,08	56,77	17,77	21,05	22,58	15,02
3	42,75	48,11	56,71	17,52	20,96	22,47	15,24
ED rata-rata	43,04	47,59	56,69	17,87	20,96	22,58	15,14
SD	0,30	0,52	0,09	0,40	0,09	0,12	0,11

Tabel V.11 Efisiensi disolusi Andrografolida dari masing-masing kelompok perlakuan pada menit ke-60

Replikasi	K I	K II	K III	K IV	K V	K VI	K VII
1	69,41	71,87	80,96	34,99	38,18	41,79	29,33
2	69,76	70,99	82,62	33,52	37,69	40,69	29,56
3	68,98	72,33	81,63	33,71	37,94	41,57	29,44
ED rata-rata	69,38	71,73	81,74	34,07	37,94	41,35	29,44
SD	0,39	0,68	0,84	0,87	0,25	0,58	0,12

Untuk mengetahui adanya perbedaan laju disolusi andrografolida antar kelompok perlakuan dilakukan analisa statistik terhadap harga Efisiensi Disolusi pada menit ke-15 dan menit ke-60 dengan menggunakan metode Anova CRD pada $\alpha=0,05$. Hasilnya diperoleh harga F hitung (10475,892 dan 4020,544) yang lebih besar dari harga F tabel 2,85. Hal ini berarti bahwa ada perbedaan efisiensi disolusi yang bermakna antar kelompok perlakuan.

Selanjutnya dilakukan uji HSD dan hasilnya dapat dilihat pada tabel V.12 dan V.13.

Tabel V.12 Hasil uji HSD Efisiensi Disolusi Andrografolida pada menit ke-15

	K I	K II	K III	K IV	K V	K VI	K VII
K I		4,5433*	13,6467*	25,1767*	22,0833*	20,4600*	27,9033*
K II	4,5433*		9,1033*	29,7200*	26,6267*	25,0033*	32,4467*
K III	13,6467*	9,1033*		38,8233*	35,7300*	34,1067*	41,5500*
K IV	25,1767*	29,7200*	38,8233*		3,0933*	4,7167*	2,7267*
K V	22,0833*	26,6267*	35,7300*	3,0933*		1,6233*	5,8200*
K VI	20,4600*	25,0033*	34,1067*	4,7167*	1,6233*		7,4433*
K VII	27,9033*	32,4467*	41,5500*	2,7267*	5,8200*	7,4433*	

*) ada perbedaan efisiensi disolusi yang bermakna

Tabel V.13 Hasil uji HSD Efisiensi Disolusi Andrografolida pada menit ke-60

	K I	K II	K III	K IV	K V	K VI	K VII
K I		2,3467*	12,3533*	35,3100*	31,4467*	28,0333*	39,9400*
K II	2,3467*		10,0067*	37,6567*	33,7933*	30,3800*	42,2867*
K III	12,3533*	10,0067*		47,6633*	43,8000*	40,3867*	52,2933*
K IV	35,3100*	37,6567*	47,6633*		3,8633*	7,2767*	4,6300*
K V	31,4467*	33,7933*	43,8000*	3,8633*		3,4133*	8,4933*
K VI	28,0333*	30,3800*	40,3867*	7,2767*	3,4133*		11,9067*
K VII	39,9400*	42,2867*	52,2933*	4,6300*	8,4933*	11,9067*	

*) ada perbedaan efisiensi disolusi yang bermakna

Hasil uji HSD menunjukkan adanya perbedaan efisiensi disolusi yang bermakna antar kelompok perlakuan, yaitu antar kelompok dispersi padat 1:1:5, dispersi padat 1:3:5, dispersi padat 1:5:5, campuran fisik 1:1:5, campuran fisik 1:3:5, campuran fisik 1:5:5, dan kelompok andrografolida isolat. Hasil analisa statistik dapat dilihat pada lampiran-12 dan lampiran-13.

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh kadar PEG 8000 terhadap laju disolusi andrografolida dalam dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering. Pada awal penelitian dilakukan identifikasi andrografolida isolat, PEG 8000 dan laktosa sembur kering. Hasil identifikasi andrografolida isolat dengan metode KLT dan KCKT menunjukkan bahwa andrografolida isolat yang digunakan telah sesuai dengan standar (lampiran-2). Identifikasi PEG 8000 dan laktosa sembur kering juga menunjukkan hasil yang sesuai dengan pustaka.

Untuk membuat kurva baku andrografolida, terlebih dahulu dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum andrografolida. Pengamatan absorban andrografolida pada panjang gelombang 200-300 nm menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum andrografolida adalah 226,99 nm. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh ini selanjutnya digunakan sebagai panjang gelombang untuk pengukuran absorban setiap sampel dalam penelitian. Pengamatan absorban larutan baku pada panjang gelombang 226,99 nm menghasilkan kurva baku dengan harga koefisien korelasi (r) = 0,99989. Harga (r) ini lebih besar dari (r) tabel pada α 0,05 dengan derajat bebas $n-1 = 0,707$, dan ini berarti bahwa ada hubungan yang linier antara absorban dengan kadar larutan baku andrografolida.

Selanjutnya untuk mengetahui pengaruh PEG 8000 dan laktosa sembur kering terhadap pengamatan kadar andrografolida dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, maka dilakukan penentuan pengaruh PEG 8000 dan laktosa sembur kering terhadap spektrum andrografolida. Spektrum larutan campuran andrografolida 10,0 mg/L dengan PEG 8000 dan laktosa sembur kering 100,0 mg/L yang diperoleh berhimpit dengan spektrum larutan andrografolida dengan kadar yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa PEG 8000 dan laktosa sembur kering tidak mempengaruhi panjang gelombang maksimum maupun absorban andrografolida. Karena PEG 8000 dan laktosa sembur kering tidak berpengaruh terhadap pengamatan kadar andrografolida, maka penentuan

kelarutan andrografolida dalam larutan PEG 8000 dan penentuan laju disolusi andrografolida diamati hasilnya dengan menggunakan kurva baku andrografolida dalam air.

Hasil penentuan kelarutan andrografolida dalam air suling pada suhu $37 \pm 0,5$ °C menunjukkan bahwa kelarutan andrografolida adalah sebesar 76,51 mg/L. Untuk mengetahui pengaruh PEG 8000 terhadap kelarutan andrografolida, dilakukan penentuan kelarutan andrografolida dalam beberapa kadar larutan PEG 8000 yaitu 0,5 %, 1,0 %, 1,5 %, dan 2,0 %. Dari tiga kali pengamatan yang dilakukan selama 5 jam, terlihat bahwa peningkatan kadar larutan PEG 8000 menghasilkan peningkatan kelarutan andrografolida. Hal ini dapat disebabkan karena PEG 8000 merupakan senyawa semipolar yang akan menjadi perantara bagi andrografolida (nonpolar) untuk larut dalam air (polar). Peningkatan kelarutan andrografolida ini akan menyebabkan peningkatan laju disolusi andrografolida dalam dispersi padat.

Selanjutnya dilakukan pembuatan dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering. Penggunaan kombinasi teknik dispersi padat dan adsorpsi permukaan dapat meningkatkan luas permukaan efektif andrografolida yang kontak dengan media disolusi sehingga partikel andrografolida lebih mudah terbasahi dan laju disolusinya meningkat. Dispersi padat dibuat dengan metode pelelehan-pelarutan dengan komposisi 1:1:5, 1:3:5, dan 1:5:5. Metode pelelehan-pelarutan dipilih karena pada metode ini tidak diperlukan suhu yang terlalu tinggi maupun jumlah pelarut yang banyak sehingga dapat mencegah terjadinya dekomposisi bahan obat karena pengaruh suhu, mengurangi kesulitan menghilangkan pelarut serta menekan biaya operasional. Dispersi padat yang telah dibuat kemudian ditetapkan kadar andrografolidanya, sehingga diketahui jumlah dispersi padat yang diperlukan untuk penentuan laju disolusi andrografolida.

Penentuan laju disolusi andrografolida dilakukan terhadap dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering (1:1:5, 1:3:5, 1:5:5) dengan campuran fisik andrografolida-PEG 8000-laktosa sembur kering (perbandingan sama) dan andrografolida isolat sebagai pembanding. Dari hasil penentuan laju disolusi andrografolida, dilakukan perhitungan efisiensi

disolusi andrografolida pada menit ke-15 untuk mengetahui pengaruh dispersi padat terhadap laju disolusi andrografolida. Hal ini dikarenakan setelah waktu 15 menit, matriks PEG 8000 dalam dispersi padat telah larut dalam media disolusi sehingga laju disolusi andrografolida menjadi lambat dan mengikuti profil disolusi andrografolida dalam campuran fisik. Selain itu, juga dilakukan perhitungan efisiensi disolusi andrografolida pada menit ke-60 untuk membandingkan keseluruhan proses disolusi andrografolida yang terjadi dari sistem dispersi padat, campuran fisik dan andrografolida isolat.

Analisa statistik terhadap hasil perhitungan efisiensi disolusi (lampiran-12 dan 13) dilakukan untuk mengetahui perbedaan laju disolusi andrografolida antar kelompok perlakuan. Hasilnya menunjukkan adanya perbedaan laju disolusi andrografolida yang bermakna antar kelompok perlakuan.

Laju disolusi andrografolida dalam dispersi padat lebih besar bila dibandingkan dengan campuran fisik dan andrografolida isolat. Pada menit ke-15, dispersi padat memberikan peningkatan laju disolusi andrografolida sebesar 2,86 kali (untuk komposisi 1:1:5), 3,03 kali (untuk komposisi 1:3:5), dan 3,65 kali (untuk komposisi 1:5:5) dari laju disolusi andrografolida isolat. Sedangkan pada campuran fisik hanya terjadi peningkatan sebesar 1,16 kali (untuk komposisi 1:1:5), 1,37 kali (untuk komposisi 1:3:5), dan 1,53 kali (untuk komposisi 1:5:5). Pada menit ke-60, dispersi padat memberikan peningkatan laju disolusi andrografolida sebesar 1,94 kali (untuk komposisi 1:1:5), 1,98 kali (untuk komposisi 1:3:5), dan 2,15 kali (untuk komposisi 1:5:5) dari laju disolusi andrografolida isolat. Hal ini dapat disebabkan karena adanya efek pembasahan dari matriks PEG 8000 (Patel *et al*, 2003), efek solubilisasi dari matriks PEG 8000 (Chiou and Riegelman, 1971), dan efek penghambatan kristalisasi obat (Himasankar *et al*, 2002) dalam sistem dispersi padat. Adanya efek pembasahan dan solubilisasi dari matriks PEG 8000 terhadap andrografolida juga ditunjukkan oleh data kelarutan, dimana peningkatan kadar larutan PEG 8000 dapat meningkatkan kelarutan andrografolida.

Dalam dispersi padat, adanya matriks PEG 8000 akan meningkatkan viskositas sistem sehingga terjadi hambatan kristalisasi andrografolida. Akibatnya, partikel andrografolida yang dihasilkan berukuran lebih kecil dan

memiliki luas permukaan yang lebih besar untuk kontak dengan media disolusi, sehingga laju disolusinya lebih baik. Selain itu, adanya matriks PEG 8000 yang mengelilingi partikel andrografolida juga akan memberikan efek pembasahan dan solubilisasi terhadap andrografolida ketika partikel tersebut kontak dengan media disolusi, sehingga menjadi lebih mudah larut dan laju disolusinya meningkat.

Profil disolusi andrografolida juga menunjukkan bahwa peningkatan kadar PEG 8000 dalam dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering menghasilkan peningkatan laju disolusi andrografolida. Hal ini dikarenakan terjadinya peningkatan efek pembasahan, solubilisasi, dan penghambatan kristalisasi obat seiring dengan peningkatan kadar PEG 8000 yang digunakan.

Laju disolusi andrografolida yang terbesar dihasilkan oleh dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering dengan komposisi 1:5:5. Pada menit ke-15, dispersi ini menghasilkan peningkatan laju disolusi andrografolida sebesar 3,65 kali (dibandingkan dengan andrografolida isolat) dan sebesar 2,38 kali (dibandingkan dengan campuran fisik andrografolida-PEG 8000-laktosa sembur kering dengan komposisi 1:5:5). Untuk mengkarakterisasi sistem yang terbentuk pada dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering, perlu dilakukan identifikasi sistem dispersi padat, misalnya dengan difraksi sinar X dan DTA. Akan tetapi karena keterbatasan dalam penelitian ini, hal tersebut tidak dilakukan.

Hasil penelitian ini bermanfaat untuk dijadikan bahan pertimbangan dalam pengembangan formulasi sediaan andrografolida. Selain PEG 8000, dapat diteliti mengenai pembentukan dispersi padat andrografolida dengan matriks yang lain, misalnya HPMC atau PVP untuk membandingkan peningkatan laju disolusinya.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Dari data yang diperoleh, disimpulkan bahwa :

1. Pembentukan sistem dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering menghasilkan peningkatan laju disolusi andrografolida yang lebih besar daripada campuran fisik andrografolida-PEG 8000-laktosa sembur kering dan andrografolida isolat.
2. Peningkatan kadar PEG 8000 dalam dispersi padat andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada laktosa sembur kering sampai perbandingan 1:5:5 semakin meningkatkan laju disolusi andrografolida. Pada menit ke-15, dispersi padat 1:5:5 memberikan peningkatan laju disolusi andrografolida sebesar 3,65 kali dibandingkan dengan andrografolida isolat.

7.2 Saran

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, disarankan untuk :

1. Dilakukan karakterisasi terhadap sistem dispersi padat andrografolida-PEG 8000-laktosa sembur kering
2. Dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pembentukan dispersi padat andrografolida dengan matriks lain selain PEG 8000 untuk membandingkan peningkatan laju disolusinya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M., 1989. **Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence**, Mack Publishing Company, Pennsylvania, p 272-277.
- Banakar, U.V., 1992. **Pharmaceutical Dissolution Testing**, Marcel Dekker, Inc., New York, p. 191-192.
- Budavari, S. (Ed), 1996. **The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals**, 12th Edition, Merck & Co., Inc.Station, New Jersey, p. 106-107.
- Chiou, W.L., and Riegelman, S., 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. **Journal Pharmaceutical Sciences**, Vol.60(9), p. 1281-1302.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1972. **Farmakope Indonesia**, Edisi II, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal. 487.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal. 488-489; 508-511.
- Ford, J.L., 1986. The Current Status of Solid Dispersions. **Pharmaceutical Acta Helv**, Vol.61, p. 64-88.
- Himasankar, K., Murali M.B.G.V., Krishna B., 2002. Solid Dispersion of Glipizide. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, Vol.64(5), p. 433-439.
<http://medind.nic.in/imvw/imvw1281.html>, [Online, 25 Des 2003]
- Johansen, H., and Moller, N., 1978. Solvent Deposition Method for Enhancement of Dissolution Rate: Importance of Drug-to-Excipient Ratio. **Journal Pharmaceutical Sciences**, Vol.67(1), p.134-136.
- Kibbe, A.H., 2000. **Handbook of pharmaceutical Excipients**, 3rd Edition, American Pharmaceutical Association, Washington D.C., p. 276-285; 392-398.
- Madav, S., Tripathi, H.C., Tandan, Mishra, S.K., 1995. Analgesic, Antipyretic and Antiulcerogenic Effects of Andrographolide. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, Vol.57(3), p. 121-125.
<http://medind.nic.in/imvw/imvw14167.html>, [Online, 23 Des 2003]
- Matsuda, T., 1994. Cell Differentiation Inducing Diterpenes From *Andrographis paniculata* Nees. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, Vol.42(6), p. 1216-1225.

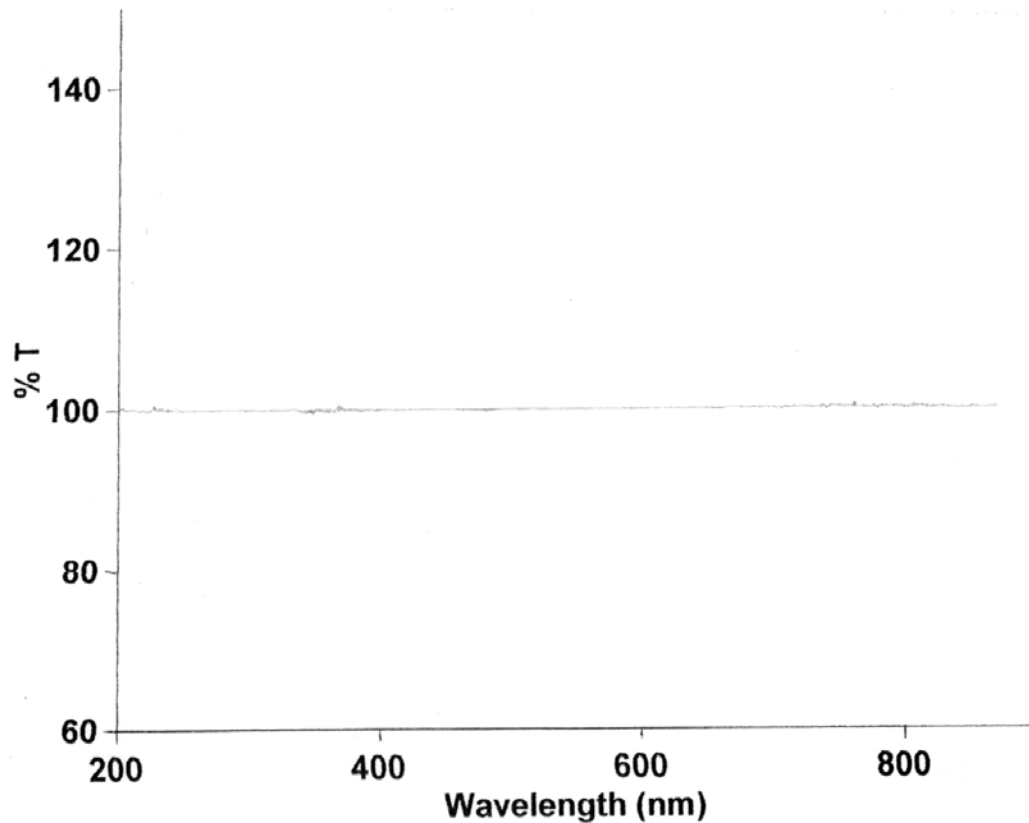
- Monkhouse, D.C., and Lach, J.L., 1972. Use of Adsorbents in Enhancement of Drug Dissolution. **Journal Pharmaceutical Sciences**, Vol.61(9), p. 1430-1440.
- Patel, D.M., Shah, R.R., Jogani, P.D., 2003. Studies of Enhance Dissolution of Piroxicam. **Indian J. Pharm. Sci.**, 65(3), p. 264-267.
- Pharmacopoeia Convention, 2002. **The United States Pharmacopoeia**, 25th ed., Rockville: Pharmacopoeia Convention Inc., p. 2570.
- Radjaram, A., Santosa, M.H., Hafid, A.F., 1999. **Dispersi Solida Andrographolida untuk Rancangan Dasar Formulasi Ekstrak Kering Terstandar dari Herba Andrographis Paniculata**, Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, Surabaya.
- Rajagopal, S., Ajayakumar, R., Dheevi, D.S., Satyanarayana, C., Rajagopalan, R., 2003. Andrographolide, A Potensial Cancer Therapeutic Agent Isolated from *Andrographis paniculata*. **Journal of Experimental Therapeutics and Oncology**, Vol.3, p. 147.
<http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1046/j.1359-4117.2003.01090.x/abs/?jsessionid=hQrR5HKsSKt6>, [Online, 23 Des 2003]
- Rani, GS., Venkatramana, D., Kumar, J.S., Krishna, D.R., Shobha, R.G., Surya, J.K., 1993. Solid Dispersion of Clofazimine with Improved Dissolution. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, Vol.55(2), p. 61-64.
<http://medind.nic.in/imvw/imvw16465.html>, [Online, 25 Des 2003]
- Shargel, L., and Yu, A., 1999. **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics**, 4th Edition, Prentice-Hall International, Inc., London, p.130-133.
- Tabletpress, 2004. **Spray Dried Lactose Monohydrate**, http://www.tabletpress.net/lubricants_lactose_monohydrate.htm, [Online, 4 Feb 2004]
- Visen, P.K., Shukla, B., Patnaik, G.K., Dhawan, B.N., 1992. Choleric Effect of Andrographolide in Rats and Guinea Pigs. **Journal of Medica Plant Research**, Vol.58(2), p. 146-149.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1529026&dopt=Abstract, [Online, 23 Des 2003]
- Widyawaruyanti, A., 2001. **Uji Aktivitas Antimalaria Dari Senyawa Diterpen Lakton Hasil Isolasi *Andrographis paniculata* Nees**, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
- Wurster, D.E., and Taylor, P.W., 1965. Dissolution Kinetics of Certain Crystalline Forms of Prednisolone. **Journal Pharmaceutical Sciences**, Vol.54(5), p. 670-676.

LAMPIRAN

Lampiran-1**Hasil Validasi Spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc**

Informasi Cary 50 Conc 12/12/01 Spektrofotometer
12/12/01 13:38:49 Page 1 of 2

Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi
Universitas Airlangga
Instrument Serial Number EL9810 - 3298

**Cary Validation Report**

Collection Time: 13:31:17 12/12/01
Instrument: Cary 50
Software Version: 01.00(8)
Report: 12_12_01 13:31:17.RVO

Wavelength Accuracy Test Xenon Line Scan Test

12/12/01 13:31:17
Instrument parameters
UV/Vis SBW : 1.50 nm
Ave Time(Sec) : 2.000 sec
UV/Vis Interval : 0.150 nm
Tolerance for 260.54 Line ± 1.00 nm
Tolerance for 541.92 Line ± 0.50 nm

260.540 line found at 260.135 PASSED
541.920 line found at 541.732 PASSED

Wavelength Accuracy Test Xenon Line Scan Test PASSED

Photometric Noise Test

12/12/01 13:34:37
Instrument parameters

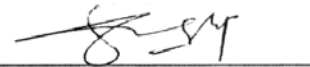
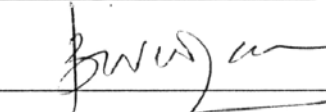
Instrument "Cary 50 Conc. UV Visible Spectrophotometer"
 12/12/01 13:38:40 Page 2 of 2
 SBW : 1.50 nm
 Ave Time (Sec) : 1.000 sec
 UV Wavelength : 500.00 nm
 0.0 Abs Test: Mean = -0.000008 Abs
 Tolerance < 0.000100
 RMS noise reading 0.000030 PASSED

Photometric Noise Test PASSED

Baseline Flatness Test

12/12/01 13:35:40
 Instrument parameters
 SBW : 1.50 nm
 Ave Time (Sec) : 0.100 sec
 Interval : 1.00 nm
 Scan range : 200.00 - 900.00 nm
 Corrected Baseline 200.00 - 900.00 nm, Tolerance ±0.0010 Abs
 Corrected Baseline 200.00 - 900.00 nm, Abs from -0.0008 to 0.0009 PASSED
 Baseline Correction in Abs 0.0017

Baseline Flatness Test PASSED

Operator Signature :  Date : 12/12/01
 Supervisor Signature :  Date : 12/12/01

Lampiran-2

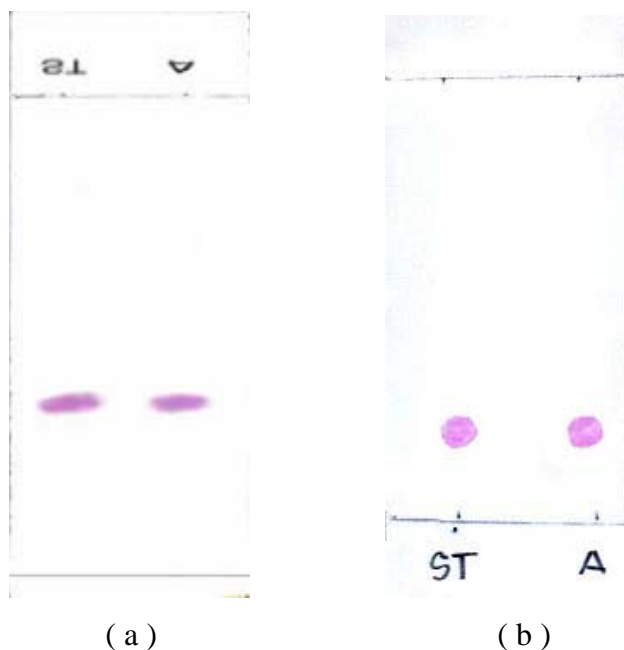
Hasil Identifikasi Andrografolida

Pada penelitian ini digunakan dua batch Andrografolida dan hasil identifikasinya adalah sebagai berikut :

Identifikasi Andrografolida isolat dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

1.1 Batch 1

- A. Fase diam : Silika Gel 60 GF 254
Fase Gerak : Kloroform-Metanol (9:1)
Penampak noda : Anisaldehida asam-sulfat
- B. Fase diam : Silika Gel 60 GF 254
Fase Gerak : Heksan-Etil Asetat (1:4)
Penampak noda : Anisaldehida asam-sulfat



Kromatogram hasil KLT isolat Andrografolida dan Andrografolida standar (Aldrich) dengan penampak noda anisaldehida asam sulfat.

Keterangan gambar :

(a). KLT dengan fase gerak I : campuran kloroform-metanol (9:1)

(b). KLT dengan fase gerak II : campuran heksan-etil asetat (1:4)

ST: Andrografolida standar

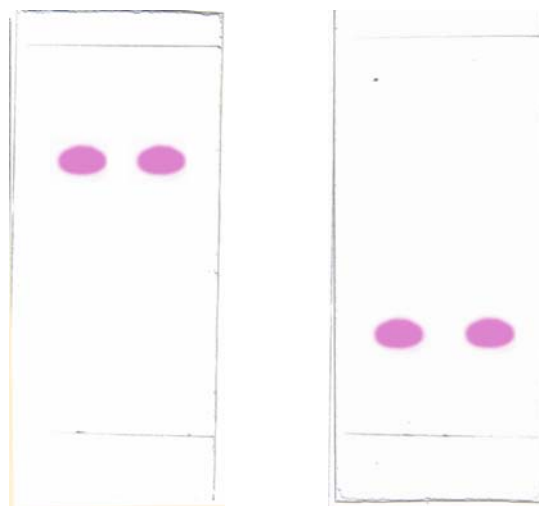
A : Isolat Andrografolida

Hasil kromatografi lapis tipis dari isolat Andrografolida dan pembandingan Andrografolida standar dapat dilihat pada tabel berikut.

Fase Gerak	Andrografolida standar	Isolat Andrografolida
Kloroform-Metanol (9:1)	Rf = 0,65 (ungu)	Rf = 0,65 (ungu)
Heksan-Etil Asetat (1:4)	Rf = 0,14 (ungu)	Rf = 0,14 (ungu)

1.2 Batch 2

- A. Fase diam : Silika Gel 60 GF 254
 Fase Gerak : Kloroform-Metanol (9:1)
 Penampak noda : Anisaldehida asam-sulfat
- B. Fase diam : Silika Gel 60 GF 254
 Fase Gerak : Heksan-Etil Asetat (1:4)
 Penampak noda : Anisaldehida asam-sulfat



Kromatogram hasil KLT isolat Andrografolida dan Andrografolida standar (Aldrich) dengan penampak noda anisaldehida asam sulfat.

Keterangan gambar :

(a). KLT dengan fase gerak I : campuran kloroform-metanol (9:1)

(b). KLT dengan fase gerak II : campuran heksan-etil asetat (1:4)

ST: Andrografolida standar

A : Isolat Andrografolida

Hasil kromatografi lapis tipis dari isolat Andrografolida dan pembandingan Andrografolida standar dapat dilihat pada tabel berikut.

Fase Gerak	Andrografolida standar	Isolat Andrografolida
Kloroform-Metanol (9:1)	Rf = 0,70 (ungu)	Rf = 0,70 (ungu)
Heksan-Etil Asetat (1:4)	Rf = 0,25 (ungu)	Rf = 0,25 (ungu)

Identifikasi Andrografolida isolat dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)

Alat : Agilent 1100 Series

Kolom : Lichrosper RP 18

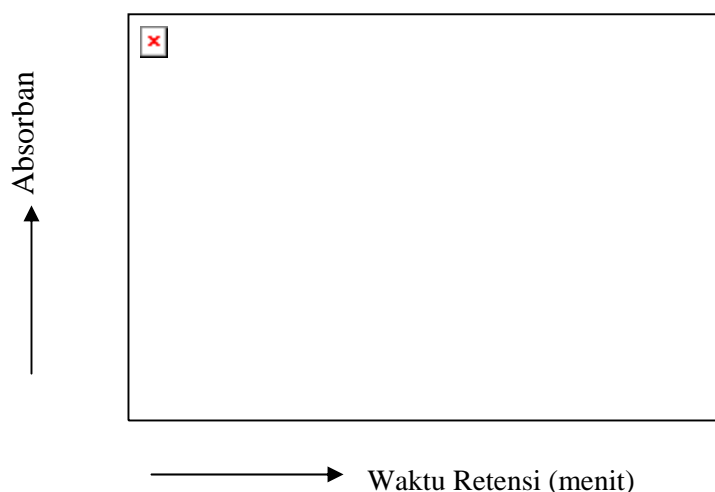
Fase gerak : Metanol-Air (65:35)

Suhu : 30°C

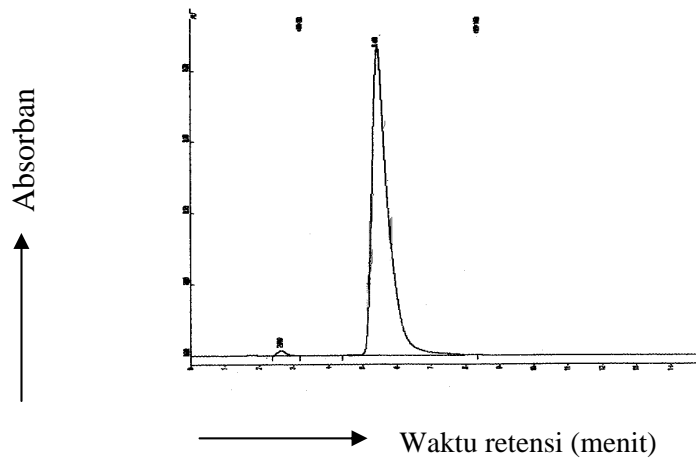
Flow : 1 ml/menit

Panjang gelombang pengamatan 228 nm.

2.1 Batch 1



Kromatogram KCKT Andrografolida standar

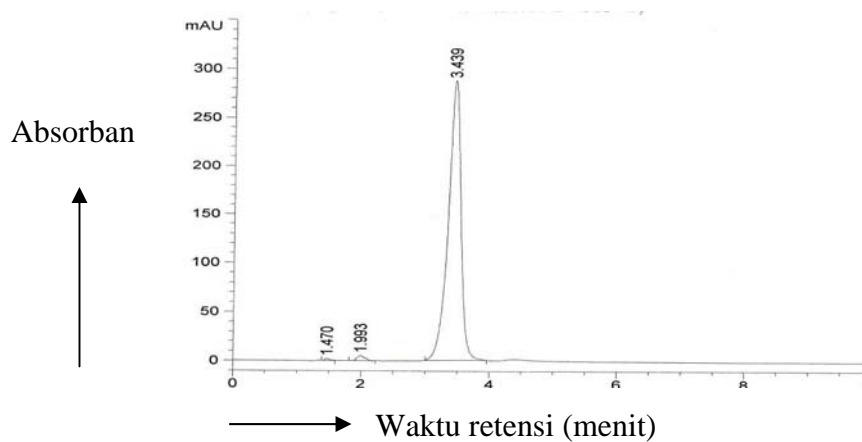


Kromatogram KCKT isolat Andrografolida

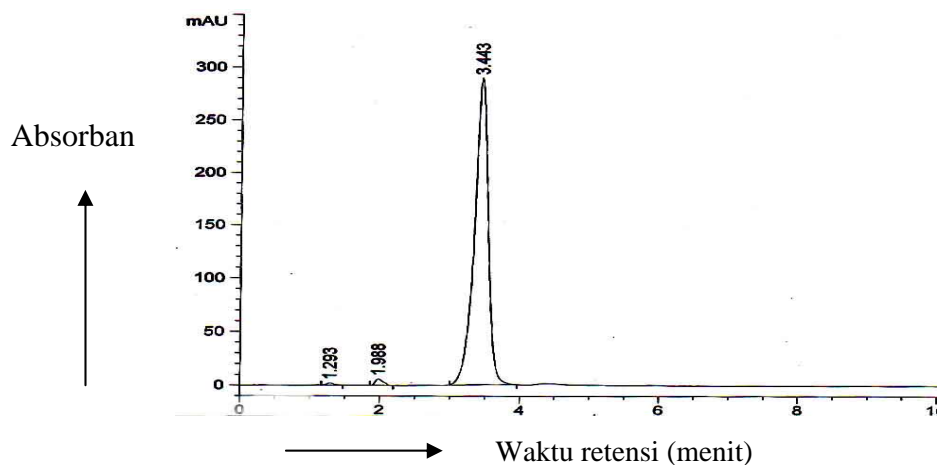
Dari hasil identifikasi secara KCKT diperoleh profil kromatogram yang sama antara andrografolida standar dengan isolat Andrografolida. Isolat Andrografolida memiliki waktu retensi yang mirip dengan waktu retensi dari Andrografolida standar.

Bahan	Waktu retensi (menit)
Andrografolida standar	5,408
Isolat Andrografolida	5,410

1.2 Batch 2



Kromatogram KCKT Andrografolida standar



Kromatogram KCKT isolat Andrografolida

Dari hasil identifikasi secara KCKT diperoleh profil kromatogram yang sama antara andrografolida standar dengan isolat Andrografolida. Isolat Andrografolida memiliki waktu retensi yang mirip dengan waktu retensi dari Andrografolida standar.

Bahan	Waktu retensi (menit)
Andrografolida standar	3,439
Isolat Andrografolida	3,443

Lampiran-3

Tabel F hitung

F.95

Denominator Degrees of Freedom	Numerator Degrees of Freedom								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.63
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.17	2.09	2.02	1.96
~	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88

Disalin dari:

Daniel, W. W., 1978. **Biostatistic : A Foundation of Analysis in health Science**, 2nd edition. New York: John Wiley and Sons, p. 476.

Lampiran-4**Tabel harga r**

Derajat Bebas (db)	5%	1%	Derajat Bebas (db)	5%	1%
1	.997	1.000	24	.388	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.666	.798	30	.349	.449
8	.632	.765	35	.325	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	48	.288	.372
11	.553	.684	50	.273	.354
12	.532	.661	60	.250	.325
13	.514	.641	70	.232	.302
14	.497	.623	80	.217	.283
15	.482	.606	90	.205	.267
16	.468	.590	100	.195	.254
17	.456	.575	125	.174	.228
18	.444	.561	150	.159	.208
19	.433	.549	200	.138	.181
20	.423	.537	300	.113	.148
21	.413	.526	400	.098	.128
22	.404	.515	500	.088	.115
23	.396	.505	1000	.062	.081

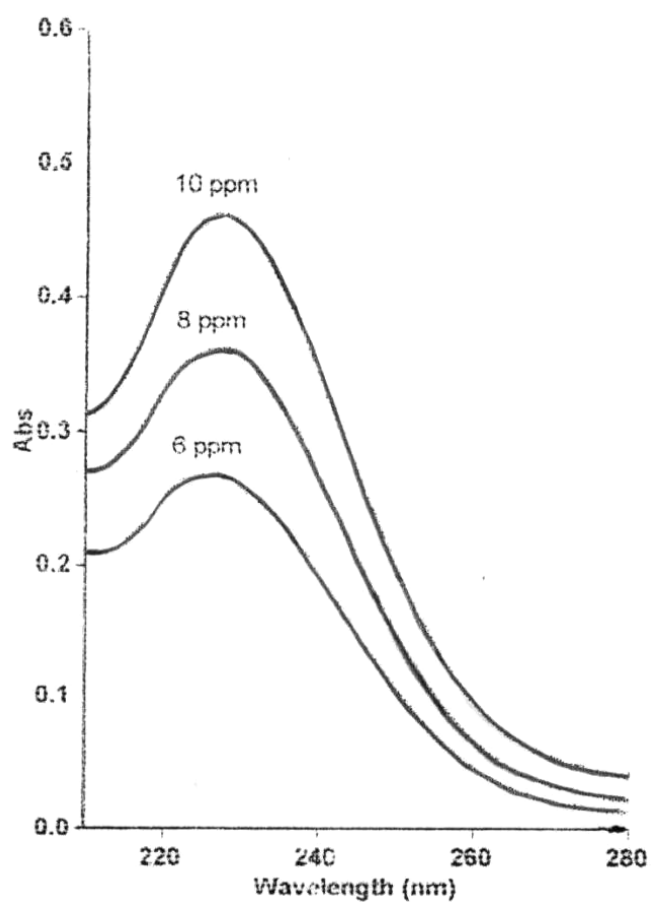
Disalin dari :

Ritchel, W. A., 1976. **Handbook of Basis Pharmakokinetics**, Hamilton :Drug Intelligence Publication Inc., p. 315.

Lampiran-5

Data penentuan panjang gelombang maksimum Andrografolida dengan spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc pada panjang gelombang 200-300 nm

Instrumen "Cary 50 Conc, UV Visible Spectrophotometer"
01/08/04 20:51:41



Lampiran-6

Data penentuan pengaruh PEG 8000 dan Laktosa sembur kering terhadap spektrum Andrografolida dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Cary 50 Conc

Sample Name: Smooth19("6 PPM")**Peak Table**

Peak Type	Maximum Peak
Peak Threshold	0.0000
Range	208.99nm to 290.99nm

Wavelength (nm)	Abs
226.99	0.2684

Sample Name: Smooth19("8 PPM")**Peak Table**

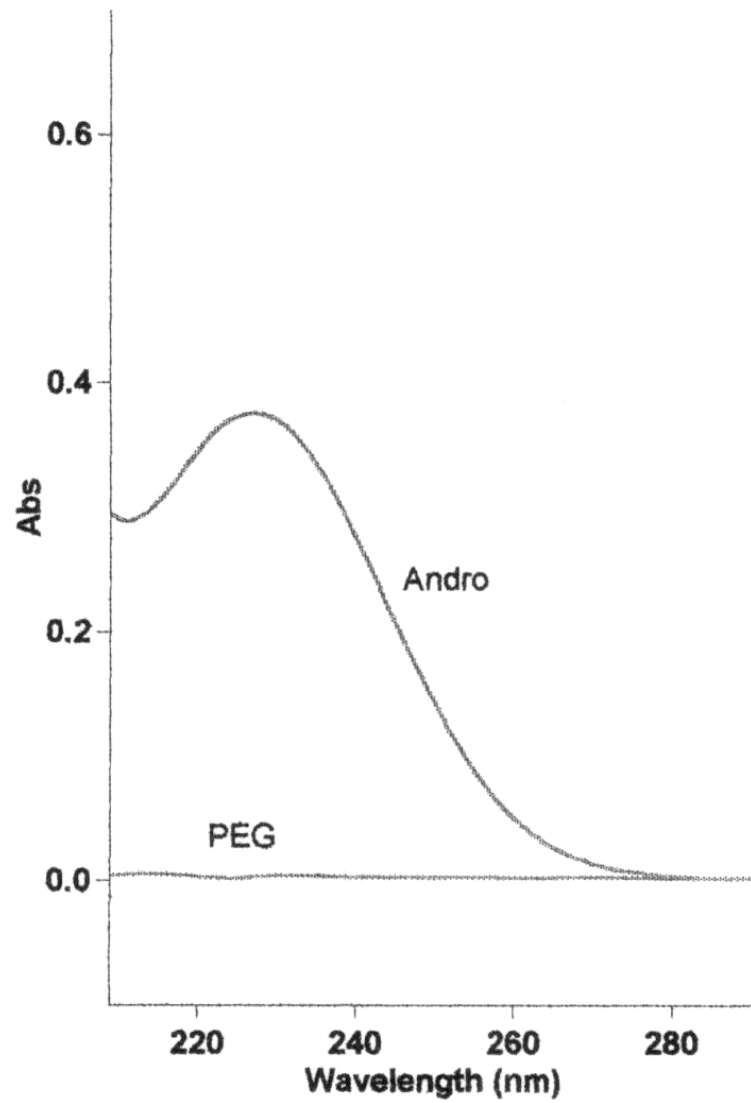
Peak Type	Maximum Peak
Peak Threshold	0.0000
Range	208.99nm to 290.99nm

Wavelength (nm)	Abs
227.99	0.3620

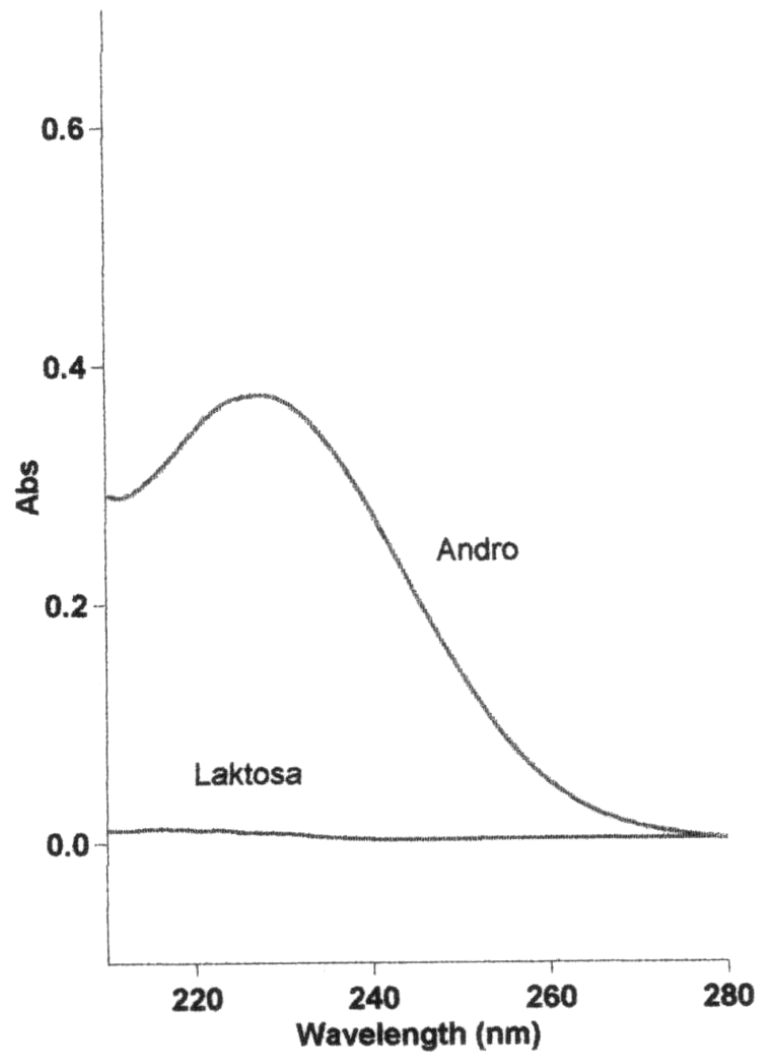
Sample Name: Smooth19("10 PPM")**Peak Table**

Peak Type	Maximum Peak
Peak Threshold	0.0000
Range	208.99nm to 290.99nm

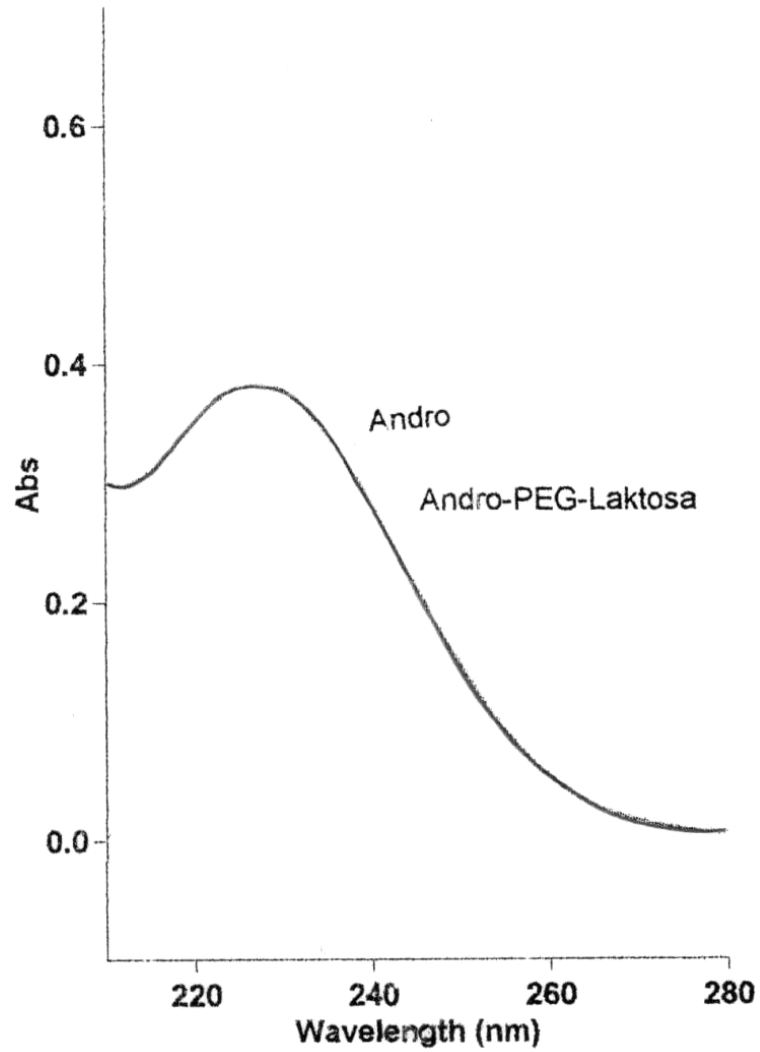
Wavelength (nm)	Abs
226.99	0.4616



Gambar spektra larutan Andrografolida 10,0 mg/L dan larutan PEG 8000 100,0 mg/L



Gambar spektra larutan Andrografolida 10,0 mg/L dan Larutan Laktosa sembur kering 100,0 mg/L



Gambar spektra larutan Andrografolida dan larutan campuran Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering yang saling berhimpit

Lampiran-7**Hasil pengamatan kelarutan Andrografolida dalam larutan PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5%, dan 2,0% pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$**

Kelarutan andrografolida dalam larutan PEG 8000 0,5%

No.	Kadar andrografolida terlarut (mg/L)				
	1 jam	2 jam	3 jam	4 jam	5 jam
1	76,17	79,11	83,88	89,23	89,68
2	76,52	78,87	84,12	89,10	89,34
3	76,17	78,79	83,67	89,04	89,60
Rata-rata	76,29	78,92	83,89	89,12	89,54
SD	0,20	0,17	0,23	0,10	0,18

Kelarutan andrografolida dalam larutan PEG 8000 1,0%

No.	Kadar andrografolida terlarut (mg/L)				
	1 jam	2 jam	3 jam	4 jam	5 jam
1	78,63	81,20	86,69	91,75	92,86
2	78,32	81,95	86,87	92,06	92,67
3	78,56	81,65	86,50	91,77	92,99
Rata-rata	78,50	81,60	86,69	91,86	92,84
SD	0,16	0,38	0,19	0,17	0,16

Kelarutan andrografolida dalam larutan PEG 8000 1,5%

No.	Kadar andrografolida terlarut (mg/L)				
	1 jam	2 jam	3 jam	4 jam	5 jam
1	82,24	84,73	89,10	95,56	96,09
2	82,45	85,01	89,02	95,88	96,06
3	82,16	84,67	88,99	95,56	95,90
Rata-rata	82,28	84,80	89,04	95,67	96,02
SD	0,15	0,18	0,06	0,18	0,10

Kelarutan andrografolida dalam larutan PEG 8000 2,0%

No.	Kadar andrografolida terlarut (mg/L)				
	1 jam	2 jam	3 jam	4 jam	5 jam
1	84,49	87,51	93,02	99,56	99,90
2	84,38	87,45	93,20	99,29	99,51
3	84,67	87,83	93,25	99,45	99,66
Rata-rata	84,51	87,60	93,16	99,45	99,69
SD	0,15	0,20	0,12	0,14	0,20

Lampiran-8

Hasil analisa statistik Anova CRD dan uji HSD kelarutan Andrografolida dalam air dan larutan PEG 8000 pada suhu $37 \pm 0,5$ °C (dengan SPSS 10.0 for windows)

Hipotesa statistik :

Ho = Tidak ada perbedaan kelarutan andrografolida yang bermakna antar larutan air, PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5%, dan 2,0%.

Ha = Ada perbedaan kelarutan andrografolida yang bermakna minimal satu pasang antar larutan air, PEG 8000 0,5%, 1,0%, 1,5%, dan 2,0%.

ANOVA

Kelarutan andrografolida (mg/L)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	948.910	4	237.227	9539.979	.000
Within Groups	.249	10	2.487E-02		
Total	949.159	14			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kelarutan andrografolida (mg/L)

Tukey HSD

(I) Larutan	(J) Larutan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
AIR	PEG 0,5	-13.0300*	.1288	.000	-13.4537	-12.6063
	PEG 1,0	-16.3300*	.1288	.000	-16.7537	-15.9063
	PEG 1,5	-19.5067*	.1288	.000	-19.9304	-19.0829
	PEG 2,0	-23.1900*	.1288	.000	-23.6137	-22.7663
PEG 0,5	AIR	13.0300*	.1288	.000	12.6063	13.4537
	PEG 1,0	-3.3000*	.1288	.000	-3.7237	-2.8763
	PEG 1,5	-6.4767*	.1288	.000	-6.9004	-6.0529
	PEG 2,0	-10.1600*	.1288	.000	-10.5837	-9.7363
PEG 1,0	AIR	16.3300*	.1288	.000	15.9063	16.7537
	PEG 0,5	3.3000*	.1288	.000	2.8763	3.7237
	PEG 1,5	-3.1767*	.1288	.000	-3.6004	-2.7529
	PEG 2,0	-6.8600*	.1288	.000	-7.2837	-6.4363
PEG 1,5	AIR	19.5067*	.1288	.000	19.0829	19.9304
	PEG 0,5	6.4767*	.1288	.000	6.0529	6.9004
	PEG 1,0	3.1767*	.1288	.000	2.7529	3.6004
	PEG 2,0	-3.6833*	.1288	.000	-4.1071	-3.2596

PEG 2,0	AIR	23.1900*	.1288	.000	22.7663	23.6137
	PEG 0,5	10.1600*	.1288	.000	9.7363	10.5837
	PEG 1,0	6.8600*	.1288	.000	6.4363	7.2837
	PEG 1,5	3.6833*	.1288	.000	3.2596	4.1071

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

Lampiran-9**Data penetapan kadar Andrografolida dalam dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering****Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering (1:1:5)**

Berat penimbangan dispersi padat (mg)	Kadar Andrografolida (mg)	Jumlah untuk 20 mg Andrografolida (mg)
7.016	0.98	143.15
7.006	0.97	143.92
7.013	0.98	143.54
Rata-rata	0.98	143.54
SD		0.31

Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering (1:3:5)

Berat penimbangan dispersi padat (mg)	Kadar Andrografolida (mg)	Jumlah untuk 20 mg Andrografolida (mg)
8.999	0.97	185.01
8.975	0.95	189.68
8.983	0.96	186.36
Rata-rata	0.96	187.02
SD		1.96

Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering (1:5:5)

Berat penimbangan dispersi padat (mg)	Kadar Andrografolida (mg)	Jumlah untuk 20 mg Andrografolida (mg)
11.122	0.92	240.99
11.089	0.93	238.98
11.072	0.93	237.11
Rata-rata	0.93	239.03
SD		1.58

Lampiran-10

Hasil pengamatan laju disolusi Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering, Campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering dan Andrografolida isolat

Data laju disolusi Andrografolida dari Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering (1:1:5) dalam air suling pada suhu 37 ± 0.5 °C dan diaduk dengan basket kecepatan 100 rpm

Waktu (menit)	Replikasi (mg/L)			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	9.89	9.28	9.24	9.47	0.36
10	11.99	12.34	12.21	12.18	0.18
15	14.01	14.15	14.10	14.09	0.07
20	15.55	15.74	15.34	15.54	0.20
30	17.25	17.51	16.93	17.23	0.29
45	18.01	18.14	18.16	18.10	0.08
60	19.14	18.97	19.05	19.05	0.09

Data laju disolusi Andrografolida dari Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering (1:3:5) dalam air suling pada suhu 37 ± 0.5 °C dan diaduk dengan basket kecepatan 100 rpm

Waktu (menit)	Replikasi (mg/L)			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	11.06	11.03	11.03	11.04	0.02
10	13.13	13.02	13.46	13.20	0.23
15	15.04	14.67	15.17	14.96	0.26
20	15.78	15.91	16.24	15.98	0.24
30	17.71	17.12	17.78	17.54	0.36
45	18.52	18.25	18.40	18.39	0.14
60	19.28	19.42	19.49	19.40	0.11

Data laju disolusi Andrografolida dari Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering (1:5:5) dalam air suling pada suhu 37 ± 0.5 °C dan diaduk dengan basket kecepatan 100 rpm

Waktu (menit)	Replikasi (mg/L)			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	13.05	12.49	12.70	12.75	0.28
10	15.82	16.28	16.05	16.05	0.23
15	17.71	18.15	18.11	17.99	0.24
20	18.44	19.01	18.89	18.78	0.30
30	19.68	20.15	19.8	19.88	0.24
45	20.29	20.90	20.45	20.55	0.32
60	21.07	21.20	21.09	21.12	0.07

Data laju disolusi Andrografolida dari Campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering (1:1:5) dalam air suling pada suhu 37 ± 0.5 °C dan diaduk dengan basket kecepatan 100 rpm

Waktu (menit)	Replikasi (mg/L)			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	4.11	4.18	4.07	4.12	0.06
10	5.10	4.91	4.74	4.92	0.18
15	5.98	5.51	5.74	5.74	0.24
20	6.95	6.42	6.49	6.62	0.29
30	8.31	7.98	8.05	8.11	0.17
45	10.09	9.66	9.72	9.82	0.23
60	11.09	10.82	10.88	10.93	0.14

Data laju disolusi Andrografolida dari Campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering (1:3:5) dalam air suling pada suhu 37 ± 0.5 °C dan diaduk dengan basket kecepatan 100 rpm

Waktu (menit)	Replikasi (mg/L)			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	4.77	4.80	4.80	4.79	0.02
10	5.76	5.84	5.8	5.80	0.04
15	6.77	6.79	6.76	6.77	0.02
20	8.18	7.85	8.09	8.04	0.17
30	9.22	9.07	9.13	9.14	0.08
45	10.51	10.42	10.45	10.46	0.05
60	11.79	11.59	11.68	11.69	0.10

Data laju disolusi Andrografolida dari campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering (1:5:5) dalam air suling pada suhu 37 ± 0.5 °C dan diaduk dengan basket kecepatan 100 rpm

Waktu (menit)	Replikasi (mg/L)			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	5.32	5.29	5.18	5.26	0.07
10	5.99	6.03	6.01	6.01	0.02
15	7.65	7.46	7.58	7.56	0.10
20	8.62	8.37	8.45	8.48	0.13
30	10.22	9.91	10.21	10.11	0.18
45	11.75	11.21	11.72	11.56	0.30
60	12.50	12.51	12.49	12.50	0.01

Data laju disolusi Andrografolida dari Andrografolida isolat dalam air suling pada suhu 37 ± 0.5 °C dan diaduk dengan basket kecepatan 100 rpm

Waktu (menit)	Replikasi (mg/L)			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	3.77	3.44	3.71	3.64	0.18
10	3.90	4.08	3.98	3.99	0.09
15	4.87	4.99	4.93	4.93	0.06
20	5.53	5.77	5.68	5.66	0.12
30	6.89	6.9	6.86	6.88	0.02
45	8.47	8.58	8.5	8.52	0.06
60	9.82	9.78	9.8	9.80	0.02

Lampiran-11

Hasil perhitungan persen Andrografolida terlarut dari Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering, Campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering, dan Andrografolida isolat

Hasil perhitungan persentase Andrografolida terlarut dari dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering (1:1:5)

Waktu (menit)	Persen andrografolida terlarut			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	44.51	41.76	41.58	42.62	1.64
10	53.98	55.54	54.95	54.82	0.79
15	63.05	63.67	63.45	63.39	0.31
20	69.97	70.82	69.01	69.93	0.91
30	77.64	78.81	76.19	77.55	1.31
45	81.04	81.63	81.73	81.47	0.37
60	86.11	85.36	85.73	85.73	0.38

Hasil perhitungan persentase Andrografolida terlarut dari dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering (1:3:5)

Waktu (menit)	Persen andrografolida terlarut			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	49.77	49.64	49.64	49.68	0.08
10	59.09	58.60	60.58	59.42	1.03
15	67.70	66.03	68.25	67.33	1.16
20	71.00	71.61	73.08	71.90	1.07
30	79.71	77.05	80.00	78.92	1.63
45	83.34	82.15	82.78	82.76	0.60
60	86.76	87.41	87.68	87.28	0.47

Hasil perhitungan persentase Andrografolida terlarut dari dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering (1:5:5)

Waktu (menit)	Persen andrografolida terlarut			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	58.73	56.21	57.15	57.36	1.27
10	71.20	73.26	72.23	72.23	1.03
15	79.70	81.67	81.49	80.95	1.09
20	82.97	85.54	85.00	84.50	1.36
30	88.55	90.69	89.11	89.45	1.11
45	91.29	94.07	92.03	92.46	1.44
60	94.80	95.39	94.91	95.03	0.31

Hasil perhitungan persentase Andrografolida terlarut dari campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering (1:1:5)

Waktu (menit)	Persen andrografolida terlarut			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	18.50	18.81	18.32	18.54	0.25
10	22.96	22.11	21.34	22.14	0.81
15	26.91	24.80	25.82	25.84	1.06
20	31.29	28.89	29.21	29.80	1.30
30	37.40	35.89	36.21	36.50	0.80
45	45.39	43.47	43.74	44.20	1.04
60	49.92	48.70	48.97	49.20	0.64

Hasil perhitungan persentase Andrografolida terlarut dari campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering (1:3:5)

Waktu (menit)	Persen andrografolida terlarut			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	21.47	21.60	21.60	21.56	0.08
10	25.90	26.27	26.09	26.09	0.19
15	30.46	30.55	30.41	30.47	0.07
20	36.79	35.31	36.39	36.16	0.77
30	41.49	40.81	41.09	41.13	0.34
45	47.30	46.89	47.03	47.07	0.21
60	53.05	52.14	52.55	52.58	0.46

Hasil perhitungan persentase Andrografolida terlarut dari campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering (1:5:5)

Waktu (menit)	Persen andrografolida terlarut			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	23.94	23.81	23.31	23.69	0.33
10	26.95	27.13	27.04	27.04	0.09
15	34.44	33.58	34.12	34.05	0.43
20	38.81	37.68	38.04	38.18	0.58
30	46.00	44.59	45.95	45.51	0.80
45	52.87	50.46	52.72	52.02	1.35
60	56.26	56.27	56.21	56.25	0.03

Hasil perhitungan persentase Andrografolida terlarut dari Andrografolida isolat

Waktu (menit)	Persen andrografolida terlarut			Rata-rata	SD
	I	II	III		
5	16.97	15.48	16.70	16.38	0.79
10	17.55	18.36	17.91	17.94	0.41
15	21.93	22.46	22.20	22.20	0.27
20	24.88	25.96	25.56	25.47	0.55
30	31.00	31.05	30.87	30.97	0.09
45	38.10	38.60	38.24	38.31	0.26
60	44.21	43.99	44.12	44.11	0.11

Lampiran-12

Hasil uji anova CRD dan HSD Efisiensi Disolusi (ED)₁₅ Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering, Campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering, dan Andrografolida isolat (dengan SPSS 10.0 for windows)

Hipotesa statistik :

Ho = Tidak ada perbedaan Efisiensi Disolusi andrografolida pada menit ke-15 yang bermakna antar kelompok perlakuan.

Ha = Ada perbedaan Efisiensi Disolusi andrografolida pada menit ke-15 yang bermakna minimal satu pasang antar kelompok perlakuan.

ANOVA

Efisiensi disolusi pada menit ke-15 (ED₁₅)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5007.177	6	834.529	10475.892	.000
Within Groups	1.115	14	7.966E-02		
Total	5008.292	20			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Efisiensi disolusi pada menit ke-15 (ED₁₅)

Tukey HSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
ISOLAT	CF 1:1:5	-2.7267*	.2305	.000	-3.5136	-1.9398
	CF 1:3:5	-5.8200*	.2305	.000	-6.6069	-5.0331
	CF 1:5:5	-7.4433*	.2305	.000	-8.2302	-6.6564
	DP 1:1:5	-27.9033*	.2305	.000	-28.6902	-27.1164
	DP 1:3:5	-32.4467*	.2305	.000	-33.2336	-31.6598
	DP 1:5:5	-41.5500*	.2305	.000	-42.3369	-40.7631
CF 1:1:5	ISOLAT	2.7267*	.2305	.000	1.9398	3.5136
	CF 1:3:5	-3.0933*	.2305	.000	-3.8802	-2.3064
	CF 1:5:5	-4.7167*	.2305	.000	-5.5036	-3.9298
	DP 1:1:5	-25.1767*	.2305	.000	-25.9636	-24.3898
	DP 1:3:5	-29.7200*	.2305	.000	-30.5069	-28.9331
	DP 1:5:5	-38.8233*	.2305	.000	-39.6102	-38.0364

CF 1:3:5	ISOLAT	5.8200*	.2305	.000	5.0331	6.6069
	CF 1:1:5	3.0933*	.2305	.000	2.3064	3.8802
	CF 1:5:5	-1.6233*	.2305	.000	-2.4102	-.8364
	DP 1:1:5	-22.0833*	.2305	.000	-22.8702	-21.2964
	DP 1:3:5	-26.6267*	.2305	.000	-27.4136	-25.8398
	DP 1:5:5	-35.7300*	.2305	.000	-36.5169	-34.9431
CF 1:5:5	ISOLAT	7.4433*	.2305	.000	6.6564	8.2302
	CF 1:1:5	4.7167*	.2305	.000	3.9298	5.5036
	CF 1:3:5	1.6233*	.2305	.000	.8364	2.4102
	DP 1:1:5	-20.4600*	.2305	.000	-21.2469	-19.6731
	DP 1:3:5	-25.0033*	.2305	.000	-25.7902	-24.2164
	DP 1:5:5	-34.1067*	.2305	.000	-34.8936	-33.3198
DP 1:1:5	ISOLAT	27.9033*	.2305	.000	27.1164	28.6902
	CF 1:1:5	25.1767*	.2305	.000	24.3898	25.9636
	CF 1:3:5	22.0833*	.2305	.000	21.2964	22.8702
	CF 1:5:5	20.4600*	.2305	.000	19.6731	21.2469
	DP 1:3:5	-4.5433*	.2305	.000	-5.3302	-3.7564
	DP 1:5:5	-13.6467*	.2305	.000	-14.4336	-12.8598
DP 1:3:5	ISOLAT	32.4467*	.2305	.000	31.6598	33.2336
	CF 1:1:5	29.7200*	.2305	.000	28.9331	30.5069
	CF 1:3:5	26.6267*	.2305	.000	25.8398	27.4136
	CF 1:5:5	25.0033*	.2305	.000	24.2164	25.7902
	DP 1:1:5	4.5433*	.2305	.000	3.7564	5.3302
	DP 1:5:5	-9.1033*	.2305	.000	-9.8902	-8.3164
DP 1:5:5	ISOLAT	41.5500*	.2305	.000	40.7631	42.3369
	CF 1:1:5	38.8233*	.2305	.000	38.0364	39.6102
	CF 1:3:5	35.7300*	.2305	.000	34.9431	36.5169
	CF 1:5:5	34.1067*	.2305	.000	33.3198	34.8936
	DP 1:1:5	13.6467*	.2305	.000	12.8598	14.4336
	DP 1:3:5	9.1033*	.2305	.000	8.3164	9.8902

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

Lampiran-13

Hasil uji anova CRD dan HSD Efisiensi Disolusi (ED)₆₀ Dispersi padat Andrografolida-PEG 8000 yang diadsorpsikan pada Laktosa sembur kering, campuran fisik Andrografolida-PEG 8000-Laktosa sembur kering, dan Andrografolida isolat (dengan SPSS 10.0 for windows)

Hipotesa statistik:

Ho = Tidak ada perbedaan Efisiensi Disolusi andrografolida pada menit ke-60 yang bermakna antar kelompok perlakuan.

Ha = Ada perbedaan Efisiensi Disolusi andrografolida pada menit ke-60 yang bermakna minimal satu pasang antar kelompok perlakuan.

ANOVA

Efisiensi disolusi pada menit ke-60 (ED₆₀)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8150.101	6	1358.350	4020.544	.000
Within Groups	4.730	14	.338		
Total	8154.831	20			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Efisiensi disolusi pada menit ke-60 (ED₆₀)

Tukey HSD

(I) kelompok	(J)kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
ISOLAT	CF 1:1:5	-4.6300*	.4746	.000	-6.2505	-3.0095
	CF 1:3:5	-8.4933*	.4746	.000	-10.1139	-6.8728
	CF 1:5:5	-11.9067*	.4746	.000	-13.5272	-10.2861
	DP 1:1:5	-39.9400*	.4746	.000	-41.5605	-38.3195
	DP 1:3:5	-42.2867*	.4746	.000	-43.9072	-40.6661
	DP 1:5:5	-52.2933*	.4746	.000	-53.9139	-50.6728
CF 1:1:5	ISOLAT	4.6300*	.4746	.000	3.0095	6.2505
	CF 1:3:5	-3.8633*	.4746	.000	-5.4839	-2.2428
	CF 1:5:5	-7.2767*	.4746	.000	-8.8972	-5.6561
	DP 1:1:5	-35.3100*	.4746	.000	-36.9305	-33.6895
	DP 1:3:5	-37.6567*	.4746	.000	-39.2772	-36.0361
	DP 1:5:5	-47.6633*	.4746	.000	-49.2839	-46.0428

CF 1:3:5	ISOLAT	8.4933*	.4746	.000	6.8728	10.1139
	CF 1:1:5	3.8633*	.4746	.000	2.2428	5.4839
	CF 1:5:5	-3.4133*	.4746	.000	-5.0339	-1.7928
	DP 1:1:5	-31.4467*	.4746	.000	-33.0672	-29.8261
	DP 1:3:5	-33.7933*	.4746	.000	-35.4139	-32.1728
	DP 1:5:5	-43.8000*	.4746	.000	-45.4205	-42.1795
CF 1:5:5	ISOLAT	11.9067*	.4746	.000	10.2861	13.5272
	CF 1:1:5	7.2767*	.4746	.000	5.6561	8.8972
	CF 1:3:5	3.4133*	.4746	.000	1.7928	5.0339
	DP 1:1:5	-28.0333*	.4746	.000	-29.6539	-26.4128
	DP 1:3:5	-30.3800*	.4746	.000	-32.0005	-28.7595
	DP 1:5:5	-40.3867*	.4746	.000	-42.0072	-38.7661
DP 1:1:5	ISOLAT	39.9400*	.4746	.000	38.3195	41.5605
	CF 1:1:5	35.3100*	.4746	.000	33.6895	36.9305
	CF 1:3:5	31.4467*	.4746	.000	29.8261	33.0672
	CF 1:5:5	28.0333*	.4746	.000	26.4128	29.6539
	DP 1:3:5	-2.3467*	.4746	.003	-3.9672	-.7261
	DP 1:5:5	-12.3533*	.4746	.000	-13.9739	-10.7328
DP 1:3:5	ISOLAT	42.2867*	.4746	.000	40.6661	43.9072
	CF 1:1:5	37.6567*	.4746	.000	36.0361	39.2772
	CF 1:3:5	33.7933*	.4746	.000	32.1728	35.4139
	CF 1:5:5	30.3800*	.4746	.000	28.7595	32.0005
	DP 1:1:5	2.3467*	.4746	.003	.7261	3.9672
	DP 1:5:5	-10.0067*	.4746	.000	-11.6272	-8.3861
DP 1:5:5	ISOLAT	52.2933*	.4746	.000	50.6728	53.9139
	CF 1:1:5	47.6633*	.4746	.000	46.0428	49.2839
	CF 1:3:5	43.8000*	.4746	.000	42.1795	45.4205
	CF 1:5:5	40.3867*	.4746	.000	38.7661	42.0072
	DP 1:1:5	12.3533*	.4746	.000	10.7328	13.9739
	DP 1:3:5	10.0067*	.4746	.000	8.3861	11.6272

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