

**BAB 4****METODE PENELITIAN****4.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan menggunakan desain penelitian eksperimental murni (*true experimental design*). Penelitian dilakukan dengan cara menentukan variabel bebas yang kemudian diukur efeknya pada variabel terikat.

**4.2 Variabel Penelitian**

Variabel dalam penelitian ini dibagi dua, yaitu:

**4.2.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah perbandingan ibuprofen dan polimer hidrofilik dekstrosa dalam pembuatan dispersi padat. Perbandingan ibuprofen dan polimer hidrofilik dekstrosa yang digunakan adalah 1:1 dan 1:2.

**4.2.2 Variabel Terikat**

Variabel terikat pada penelitian ini adalah profil disolusi ibuprofen dalam suppositoria Ibuprofen.

**4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasetika Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang untuk

pembuatan dispersi padat ibuprofen, suppositoria, dan evaluasi suppositoria ibuprofen. Laboratorium Robotika Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya untuk menganalisis struktur kristal serbuk dispersi padat ibuprofen. Laboratorium MRCPP (*Ma Chung Research Center for Photosynthetic Pigments*) Universitas Ma Chung Malang untuk uji disolusi suppositoria ibuprofen. Waktu penelitian yaitu Oktober 2016 sampai Maret 2017.

#### 4.4 Bahan dan Alat

##### 4.4.1 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen (PT. Bernofarm), lemak coklat (Merck), dekstrosa (PT. Bratachem), NaOH (Merck),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (Merck), parafin cair (Merck), dan *hydrobath* (Merck).

##### 4.4.2 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian adalah alat pencetak suppositoria (lokal), *hotplate* (IKA® C-MAG HS 7), timbangan digital (Mettler Toledo), spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu UV-1800), alat disintegrasi tablet (Distek Model 3102), alat uji disolusi (RC-6 Dissolution Tester), pH meter (TOA DKK Model HM-30R), cawan porselen, *beaker glass*, gelas ukur, sendok porselen, mortir, stamper, ayakan no.35, lemari es dan XRD *diffractometer* (Phillips Xpert MPD).

#### 4.5 Definisi Istilah/Operasional

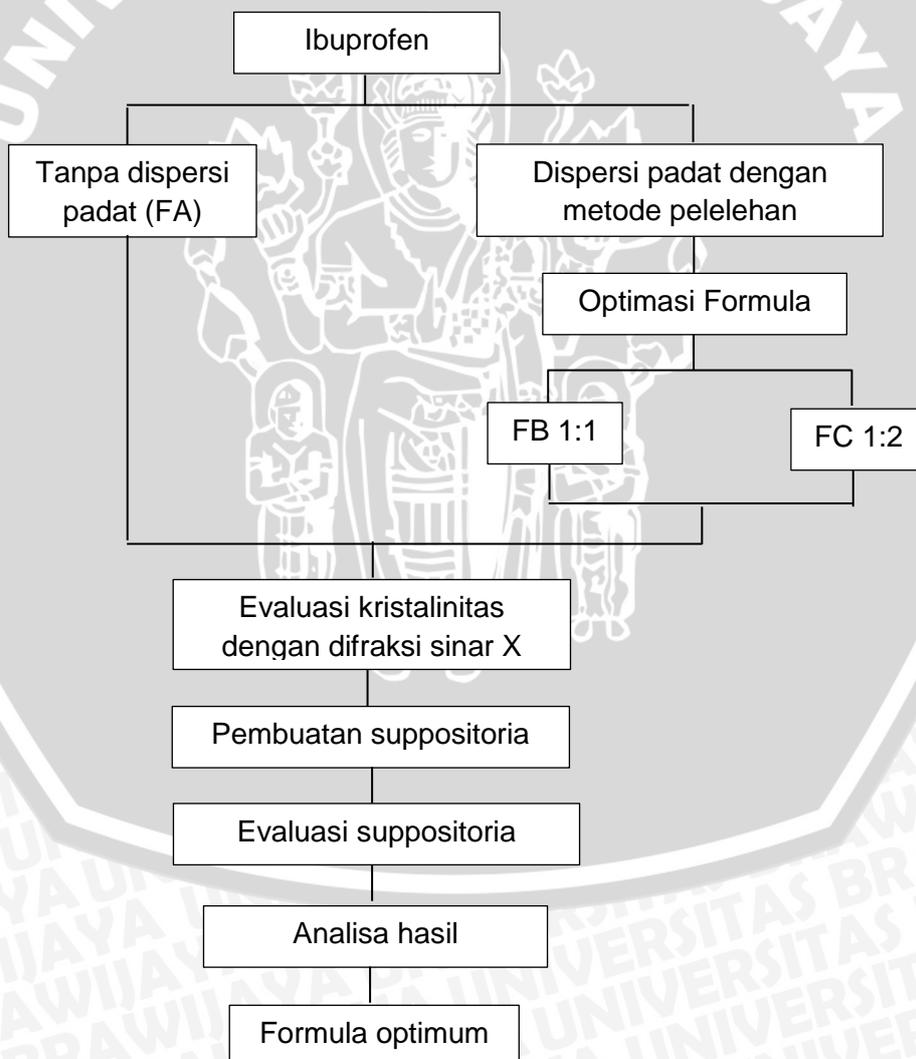
4.5.1 Dispersi padat adalah sediaan padat yang terdiri paling sedikit dua komponen yang berbeda, umumnya matriks hidrofilik dan obat hidrofobik.

4.5.2 Disolusi adalah proses pelarutan senyawa aktif dari sediaan padat ke dalam media pelarut.

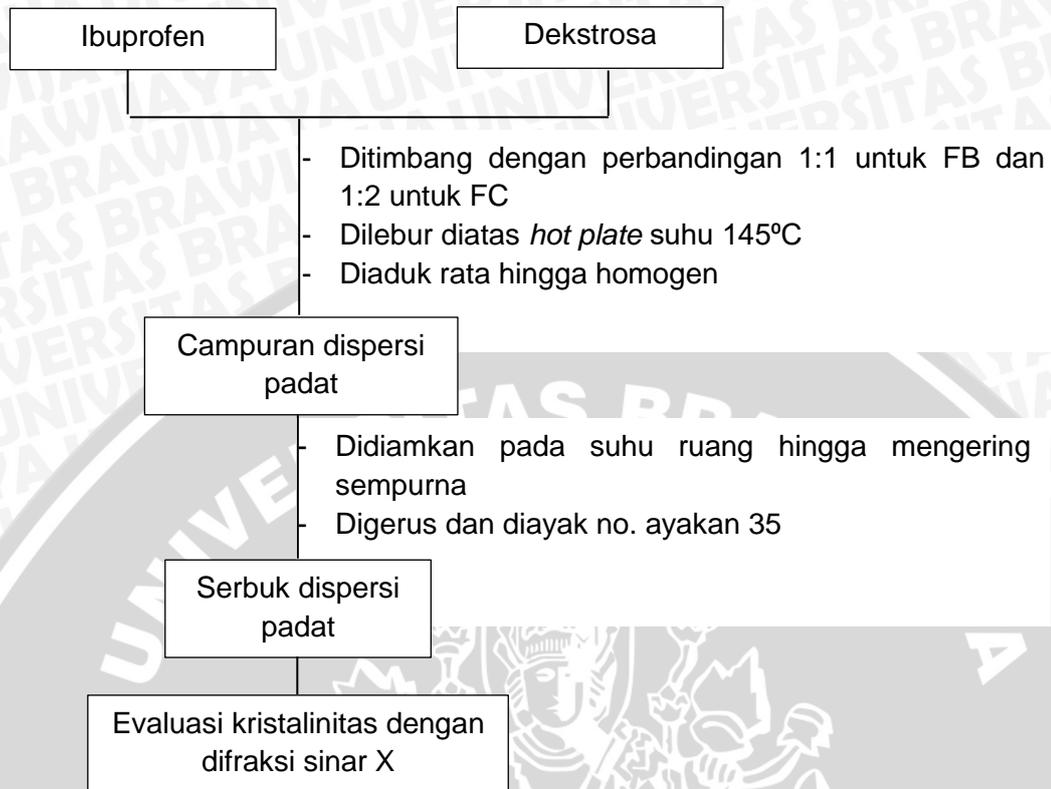
4.5.3 Optimum adalah kondisi dimana didapatkan nilai efisiensi disolusi pada menit ke 30 paling tinggi dalam pengujian disolusi.

4.5.4 Profil disolusi adalah parameter efisiensi disolusi dan persen terdisolusi yang menyatakan obat terdisolusi dalam medium tertentu.

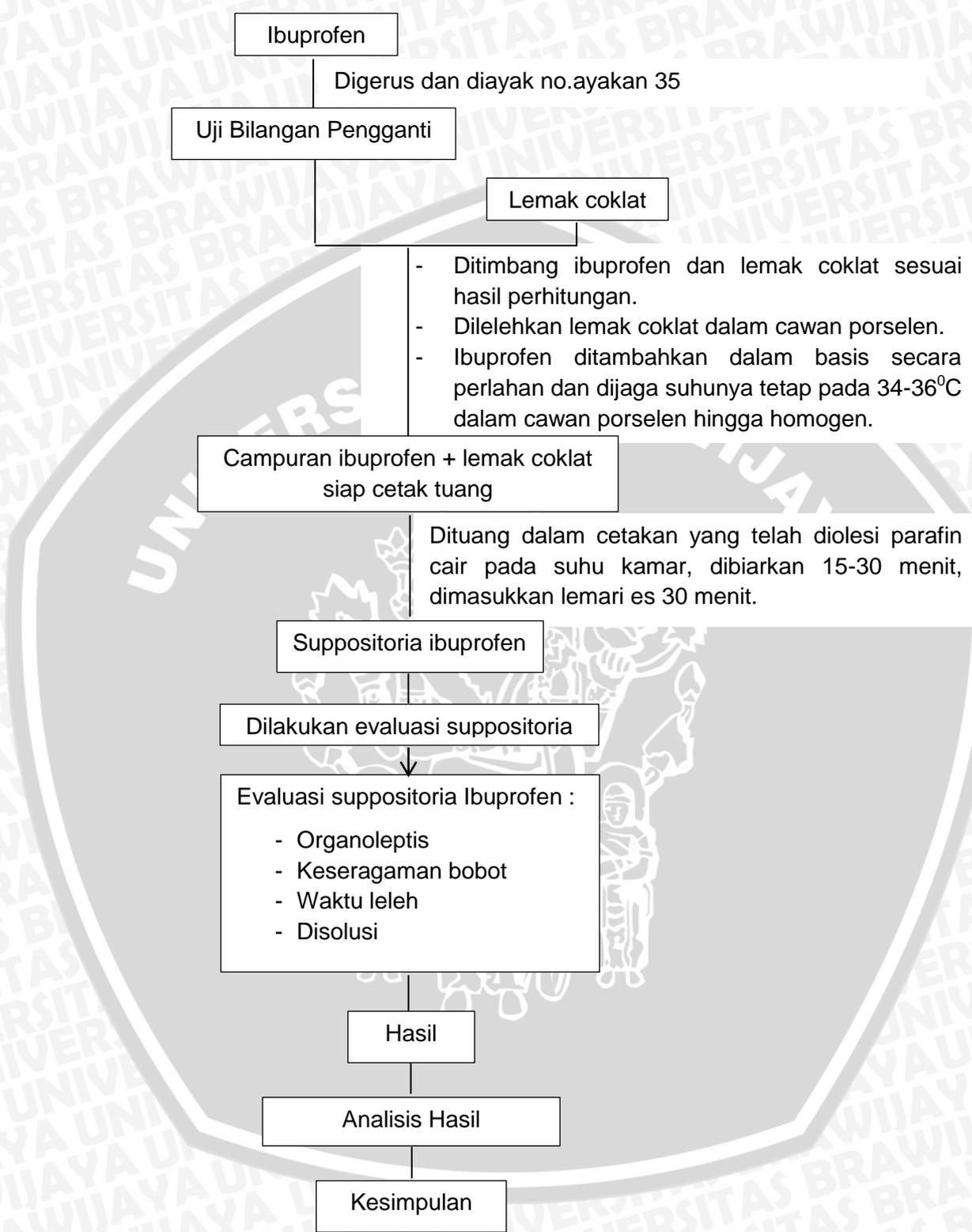
**4.6 Skema Kerja**



**Gambar 4.1 Kerangka Alur Kerja Optimasi Formula Suppositoria Ibuprofen**

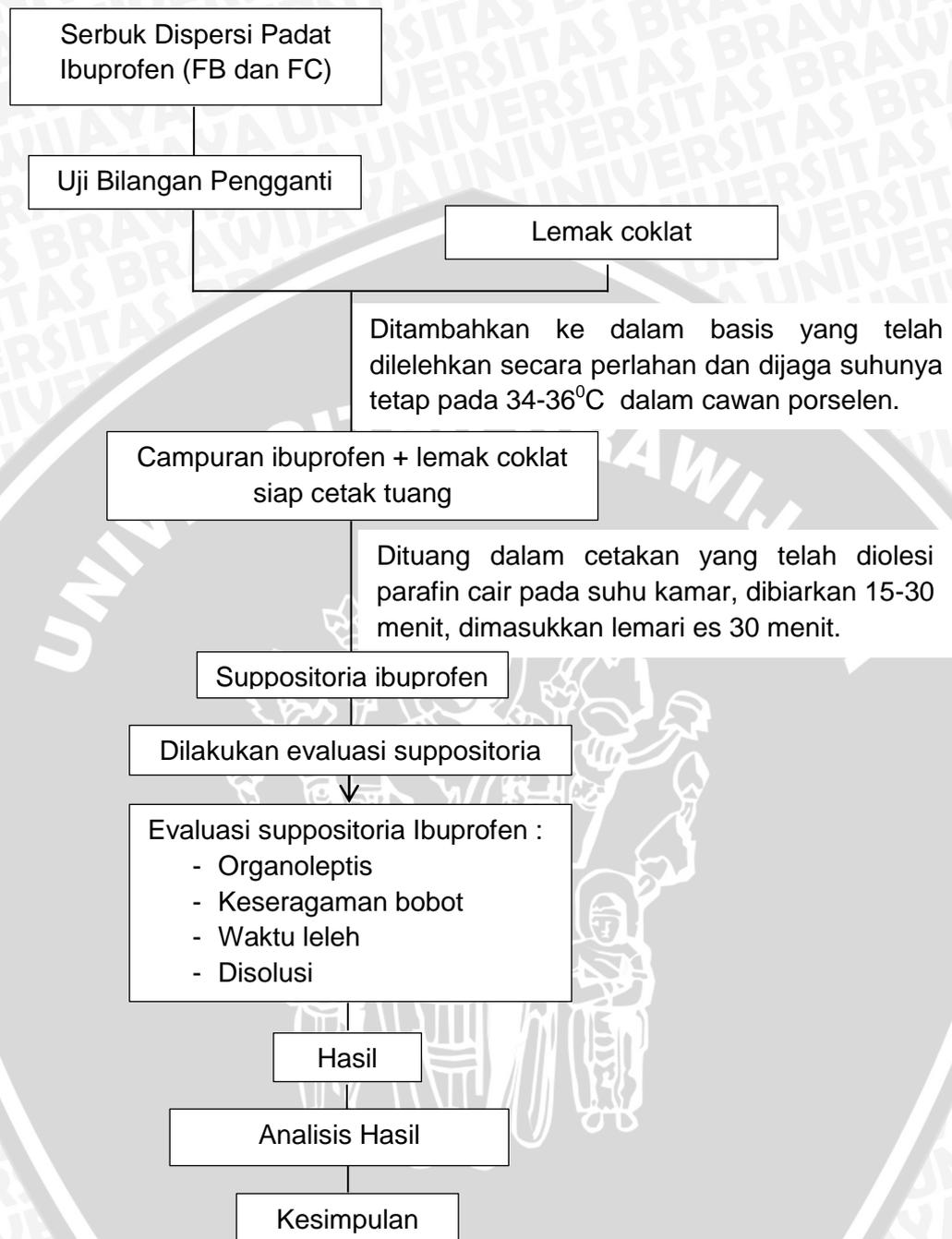


**Gambar 4.2 Kerangka Alur Kerja Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen dengan Dekstrosa**



Gambar 4.3 Kerangka Alur Kerja Pembuatan Suppositoria Ibuprofen Murni (FA)





**Gambar 4.4 Kerangka Alur Kerja Pembuatan Suppositoria Dispersi Padat Ibuprofen dengan Metode Pelelehan (FB dan FC)**

#### 4.7 Prosedur Penelitian

##### 4.7.1 Optimasi Formula Suppositoria Ibuprofen

Dalam penelitian ini optimasi formula suppositoria dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini:

1. Dibuat suppositoria ibuprofen FA, FB, dan FC masing-masing tiga bets sesuai perbandingan formula pada tabel 4.1.
2. Kemudian dilakukan evaluasi sediaan suppositoria ibuprofen FA, FB, dan FC.
3. Dibuat kurva disolusi ibuprofen pada sediaan suppositoria FA, FB, dan FC.
4. Dihitung nilai  $DE_{30}$  dari suppositoria FA, FB, dan FC kemudian dianalisis statistik dengan menggunakan program SPSS 20.
5. Diperoleh formula yang optimum.

##### 4.7.2 Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen dengan Dekstrosa

Dalam penelitian ini pembuatan dispersi padat ibuprofen dan dekstrosa dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini:

1. Ibuprofen dan dekstrosa ditimbang dengan perbandingan 1:1 untuk FB dan perbandingan 1:2 untuk FC sesuai dengan formula yang terdapat pada tabel 4.1.
2. Ibuprofen dan dekstrosa dilebur bersama di atas *hot plate* pada suhu  $145^{\circ}\text{C}$  sambil diaduk rata hingga homogen.
3. Campuran dispersi padat ibuprofen kemudian dikeringkan pada suhu ruang sampai kering.

4. Serbuk dispersi padat ibuprofen digerus dan diayak dengan ayakan no. ayakan 35.
5. Dilakukan evaluasi kristalinitas dispersi padat dengan menggunakan Difraksi Sinar-X.

#### 4.7.3 Pembuatan Suppositoria Ibuprofen Murni (FA)

Dalam penelitian ini pembuatan suppositoria ibuprofen murni tanpa dekstrosa dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini:

1. Ibuprofen ditimbang sesuai dengan formula yang terdapat pada tabel 4.1.
2. Ibuprofen digerus dan diayak dengan ayakan no.ayakan 35.
3. Dilakukan uji bilangan pengganti dengan menggunakan metode *Moody*
4. Ditimbang lemak coklat setelah diperoleh bilangan pengganti dari ibuprofen.
5. Lemak coklat dilelehkan menggunakan *hot plate* pada suhu 34-36<sup>0</sup>C dalam cawan porselen dan diaduk ad homogen.
6. Ibuprofen ditambahkan secara perlahan ke dalam (5), dijaga suhunya tetap pada 34-36<sup>0</sup>C dalam cawan porselen dan diaduk ad homogen.
7. Campuran (6) dituang dalam cetakan yang telah diolesi pelumas parafin cair pada suhu kamar, dibiarkan selama 15-30 menit, lalu dimasukkan ke dalam lemari es selama 30 menit.
8. Sediaan suppositoria ibuprofen kemudian diambil dari cetakan.
9. Dilakukan evaluasi akhir sediaan suppositoria.

#### 4.7.4 Pembuatan Suppositoria Dispersi Padat Ibuprofen dengan Metode Pelelehan (FB dan FC)

Dalam penelitian ini pembuatan suppositoria dispersi padat ibuprofen dengan metode pelelehan dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini:

1. Serbuk dispersi padat untuk FB dan FC diuji bilangan pengganti dengan menggunakan metode *Moody*.
2. Ditimbang lemak coklat setelah diperoleh bilangan pengganti dari serbuk dispersi padat ibuprofen.
3. Lemak coklat dilelehkan menggunakan *hot plate* pada suhu 34-36°C dalam cawan porselen dan diaduk ad homogen.
4. Serbuk dispersi padat ibuprofen ditambahkan secara perlahan ke (3), dijaga suhunya tetap pada 34-36°C dalam cawan porselen dan diaduk ad homogen.
5. Campuran (4) dituang dalam cetakan yang telah diolesi pelumas parafin cair, dibiarkan selama 15-30 menit, lalu dimasukkan ke dalam lemari es selama 30 menit.
6. Sediaan suppositoria ibuprofen kemudian diambil dari cetakan.
7. Dilakukan evaluasi akhir sediaan suppositoria.

#### 4.8 Rancangan Formula

Penelitian ini menggunakan tiga kelompok formula yaitu FA, FB, dan FC. FA adalah suppositoria ibuprofen murni tanpa dekstrosa, FB adalah suppositoria dispersi padat ibuprofen dan dekstrosa dengan perbandingan 1:1 dengan metode pelelehan, dan FC adalah suppositoria

dispersi padat ibuprofen dan dekstrosa dengan perbandingan 1:2 dengan metode pelelehan. Rancangan komposisi formula untuk penelitian ini ditunjukkan melalui tabel 4.1.

**Tabel 4.1. Komposisi Formula Suppositoria Ibuprofen**

Bahan	Fungsi	Jumlah (%)	FA (mg)	FB (mg)	FC (mg)
Ibuprofen	Zat Aktif	5	125	125	125
Dekstrosa	Polimer Hidrofilik	-	-	125	250
Lemak coklat	Basis	Ad 100	2375	2250	2125
Parafin Cair	Pelumas	-	qs	qs	qs
<b>Berat Suppositoria</b>		100	2500	2500	2500

Keterangan: Penimbangan berat suppositoria ditambahkan 10%

#### 4.9 Rasionalisasi Formula

Ibuprofen digunakan sebagai bahan aktif yang akan diteliti dan berfungsi sebagai antipiretik untuk pencegahan demam kejang karena memiliki efikasi yang lebih baik dibandingkan antipiretik lain yaitu paracetamol dan aspirin (Autret *et al.*, 1997). Dosis yang diperlukan agar ibuprofen dapat memberikan efek antipiretik pada sediaan suppositoria adalah 125 mg (Handayani *et al.*, 2005). Ibuprofen termasuk BCS kelas II dimana kelarutan rendah dengan permeabilitas tinggi (Lindenberg *et al.*, 2004). Sehingga diperlukan suatu usaha untuk meningkatkan disolusi dengan meningkatkan kelarutan yang bertujuan mempercepat proses absorpsi dan mempercepat onset kerja obat. Salah satu metode untuk meningkatkan kelarutan adalah dispersi padat dimana bahan obat dapat terdispersi secara molekular pada partikel matriks yang berupa kristal atau amorf (Dhirendra *et al.*, 2009).

Polimer yang digunakan adalah polimer hidrofilik yang berupa dekstrosa. Telah terbukti bahwa penggunaan polimer hidrofilik pada sistem dispersi padat secara signifikan dapat meningkatkan laju disolusi obat yang terdispersi dalam matriks pada tingkat molekuler dibandingkan tanpa penggunaan polimer (Khan *et al.*, 2015). Selain itu, menurut Prasad *et. al.* (2016), penggunaan dekstrosa pada dispersi padat menunjukkan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan bahan lainnya. Pada penelitian ini digunakan perbandingan konsentrasi ibuprofen dan polimer hidrofilik dekstrosa sebesar 1:1 dan 1:2. Menurut Aruna *et. al.* (2011), peningkatan konsentrasi polimer hidrofilik dekstrosa dapat meningkatkan persen terdisolusi obat pada penggunaan dispersi padat. Sehingga, jika perbandingan yang kecil dapat meningkatkan persen terdisolusi obat, maka dapat merepresentasikan perbandingan yang lebih besar.

Lemak coklat digunakan sebagai basis larut lemak dalam pembuatan suppositoria karena lemak coklat merupakan basis yang ideal karena memiliki titik leleh pada rentang 30-36°C sehingga penggunaannya untuk suppositoria dapat meleleh pada suhu tubuh manusia (Allen & Ansel, 2014). Selain itu, penggunaan lemak coklat pada suppositoria ibuprofen lebih efisien jika dibandingkan dengan PEG dan Witepsol E<sub>75</sub> karena memiliki kecepatan disolusi dan permeasi paling cepat (Ibrahim *et al.*, 1990).

Parafin cair digunakan sebagai agen pelumas pada pembuatan suppositoria sehingga suppositoria dapat dilepaskan dari cetakan dengan basis lemak coklat (Rowe *et al.*, 2009).

#### 4.10 Difraksi Sinar X

Analisa menggunakan difraksi sinar X digunakan untuk menguji adanya senyawa baru atau kompleks yang terbentuk dan untuk menentukan konsentrasi dari komponen kristal dalam campuran (Lestari dan Zaelani, 2014). Mekanisme kerja dari analisis XRD ini yaitu bahan yang akan dianalisis XRD digerus sampai halus. Kemudian dipreparasi lebih lanjut menjadi lebih padat dalam suatu holder yang akan diletakkan pada alat XRD dan diradiasi dengan sinar X. Data hasil penyinaran sinar X berupa spektrum difraksi sinar X yang akan terdeteksi dan tercatat oleh komputer dalam bentuk grafik *peak* intensitas, yang akan dianalisis antara bidang kisi kristalnya (Anwar, 2015).

#### 4.11 Uji Bilangan Pengganti

##### Tujuan

Uji bilangan pengganti dilakukan untuk mengetahui kesetaraan jumlah bahan aktif yang menggantikan bobot basis dalam suppositoria (Milala *et al.*, 2013).

##### Metode

Perhitungan nilai bilangan pengganti diperoleh dengan metode *Moody*. Metode ini dilakukan menimbang bobot 6 suppositoria tanpa ibuprofen, bobot 6 suppositoria dengan ibuprofen, dan bobot 6 suppositoria dengan dispersi padat ibuprofen perbandingan 1:1 dan 1:2. Kemudian dihitung bobot basis dalam suppositoria, bobot ibuprofen dalam suppositoria, dan bobot basis yang tergantikan oleh ibuprofen dalam suppositoria (Amalia, 2007).

### Interpretasi Hasil

Nilai bilangan pengganti dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut (Amalia, 2007):

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

Keterangan:

a = bobot 6 suppositoria yang hanya menggunakan basis

b = persentase bahan aktif tertentu dalam 6 suppositoria

c = bobot 6 suppositoria dengan bahan aktif tertentu (b)

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

e = basis yang terkandung dalam 6 suppositoria (c-d)

## 4.12 Evaluasi Sediaan Suppositoria Ibuprofen

### 4.12.1 Uji Organoleptis

#### Tujuan

Uji organoleptis dilakukan untuk mengetahui bentuk fisik suppositoria ibuprofen, yang meliputi bau, warna, bentuk, dan kondisi permukaan suppositoria.

#### Metode

Uji organoleptis dilakukan secara deskriptif dengan mengidentifikasi sediaan suppositoria. Diambil 10 suppositoria yang dihasilkan, kemudian diamati secara visual, meliputi homogenitas warna, bentuk sediaan, dan kondisi permukaan suppositoria (Allen, 2008).

### **Interpretasi Hasil**

Menurut Allen (2008), suppositoria yang baik adalah:

Bentuk : Runcing seperti torpedo

Warna : homogen sesuai warna bahan obat

Kondisi permukaan : tidak terdapat retak dan lubang

#### **4.12.2 Keseragaman Bobot**

##### **Tujuan**

Uji keseragaman bobot suppositoria ibuprofen bertujuan untuk mengetahui keseragaman bobot pada masing-masing sediaan suppositoria.

##### **Metode**

Uji keseragaman bobot suppositoria ibuprofen dilakukan dengan cara menimbang 10 suppositoria, kemudian dihitung bobot rata-rata dan persen deviasinya (Sunarti dan Astuti, 2013).

##### **Interpretasi Hasil**

Persen deviasi dari 10 suppositoria tidak lebih dari 5% (Komisi Farmakope Eropa, 2005; Milala et al., 2013).

#### **4.12.3 Waktu Leleh**

##### **Tujuan**

Uji waktu leleh suppositoria ibuprofen bertujuan untuk menetapkan waktu hancur atau melunaknya sediaan suppositoria dalam

waktu yang ditetapkan apabila dimasukkan ke dalam cairan media pada kondisi percobaan yang ditetapkan (Depkes RI, 1995).

### Metode

Uji waktu leleh suppositoria ibuprofen dilakukan dengan memasukkan suppositoria ke dalam alat disintegrasi tablet yang berisi 700 ml air dengan suhu yang dipertahankan pada  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  (Majri & Baseir, 2016).

### Interpretasi Hasil

Suppositoria dikatakan melunak sempurna, apabila (Depkes RI, 1995):

- Terlarut sempurna, atau
- 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 masa tidak mempunyai inti padat yang mengganggu pengadukan bila diaduk dengan pengaduk kaca

Waktu hancur suppositoria dengan basis lemak hancur tidak lebih dari 30 menit (WHO, 2014).

#### 4.12.4 Disolusi

##### Tujuan

Uji disolusi sediaan suppositoria ibuprofen dilakukan untuk mengetahui kadar ibuprofen yang terdisolusi dari sediaan suppositoria secara kuantitatif pada beberapa titik waktu yang telah ditetapkan.

##### Metode

Panjang gelombang absorbansi maksimum diukur dengan menggunakan spektrofotometer ultraviolet pada rentang 200-400 nm (Octaviani, 2007). Kurva baku larutan ibuprofen dibuat dengan pengenceran beberapa konsentrasi yang memenuhi nilai absorbansi yang ideal, yaitu pada rentang 0,2 – 0,8 (Hui, 2005).

Uji disolusi suppositoria ibuprofen dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe I yaitu tipe keranjang (basket). Media disolusi yang digunakan yaitu 250 ml dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,1$  pada suhu  $37 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ . Suppositoria ditempatkan di keranjang logam yang kemudian diputar dengan kecepatan 50 rpm. Sampel diambil sejumlah 10 ml kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang absorbansi maksimum ibuprofen. Setiap pengambilan sampel diganti dengan larutan dapar baru dengan volume yang sama (Ibrahim *et al.*, 1990; Kauss *et al.*, 2013). Kadar obat yang dilepas dari suppositoria ke dalam media dihitung berdasarkan kurva baku yang dibuat, sedangkan kecepatan disolusi obat dinyatakan dalam DE (Marchaban, 2004). Nilai DE yang digunakan adalah pada menit ke 30, dimana secara klinis obat akan mencapai sirkulasi sistemik dalam waktu 30 menit melalui rute rektal (Allen dan

Ansel, 2014). Sampel diambil pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120.

### Interpretasi Hasil

Salah satu parameter untuk mengevaluasi hasil uji disolusi obat dari basis adalah dengan menghitung DE, dimana menggunakan data yang menghubungkan antara waktu dengan persen terdisolusi. DE dihitung dengan membandingkan luas area di bawah kurva kecepatan pelarutan menggunakan metode trapezoid, dan luas area (persegi) pada waktu yang sama yang menggambarkan 100% obat terdisolusi. Perhitungan DE dapat dirumuskan sebagai berikut (Marchaban, 2004):

$$DE_t(\%) = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100.t}} \times 100\% \dots\dots\dots(6)$$

Keterangan :

DE = efisiensi disolusi

y.dt = luas bidang dibawah kurva kecepatan pelarutan pada waktu t

y<sub>100.t</sub> = luas bidang pada kurva kecepatan kelarutan yang menunjukkan 100% obat yang terlarut pada waktu t

#### 4.13 Spesifikasi Suppositoria Ibuprofen

Spesifikasi suppositoria ibuprofen ditentukan untuk melihat apakah suppositoria telah mencapai parameter yang ditentukan seperti yang terlihat pada tabel 4.2.

**Tabel 4.2 Spesifikasi Suppositoria Ibuprofen**

Evaluasi Sediaan	Spesifikasi
Organoleptis	Berbentuk runcing seperti torpedo, berwarna homogen sesuai warna asli bahan dengan tekstur permukaan yang tidak retak dan berlubang (Allen, 2008).
Keseragaman Bobot	Bobot masing-masing suppositoria sebesar 2,5 gram dan persen deviasi dari 10 suppositoria tidak lebih dari 5% (Komisi Farmakope Eropa, 2005; Milala et al., 2013).
Waktu Leleh	Waktu leleh suppositoria dengan basis lemak tidak lebih dari 30 menit (WHO, 2014).
Uji Disolusi	Persen terdisolusi pada suppositoria ibuprofen tidak kurang dari 70% dalam 30 menit (Ibrahim et al., 1990).

#### 4.14 Analisis Hasil

##### 4.14.1 Analisis Deskriptif

Analisis sensori deskriptif merupakan metode analisis dimana data secara sensori dari suatu produk diidentifikasi dan dideskripsikan oleh peneliti. Analisis ini didasarkan pada kemampuan peneliti dalam mendeskripsikan produk dengan kata-kata (Tabriani, 2013). Dalam penelitian ini hasil yang dianalisis secara deskriptif adalah uji organoleptis.

##### 4.14.2 Analisis Statistik

Analisis data pada penelitian ini yaitu hasil perhitungan DE20 diolah dengan menggunakan program SPSS 20. Uji statistik yang digunakan yaitu:

- Uji Normalitas

Uji normalitas digunakan untuk mengetahui apakah data yang didapatkan dari hasil penelitian terdistribusi normal atau tidak. Pengujian dilakukan menggunakan *Shapiro Wilk Test*, dimana jika

nilai signifikansi kurang dari 0.05 berarti data yang dihasilkan tidak terdistribusi normal (Field, 2009). Pada penelitian ini digunakan nilai  $\alpha$  0.05.

- Uji Homogenitas Varians

Homogenitas varians merupakan asumsi bahwa persebaran nilai kurang lebih sama dalam kelompok yang berbeda sehingga dilakukan pengujian homogenitas varians untuk mengetahui apakah variasi data antar kelompok sampel memiliki varians yang sama atau tidak. Pengujian dilakukan menggunakan *Levene's Test*, dimana jika nilai signifikansi kurang dari 0.05 berarti variasi data antar kelompok tidak sama (Field, 2009). Pada penelitian ini digunakan nilai  $\alpha$  0.05.

- Uji *One Way Anova*

*One way anova* merupakan metode uji statistik yang dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna pada hasil uji disolusi obat (Marison, 2015). Dimana akan diketahui perbedaan rata-rata variabel terikat antar kelompok akibat variabel bebas. Syarat melakukan uji statistik ini adalah variabel terikat dari kelompok yang diuji adalah numerik, data terdistribusi normal, dan varians harus homogen (Gaur & Gaur, 2009). Apabila terdapat salah satu persyaratan tidak terpenuhi, dapat dilakukan uji *Kruskal-Wallis Test*. Jika nilai  $F_{hitung}$  sama atau lebih besar dari  $F_{tabel}$  pada nilai  $\alpha$  yang ditentukan, berarti terdapat sedikitnya satu kelompok yang berbeda dari lainnya (Bolton & Bon, 2010). Jika nilai signifikansi dari hasil uji *one way anova* kurang dari 0.05 berarti rata-rata antar kelompok

berbeda secara signifikan (Field, 2009). Pada penelitian ini digunakan nilai  $\alpha$  0.05.

- *Tukey's Multiple Range Test*

Hasil pada uji *one way anova* hanya menunjukkan ada atau tidaknya kelompok yang berbeda terhadap kelompok lain. Sehingga perlu dilakukan uji *Post-Hoc* agar dapat diketahui nilai perbedaan rata-rata antar kelompok (Gaur & Gaur, 2009). Uji *Post-Hoc* yang dapat dilakukan adalah uji *Tukey's Multiple Range Test*, dimana akan membandingkan nilai rata-rata antar kelompok dengan mempertahankan nilai  $\alpha$  yang telah ditentukan (Bolton & Bon, 2010). Jika nilai signifikansi dari hasil uji ini kurang dari 0.05 berarti rata-rata antar kelompok yang dibandingkan berbeda (Field, 2009). Pada penelitian ini digunakan nilai  $\alpha$  0.05.

