

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Suppositoria

2.1.1 Pengertian Suppositoria

Suppositoria merupakan salah satu jenis sediaan padat. Sediaan suppositoria dapat dibuat dalam berbagai bobot dan bentuk dengan rute pemberian melalui rektal, vagina maupun uretra yang dapat meleleh, melunak atau melarut dalam suhu tubuh agar dapat terdisolusi pada cairan tubuh sehingga mampu memberikan efek terapeutik. Bahan aktif obat tersebut akan mengalami retensi dalam rongga tubuh dan memberikan efek lokal atau akan diserap oleh tubuh dan memberikan efek sistemik (Ansel, *et.al*, 2014; Depkes RI, 2014).

Suppositoria memiliki beragam bentuk dan berat. Bentuk dan ukuran dari suppositoria harus sesuai dengan ketentuan sehingga dapat dengan mudah dimasukkan pada rute pemberian yang dimaksudkan. Suppositoria rektal biasanya berukuran sekutar 32 mm (1,5 inchi), berbentuk tabung menyerupai peluru, torpedo ataupun jari kelingking dan pada salah satu atau kedua sisinya meruncing dengan berat untuk dewasa berkisar 2 gram, sedangkan berat untuk bayi maupun anak-anak biasanya berkisar setengah dari berat suppositoria rektal dewasa dan diasumsikan bentuknya lebih mirip seperti pensil. Suppositoria vaginal atau pessaria berbentuk bulat, bujur telur ataupun kerucut dengan berat berkisar 5 gram ketika digunakan lemak coklat sebagai basisnya. Berat dari suppositoria vaginal ini beragam bergantung dari jenis basis yang digunakan

dalam formulasinya. Suppositoria uretra atau bougies berbentuk seperti pensil dan dimasukkan melalui uretra laki-laki dan perempuan. Suppositoria uretra untuk laki-laki biasanya berdiameter 3-6 mm dengan panjang 140 mm dengan berat untuk laki-laki ini berkisar 4 gram sedangkan berat dan ukuran suppositoria untuk perempuan berkisar setengah dari suppositoria uretra untuk laki-laki yakni dengan panjang 70 mm dan berat 2 gram (Ansel, *et.al*, 2014).

2.1.2 Syarat Sediaan Suppositoria

Syarat-syarat sediaan suppositoria meliputi :

- a) Penampakan visual suppositoria berbentuk seperti peluru dengan satu atau dua bagian lonjong di setiap sisinya, tekstur permukaannya halus dan seragam (WHO, 2014).
- b) Waktu leleh atau waktu hancur sediaan suppositoria dengan basis larut lemak adalah ± 30 menit, sedangkan suppositoria dengan basis larut air adalah ± 60 menit (WHO, 2014).
- c) Keseragaman bobot sediaan suppositoria memiliki persen deviasi bobot sebesar $\pm 5\%$ (Komisi Farmakope Eropa, 2005; Milala, dkk, 2013).

2.1.3 Keuntungan dan Kelemahan Suppositoria

Suppositoria memiliki beberapa keuntungan, yakni (Ansel, *et.al*, 2014) :

1. Menghindari obat-obat dari *first-pass metabolism* oleh hati saat diberikan melalui rute oral yang akan menyebabkan penurunan bioavailabilitas obat.

2. Melindungi obat-obat yang terdegradasi oleh cairan di saluran pencernaan.
3. Dapat menghantarkan jumlah obat yang lebih besar daripada penggunaan secara oral.
4. Melindungi saluran pencernaan maupun mukosa mulut dari obat yang dapat mengiritasi saat diberikan melalui rute oral.
5. Dapat digunakan pada obat yang memiliki bau dan rasa yang tidak enak sehingga kurang nyaman jika diberikan melalui rute oral.
6. Dapat digunakan pada pasien yang mengalami mual, muntah dan tidak sadar.
7. Dapat digunakan pada pasien yang mengalami penyakit saluran pencernaan bagian atas karena akan mengganggu penyerapan bila diberikan melalui rute oral.
8. Dapat digunakan sebagai alternatif dari pemberian injeksi karena memberikan efek sistemik yang cepat.

Namun, ada beberapa kelemahan dari suppositoria sehingga menyebabkan sediaan ini menjadi jarang digunakan, yakni (Ansel, *et.al*, 2014) :

1. Kondisi fisiologis seperti lesi pada rektal akan mempengaruhi efektivitas dari suppositoria.
2. Tidak dapat digunakan pada obat dengan indeks terapi sempit karena dapat menyebabkan risiko toksisitas.
3. Buang air besar dapat mempengaruhi penyerapan obat.
4. Luas permukaan untuk penyerapan obat dan volume cairan pada rektum lebih kecil dibandingkan usus halus sehingga akan mempengaruhi proses disolusi obat.

5. Kemungkinan terjadinya degradasi obat yang disebabkan oleh mikroflora yang berada di rektum.

2.1.4 Komposisi Suppositoria

Secara umum, sediaan suppositoria terdiri dari bahan aktif obat dan basis suppositoria. Berdasarkan karakteristik fisiknya, basis suppositoria dibagi menjadi dua kategori meliputi (Ansel, *et.al*, 2014) :

a. Basis larut lemak

Basis larut lemak merupakan basis yang paling sering digunakan dalam pembuatan suppositoria, salah satunya adalah lemak coklat. Selain bahan yang bersifat minyak atau lemak yang tergolong dalam golongan ini, ada pula bahan yang bersifat asam lemak terhidrogenasi minyak nabati seperti minyak kelapa sawit dan minyak biji kapas. Basis lemak yang banyak digunakan pada produk komersial adalah dengan menggunakan berbagai kombinasi dari beberapa jenis bahan untuk mencapai kekerasan yang diinginkan dalam kondisi pendistribusian dan penyimpanan agar memiliki kualitas yang baik dalam pelelehan di suhu tubuh untuk melepaskan bahan aktif obat (Ansel, *et.al*, 2014).

b. Basis larut air

Bahan yang termasuk ke dalam golongan basis larut air adalah gelatin tergliserinasi dan PEG. Basis gelatin tergliserinasi paling banyak digunakan dalam pembuatan suppositoria vaginal karena dapat memperpanjang aksi lokal bahan aktif yang biasanya diinginkan pada sediaan tersebut. Suppositoria berbasis gelatin tergliserinasi memiliki kecenderungan untuk menyerap kelembaban akibat dari sifat higroskopis gliserin, maka sediaan

tersebut harus dilindungi dari kelembaban ruangan agar bentuk dan konsistensi sediaan dapat dipertahankan. Sifat higroskopis gliserin dapat pula menyebabkan efek dehidrasi dan mengiritasi kulit ketika diaplikasikan. Hal ini dapat diatasi dengan menambahkan air ke dalam formulasi suppositoria, dan jika perlu suppositoria dapat dibasahi sebelum penggunaan untuk mengurangi kecenderungan penyerapan air pada membran mukosa dan mengiritasi kulit (Ansel, *et.al*, 2014).

Suppositoria dengan basis PEG tidak meleleh pada suhu tubuh melainkan melarut perlahan-lahan di cairan tubuh. Pada beberapa formulasi suppositoria, penggunaan PEG biasanya dalam bentuk campuran beberapa PEG dengan berat molekul yang berbeda untuk menghasilkan titik leleh yang lebih tinggi dari suhu tubuh sehingga memungkinkan pelepasan bahan aktif obat yang lebih lambat dan penyimpanan yang mudah tanpa perlu pendinginan karena tidak akan melunak pada suhu ruangan. Sama halnya seperti basis larut air lainnya, pada penggunaan suppositoria berbasis PEG harus dibasahi dahulu dengan air untuk mencegah iritasi pada kulit (Ansel, *et.al*, 2014).

Sedangkan syarat-syarat basis suppositoria yang ideal meliputi (Lachman, *et. al*, 1987) :

- a) Dapat mencapai kesetimbangan kristalisasi, sehingga sebagian besar komponen dapat meleleh pada suhu rektal $\pm 36^{\circ}\text{C}$
- b) Bersifat tidak toksik dan tidak mengiritasi jaringan tubuh yang sensitif dan terinflamasi.
- c) Bersifat kompatibel dengan berbagai macam obat.
- d) Tidak memiliki bentuk metastabil.

- e) Dapat sedikit menyusut pada saat pendinginan sehingga mudah untuk dikeluarkan dari cetakan tanpa perlu menambahkan pelumas
- f) Bersifat dapat terbasahi dan teremulsifikasikan.
- g) Stabil dalam penyimpanan meliputi tidak terjadi perubahan warna, bau maupun laju pelepasan obat.
- h) Dapat dibuat dengan metode cetak tuang baik dengan menggunakan tangan maupun mesin, kompresi, atau ekstruksi.

2.1.5 Metode Pembuatan Suppositoria

Secara umum diketahui ada 4 metode pembuatan suppositoria meliputi (Lachman, *et. al*, 1987) :

1. Pencetakan dengan tangan

Metode pencetakan dengan tangan ini merupakan metode yang paling tua dan sederhana dibandingkan metode lainnya. Metode ini dilakukan dengan mencampurkan basis suppositoria dengan bahan aktif yang digunakan, kemudian digulung dan dibentuk sesuai dengan bentuk yang diinginkan. Pencampuran dilakukan dengan meremas basis suppositoria lalu ditambahkan bahan aktif dan diaduk hingga massa campuran homogen dan mudah dibentuk. Selanjutnya, dilakukan penggulungan campuran menjadi batang silinder dengan diameter dan panjang yang sesuai, lalu dipotong dan diruncingkan salah satu maupun kedua ujungnya. Amilum atau talk dapat digunakan sebagai pelumas untuk mencegah pelekatan bahan dengan tangan (Lachman, *et. al*, 1987).

2. Cetak Kompresi

Metode cetak kompresi ini dapat menghasilkan suppositoria dengan bentuk yang lebih seragam. Pembuatan dengan metode ini terjadi karena adanya tekanan pada piston sehingga massa suppositoria yang terdapat dalam silinder menjadi terdorong ke dalam cetakan. Metode ini dapat menghindari terjadinya sedimentasi zat padat yang tidak larut dalam suppositoria namun proses pembuatannya berlangsung lama untuk produksi skala besar. Kelemahan utama dari metode ini adalah adanya udara yang masuk ke dalam alat pencetak sehingga menyebabkan bobot yang kurang seragam dan kemungkinan terjadinya oksidasi basis maupun bahan obat (Lachman, *et. al*, 1987).

3. Cetak Tuang

Metode cetak tuang merupakan metode yang paling sering digunakan dalam pembuatan suppositoria baik skala kecil maupun skala besar. Metode ini dilakukan dengan melelehkan basis suppositoria diatas penangas air atau penangas uap untuk menghindari pemanasan yang berlebihan. Selanjutnya, bahan aktif ditambahkan ke dalam basis hingga homogen. Setelah itu, massa campuran dituang dalam cetakan logam yang telah didinginkan dan biasanya telah dilapisi krom atau nikel (Lachman, *et. al*, 1987).

4. Mesin Pencetak Otomatis

Pada metode dengan menggunakan mesin pencetak otomatis ini, seluruh proses pembuatan mulai dari penuangan, pendinginan, pengeluaran, pemindahan dan pembersihan dilakukan dengan menggunakan mesin secara otomatis. Mesin pencetak ini dapat

menghasilkan 3500 hingga 6000 sediaan per jam. Proses pembuatan diawali dengan mengisi massa suppositoria pada corong pengisi lalu akan dicampur secara kontinu pada suhu konstan. Cetakan diberi pelumas dengan digosok atau disemprot, kemudian diisi dengan massa suppositoria hingga sedikit berlebih. Setelah massa suppositoria memadat, bahan berlebih dikikis dan dikumpulkan untuk digunakan kembali. Seluruh bahan berlebih tersebut dipanaskan pada suhu yang konstan dan siklus pendinginannya diatur konstan. Suppositoria yang telah memadat dipindahkan ke tempat pengeluaran secara otomatis oleh mesin pencetak (Lachman, *et. al*, 1987).

2.1.6 Bilangan Pengganti (*Displacement Value*)

Pada pembuatan suppositoria dengan bobot 2 gram, diasumsikan bahwa jumlah obat aktif kurang dari 100 mg sehingga bobot yang ditempati bahan aktif tidak perlu dipertimbangkan. Namun, pada saat pencetakan biasanya bobot suppositoria menjadi kurang dari 2 gram sehingga bobot yang ditempati bahan aktif perlu dipertimbangkan. Untuk mengetahui bobot yang ditempati bahan aktif maka dilakukan pengujian bilangan pengganti (Ansel, *et. al*, 2014). Terdapat empat metode perhitungan basis yang digantikan oleh bahan aktif yang dijelaskan sebagai berikut (Amelia, 2007) :

1. Metode *Moody*

Metode ini dilakukan dengan menggunakan rumus;

$$\text{Bilangan pengganti} = \frac{d}{a-e} \dots\dots\dots(1)$$

Dimana :

a = bobot 6 suppositoria tanpa bahan aktif

b = persentase (%) bahan aktif dalam 6 suppositoria

c = bobot 6 suppositoria dengan bahan aktif (b)

d = bobot bahan aktif yang terkandung dalam 6 suppositoria dengan bahan aktif $\left(\frac{b}{100} \times c\right)$

e = bobot basis yang digunakan dalam 6 suppositoria dengan bahan aktif (c – d)

2. Perhitungan faktor densitas

Metode perhitungan ini dilakukan berdasarkan nilai rata-rata densitas serbuk bahan aktif bahan aktif. Metode ini menghitung bobot basis yang digunakan dalam sediaan suppositoria agar diperoleh kesetaraan dengan rumus sebagai berikut;

$$\text{Bobot basis yang digunakan} = d - (a \times c) \dots \dots \dots (2)$$

Dimana :

a = rata-rata densitas serbuk bahan aktif (g/cm³)

b = bobot basis yang digunakan untuk membuat seluruh sediaan suppositoria

c = bobot bahan aktif yang digunakan untuk membuat seluruh sediaan suppositoria

3. Penentuan faktor densitas metode *Paddock*

Metode ini dilakukan dengan tahapan sebagai berikut;

a. Ditentukan berat rata-rata suppositoria per cetakan dengan basis atau disebut suppositoria tanpa bahan aktif (a)

b. Ditimbang jumlah basis suppositoria yang diperlukan untuk 10 suppositoria



- c. Ditimbang 1 gram obat. Berat obat per suppositoria sama dengan 1gram/10 suppositoria atau 0,1 gram/suppositoria (b)
- d. Dilelehkan basis suppositoria dan dicampurkan dengan obat. Dilanjutkan dengan menuang campuran ke dalam cetakan, dinginkan, dan keluarkan dari cetakan.
- e. Ditimbang 10 suppositoria dan ditentukan berat rata-ratanya (c)
- f. Ditentukan faktor densitas dengan menggunakan:

$$\text{Faktor densitas} = \frac{b}{a-c+b} \dots\dots\dots(3)$$

Dimana :

a = berat rata-rata suppositoria tanpa bahan aktif

b = berat obat per suppositoria

c = berat rata-rata suppositoria dengan berisi bahan aktif

- g. Berat suppositoria dengan bahan aktif dibagi dengan faktor densitas obat untuk mencari nilai penggantian basis suppositoria. Lalu dikurangi berat suppositoria tanpa bahan aktif dengan berat basis yang digantikan oleh bahan aktif sehingga didapatkan berat basis yang dibutuhkan untuk tiap suppositoria.

4. Metode Pergantian Volume

Metode pergantian volume dilakukan dengan tahapan sebagai berikut;

- a. Ditentukan berat rata-rata per cetakan menggunakan basis
- b. Ditimbang basis untuk pembuatan 10 suppositoria
- c. Dibagi berat jenis bahan aktif dengan basis untuk mendapatkan rasio
- d. Dibagi berat total obat aktif yang diperlukan untuk pembuatan suppositoria dengan rasio yang diperoleh sehingga akan didapatkan jumlah basis yang tergantikan oleh bahan aktif

- e. Dikurangi jumlah yang didapatkan pada langkah (d) dari berat total (jumlah suppositoria dikalikan dengan berat suppositoria dengan basis) untuk mendapatkan berat basis yang diperlukan.

2.1.7 Evaluasi Sediaan Suppositoria

Evaluasi sediaan suppositoria meliputi :

1. Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui bentuk fisik sediaan suppositoria ibuprofen meliputi bentuk, warna, dan tekstur permukaan suppositoria. Uji organoleptik dilakukan dengan cara mengidentifikasi sediaan menggunakan panca indera secara deskriptif. Pemeriksaan warna dilakukan dengan melihat intensitas dan homogenitas warna. Pengujian bentuk dilakukan dengan melihat bentuk seperti torpedo ataupun bentuk lainnya. Serta, dilihat kondisi permukaan terbebas dari bintik-bintik atau noda serta memiliki struktur permukaan yang halus dan tidak cacat (Allen, 2008; Milala, dkk, 2013).

2. Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui keseragaman bobot pada masing-masing sediaan suppositoria. Uji keseragaman bobot suppositoria dilakukan dengan cara menimbang 10 sediaan, kemudian dihitung bobot rata-ratanya. Persen deviasi dari 10 sediaan suppositoria tersebut adalah kurang dari 5% (Milala, dkk, 2013).

3. Uji Waktu Leleh

Uji waktu leleh suppositoria dilakukan dengan tujuan untuk menetapkan waktu hancur atau melunaknya sediaan suppositoria dalam waktu yang ditetapkan apabila dimasukkan ke dalam cairan media pada kondisi percobaan yang ditetapkan. Uji waktu leleh suppositoria ibuprofen dilakukan dengan memasukkan suppositoria ke dalam beaker glass yang berisi air dengan suhu yang dipertahankan pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ diatas *hotplate* (Ranjita, *et. al*, 2010). Uji waktu leleh suppositoria juga dapat dilakukan dengan memasukkan suppositoria ke dalam alat disintegrasi tablet dengan suhu yang dipertahankan pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (Majri and Baseir, 2016). Suppositoria dikatakan hancur atau melunak sempurna, apabila terlarut sempurna, terdispersi menjadi komponen dengan bagian lemak cair berkumpul pada permukaan dan bagian serbuk yang tidak larut berada di dasar atau terlarut, atau menjadi lunak, mengalami perubahan bentuk tanpa harus terpisah menjadi komponennya dan massa suppositoria tidak mempunyai inti padat yang mengganggu pengadukan bila diaduk dengan pengaduk kaca (Depkes RI, 1995).

4. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk mengukur laju pelepasan obat dari sediaan suppositoria secara *in-vitro* (Lachman, *et. al*, 1987). Metode uji disolusi meliputi metode dayung (*paddle*), metode keranjang (*basket*), metode difusi membran atau dialisis, dan metode aliran secara kontinyu. Media disolusi tergantung dari bahan aktif yang digunakan sesuai dengan monografi (Allen, 2008).

2.2 Kelarutan

2.2.1 Pengertian Kelarutan

Kelarutan secara kuantitatif didefinisikan sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada suhu tertentu, dan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi spontan antara dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekuler yang homogen (Martin, *et. al*, 1993). Kelarutan adalah massa zat terlarut yang melarut dalam massa atau volume pelarut tertentu pada temperatur tertentu. Bila dibandingkan dengan disolusi, maka kelarutan bersifat statis dan disolusi bersifat dinamis (Shargel, *et. al*, 2004). Penjelasan istilah dalam kelarutan ditunjukkan pada tabel 2.1.

Tabel 2.1. Definisi Kelarutan (Martin, *et. al*, 1993)

Istilah kelarutan	Bagian pelarut untuk melarutkan satu bagian solut
Sangat mudah larut	< 1
Mudah larut	1 – 10
Larut	10 – 30
Agak sukar larut	30 – 100
Sukar larut	100 – 1000
Sangat sukar larut	1000 – 10000
Praktis tidak larut	> 10000

Kelarutan merupakan salah satu parameter yang penting untuk mengetahui pencapaian konsentrasi bahan aktif obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik untuk dapat memberikan efek terapeutik. Berdasarkan suatu studi, diketahui sebanyak 40% dari kandidat obat baru dalam proses pengembangan obat mengalami kegagalan karena sifat biofarmasetika yang tidak optimal. Hal ini disebabkan karena suatu obat yang memiliki lipofilisitas yang terlalu rendah yang akan mempengaruhi permeabilitas menuju membran atau lipofilistas yang terlalu tinggi yang akan mempengaruhi kelarutannya dalam cairan tubuh. Dalam menangani kesulitan tersebut, BCS telah dikembangkan untuk

mengklasifikasikan senyawa berdasarkan karakteristik permeabilitas dan kelarutan menjadi empat kategori (Shinde, *et. al*, 2014).

2.2.2 Klasifikasi Kelarutan berdasarkan Sistem BCS (*Biopharmaceutical Classification System*)

Tujuan dari pembentukan dan perkembangan BCS adalah; (a) untuk meningkatkan efisiensi dari perkembangan obat dan proses peninjauan dengan merekomendasikan strategi untuk mengidentifikasi uji bioekivalensi klinis terbaru; (b) untuk merekomendasikan kelas obat untuk sediaan padat lepas segera (*immediate-release*) yang bioekivalensinya dapat dinilai berdasarkan uji disolusi *in-vitro*; dan (c) untuk merekomendasikan klasifikasi obat sesuai dengan profil disolusinya beserta dengan karakteristik kelarutan dan permeabilitasnya. Untuk melihat peningkatan efisiensi dari suatu obat dapat dilihat dari laju absorpsi obat tersebut pada saluran cerna (Yasir, *et. al*, 2010). Klasifikasi obat berdasarkan penggolongan BCS ditunjukkan pada tabel 2.2.

Tabel 2.2. Pembagian Obat berdasarkan Kelas BCS (Yasir, *et. al*, 2010)

Kelas BCS	Karakteristik Obat	Tahapan Penentu Laju Absorpsi
I	Permeabilitas tinggi dan kelarutan tinggi	Pengosongan lambung
II	Permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah	Terdisolusi dalam cairan tubuh
III	Permeabilitas rendah dan kelarutan tinggi	Permeabilitas pada membran dalam tubuh
IV	Permeabilitas rendah dan kelarutan rendah	Disolusi dalam cairan lambung dan permeabilitas pada membran dalam tubuh

2.2.3 Faktor yang Mempengaruhi Kelarutan

2.2.3.1 Ukuran Partikel

Penurunan atau pengecilan ukuran partikel dapat meningkatkan kelarutan karena akan menyebabkan peningkatan luas permukaan kontak zat terlarut dengan pelarut. Pada senyawa organik, banyaknya cabang karbon menyebabkan peningkatan kelarutan karena semakin banyak cabang karbon akan menurunkan ukuran partikelnya dan meningkatkan kontak antara zat terlarut dengan pelarut (Gaikwad, *et. al*, 2014).

2.2.3.2 Suhu

Peningkatan suhu dapat menyebabkan peningkatan maupun penurunan kelarutan. Apabila proses pelarutan menyerap energi, maka peningkatan suhu akan meningkatkan kelarutan. Sedangkan, apabila proses pelarutan melepaskan energi, maka peningkatan suhu akan menurunkan kelarutan. Secara umum, peningkatan suhu akan meningkatkan kelarutan zat padat dalam pelarut, namun peningkatan suhu akan menurunkan kelarutan zat gas dalam pelarut (Gaikwad, *et. al*, 2014).

2.2.3.3 Tekanan

Tekanan mempengaruhi kelarutan dari zat gas, dimana kelarutan akan meningkat pada peningkatan tekanan. Namun, tekanan tidak memberikan pengaruh pada kelarutan zat padat maupun cair (Gaikwad, *et. al*, 2014).

2.2.3.4 Polimorfisme

Polimorfisme merupakan kemampuan suatu zat untuk mengkristal menjadi lebih dari satu bentuk kristal. Polimorf dapat mempengaruhi titik leleh senyawa tersebut, dan titik leleh sangat berkaitan erat dengan kelarutan suatu zat. Adanya kemungkinan bahwa semua kristal zat tersebut dapat mengkristal menjadi bentuk atau polimorf yang berbeda menyebabkan terbentuknya polimorf dari suatu zat akan menyebabkan kelarutan yang berbeda (Gaikwad, *et. al*, 2014).

2.2.3.5 Polaritas

Polaritas zat terlarut terhadap pelarut akan mempengaruhi kelarutan. Pelarut polar akan dapat melarutkan zat ionik dan zat polar lainnya. Sedangkan, pelarut non-polar akan melarutkan zat non polar dengan tekanan internal yang sama melalui induksi interaksi dipol. Peristiwa ini dikenal dengan *like-dissolve-like* (Martin, *et. al*, 1993).

2.2.4 Metode Peningkatan Kelarutan pada Obat yang Sukar Larut dalam Air

Sejumlah metode telah diketahui dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air. Peningkatan kelarutan ini akan berdampak pada peningkatan disolusi dari obat tersebut (Savjani, *et. al*, 2012; Lestari, dkk, 2014).

2.2.4.1 Modifikasi Kimia

Teknik peningkatan kelarutan dengan modifikasi kimia salah satunya adalah dengan teknik pembentukan garam. Pembentukan garam dilakukan

pada obat asam lemah atau basa lemah karena manipulasi struktur kimianya relatif sederhana. Pembentukan garam asam atau basa ini akan menyebabkan peningkatan kelarutan dibandingkan bentuk asam atau basa yang berdampak pada peningkatan disolusinya. Karakteristik bentuk garam yang ideal meliputi stabil secara kimiawi, tidak higroskopis, tidak ada masalah pada proses pembentukan garam dan terlarut secara cepat dalam bentuk sediaan padat (Deepshikha, *et. al*, 2012).

2.2.4.2 Kompleksasi

Teknik pembentukan kompleks dapat meningkatkan kelarutan, laju disolusi dan bioavailabilitas obat yang sukar larut dalam air. Pembentukan kompleks terjadi dengan menambahkan molekul non-polar atau bagian non-polar dari suatu molekul (yang disebut dengan *guest*) ke dalam rongga molekul lain (yang disebut dengan *host*). Senyawa yang biasanya digunakan sebagai *host* adalah siklodekstrin. Molekul zat yang sukar larut dalam air akan terperangkap dalam rongga hidrofobik yang dimiliki siklodekstrin dan permukaan hidrofilik siklodekstrin akan menyebabkan peningkatan kelarutan dari obat tersebut (Savjani, *et. al*, 2012).

2.2.4.3 Kosolvensi

Kosolvensi didefinisikan sebagai penambahan pelarut organik larut air maupun sebagian larut air ke dalam pelarut air sehingga menghasilkan suatu pelarut yang efektif untuk melarutkan obat non-polar. Kosolvensi banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan karena pelaksanaannya mudah dan

sederhana. Contoh pelarut yang digunakan dalam kosolvensi ini adalah PEG 300, propilen glikol atau etanol (Deepshikha, *et.al*, 2012).

2.2.4.4 Solubilisasi Misel

Teknik peningkatan pelarutan dengan metode solubilisasi misel dilakukan melalui penambahan surfaktan. Penambahan surfaktan ini menyebabkan penurunan tegangan permukaan antara obat yang sukar larut dalam air dengan pelarut sehingga akan meningkatkan disolusi obat tersebut dalam mediumnya. Peningkatan kelarutan dengan surfaktan tergantung dari jumlah dan jenis surfaktan yang digunakan (Savjani, *et. al*, 2012; Lestari, dkk, 2014).

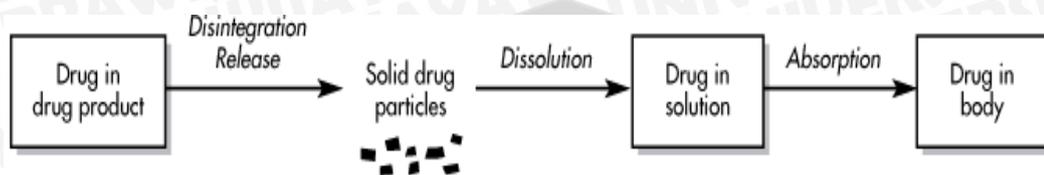
2.2.4.5 Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan metode peningkatan kelarutan dalam air melalui dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam matriks pembawa yang bersifat inert dalam partikel padat. Teknologi dispersi padat ini berpotensi untuk meningkatkan disolusi dan aktivitas terapeutik obat hidrofobik. Metode peningkatan kelarutan ini telah banyak dikembangkan karena mudah dalam pengerjaannya, ekonomis dan bermanfaat (Jagadeesan, *et. al*, 2013).

2.3 Pelepasan Obat

Pelepasan obat merupakan proses disintegrasi (proses pemecahan sediaan obat) menjadi partikel kecil yang kemudian melepaskan obat dari sediaan. Setelah tahap pelepasan obat, obat akan mengalami tahap disolusi (pelarutan obat dalam cairan tubuh) dan dilanjutkan dengan tahap absorpsi obat menembus membran sel menuju sirkulasi sistemik. Ketiga tahapan tersebut

berperan dalam mempengaruhi laju obat dalam mencapai sirkulasi sistemik (Shargel, *et. al*, 2004). Rangkaian tahapan obat dalam mencapai sistem sirkulasi sistemik ditunjukkan pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Rangkaian Tahapan Obat dalam Mencapai Sirkulasi Sistemik (Shargel, *et. al*, 2004).

Dalam proses perancangan suatu obat, faktor yang mempengaruhi pelepasan obat agar mencapai bioavailabilitas yang diinginkan meliputi bentuk sediaan obat (misalnya bentuk sediaan larutan, suspensi, suppositoria); sifat dari bahan tambahan (eksipten) yang digunakan dalam sediaan obat; sifat fisikokimia dari obat tersebut dan rute pemberian obat yang tepat (Shargel, *et. al*, 2004).

Pada sediaan suppositoria, pelepasan obat dari sediaan dipengaruhi oleh beberapa faktor meliputi (Marchaban, 2004) :

a. Kelarutan obat dalam basis

Semakin tinggi kelarutan suatu obat terhadap basis maka akan semakin kuat pula afinitas obat terhadap basisnya, hal ini menyebabkan pelepasannya lebih lama. Sebaliknya, semakin rendah kelarutan obat terhadap basis maka pelepasannya lebih cepat.

b. Konsentrasi obat

Secara umum, semakin besar konsentrasi awal obat dalam massa suppositoria maka akan semakin besar pula konsentrasi obat yang dilepaskan, hal ini menyebabkan pelepasannya lebih cepat.

c. Koefisien difusi obat dalam basis

Menurut Higuchi (1961), pelepasan obat digambarkan dalam persamaan sebagai berikut :

Pada obat yang larut dalam basis, dirumuskan sebagai berikut;

$$Q = 2 A \sqrt{Dt/A} \dots \dots \dots (4)$$

Pada obat yang tersuspensi dalam basis, dirumuskan sebagai berikut;

$$Q = \sqrt{Dt (2A - C_s)C_s} \dots \dots \dots (5)$$

Dimana :

Q = jumlah obat yang terlepas

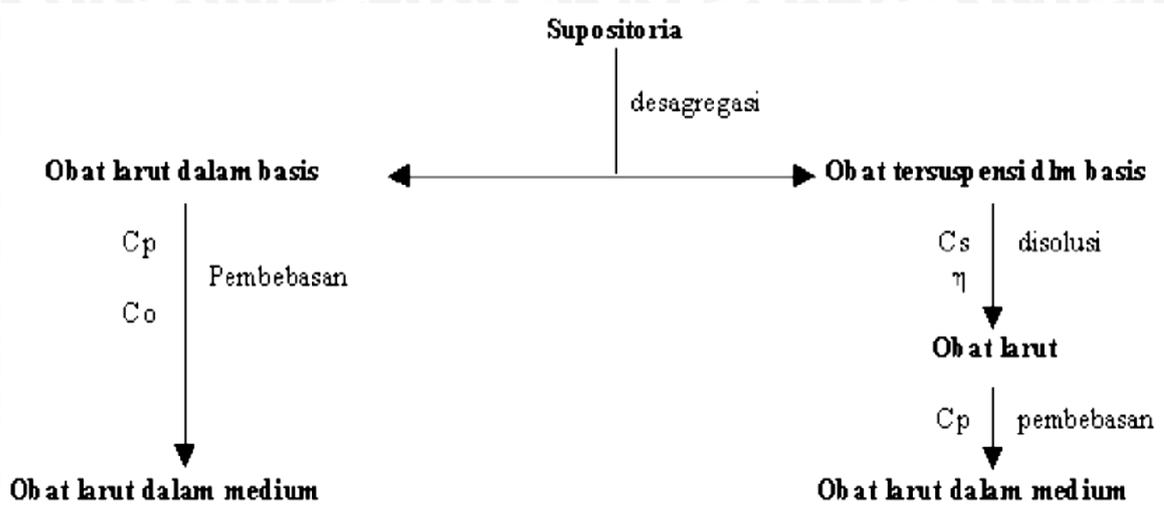
D = koefisien difusi obat dalam basis

A = konsentrasi awal obat

C_s = kelarutan obat dalam basis

t = waktu

Proses pelepasan obat yang tidak larut pada basis lemak dalam sediaan suppositoria diawali dengan proses desagregasi obat dari sediaan, lalu obat tersuspensi dalam basis suppositoria yang telah meleleh/melunak pada cairan tubuh. Selanjutnya, akibat pengaruh koefisien partisi maka obat akan dilepaskan pada cairan tubuh. Setelah tahap pelepasan obat, maka obat dilanjutkan ke tahap absorpsi oleh tubuh. Sedangkan, pada obat yang larut pada basis lemak dalam suppositoria diawali pula dengan proses desagregasi obat dari sediaan, lalu obat akan terlarut dalam basis suppositoria. Sama halnya dengan obat yang tidak larut pada basis lemak, selanjutnya akibat pengaruh koefisien partisi maka obat akan dilepaskan pada cairan tubuh. Setelah tahap pelepasan obat, maka obat dilanjutkan ke tahap absorpsi oleh tubuh (Marchaban, 2004). Proses pelepasan obat dari suppositoria akan ditunjukkan pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Skema Pelepasan Obat dari Suppositoria (Marchaban, 2004).

Keterangan:

C_o = konsentrasi awal

C_p = koefisien partisi (basis-medium)

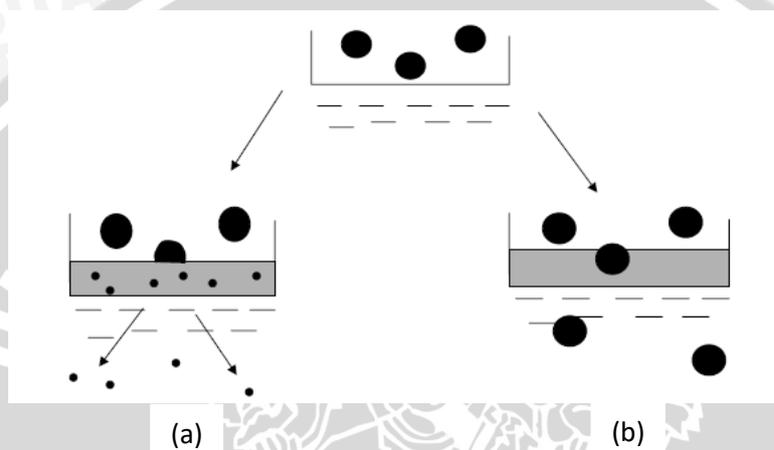
C_s = koefisien pelarutan

η = viskositas (basis suppositoria)

Pelepasan obat dari sistem dispersi padat akan mempengaruhi laju disolusi obat tersebut. Terdapat dua mekanisme pelepasan obat dari sistem dispersi padat yakni *carrier-controlled dissolution* dan *drug-controlled dissolution*. Pada pelepasan obat dengan *carrier-controlled dissolution*, laju disolusi obat bergantung dari polimer pembawanya, obat akan terlarut dengan cepat dalam lapisan difusi polimer pembawa yang menyebabkan obat terdispersi secara molekuler dalam matriks pembawa. Selanjutnya, obat akan terdifusi ke cairan tubuh dan mengalami disolusi bergantung dari kecepatan disolusi polimer pembawanya (Craig, 2002).

Sedangkan, pada pelepasan obat dengan *drug-controlled dissolution*, laju disolusi obat bergantung dari karakteristik dari obat itu sendiri, obat terlarut dengan lambat dalam lapisan difusi polimer pembawa, sehingga obat tidak terdispersi secara molekuler melainkan tersebar dalam bentuk partikel padat dalam matriks pembawa. Selanjutnya, obat akan terdifusi ke cairan tubuh dan

mengalami disolusi bergantung dari kecepatan disolusi obat itu sendiri. Mekanisme pelepasan obat dari sistem dispersi padat tergantung dari kecenderungan kecepatan pendispersian obat pada polimer pembawanya (Craig, 2002). Mekanisme pelepasan obat dari sistem dispersi padat ditunjukkan pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Mekanisme Pelepasan Obat dari Sistem Dispersi Padat (Craig, 2002).

Keterangan: (a) proses pelepasan obat dengan *carrier-controlled dissolution*, (b) proses pelepasan dengan *drug-controlled dissolution*. Lingkaran hitam besar adalah partikel obat yang belum terlarut, lingkaran hitam kecil adalah partikel obat yang terlarut secara parsial, lapisan abu-abu adalah lapisan difusi polimer, dan garis putus-putus adalah medium pelarut.

2.3.1 Disolusi Obat

Disolusi merupakan suatu proses partikel padat zat aktif terlarut dalam pelarut atau dalam hal ini cairan tubuh. Menurut Noyes and Withney (1987), tahapan disolusi meliputi proses pelarutan obat pada permukaan larutan di sekitar partikel padat obat, sehingga membentuk larutan jenuh. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh tersebut, dikenal sebagai lapisan stagnan. Selanjutnya, partikel pada lapisan stagnan akan berdifusi ke larutan bulk dari daerah konsentrasi obat yang tinggi menuju daerah konsentrasi obat rendah. Maka dari itu, peningkatan laju disolusi berbanding lurus dengan besarnya

konstanta difusi sesuai dengan persamaan Noyes and Whitney sebagai berikut

(Shargel, *et. al*, 2004) :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{h} (C_s - C) \dots\dots\dots (6)$$

Dimana :

dC/dt = laju disolusi obat selama waktu t

D = konstanta difusi

C_s = konsentrasi obat pada lapisan stagnan

C = konsentrasi obat pada larutan bulk

h = ketebalan dari lapisan stagnan

2.3.2 Faktor yang Mempengaruhi Disolusi Obat

Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi suatu obat meliputi sifat fisika dan kimia dari bahan aktif obat, sifat dari bahan tambahan (eksipien) dan metode manufaktur sediaan obat. Faktor-faktor tersebut dapat mempengaruhi disolusi suatu obat dijelaskan sebagai berikut (Shargel, *et. al*, 2004) :

- a. Sifat fisika dan kimia dari bahan aktif obat

Sifat fisika dan kimia bahan aktif obat mempengaruhi kinetika disolusi suatu obat serta berperan penting dalam pertimbangan desain sediaan obat. Sifat fisika dan kimia bahan aktif yang dapat mempengaruhi disolusi meliputi profil kelarutan-pH, profil stabilitas-pH, ukuran partikel, dan polimorfisme. Profil kelarutan-pH dapat mempengaruhi disolusi obat karena kelarutan suatu obat dapat bergantung pada pH tertentu suatu larutan, semakin larut obat dalam pH cairan tubuh yang ditujunya maka semakin meningkat pula laju disolusinya, profil kelarutan-pH akan memberikan perkiraan kasar

dari laju disolusi untuk dosis obat tertentu di cairan tubuh. Profil stabilitas-pH dapat mempengaruhi disolusi obat karena stabilitas merupakan konstanta laju reaksi degradasi obat, maka dari itu apabila suatu obat terdegradasi pada pH cairan tubuh akan mempengaruhi pelarutan dan laju disolusi obat tersebut. Ukuran partikel dapat mempengaruhi disolusi obat karena semakin kecil ukuran partikel obat maka semakin besar luas permukaannya yang akan meningkatkan kelarutan obat dalam cairan tubuh sehingga akan meningkatkan pula laju disolusi obat tersebut. Sedangkan polimorfisme dapat mempengaruhi disolusi karena polimorfisme mengacu pada susunan partikel obat dalam berbagai bentuk kristal atau polimorf dimana bentuk polimorfisme suatu obat tertentu dapat bersifat lebih larut dalam cairan tubuh dibandingkan bentuk kristalnya sehingga akan meningkatkan laju disolusi obat tersebut (Shargel, *et. al*, 2004).

b. Sifat dari bahan tambahan (eksipien)

Eksipien ditambahkan dalam formulasi untuk memberikan sifat fungsional tertentu pada bentuk sediaan obat. Beberapa dari sifat fungsional eksipien ini akan mempengaruhi disolusi suatu obat dengan meningkatkan kompresibilitas bahan aktif obat, menstabilkan bahan aktif obat terhadap degradasi, menurunkan iritasi lambung, mengendalikan laju penyerapan obat dari tempat penyerapannya dan meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut (Shargel, *et. al*, 2004).

c. Metode manufaktur sediaan obat

Metode manufaktur sediaan obat berpengaruh dalam disolusi suatu obat karena metode manufaktur merupakan suatu kondisi biofarmasetika yang harus dapat membuat suatu desain sediaan obat memiliki efektivitas dan keamanan yang baik. Suatu metode manufaktur harus dapat meningkatkan laju disolusi sediaan tersebut akan laju pencapaian ke target reseptornya juga akan meningkat (Shargel, *et. al*, 2004).

2.3.3 Evaluasi Data Uji Disolusi Obat

Perhitungan evaluasi data uji disolusi obat dapat dilakukan dengan menghitung laju disolusi intrinsik dengan menggunakan rumus turunan dari persamaan Noyes-Whitney yakni (Issa, *et. al*, 2011) :

$$j = \frac{Vdc}{dt} \times \frac{1}{A} \dots\dots\dots(7)$$

Dimana :

j = laju disolusi ($\text{mg cm}^{-2} \text{s}^{-1}$)

V = volume media disolusi yang digunakan (mL)

c = konsentrasu obat terlarut dalam media disolusi (mg/mL)

A = luas permukaan sampel (cm^{-2})

t = waktu (s)

Untuk menghitung laju disolusi intrinsik suatu obat, dibuat grafik dari akumulasi obat yang terlarut sebagai fungsi waktu, kemudian dilakukan regresi linear dari grafik tersebut. Untuk memperoleh laju disolusi intrinsik dilakukan dengan nilai koefisien kemiringan dari persamaan grafik tersebut dibagi dengan luas permukaan sampel (Issa, *et. al*, 2011).

Selain itu, ada beberapa parameter yang dapat digunakan untuk mengevaluasi data uji disolusi obat meliputi (Costa, *et. al*, 2010) :

a. *Dissolution time* ($t_{x\%}$)

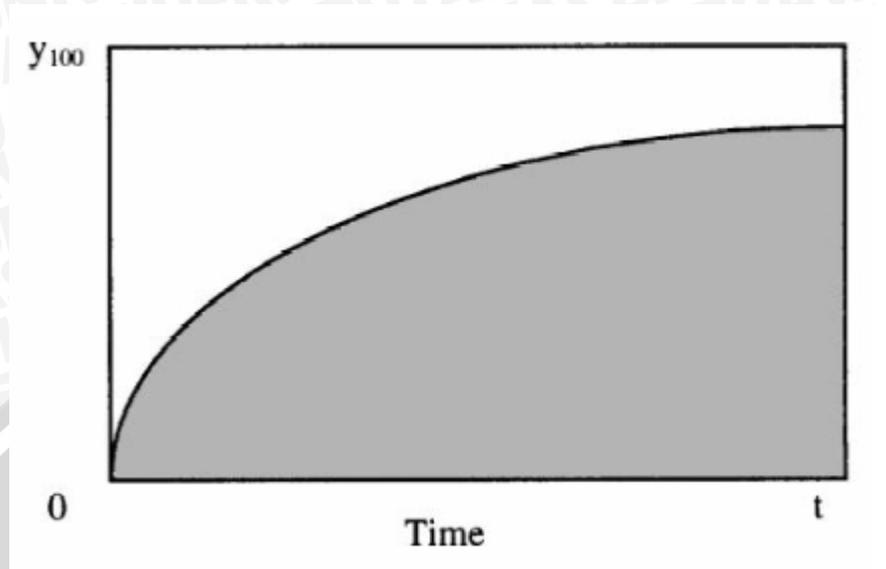
Parameter $t_{x\%}$ merupakan waktu yang diperlukan suatu sediaan untuk melepaskan obat dengan presentasi tertentu. Contohnya $t_{20\%}$ merupakan waktu yang diperlukan suatu sediaan untuk melepaskan obat dengan konsentrasi sebesar 20%.

b. *Sampling time* ($t_{x\ min}$)

Parameter $t_{x\ min}$ merupakan jumlah obat yang dilepaskan oleh sediaan pada waktu pengambilan sampel yang telah ditentukan. Contohnya $t_{20\ min}$ merupakan jumlah obat yang dilepaskan oleh sediaan pada waktu pengambilan sampe menit ke-20.

c. *Dissolution Efficiency* (DE)

Parameter DE merupakan rasio luas area daerah di bawah kurva disolusi pada waktu tertentu terhadap luas area disolusi yang menunjukkan 100% obat terdisolusi pada waktu yang sama. Parameter ini dinyatakan dalam persentase (%). Kurva perhitungan nilai DE ditunjukkan pada gambar 2.4.



Gambar 2.4 Kurva Disolusi Obat (Costa, et. al, 2001)

DE dapat dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut;

$$DE (\%) = \frac{\text{Luas area abu-abu}}{\text{Luas segi empat}} \times 100 \dots \dots \dots (8)$$

Dimana :

DE = efisiensi disolusi (%)

Luas are abu-abu = luas area daerah di bawah kurva disolusi pada waktu tertentu

Luas segi empat = luas area disolusi yang menunjukkan 100% obat terdisolusi pada waktu yang sama

2.4 Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan salah satu teknik peningkatan kelarutan obat dalam air yang mudah dilakukan dan ekonomis. Teknik ini dilakukan dengan mendispersikan bahan obat pada polimer hidrofilik dalam bentuk partikel padat (Jagadeesan, et. al, 2013). Dispersi padat ini memiliki beberapa keuntungan dan



kelemahan. Keuntungan dan kelemahan tersebut akan dipaparkan sebagai berikut;

a) Keuntungan Dispersi Padat

Keuntungan dispersi padat dapat memberi keuntungan terhadap kelarutan suatu obat yakni :

- Reduksi ukuran partikel

Dispersi padat merupakan dispersi molekuler yang dihasilkan dari reduksi ukuran partikel. Reduksi ukuran partikel ini menyebabkan meningkatkan luas permukaan dan kontak antara obat dengan media disolusi sehingga meningkatkan disolusi dan bioavailabilitasnya (Mogal, *et. al*, 2012; Shewale, *et. al*, 2013).

- Meningkatkan keterbasahan

Pada dispersi padat dapat terjadi peningkatan keterbasahan obat yang disebabkan oleh matriks pembawa yang digunakan. Pembawa dengan aktivitas permukaan seperti asam kolat dan garam empedu diketahui secara signifikan dapat meningkatkan profil keterbasahan obat, bahkan pembawa tanpa aktivitas permukaan seperti urea juga dapat meningkatkan keterbasahan obat. Peningkatan keterbasahan obat ini akan menyebabkan peningkatan profil disolusi obat sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya (Mogal, *et. al*, 2012; Shewale, *et. al*, 2013).

- Meningkatkan porositas

Partikel pada dispersi padat telah diketahui mengalami peningkatan derajat porositas. Peningkatan derajat porositas ini tergantung dari matriks pembawa yang digunakan, misalnya pada penggunaan

polimer linear akan menghasilkan partikel yang lebih berporos daripada yang menggunakan polimer retikular. Peningkatan derajat porositas ini akan meningkatkan profil disolusi obat sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya (Mogal, *et. al*, 2012; Shewale, *et. al*, 2013).

- Pembentukan menjadi bentuk amorf

Pada obat yang sukar larut dalam air berbentuk kristal, ketika partikelnya diubah menjadi bentuk amorf maka akan meningkatkan kelarutan dan disolusinya. Hal ini terjadi karena tidak adanya energi yang dibutuhkan untuk memecah bentuk kristal selama proses pelarutan (Mogal, *et. al*, 2012; Shewale, *et. al*, 2013).

b) Kekurangan Dispersi Padat

Kekurangan utama dari dispersi padat berhubungan dengan ketidakstabilan. Peristiwa penyerapan kelembaban, pemisahan fasa, pertumbuhan kristal dan perubahan dari bentuk metastabil kristal/amorf ke bentuk stabilnya dapat menyebabkan terjadinya penurunan kelarutan suatu obat. Kelembaban dan suhu memiliki efek yang lebih buruk pada dispersi padat dibandingkan pada campuran fisik konvensional. Kelembaban dapat meningkatkan mobilitas obat dan meningkatkan kristalisasi obat sehingga dapat menghambat stabilitas fisik bentuk metastabil kristal/amorf selama penyimpanan. Hal ini terjadi karena kesulitan dalam menangani kelengketan (*tackiness*) yang disebabkan oleh kelembaban (Mogal, dkk, 2012; Shewale, dkk, 2013).

2.5 Metode Pembuatan Dispersi Padat

2.5.1 Metode Peleburan (*Melt Method*)

Metode peleburan ini dilakukan dengan meleburkan campuran dari obat dan pembawa hidrofilik secara bersamaan. Setelah melebur dan campuran homogen, leburan secara cepat dipadatkan (disolidifikasi) di atas tanges es dan diaduk secara intensif. Kemudian, direduksi ukuran partikelnya dengan penggerusan, dan diayak untuk menyeragamkan ukuran partikel. Pemadatan (solidifikasi) secara cepat akan menyebabkan supersaturasi obat akibat penjeratan solut dalam larutan matriks pembawa. Metode peleburan ini merupakan metode yang pertama digunakan pada aplikasi dispersi padat (Shewale, *et. al*, 2013; Lestari, dkk, 2014).

Keuntungan dari metode ini adalah mudah, sederhana dan ekonomis. Disolusi partikel dispersi padat dengan menggunakan metode peleburan lebih cepat dibandingkan dengan metode pelarutan. Sedangkan, kelemahan dari metode ini adalah hanya dapat dilakukan apabila obat dan pembawa kompatibel serta dapat bercampur baik pada saat pemanasan. Metode ini juga dapat memungkinkan terjadinya pemisahan fase selama pendinginan, dan dapat menguraikan beberapa bahan obat maupun pembawa selama proses peleburan suhu tinggi (Lestari, dkk, 2014).

2.5.2 Metode Pelarutan (*Solvent Method*)

Pembuatan dispersi padat dengan menggunakan metode pelarutan melibatkan obat dan pembawa hidrofilik yang dilarutkan dalam pelarut organik yang sesuai ataupun kombinasi dari pelarut agar memperoleh larutan jernih. Metode ini diawali dengan persiapan larutan yang berisi obat dan pembawa. Lalu

setelah terbentuk larutan jernih, dilakukan penghilangan pelarut. Hal ini akan menyebabkan terjadinya supersaturasi obat diikuti dengan presipitasi simultan dari konstituen menghasilkan dispersi padat. Dispersi padat yang terbentuk kemudian disimpan dalam desikator dibawah vakum, kemudian dilakukan reduksi ukuran partikel dan diayak untuk menyeragamkan ukuran partikel. Langkah kritis dalam metode ini adalah pemilihan pelarut dan kecepatan penghilangan pelarut (Shewale, *et. al*, 2013; Lestari, dkk, 2014).

Keuntungan dari metode ini adalah mencegah proses penguraian obat atau pembawa karena suhu pemanasan yang digunakan untuk penghilangan pelarut relatif rendah. Sedangkan kelemahan dari metode ini adalah diperlukan pelarut organik dalam jumlah besar untuk dapat melarutkan komponen obat dan pembawa, penggunaan pelarut organik akan menghasilkan residu yang kemungkinan dapat menyebabkan efek samping dan supersaturasi obat tidak akan terjadi kecuali sistem membentuk fase yang sangat viskous (kental) (Shewale, *et. al*, 2013; Lestari, dkk, 2014).

2.5.3 Metode Peleburan-Pelarutan (*Solvent-melt Method*)

Metode peleburan-pelarutan ini dilakukan untuk menyelesaikan masalah yang terjadi pada metode peleburan maupun metode pelarutan pada pembuatan dispersi padat. Pada metode ini, obat dilarutkan dalam pelarut organik dan dicampurkan dengan pembawa hidrofilik yang telah dileburkan. Pelarut organik kemudian diuapkan, selanjutnya dilakukan reduksi ukuran partikel dan diayak untuk menyeragamkan ukuran partikel (Shewale, *et. al*, 2013).

Keuntungan dari metode ini adalah dapat digunakan pada obat termolabil dengan titik lebur tinggi. Hal ini disebabkan karena penggabungan metode dapat

menghindarkan obat dari pemanasan langsung. Sedangkan kelemahan dari metode ini adalah hanya terbatas dilakukan pada obat yang memiliki dosis terapeutik rendah yakni dosis terapeutik dibawah 50 mg (Shewale, *et. al*, 2013).

2.6 Metode Evaluasi Dispersi Padat

Kombinasi dua atau lebih metode evaluasi digunakan agar memperoleh gambaran yang jelas mengenai pembentukan sistem dispersi padat. Metode evaluasi dispersi padat akan dijelaskan sebagai berikut (Lestari, dkk, 2014) :

- Metode Analisis Termal

Metode analisis termal digunakan untuk mengetahui interaksi fisikokimia yang terjadi dari dua atau lebih komponen yang berada dalam sistem dispersi padat. Analisis termal dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode yakni metode kurva pendingin, metode lebur cair, metode termomikroskopik, DTA (*Differential Thermal Analysis*), DSC (*Differential Scanning Calorimetri*), dan metode daerah peleburan (Lestari, dkk, 2014).

- Difraksi Sinar-X

Pola difraksi sinar-X ini merupakan gambaran dari senyawa kristal. Metode pengukuran ini umumnya digunakan untuk menentukan struktur kristal suatu senyawa, dimana pengukurannya dilakukan dengan mengukur intensitas difraksi sinar-X dari sampel sebagai fungsi dari sudut fraksi. Metode difraksi sinar-X ini juga merupakan metode yang sangat penting dan efisien dalam menentukan sifat fisik dari dispersi padat terutama dalam mengetahui bentuk amorf dari senyawa tersebut (Rosdiana, 2013; Lestari, dkk, 2014).

- Metode Mikroskopik

Metode mikroskopik digunakan untuk mengetahui polimorfisme, morfologi, ukuran serta bentuk kristal dari sistem dispersi padat. Metode ini hanya dapat dilakukan pada senyawa kimia yang memiliki bilangan atom besar (Rosdiana, 2013; Lestari,dkk, 2014).

- Metode Spektroskopi

Metode spektroskopi digunakan untuk mengetahui interaksi terjadinya kompleks antara bahan obat dengan pembawa. Secara umum, metode ini dibagi menjadi dua yakni spektroskopi ultraviolet dan spektroskopi inframerah (Rosdiana, 2013; Lestari,dkk, 2014).

- Metode Termodinamika

Metode termodinamika digunakan untuk mengetahui entropi, fusi dan tekanan parsial dari komponen sehingga dapat diketahui perbedaan kelarutan sistem dispersi padat dalam suhu kesetimbangan. Metode dilakukan dengan pembacaan diagram fase campuran eutektik dari sistem larutan padat (Lestari, dkk, 2014).

- Metode Kromatografi

Metode kromatografi digunakan untuk mengetahui terjadinya interaksi antara komponen dalam sistem dispersi padat. Interaksi yang biasanya diukur dengan metode ini adalah terjadinya pembentukan kompleks dan terjadinya penguraian akibat proses pembuatan sistem dispersi padat (Lestari, dkk, 2014).

- Metode Disolusi

Metode disolusi digunakan untuk mengetahui dan menguji keterandalan sistem dispersi padat yang terbentuk dibandingkan

dengan sistem campuran fisika komponennya (Rosdiana, 2013; Lestari, dkk, 2014).

2.7 Pemilihan Pembawa pada Dispersi Padat

Pembawa hidrofilik yang digunakan dalam pembentukan dispersi padat sangat berpengaruh terhadap karakteristik disolusi obat tersebut. Oleh karena itu, pemilihan pembawa yang sesuai dengan karakteristik obat akan menghasilkan manfaat yang optimum, sehingga suatu pembawa harus memenuhi kriteria sebagai berikut (Lestari, dkk, 2014) :

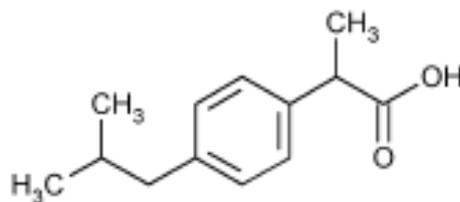
1. Mudah larut dalam air maupun cairan tubuh dengan sifat disolusi intrinsik cepat
2. Bersifat tidak toksik secara farmakologi dan inert dengan bahan obat maupun eksepian lainnya
3. Stabil terhadap pemanasan dengan titik lebur yang rendah
4. Dapat larut dalam bermacam pelarut dan melewati transisi gelas pada saat evaporasi pelarut dengan metode pelarutan
5. Mampu meningkatkan daya kelarutan obat dalam air maupun cairan tubuh
6. Kompatibel dan tidak membentuk ikatan kompleks yang kuat dengan bahan obat

2.8 Monografi Bahan Sediaan Suppositoria

2.8.1 Ibuprofen

2.8.1.1 Sifat Fisikokimia

Rumus struktur kimia dari ibuprofen ditunjukkan pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Rumus Struktur Kimia Ibuprofen (USP30-NF 25)

Nama Kimia	: Benzeneacetic acid, α -methyl-4-(2-methylpropyl), (\pm)- <i>p</i> -Isobutylhydratropic acid, (\pm)-2-(<i>p</i> - Isobutylphenyl)propionic acid (USP 30, NF 25)
Rumus Molekul	: $C_{13}H_{18}O_2$ (USP 30, NF 25)
Berat Molekul	: 206,28 (USP 30, NF 25)
Pemerian	: serbuk hablur, berwarna putih hingga hampir putih, berbau khas lemah (FI V, hal 215)
Kelarutan	: sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton, dan kloroform; sukar larut dalam etil asetat; dan praktis tidak larut dalam air (FI V, hal 215)
Stabilitas	: ibuprofen stabil terhadap pemanasan hingga suhu 152,6°C (Ramukutty, <i>et. al</i> , 2014)
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat (FI V, hal 216)
Titik Lebur	: 75°C (167 F) – 77°C (169 F) (MSDS, 2009)
pH	: antara 3,6 - 4,6 (FI V, hal 216)
pKa	: 5,3 (Bushra, <i>et. al</i> , 2010)

Log P	: 2,48 (Schetty, <i>et. al</i> , 2005)
Dosis	: 5-10mg/kgBB, 3-4 kali sehari untuk anak-anak (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016).
LD50	: Akut: 636 mg/kg (mencit), 740 mg/kg (tikus), 495 mg/kg (marmut) (MSDS, 2009).

2.8.1.2 Tinjauan Farmakologi

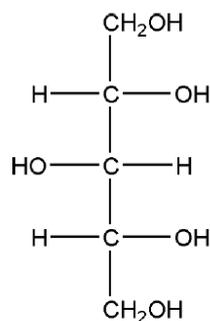
Ibuprofen merupakan anggota pertama dari turunan asam propionat. Ibuprofen merupakan obat golongan NSAID yang bersifat non-selektif. Ibuprofen bekerja dengan menghambat jalur *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2). Efek antiinflamasi dari ibuprofen lebih lemah dibandingkan dengan obat golongan NSAID lainnya, namun efek yang menonjol dari senyawa ini adalah analgesik dan antipiretik. Efek samping dominan dari ibuprofen adalah gangguan saluran pencernaan, gangguan pada ginjal dan pada sistem koagulasi darah, namun berdasarkan uji klinis hanya 1,5% kejadian pasien yang mengalami efek samping akibat penggunaan ibuprofen (Bushra, *et. al*, 2010).

Pemberian ibuprofen pada anak-anak yang mengalami demam terbukti lebih efektif dibandingkan antipiretik lainnya seperti parasetamol dan aspirin. Penelitian tersebut dilakukan pada anak berusia 6-24 bulan yang memiliki demam di atas 39°C. Selain dari segi efektivitas, pemberian ibuprofen pada anak-anak juga terbukti memberikan tingkat kenyamanan lebih tinggi dari antipiretik lainnya seperti parasetamol dan aspirin karena efek sampingnya minimal (Autret, *et. al*, 1997).

2.8.2 Xylitol

2.8.2.1 Sifat Fisikokimia

Rumus struktur kimia dari *xylitol* ditunjukkan pada gambar 2.6.



Gambar 2.6 Rumus Struktur Kimia *Xylitol* (Rowe, et. al, 2009)

Nama Kimia	: xylo-pentana-1,2,3,4,5-pentol (Rowe, et. al, 2009)
Rumus Molekul	: $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_5$ (Rowe, et. al, 2009)
Berat Molekul	: 152,15 (Rowe, et. al, 2009)
Nama Lain	: E967; Klinit; meso-xylitol; xilitol; xylifin; xylisorb; xylit; xylitab; xylite; xylitolo (Rowe, et. al, 2009)
Pemerian	: berwarna putih, berbentuk granular padat atau kristal padat, partikel equidimensional dengan diameter berkisar 0,4-0,6 mm. Senyawa ini tidak berbau, dengan rasa manis diiringi sensasi dingin. Biasanya, senyawa ini tersedia dalam bentuk serbuk, granular, atau bentuk serbuk terkompresi (Rowe, et. al, 2009)
Kelarutan	: mudah larut dalam air; larut dalam metanol dan propilen glikol; agak sukar larut dalam etanol;

kurang larut dalam gliserin dan minyak kacang dan sukar larut dalam propan-2-ol (Rowe, *et. al*, 2009)

Titik Leleh : 92,0-96,0°C (Rowe, *et. al*, 2009)

Stabilitas : senyawa ini stabil pada pemanasan namun sangat higroskopis. Senyawa ini dapat mengalami karamelisasi jika dipanaskan selama beberapa menit pada titik didihnya. Bentuk kristalnya stabil sekitar 3 tahun jika disimpan pada kelembaban relatif 65% dan pada suhu 25°C. Larutan xylitol dalam air dilaporkan stabil, walaupun dipanaskan dan disimpan dalam waktu lama. Walaupun xylitol merupakan golongan gula, namun jarang ditumbuhi oleh sebagian besar mikroorganismenya sehingga produk yang dibuat dengan xylitol biasanya aman dari fermentasi dan pembusukan mikroba (Rowe, *et. al*, 2009)

Inkompatibilitas : inkompatibel dengan agen pengoksidasi (Rowe, *et. al*, 2009)

Penyimpanan : disimpan dalam tempat sejuk tertutup rapat, atau tempat yang kering (Rowe, *et. al*, 2009).

2.8.2.2 Aplikasi dalam bidang Farmasetika

Xylitol biasanya digunakan sebagai agen pemanis nonkariogenik pada beberapa bentuk sediaan obat termasuk tablet, sirup dan tablet salut. Senyawa ini juga digunakan secara luas sebagai pengganti sukrosa pada makanan dan

minuman. Tidak seperti sukrosa, *xylitol* tidak terfermentasi menjadi asam kariogenik dan terbukti dapat digunakan pada karies gigi karena menghambat pertumbuhan bakteri kariogenik *Streptococcus mutans* (Rowe, *et. al*, 2009).

Xylitol merupakan salah satu polimer gula yang dapat digunakan dalam pembentukan dispersi padat. *Xylitol* terbukti dapat meningkatkan kelarutan dimana peningkatan konsentrasi *xylitol* berbanding lurus secara linear dengan peningkatan kelarutan suatu obat. Pada saat proses pembuatan dispersi padat dengan *Melt Method* (metode peleburan), *xylitol* memperlihatkan degradasi minimal selama proses pemanasan. Kelebihan dari polimer gula digunakan sebagai polimer hidrofilik pada dispersi padat adalah kelarutan dalam airnya sangat tinggi, dan toksisitasnya rendah (Nikghalb, *et. al*, 2012; Jagadeesan, *et. al*, 2013).

Xylitol memiliki indeks glikemik yang rendah dan termetabolisme oleh insulin sehingga tidak berbahaya untuk pasien Diabetes Mellitus. Dosis tunggal sebesar 20-30 gram dan dosis perhari sebesar 0,5-1,0 gram/kgBB merupakan dosis yang ditoleransi oleh kebanyakan orang. *Xylitol* sebesar 20-50% terabsorpsi di lambung, sebesar 50-75% menuju usus dimana senyawa tersebut mengalami metabolisme tidak langsung melalui fermentasi oleh flora normal di usus (Rowe, *et. al*, 2009).

2.8.3 Lemak Coklat

2.8.3.1 Sifat Fisikokimia

Nama Lain : oleum cacao, cocoa butter; theobroma oil; oleum theobromatis (Rowe, *et. al*, 2009)

Pemerian	: berwarna kekuningan atau putih, berbentuk padat rapuh dengan sedikit bau cocoa (Rowe, <i>et. al</i> , 2009)
Titik Leleh	: 31 – 34 ⁰ C (Rowe, <i>et. al</i> , 2009)
Kelarutan	: sangat mudah larut klorofom, eter, dan petroleum; larut dalam etanol yang dididihkan; dan kurang larut dalam etanol (95%) (Rowe, <i>et. al</i> , 2009)
Stabilitas	: pemanasan oleum cacao pada suhu lebih dari 36 ⁰ C saat pembuatan suppositoria akan menyebabkan penurunan titik pematangan suppostoria karena terjadi pembentukan partikel metastabil. Hal tersebut akan menyebabkan kesulitan dalam mencetak suppositoria (Rowe, <i>et. al</i> , 2009).
Inkomatibilias	: inkompatibel dengan agen pengoksidasi kuat (MSDS, 2013)
Penyimpanan	: disimpan dalam suhu yang tidak lebih dari 25 ⁰ C (Rowe, <i>et. al</i> , 2009)

2.8.3.2 Aplikasi dalam bidang Farmasetika

Lemak coklat merupakan basis larut lemak yang paling banyak digunakan sebagai basis suppositoria. Sebagian besar sifat dari lemak coklat memenuhi persyaratan basis yang ideal yakni tidak berbahaya, lunak, inert, dan meleleh pada suhu tubuh. Namun, ada beberapa kelemahan dari lemak coklat yakni mudah tengik, meleleh pada suhu hangat, mencair jika dicampur dengan

beberapa obat, dan dengan pemanasan berlebih dapat mengalami penurunan titik leleh yang tidak diinginkan (Lachman, *et. al*, 1987)

Lemak coklat merupakan lemak dari biji *Theobroma cacao*. Lemak coklat merupakan jenis trigliserida, serta kombinasi dari gliserin dan asam lemak, terutama dari oleopalmitostearin dan oleodistearin. Kandungan trigliserida dalam *oleum cacao* menyebabkan senyawa ini memiliki bentuk polimorfisme dalam beberapa bentuk kristal. Bentuk kristal dari *oleum cacao* dijelaskan sebagai berikut (Ansel, *et. al*, 2014);

- a. Bentuk α , dengan titik leleh 24°C , didapatkan dengan mendinginkan lemak coklat secara tiba-tiba pada suhu 0°C .
- b. Bentuk β' , dengan titik leleh $28 - 31^{\circ}\text{C}$, dimana mengkristal dari *oleum cacao* cair yang diaduk pada suhu $28 - 31^{\circ}\text{C}$.
- c. Bentuk β , dimana bentuk ini merupakan bentuk stabil dari bentuk β' , dengan titik leleh $34 - 35^{\circ}\text{C}$. Perubahan ini disertai dengan penyusutan volume.
- d. Bentuk γ , dengan titik leleh 18°C , didapatkan dengan menuangkan lemak coklat sebelum membeku ke dalam wadah dan didinginkan pada suhu membeku.

2.8.4 Parafin Cair

2.8.4.1 Sifat Fisikokimia

Nama Kimia : Mineral oil (Rowe, *et. al*, 2009)

Nama Lain : Avatech; Drakeol; heavy mineral oil; heavy liquid petrolatum; liquid petrolatum; paraffin oil;

paraffinum liquidum; Sirius; white mineral oil (Rowe, *et. al*, 2009)

Pemerian : tidak berwarna, transparan, viskositas seperti minyak, tidak berasa, tidak berbau ketika dingin, bau seperti petroleum ketika dipanaskan (Rowe, *et. al*, 2009).

Kelarutan : praktis tidak larut dalam etanol (95%), gliserin, dan air; larut dalam aseton, benzena, kloroform, karbon disulfida, eter, dan petroleum eter; dan larut dalam minyak atsiri (Rowe, *et. al*, 2009).

Titik Didih : > 360°C (Rowe, *et. al*, 2009).

LD50 : Tikus (oral): 22 g/kg (Rowe, *et. al*, 2009).

Stabilitas : parafin cair teroksidasi oksidasi bila terkena panas dan cahaya. Stabilizer (agen penstabil) dapat ditambahkan untuk menghambat oksidasi. Parafin cair dapat disterilkan dengan panas kering (Rowe, *et. al*, 2009).

Inkompatibilitas : inkompatibel dengan agen pengoksidasi kuat (Rowe, *et. al*, 2009)

Penyimpanan : disimpan dalam wadah kedap udara, terlindung dari cahaya, di tempat yang sejuk dan kering (Rowe, *et. al*, 2009).

2.8.4.2 Aplikasi dalam bidang Farmasetika

Parafin cair atau yang dikenal sebagai mineral oil biasanya digunakan sebagai bahan tambahan pada bentuk sediaan topikal, dimana sifat emolien bahan ini menyebabkan parafin cair sering digunakan sebagai basis salep. Kegunaan lain dari parafin cair yakni sebagai pelarut, lubrikan pada kapsul dan tablet, lubrikan pada sediaan optalmik, serta sebagai pelumas pada proses pencetakan suppositoria berbasis lemak coklat. Parafin cair juga dapat digunakan dalam preparasi mikrosfer (Rowe, *et. al*, 2009).

