BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Suppositoria

2.1.1 Pengertian Suppositoria

Suppositoria adalah bentuk sediaan padat yang tersedia dalam berbagai bobot dan bentuk, dengan rute pemberian melalui rektal, vagina, atau uretra. Suppositoria akan meleleh, melunak, atau larut pada suhu tubuh sehingga memberikan efek lokal atau sistemik (Depkes RI, 1995). Suppositoria berasal dari bahasa Latin *'sub'* yang berarti bawah dan '*ponere'* yang berarti tempat. Sehingga, suppositoria digunakan untuk ditempatkan di bawah tubuh seperti ke dalam rektum (Allen dan Ansel, 2014).

2.1.2 Bentuk dan Berat Suppositoria

Suppositoria memiliki berbagai bentuk dan ukuran yang beragam sehingga dapat dengan mudah dimasukkan tanpa menyebabkan distensi, dan harus dipertahankan untuk periode yang sesuai. Suppositoria rektal biasanya berukuran panjang sekitar 32 mm (1,5 inci), berbentuk silinder, dan memiliki ujung runcing pada salah satu atau kedua ujungnya. Beberapa bentuk suppositoria rektal lain yaitu peluru dan torpedo. Berat suppositoria rektal dewasa sekitar 2 gram saat penggunaan basis lemak coklat (minyak theobroma). Penggunaan untuk bayi dan anak-anak

sekitar setengah dari berat dan ukuran suppositoria dewasa (Allen dan Ansel, 2014).

2.1.3 Syarat Suppositoria

Syarat-syarat sediaan suppositoria adalah:

1. Secara organoleptis suppositoria berbentuk seperti peluru dengan satu atau dua bagian lonjong di setiap sisinya dan tekstur permukaannya halus dan seragam (WHO, 2014)
2. Waktu leleh atau waktu hancur sediaan suppositoria adalah ±30 menit untuk basis larut lemak, dan ±60 menit untuk basis larut air (WHO, 2014).
3. Simpangan rata-rata untuk keseragaman 10 sediaan suppositoria adalah ±5% (Sunarti dan Astuti, 2013).
4. Kekerasan sediaan suppositoria yang baik adalah mampu menahan beban dengan massa 1,8-2,0 kg (Allen, 2008).
5. Keseragaman kandungan suppositoria bergantung dari bahan aktif yang digunakan sesuai dengan monografi, umumnya keseragaman kandungan sediaan berkisar 85%-115% dengan RSD kurang dari atau sama dengan 6% (Allen, 2008).

2.1.4 Keuntungan dan Kerugian Suppositoria

Keuntungan suppositoria dengan administrasi secara rektal, meliputi (Allen dan Ansel, 2014):

1. Penggunaan suppositoria dapat menghindari efek lintas pertama obat yang dapat mengakibatkan penurunan bioavailabilitas pada penggunaan oral.

2. Menghindari kerusakan obat-obatan tertentu yang rentan terhadap degradasi lambung.
3. Kemampuan untuk mengadministrasikan obat dengan dosis lebih besar daripada penggunaan oral.
4. Sebagai alternatif pada penggunaan obat yang memiliki efek iritasi pada mukosa mulut atau gastrointestinal bila diberikan secara oral.
5. Dapat digunakan untuk obat-obatan dengan rasa dan bau yang tidak enak sehingga terbatas penggunaannya secara oral.
6. Pada anak-anak, penggunaan rektal dapat digunakan jika menolak pengobatan oral dan takut akan suntikan.
7. Dapat digunakan pada pasien yang mengalami mual, muntah, dan tidak sadar.
8. Penggunaan pada pasien dengan penyakit saluran pencernaan bagian atas sehingga mengganggu penyerapan obat.
9. Pencapaian efek obat sistemik (sebagai alternatif untuk injeksi).

Suppositoria juga memiliki beberapa kerugian dan alasan pada penggunaannya yang jarang, meliputi (Allen dan Ansel, 2014):

1. Buang air besar dapat mengganggu proses penyerapan obat, terutama terjadi pada obat yang mengiritasi.
2. Luas permukaan penyerapan pada rektum lebih kecil dibandingkan usus.
3. Isi cairan rektum jauh lebih kecil dari usus sehingga dapat mempengaruhi laju disolusi.
4. Ada kemungkinan terjadi degradasi beberapa obat karena adanya mikroflora yang hadir dalam rektum.

5. Dosis yang diperlukan untuk diadministrasikan melalui rektal berbeda dengan dosis oral, tergantung pada beberapa faktor yaitu kondisi pasien, sifat fisikokimia obat, kemampuannya untuk melintasi hambatan fisiologis dalam penyerapan, dan kapasitasnya untuk melepaskan obat.

2.1.5 Basis Suppositoria

2.1.5.1 Syarat-syarat Basis Suppositoria

Basis suppositoria yang ideal, meliputi (Lachman *et al*., 1987):

- Setelah mencapai kristalinitas yang equilibrum, komponen mencair pada suhu rektal yaitu 36ºC, tapi basis dengan rentang titik lebur yang lebih tinggi dapat digunakan untuk campuran eutektik, penambahan minyak, balsem, dan supositoria yang dimaksudkan pada penggunaan di iklim tropis.
- Basis tidak bersifat toksik dan tidak mengiritasi.
- Sesuai pada penggunaan berbagai macam obat
- Dapat menyusut pada suhu dingin agar dapat keluar dari cetakan tanpa memerlukan pelumas.
- Stabil pada penyimpanan yang meliputi tidak berubah warna, bau, atau pola pelepasan obat.
- Dapat diproduksi dengan pencetakan menggunakan tangan, mesin, kompresi, atau ekstrusi.

2.1.5.2 Klasifikasi Basis Suppositoria

Secara garis besar, basis suppositoria diklasifikasian berdasarkan dengan karakteristik fisiknya ke dalam dua kategori utama dan kategori tambahan yaitu basis lemak (*oleaginous base)* dan basis larut air *(water-miscible base)* serta *miscellaneous base* yang merupakan kombinasi zat lipofilik dan hidrofilik (Allen dan Ansel, 2014).

- Basis Lemak

  Basis lemak merupakan basis suppositoria yang paling sering digunakan, contohnya lemak coklat. Diantara basis lemak yang digunakan untuk suppositoria, beberapa merupakan asam lemak terhidrogenasi dari minyak nabati, seperti minyak biji sawit dan minyak biji kapas. Terdapat juga senyawa berbasis lemak yang mengandung senyawa gliserin dengan asam lemak dan berat molekul yang lebih tinggi, seperti asam palmitat dan stearat. Basis lemak yang banyak digunakan menggunakan kombinasi beberapa jenis bahan sehingga tercapai kekerasan yang diinginkan dalam pendistribusian atau penyimpanan (Allen dan Ansel, 2014).

- Basis Larut Air

  Basis larut air yang banyak digunakan yaitu gelatin tergliserinasi dan polietilen glikol (PEG). Basis gelatin tergliserinasi lebih lama pelepasannya dibandingkan lemak coklat, karena memiliki kecenderungan untuk menyerap kelembapan akibat sifat higroskopis gliserin. Penggunaan basis PEG dapat dikombinasikan untuk mencapai konsistensi dan karakteristik yang diinginkan. PEG tersedia dalam berbagai rentang berat molekul, dan yang paling umum digunakan

adalah PEG 300, 400 dan 600 yang berupa cairan berwarma, serta PEG 1000, 1500, 1540, 3350, 4000, 6000, dan 8000 yang berupa padatan dimana kekerasan meningkat dengan peningkatan berat molekul. Suppositoria dengan basis PEG tidak meleleh pada suhu tubuh melainkan larut perlahan dalam cairan tubuh. Oleh karena itu, basis tidak perlu diformulasikan untuk meleleh pada suhu tubuh (Allen dan Ansel, 2014).

2.1.6 Pembuatan Suppositoria

Terdapat empat metode yang digunakan dalam pembuatan supositoria, yaitu pencetakan dengan tangan, cetak kompresi dingin, cetak tuang, dan mesin pencetak otomatis (Lachman *et al*., 1987).

2.1.6.1 Pencetakan dengan tangan

Metode paling mudah dalam pembuatan suppositoria adalah pencetakan dengan tangan. Dilakukan dengan menggulung basis suppositoria yang telah tercampur dengan bahan obat menjadi bentuk yang diinginkan. Mula-mula basis diremas dan diaduk dengan bahan obat dalam mortir dan stamper hingga diperoleh massa yang homogen dan mudah dibentuk. Kemudian digulung menjadi batang silinder dengan diameter dan panjang yang sesuai. Batang silinder kemudian dipotong dan salah satu ujungnya diruncingkan. Penggunaan amilum atau talk dapat mencegah pelekatan bahan pada tangan (Lachman *et al*., 1987).

2.1.6.2 Cetak Kompresi Dingin

Pembuatan suppositoria untuk hasil yang lebih seragam dapat dilakukan dengan metode kompresi dingin. Dimana suatu roda menekan piston pada massa suppositoria yang terdapat dalam silinder sehingga massa terdorong ke dalam cetakan. Metode ini merupakan cara yang sederhana dengan hasil yang lebih baik dibandingan dengan menggunakan tangan. Metode ini dapat menghindari kemungkinan sedimentasi zat padat yang tidak larut dalam suppositoria, tetapi merupakan metode yang lama untuk produksi skala besar. Salah satu kelemahan dalam penggunaan teknik ini adalah adanya udara yang masuk sehingga menyebabkan keseragaman bobot yang cukup jauh dan memungkinkan terjadi oksidasi dari basis dan bahan obat *(*Lachman *et al.*, 1987).

2.1.6.3 Cetak Tuang

Metode yang paling sering digunakan untuk pembuatan suppositoria dalam skala kecil maupun skala besar adalah proses pencetakan. Pertama-tama, basis dilelehkan diatas penangas air atau penangas uap untuk menghindari pemanasan yang berlebihan, dan bahan aktif diemulsikan atau disuspensikan kedalamnya. Setelah itu, massa dituang dalam cetakan logam yang telah didinginkan dan umumnya dilapisi krom atau nikel (Lachman *et al*., 1987).

2.1.6.4 Mesin Pencetak Otomatis

Proses pencetakan yang termasuk penuangan, pendinginan, dan pemindahan dapat dilakukan menggunakan mesin. Seluruh pengisian, pengeluaran, dan pembersihan mesin cetak dilakukan secara otomatis. Mesin ini dapat menghasilkan 3500 sampai 6000 suppositoria per jam. Pertama-tama massa yang telah disiapkan diisi pada corong pengisi, dimana akan dicampur secara kontinu pada suhu konstan. Cetakan suppositoria diberi pelumas dengan digosok atau disemprot, kemudian diisi sampai sedikit berlebih. Setelah massa memadat, bahan berlebih tersebut dikikis dan dikumpulkan untuk digunakan kembali. Seluruh hasil pengikisan tersebut dipanaskan pada suhu yang diatur. Kemudian siklus pendinginan diatur dengan mengatur kecepatan putar pendinginan. Suppositoria yang sudah memadat dipindahkan ke tempat pengeluaran, dimana cetakan dibuka dan suppositoria secara otomatis tertekan keluar oleh batang logam. Cetakan ditutup dan dipindahkan ke bagian pelapisan pelumas hingga terjadi pengulangan siklus. Penggunaan metode ini dapat menghasilkan 10.000 suppositoria per jam (Lachman *et al*., 1987).

2.1.7 Uji Bilangan Pengganti

Uji bilangan pengganti dilakukan untuk mengetahui kesetaraan jumlah bahan aktif yang menggantikan bobot basis dalam supositoria (Milala *et al., 2013)*. Dalam pembuatan suppositoria dengan bobot 2 gram, diasumsikan bahwa jumlah bahan aktif kurang dari 100 mg sehingga volume yang ditempati bahan aktif tidak perlu dipertimbangkan

(Allen & Ansel, 2014). Terdapat empat metode perhitungan bilangan pengganti, yaitu (Amalia, 2007):

2.1.7.1 Metode *Moody*

Metode ini dilakukan dengan membandingkan bobot bahan aktif yang terkandung dalam suppositoria dengan bobot basis yang tergantikan oleh bahan aktif, sehingga perlu dihitung bobot suppositoria yang hanya menggunakan basis dan dengan persentase bahan aktif tertentu. Perhitungan bilangan pengganti didapatkan dengan (Amalia, 2007):

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

Keterangan:

a = bobot suppositoria yang hanya menggunakan basis

b = persentase bahan aktif tertentu dalam suppositoria

c = bobot suppositoria dengan bahan aktif tertentu (b)

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

e = basis yang terkadung dalam suppositoria (c-d)

2.1.7.2 Perhitungan Faktor Densitas

Metode ini dilakukan dengan menentukan faktor densitas dari serbuk bahan aktif (g/cm^3) yang dinyatakan sebagai (a). Kemudian hitung bobot basis yang digunakan untuk seluruh suppositoria yang dinyatakan sebagai (b) dan bobot bahan aktif yang digunakan untuk seluruh suppositoria yang dinyatakan sebagai (c). Faktor pengganti

untuk bahan aktif dihitung dari (a x c), sehingga didapatkan (Amalia, 2007):

Bobot basis lemak yang digunakan = b – (a x c).....(2)

2.1.7.3 Metode Pergantian Volume

Metode pergantian volume dilakukan dengan (Amalia, 2007):

a. Tentukan bobot rata-rata per cetakan menggunakan basis tanpa bahan aktif.
b. Timbang basis untuk pembuatan 10 suppositoria.
c. Bagi bobot jenis bahan aktif dan bobot jenis basis suppositoria untuk mendapatkan suatu perbandingan.
d. Bagi bobot total bahan aktif yang diperlukan untuk pembuatan suppositoria dengan perbandingan yang diperoleh sehingga akan didapatkan jumlah basis yang tergantikan oleh bahan aktif.
e. Kurangi jumlah yang didapatkan pada langkah (d) dari bobot total (jumlah suppositoria dikalikan dengan bobot suppositoria tanpa bahan aktif) untuk mendapatkan bobot basis yang diperlukan.
f. Kalikan bobot bahan aktif per suppositoria dengan jumlah suppositoria untuk mendapatkan jumlah bahan aktif yang diperlukan.

2.1.7.4 Penentuan Faktor Bobot Jenis Metode Paddock

Penentuan faktor bobot jenis menggunakan metode paddock dilakukan dengan (Amalia, 2007):

a. Tentukan berat rata-rata suppositoria per cetakan dengan basis (a)

b. Timbang jumlah basis suppositoria yang diperlukan untuk 10 suppositoria
c. Timbang 1 gram obat. Berat obat per suppositoria sama dengan 1gram/10 suppositoria atau 0,1 gram/suppositoria (b).
d. Lelehkan basis suppositoria dan mencampurnya dengan obat. Dialnjutkan dengan menuang campuran ke dalam cetakan, dinginkan, dan keluarkan dari cetakan.
e. Timbang 10 suppositoria dan menentukan berat rata-ratanya (c).
f. Tentukan faktor densitas dengan menggunakan:

$$\text{faktor densitas} = \frac{b}{a-c+b} \quad \text{.....(3)}$$

dimana A adalah bobot rata-rata suppositoria dengan basis tanpa bahan obat, B adalah bobot obat per suppositoria, dan C adalah bobot rata-rata suppositoria dengan berisi bahan aktif.

g. Berat suppositoria dengan bahan aktif dibagi dengan faktor densitas obat untuk mencari nilai penggantian basis suppositoria.
h. Kurangi jumlah ini dari berat suppositoria berisi basis murni.
i. Kalikan dengan jumlah suppositoria yang diperlukan untuk mendapatkan jumlah basis yang diperlukan dalam pembuatan suppositoria.
j. Kalikan berat obat per suppositoria dengan jumlah suppositoria yang diperlukan untuk mendapatkan jumlah bahan aktif yang diperlukan dalam pembuatan suppositoria.

2.1.8 Evaluasi Suppositoria

2.1.8.1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis sediaan suppositoria dilakukan dengan mengamati warna, bentuk, dan kondisi permukaan termasuk melihat adanya celah atau lubang pada permukaan. Pemeriksaan warna meliputi intensitas dan homogenitas warna. Pengujian bentuk dilihat apakah bentuk sudah konsisten seperti bentuk torpedo ataupun bentuk lainnya. Dan kondisi permukaan terbebas dari bintik-bintik atau noda serta memiliki struktur permukaan yang halus dan tidak cacat (Allen, 2008).

2.1.8.2 Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot suppositoria bertujuan untuk mengetahui keseragaman bobot pada masing-masing sediaan suppositoria. Uji keseragaman bobot suppositoria dilakukan dengan cara menimbang 10 suppositoria, kemudian dihitung bobot rata-ratanya. Simpangan rata-rata dari 10 suppositoria adalah tidak lebih dari 5% (Sunarti dan Astuti, 2013).

2.1.8.3 Uji Waktu Leleh

Uji waktu leleh suppositoria 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). Uji waktu leleh suppositoria dilakukan dengan memasukkan suppositoria ke dalam

water bath berisi air dengan suhu yang dipertahankan pada 37 ± 0,5ºC (Ranjita dan Kamalinder, 2010). Suppositora dikatakan melunak sempurna apabila 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 (Depkes RI, 1995).

2.1.8.4 Uji Disolusi

Uji disolusi pada sediaan suppositoria dilakukan dengan tujuan untuk mengukur laju pelepasan obat dari sediaan suppositoria secara *in vitro* (Lachman *et al*., 1987). Metode uji disolusi mencakup metode dayung (*paddle)*, metode keranjang (*basket)*, metode difusi membran atau dialisis, dan metode aliran secara kontinyu (Allen, 2008).

2.1.8.5 Uji Kekerasan

Uji kekerasan suppositoria dilakukan untuk mengevaluasi kekuatan mekanis dari sediaan saat diberi tekanan. Uji kekerasan dilakukan dengan mengukur massa beban (dalam kg) yang dapat ditahan oleh suppositoria tanpa mengalami kerusakan. Kekerasan yang baik dari suppositoria adalah mampu menahan beban dengan massa 1,8-2,0 kg. Alat yang digunakan adalah alat khusus untuk menguji kekerasan suppositoria dimana suppositoria diletakkan dibagian atas

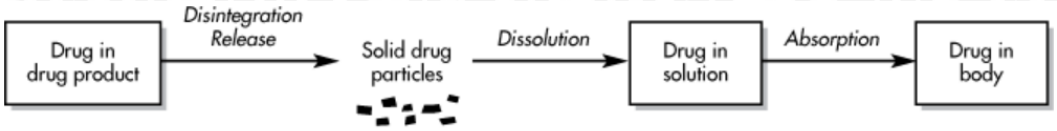
alat kemudian beban diletakkan dibagian bawah alat hingga suppositoria rusak atau pecah (Allen, 2008).

2.1.8.6 Uji Keseragaman Kandungan

Uji keseragaman kandungan dilakukan untuk memastikan keseragaman dosis sediaan yang akan diberikan kepada pasien. Metode pengujian keseragaman kandungan tergantung dari bahan aktif yang digunakan dalam sediaan sesuai dengan monografi. Uji keseragaman kandungan suppositoria menggunakan 10 sediaan suppositoria dengan kriteria yaitu seluruh sediaan memiliki kandungan bahan aktif berkisar 85%-115% dan RSD kurang dari atau sama dengan 6%. Apabila terdapat satu sediaan berada diluar rentang 85%-115% atau RSD lebih dari 6%, maka dilakukan pengujian ulang dengan tambahan 20 sediaan. Kriteria pengujian ulang tersebut yakni tidak lebih dari satu sediaan berada diluar rentang 85%-115%, tidak ada satupun sediaan yang berada diluar rentang 75%-125% dan RSD tidak lebih dari 7,8% (Allen, 2008).

2.2 Pelepasan Obat

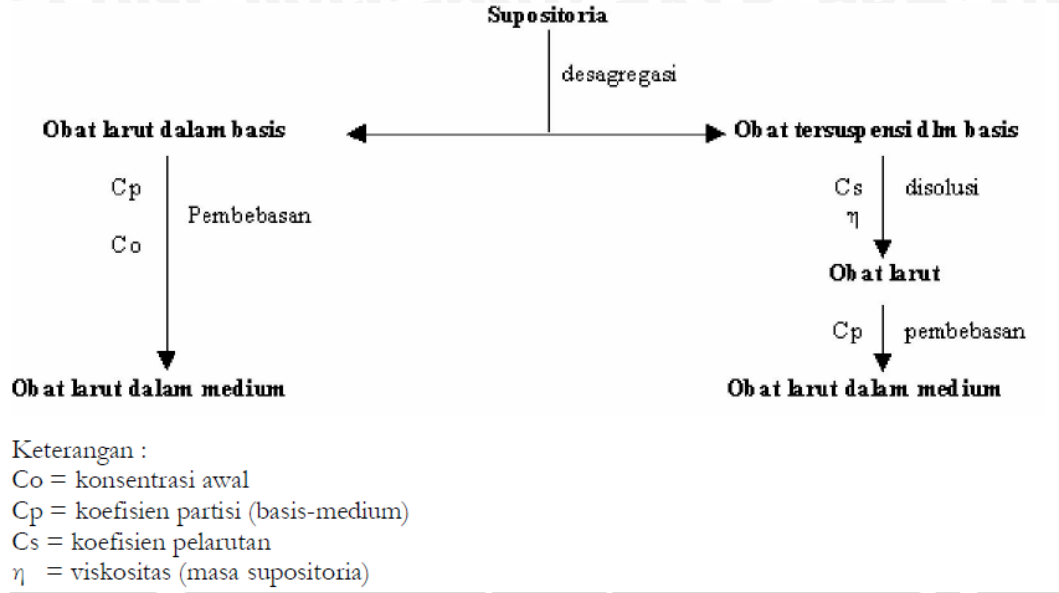
Pada umumnya obat dapat mencapai sirkulasi sistemik melalui 3 proses, yaitu disintegrasi produk obat yang diikuti pelepasan obat, pelarutan obat, dan absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik. Sehingga kecepatan obat dalam mencapai sirkulasi sistemik dipengaruhi oleh ketiga proses tersebut *(*Shargel *et al*., 2004).



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

Masing-masing proses memiliki tahap penentu kecepatan (*rate limiting step)*, dimana tahapan yang paling lambat merupakan tahap yang paling menentukan. Contohnya obat-obatan dengan kelarutan kecil dalam air, laju disolusi seringkali merupakan tahapan yang paling lambat sehingga menjadi tahapan penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas. Dalam formulasi suatu obat yang akan melepaskan obat paling banyak berada dalam sistemik, harus dipertimbangkan beberapa hal yaitu jenis sediaan obat (larutan, suspensi, atau suppositoria), sifat bahan tambahan yang digunakan, sifat fisikokimia bahan obat itu sendiri, dan rute pemberian obat *(Shargel et al*., 2004).

Pelepasan obat bahan aktif pada suppositoria berbasis lemak diawali dengan degradasi suppositoria. Kemudian untuk obat yang tidak larut lemak, obat akan tersuspensi di dalam basis suppositoria yang telah meleleh dan kemudian akan terdisolusi dalam basis karena adanya pengaruh koefisien pelarutan dan viskositas dari basis suppositoria. Lalu obat dilepaskan ke medium pelarut karena pengaruh koefisien partisi dan obat siap untuk diabsorpsi oleh tubuh. Sedangkan untuk obat yang larut lemak, setelah terjadi degradasi suppositoria maka obat akan dilepaskan ke medium pelarut karena pengaruh koefisien partisi dan konsentrasi awal obat sehingga siap untuk diabsorpsi oleh tubuh (Marchaban, 2004). Pelepasan obat dari suppositoria berbasis lemak dapat dijelaskan dalam gambar 2.2.



Keterangan :
Co = konsentrasi awal
Cp = koefisien partisi (basis-medium)
Cs = koefisien pelarutan
η = viskositas (masa supositoria)

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

Menurut Marchaban (2004), pelepasan obat dari suppositoria yang telah meleleh dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain :

- Kelarutan obat dalam basis

  Obat yang kelarutannya besar dalam basis akan mempunyai afinitas yang kuat terhadap basisnya, sehingga pelepasannya menjadi lebih lama. Sebaliknya apabila kelarutan obat dalam basisnya kecil, maka pelepasannya menjadi lebih cepat.

- Konsentrasi obat

  Konsentrasi awal obat dalam supositoria menentukan kecepatan pelepasan obatnya. Secara umum apabila konsentrasi awal besar, maka pelepasannya akan lebih cepat.

- Koefisien difusi obat dalam basis

Semakin besar koefisien difusi obat dalam basis maka proses pelepasan obat akan terjadi lebih cepat. Hal tersebut sesuai dengan rumus yang dikemukakan oleh Higuchi yaitu :

Obat yang larut dalam basis

$$Q = 2\,A\sqrt{{Dt}/{A}} \quad \text{.....(4)}$$

Obat yang tersuspensi dalam basis

$$Q = \sqrt{Dt\,(2A - C_s)C_s} \quad \text{.....(5)}$$

Keterangan:

Q = jumlah obat yang terlepas

D = koefisien difusi obat dalam basis

A = konsentrasi awal obat

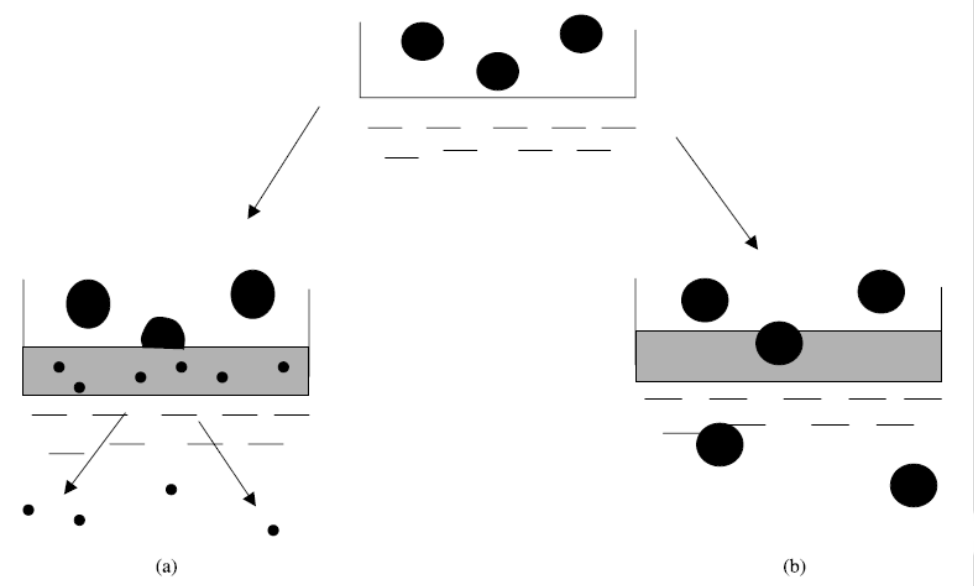
C_s = kelarutan obat dalam basis

t = waktu

Mekanisme pelepasan obat dari polimer hidrofilik pada dispersi padat tergantung pada kemampuan obat larut dalam lapisan difusi polimer dan akan mempengaruhi laju disolusi obat. Terdapat dua mekanisme pelepasan obat pada dispersi padat yaitu *carried-controlled dissolution* dan *drug-controlled dissolution*. Pada pelepasan dengan mekanisme *carried-controlled dissolution*, laju disolusi tergantung dari polimer pembawa dimana obat larut dengan cepat dalam lapisan difusi polimer sehingga ukuran partikel obat akan menurun karena terdispersi secara molekular dalam lapisan difusi polimer. Kemudian obat terlepas ke medium pelarut (Craig, 2002).

Sedangkan pada pelepasan dengan mekanisme *drug-controlled dissolution*, laju disolusi tergantung dari obat itu sendiri dimana obat larut

dengan lambat dalam lapisan difusi polimer sehingga terlepas ke medium pelarut dalam bentuk partikel padat. Tetapi pelepasan obat dengan mekanisme *drug-controlled dissolution* tetap dapat meningkatkan disolusi jika dibandingkan obat konvensional karena luas permukaan yang lebih tinggi, peningkatan pembasahan, dan penurunan aglomerasi. Namun, pelepasan obat dengan mekanisme *carried-controlled dissolution* dapat meningkatkan laju disolusi yang lebih baik jika dibandingkan dengan mekanisme *drug-controlled release* (Craig, 2002). Skema 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) *carrier-controlled dissolution* dimana obat larut ke lapisan difusi polimer sebelum dilepas dan (b) *drug-controlled dissolution* dimana obat dilepas secara utuh ke medium pelarut. Lingkaran besar adalah obat yang belum terlarut, lingkaran kecil adalah obat yang terlarut secara parsial, lapisan abu-abu adalah lapisan difusi polimer dan garis putus-putus adalah medium pelarut.

2.3 Kelarutan

Secara kuantitatif kelarutan didefinisikan sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada suhu tertentu, dan secara kualitatif kelarutan didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekuler homogen. Secara umum, kelarutan senyawa tergantung pada sifat fisika dan kimia zat terlarut dan pelarut serta faktor lain seperti suhu, tekanan, dan pH larutan (Martin *et al*., 2011).

Tabel 2.1. Kriteria Kelarutan (Martin *et al*., 2011)

Istilah	Pelarut yang dibutuhkan untuk satu bagian Solut (Zat terlarut)
Sangat mudah larut	< 1
Mudah larut	1 – 10 bagian
Larut	10 – 30 bagian
Agak sukar larut	30 – 100 bagian
Sukar larut	100 – 1000 bagian
Sangat sukar larut	1000 – 10000 bagian
Praktis tidak larut	> 10000 bagian

2.3.1 Klasifikasi Obat berdasarkan BCS (*Biopharmaceutical Classification System)*

Biopharmaceutical Classification System (BCS) merupakan pengklasifikasian zat obat berdasarkan permeabilitas pada usus dan kelarutan dengan air. Klasifikasi ini dapat digunakan sebagai alat pengembangan obat untuk meningkatkan efisiensi produk dan mengidentifikasi uji klinis yang diperlukan. BCS terbagi dalam 4 kelas, yaitu (Martin *et al*., 2011):

Kelas I : Kelarutan dan permeabilitas tinggi

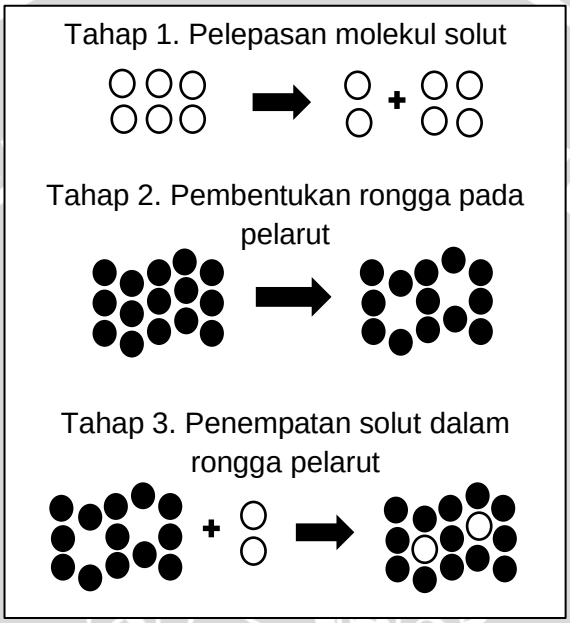
Kelas II : Kelarutan rendah, permeabilitas tinggi

Kelas III : Kelarutan tinggi, permeabilitas rendah

Kelas IV : Kelarutan dan permeabilitan rendah

2.3.2 Proses Kelarutan

Proses kelarutan dapat digambarkan dalam 3 tahap yaitu terputusnya ikatan antar ion atau molekul pada zat terlarut, pemisahan molekul pelarut, dan interaksi antara pelarut dan molekul zat terlarut yang dapat ditunjukkan pada gambar 2.4.



Gambar 2.4. Proses Kelarutan (Gaikwad *et al*., 2014)

2.3.3 Faktor yang Mempengaruhi Kelarutan

2.3.3.1 Ukuran Molekul

Meningkatkan ukuran partikel atau berat molekul suatu zat akan mengurangi kelarutannya. Molekul yang lebih besar sulit untuk mengelilingi molekul pelarut untuk melarutkan zat. Selain itu ukuran partikel berbanding terbalik dengan luas permukaan, sehingga luas permukaan yang besar akan memungkinan interaksi yang lebih besar dengan pelarut. Untuk senyawa organik, jumlah percabangan karbon akan meningkatkan kelarutan karena semakin banyak cabang akan

menurunkan ukuran atau volume molekul sehingga lebih mudah melarutkan molekul dengan solven (Gaikwad *et al*., 2014).

2.3.3.2 Suhu

Jika terjadi penyerapan energi, maka suhu akan meningkat dan juga kelarutan akan meningkat. Begitu sebaliknya jika terjadi pelepasan energi, maka kelarutan akan menurun akibat penurunan suhu. Umumnya, peningkatan suhu larutan akan meningkatkan kelarutan dari zat terlarut (Gaikwad *et al*., 2014).

2.3.3.3 Tekanan

Untuk zat gas terlarut, kelarutan meningkat dengan adanya tekanan. Untuk padat dan cair, perubahan tekanan tidak berpengeruh terhadap kelarutan (Gaikwad *et al*., 2014).

2.3.3.4 Polimorf

Kemampuan zat untuk mengkristal pada lebih satu bentuk kristal disebut polimorfisme. Ada kemungkinan bahwa semua kristal dapat mengkristal menjadi bentuk atau polimer yang berbeda. Jika perubahan dari satu polimer ke lainnya bersifat reversibel, proses ini disebut *enantiotrophy*. Kedua polimorf tidak dapat dirubah antara satu sama lain tanpa mengalami fase transisi karena polimorf berbeda dalam titik leleh. Titik leleh sangat berkaitan erat dengan kelarutan, sehingga polimorf akan memiliki kelarutan yang berbeda (Gaikwad *et al*., 2014).

2.3.3.5 Polaritas

Polaritas dari zat terlarut dan pelarut akan mempengaruhi kelarutan. Umumnya, molekul zat terlarut yang bersifat non-polar akan larut dalam pelarut non-polar dan molekul zat terlarut yang bersifat polar akan larut dalam pelarut polar. Molekul zat terlarut yang bersifat polar memiliki ujung molekul positif dan negatif. Sehingga jika molekul pelarut juga polar maka ujung positif dari molekul pelarut akan menarik ujung negatif molekul zat terlarut (Chaudhary *et al*., 2012).

2.3.4 Teknik Peningkatan Kelarutan

Beberapa metode dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat dengan kelarutan rendah sehingga juga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.3.4.1 Modifikasi Kimia

Peningkatan kelarutan dengan modifikasi kimia dapat dilakukan dengan pembentukan garam. Pembentukan garam sering dilakukan pada obat asam atau basa lemah karena dapat dimanupulasi secara kimia dengan mudah, yaitu dengan mengubah fisikokimia, formulasi, biofarmasi, dan sifat terapetik obat tanpa merubah struktur kimia. Karakteristik ideal dari garam adalah stabil secara kimiawi, tidak higroskopis, tidak menunjukkan masalah saat pembuatan, dan larut dengan cepat dari sediaan padat (Deepshika *et al*., 2012).

2.3.4.2 Kompleksasi

Pada kompleksasi, akan terjadi penyisipan molekul nonpolar (*guest*) ke dalam rongga molekul lain (*host).* Molekul *host* yang paling umum digunakan adalah *β-cyclodextrin* dengan kelarutan di dalam air sebesar 18,5 g/L pada 298.2 K. Obat sebagai molekul *guest* terperangkap di dalam rongga *β-cyclodextrin* yang bersifat hidrofobik dengan bagian luar bersifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam air. Kompleksasi obat dengan *β-cyclodextrin* banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat dengan air dan meningkatkan stabilitas obat (Indrawati *et al*., 2013).

2.3.4.3 Kosolven

Kelarutan obat dengan kelarutan rendah dapat ditingkatkan dengan penambahan pelarut yang larut air atau biasa disebut kosolven. Kosolven merupakan campuran satu atau lebih pelarut yang larut air dan digunakan untuk meningkatkan kelarutan. Penggunaan kosolven ini merupakan salah satu teknik yang paling banyak digunakan karena mudah dalam pembuatan. Contoh pelarut yang digunakan dalam kosolven adalah campuran PEG 300, propilen glikol, atau etanol. Kosolven dapat dikombinasikan dengan teknik peningkatan kelarutan lainnya dan penyesuaian pH untuk lebih meningkatkan kelarutan obat (Vemula *et al*., 2010).

2.3.4.4 Solubilisasi Misel

Obat yang bersifat asam atau basa lemah dengan kelarutan rendah dapat dilarutkan dengan menurunkan tegangan permukaan antara zat terlarut dengan mediumnya. Jika digunakan surfaktan dalam formulasi obat, kecepatan kelarutan akan tergantung pada jumlah dan jenis surfaktan yang digunakan. Umumnya, penambahan surfaktan akan meningkatkan kelarutan obat (Lestari dan Zaelani, 2014). Surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan dan meningkatkan disolusi obat lipofil pada pelarut air. Ketika konsentrasi surfaktan melebihi konsentrasi misel kritis (CMC), akan terbentuk misel dan terjadi penjebakan obat dalam misel sehingga kelarutan dapat meningkat (Vemula *et al*., 2010).

2.3.4.5 Dispersi Padat

Menurut Chiou & Riegelman (1971), dispersi padat merupakan produk solid yang terdiri paling sedikit dua komponen yang berbeda, umumnya matriks hidrofilik dan obat hidrofobik. Matriks dapat berupa kristal atau amorf, sedangkan obat dapat terdispersi secara molekuler pada partikel amorf maupun partikel kristal sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusi (Dhirendra *et al.*, 2009).

2.4 Disolusi

Disolusi adalah proses dimana zat obat padat terlarut dalam pelarut. Menurut Noyes dan Whitney (1897), proses dalam disolusi meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat, sehingga membentuk larutan

jenuh di sekitar partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh atau dikenal sebagai lapisan stagnan, akan berdifusi ke sebagian besar pelarut dari daerah konsentrasi obat yang tinggi untuk daerah konsentrasi obat rendah. Dalam sistem biologis, disolusi obat di media air merupakan kondisi yang penting sebelum penyerapan secara sistemik. Laju disolusi obat dengan kelarutan rendah dalam saluran pencernaan sering mengontrol tingkat penyerapan sistemik obat. Sehingga, uji disolusi dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas dan membedakan faktor formulasi yang mempengaruhi bioavailabilitas obat (Shargel *et al*., 2004).

2.4.1 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Disolusi

Menurut Shargel *et al* (2004), terdapat 3 faktor yang mempengaruhi disolusi obat yang terkandung dalam sediaan. Faktor-faktor tersebut meliputi (1) sifat fisikokimia dari bahan aktif, (2) sifat dari bahan tambahan (eksipien) dan (3) metode pembuatan sediaan.

- Sifat fisikokimia dari bahan aktif

Sifat fisikokimia dari bahan aktif akan mempengaruhi kinetika disolusi dari obat tersebut sehingga merupakan salah satu pertimbangan penting dalam pengembangan desain suatu sediaan. Sifat fisikokimia obat yang dapat menjadi pertimbangan dalam pengembangan desain sediaan dijelaskan pada tabel 2.2.

Profil pH obat mempengaruhi kelarutan karena obat basa lebih mudah larut dalam media asam dan membentuk garam. Sebaliknya obat asam lebih mudah larut dan membentuk garam pada kondisi basa. Sehingga obat basa lebih mudah larut di lambung, sedangkan obat asam

lebih mudah larut dalam usus. Selain mempengaruhi kelarutan obat, profil pH obat juga mempengaruhi stabilitas obat. Jika suatu obat terdegradasi dengan adanya katalis asam atau basa maka dapat terjadi degradasi obat di dalam saluran pencernaan (Shargel *et al*., 2004).

Tabel 2.2 Sifat Fisikokimia Obat yang Menjadi Pertimbangan dalam Pengembangan Desain Sediaan (Shargel et al., 2004)

Sifat fisikokimia	Pengaruh dalam pengembangan desain sediaan
pKa dan profil pH	Mempengaruhi stabilitas dan kelarutan produk jadi
Ukuran partikel	Mempengaruhi kelarutan obat, sehingga mempengaruhi kecepatan disolusi produk
Polimorfisme	Kemampuan obat untuk terbentuk dalam berbagai bentuk kristal mempengaruhi kelarutan dan stabilitas obat
Higroskopisitas	Kemampuan untuk menyerap kelembaban dapat mempengaruhi struktur fisik dan stabilitas obat
Koefisien partisi	Memberikan data mengenai afinitas relatif obat terhadap minyak dan air. Obat yang memiliki afinitas tinggi terhadap minyak kemungkinan memiliki pelepasan yang rendah dari produk sehingga kecepatan disolusinya rendah
Interaksi dengan eksipien	Kompatibilitas eksipien dengan obat mempengaruhi stabilitas obat dalam sediaan
Profil stabilitas pH	Pengetahuan mengenai profil stabilitas pH dapat mencegah atau menghindari degradasi produk saat penyimpanan atau setelah digunakan pasien

Semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas permukaan dari obat. Laju disolusi obat dipengaruhi oleh luas permukaan solut, karena semakin besar luas permukaan maka semakin cepat laju disolusi obat (Shargel *et al.*, 2004).

Polimorfisme adalah istilah untuk menjelaskan berbagai bentuk kristal dari satu obat. Bentuk polimorfisme kristal antara lain amorf, solvat dan desolvat. Bentuk amorf adalah bentuk non kristal, bentuk solvat mengandung pelarut atau air, dan desolvat terbentuk dari solvat yang

telah dihilangkan pelarutnya. Polimorfisme memiliki struktur kimia yang sama namun memiliki karakteristik fisika yang berbeda. Perbedaan karakteristik fisika tersebut meliputi perbedaan kelarutan, densitas, kekerasan dan kompersibilitas. Contohnya bentuk kristal memiliki kelarutan yang lebih rendah daripada bentuk amorf (Shargel *et al.*, 2004).

- Sifat eksipien

Eksipien ditambahkan pada formula untuk memberikan sifat fungsional tertentu pada obat dan sediaan. Sifat fungsional tersebut meliputi meningkatkan kompresibilitas dari bahan aktif, melindungi obat dari degradasi, mengurangi iritasi lambung, mengontrol absorbsi obat, meningkatkan bioavalaibilitas obat dan lain sebagainya. Eksipien yang ditambahkan dapat mempengaruhi kinetika disolusi dari obat, baik dengan mempengaruhi medium dimana obat terdisolusi maupun bereaksi dengan obat tersebut secara langsung. Eksipien dapat ditambahkan secara sengaja untuk meningkatkan, memperlambat atau menunda disolusi bahan aktif dalam sediaan (Shargel *et al*., 2004).

- Metode pembuatan Sediaan

Metode pembuatan sediaan mempengaruhi disolusi obat, karena bahan aktif dapat mengalami degradasi, perubahan ukuran partikel atau perubahan bentuk kristal selama pembuatan sediaan. Komposisi formula dan metode pembuatan sediaan harus dioptimasi terlebih dahulu agar sediaan yang dihasilkan dapat menghantarkan obat dengan bioavalaibilitas yang maksimal sehingga memberikan efek terapi yang baik, namun dengan efek samping yang minimal. Pemilihan metode pembuatan harus dipertimbangkan dengan baik karena metode

pembuatan yang kurang tepat dapat merugikan pasien (Shargel *et al.*, 2004).

2.4.2 Evaluasi Data Uji Disolusi

Dalam perhitungan laju disolusi dari data hasil uji disolusi dapat digunakan rumus turunan dari persamaan Noyes-Whitney yaitu (Issa dan Ferraz, 2011):

$$j = \frac{Vdc}{dt} \times \frac{1}{A} \quad \text{.....(5)}$$

dimana, j adalah kecepatan disolusi (mg cm^{-2} s^{-1}), V adalah volume media disolusi (mL), c adalah konsentrasi obat terlarut, A adalah luas permukaan sampel (cm^2) dan t adalah waktu (s). Perhitungan laju disolusi dilakukan dengan membuat grafik akumulasi obat yang terlarut sebagai fungsi waktu, kemudian dilakukan regresi linear dari grafik tersebut. Nilai koefisien kemiringan persamaan grafik tersebut dibagi dengan luas permukaan sampel adalah kecepatan disolusi obat tersebut.

Parameter yang dapat digunakan untuk mengevaluasi uji disolusi obat antara lain (Costa dan Lobo, 2011):

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

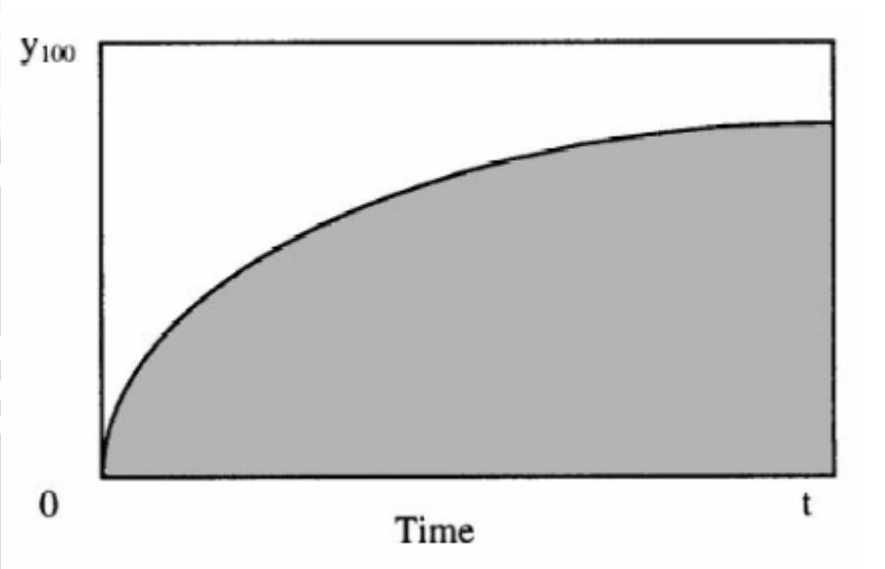
  Parameter $t_{x\%}$ adalah waktu yang diperlukan agar suatu sediaan dapat melepaskan obat dengan persentase yang telah ditentukan.

- *Sampling time* ($t_{x\,min}$)

  Parameter $t_{x\,min}$ adalah jumlah obat yang telah dilepaskan oleh sediaan pada saat pengambilan sampel pada waktu tertentu dan sering pula dinyatakan sebagai persen terdisolusi.

- Efisiensi Disolusi / *Dissolution Efficiency* (DE)

Efisiensi disolusi adalah luas area dibawah kurva disolusi pada waktu tertentu yang dinyatakan dalam persentase dari luas area disolusi yang menunjukkan 100% obat terdisolusi pada waktu yang sama.



Gambar 2.5 Kurva Disolusi Obat (Costa dan Lobo, 2011)

Keterangan : Sumbu x adalah waktu dan sumbu y adalah persen terdisolusi. Area abu-abu adalah luas area dibawah kurva disolusi pada waktu tertentu dan segi empat adalah luas area disolusi yang menunjukkan 100% obat terdisolusi pada waktu yang sama.

Efisiensi disolusi dihitung dengan rumus :

$$\mathrm{DE}\ (\%) = \frac{\text{Luas area abu-abu}}{\text{Luas segi empat}} \times 100 \quad \text{.....(6)}$$

2.5 Dispersi Padat

2.5.1 Klasifikasi Dispersi Padat

Klasifikasi dispersi padat berdasarkan penggunaan basis pembawanya, yaitu (Kumari *et al*., 2013):

2.5.1.1 Generasi Pertama

Dispersi padat generasi pertama dibuat dengan menggunakan pembawa kristal seperti urea dan gula, yang merupakan pembawa pertama untuk digunakan dalam dispersi padat. Mereka memiliki kelemahan yaitu membentuk dispersi padat kristal yang lebih stabil secara termodinamik sehingga tidak melepas obat secepat amorf.

2.5.1.2 Generasi Kedua

Dispersi padat generasi kedua termasuk pembawa amorf seperti polimer dan bukan pembawa kristal. Polimer ini termasuk polimer sintetis seperti PVP, PEG, dan *polymethacrylates* yang sama bagusnya dengan polimer alami seperti HPMC, etil selulosa, dan hidroksipropilselulosa atau turunan pati seperti siklodekstrin.

2.5.1.3 Generasi Ketiga

Baru-baru ini telah ditunjukkan bahwa kelarutan dapat ditingkatkan jika pembawa memiliki sifat pengemulsi sendiri, sehingga muncullah dispersi padat generasi ketiga. Penggunaan surfaktan seperti inulin, SP1 inutec, compritol 888 ATO, dan poloxamer 407 sebagai

pembawa telah terbukti efektif dalam meningkatkan bioavailabilitas secara in vivo.

2.5.2 Keuntungan Dispersi Padat

Secara umum, dispersi padat digunakan untuk mengurangi ukuran partikel, meningkatkan pembasahan, meningkatkan porositas obat, mengurangi struktur kristal obat dalam bentuk amorf, meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air, menutupi rasa obat, mempersiapkan tablet oral dengan disintegrasi yang cepat, dan menstabilkan obat yang tidak stabil (Pankaj dan Prakash, 2013).

2.5.2.1 Ukuran Partikel yang Berkurang

Dispersi molekular, sebagai dispersi padat, merupakan cara untuk mengurangi ukuran partikel dan setelah itu pembawa obat secara molekular terdispersi dalam medium disolusi. Dispersi padat menggunakan prinsip ini untuk pelepasan obat dengan membuat campuran antara obat tidak larut air dengan pembawa larut air. Ukuran partikel yang berkurang menyebabkan luas permukaan tinggi, laju disolusi meningkat, dan meningkatkan bioavailabilitas (Pankaj dan Prakash, 2013).

2.5.2.2 Peningkatan Kemampuan Obat Terbasahi

Kemampuan obat untuk terbasahi meningkat selama pembuatan dispersi padat, sehingga kelarutan obat juga meningkat. Secara signifikan bahan pembawa dapat meningkatkan pembasahan dari

partikel obat sehingga mempengaruhi profil disolusi obat (Pankaj dan Prakash, 2013).

2.5.2.3 Porositas Lebih Tinggi

Dispersi padat menghasilkan partikel dengan porositas lebih tinggi dimana peningkatan porositas tergantung pada sifat pembawanya. Porositas pada partikel dispersi padat meningkat sehingga juga mempercepat pelepasan obat (Pankaj dan Prakash, 2013).

2.5.2.4 Obat dalam Bentuk Amorf

Obat kristal yang sukar larut, ketika dalam keadaan amorf kelarutannya cenderung meningkat. Peningkatan pelepasan obat biasanya dapat dicapai dengan menggunakan obat dalam keadaan amorf, karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecah kristal selama proses disolusi (Pankaj dan Prakash, 2013).

2.5.3 Kerugian Dispersi Padat

Kelemahan utama dari dispersi padat adalah terkait ketidakstabilan mereka. Beberapa sistem telah menunjukkan terjadinya perubahan kristalinitas dan penurunan laju disolusi akibat kelembapan, pemisahan fasa, dan perubahan bentuk kristal sehingga mengarah pada penurunan kelarutan obat. Kelembapan dan suhu memiliki efek lebih buruk pada dispersi padat dibandingkan campuran fisik (Pankaj dan Prakash, 2013).

2.5.4 Pemilihan Pembawa

Pemilihan pembawa membawa pengaruh besar terhadap karakteristik disolusi dispersi padat. Kriteria yang harus dipenuhi pembawa dalam meningkatkan disolusi obat adalah (Lestari dan Zaelani, 2014):

1. Mudah larut dalam air dan cairan gastrointestinal
2. Secara farmakologi bersifat inert dan nontoksik
3. Stabil terhadap panas dengan suhu peleburan rendah
4. Larut pada berbagai macam pelarut
5. Kompatibel dengan obat secara kimia sehingga tidak membentuk ikatan kompleks yang kuat dengan obat
6. Titik leleh lebih rendah dari obat (Kumari *et al.*, 2013)
7. Berat molekul tinggi (Kumari *et al*., 2013)

2.5.5 Metode Pembuatan Dispersi Padat

2.5.5.1 Metode *Solvent Evaporation*

Obat dan pembawa keduanya dilarutkan dalam pelarut organik, dan setelah terdisolusi, pelarut diuapkan dengan pengeringan. Pengeringan yang sering digunakan dalam metode ini adalah pengeringan vakum, *spray drying,* dan *freeze drying.* Keuntungan dari metode ini adalah dapat mencegah peruraian bahan obat atau pembawa karena penguapan dilakukan pada suhu yang rendah. Sedangkan kerugiannya yaitu tidak ekonomis, pelarut sulit menguap secara sempurna, dan adanya pengaruh pelarut terhadap kestabilan kimia obat sehingga sukar menghasilkan bentuk kristal (Marison, 2015).

2.5.5.2 Metode *Melting*

Obat dan pembawa masing-masing ditimbang dan dicampur menggunakan mortir dan stamper. Campuran dipanaskan secara langsung hingga melebur dan terbentuk dispersi yang homogen. Kemudian leburan ini didinginkan hingga memadat untuk didapatkan massa yang beku. Lalu massa padat ini ditumbuk dan diayak *(Kumari et al.*, 2013). Keuntungan dari metode ini adalah sederhana dan ekonomis tetapi kerugiannya yaitu tidak dapat digunakan untuk bahan yang tidak tahan pemanasan (Marison, 2015).

2.5.5.3 Metode Campuran

Merupakan campuran metode *solvent evaporation* dan metode *melting*. Obat ditimbang dan dilarutkan dalam pelarut organik. Kemudian larutan dimasukkan ke dalam lelehan pembawa dengan menuangkan ke dalamnya. Kemudian campuran ini didinginkan dan disimpan dalam desikator untuk pengeringan. Massa padat dihancurkan, ditumbuk, dan diayak (Kumari *et al.*, 2013). Keuntungan metode ini adalah dapat digunakan untuk obat yang termolabil dengan titik lebur tinggi, tetapi kerugiannya yaitu hanya dapat digunakan untuk obat yang mempunyai dosis terapetik dibawah 50 mg (Marison, 2015).

2.5.6 Metode Evaluasi Dispersi Padat

Evaluasi dispersi padat dapat dilakukan dengan berbagai metode, diantaranya metode analisis termal, difraksi sinar X, mikroskopik, spektroskopi, disolusi, dan kromatografi (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.5.6.1 Analisa Termal

Analisis termal merupakan metode yang umum digunakan untuk mengetahui interaksi fisikokimia dari dua atau lebih komponen dalam sistem. Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan, yaitu metode kurva pendingin, metode lebur cair, metode termomikroskopik, DTA *(Differential Thermal Analysis)*, DSC *(Differential Scanning Calorimeter)*, dan metode daerah peleburan. Metode kurva pendingin digunakan pada sampel yang tidak stabil terhadap pemanasan untuk pembuatan diagram fase. Metode lebur cair digunakan untuk membedakan sistem eutektik sederhana dan larutan padat. Metode termomikroskopik digunakan untuk mengamati bentuk diagram fase dengan menggunakan mikroskop polarisasi. DTA digunakan untuk mempelajari kesetimbangan fase sampel murni atau campuran. Metode daerah peleburan digunakan dalam pembuatan diagram fase penentuan komposisi eutektik dan kelarutan padat-padat (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.5.6.2 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 difrasi sinar X yang akan terdeteksi dan tercatat oleh

komputer dalam bentuk grafik *peak* intensitas, yang akan dianalisis antara bidang kisi kristalnya (Anwar, 2015).

2.5.6.3 Metode Mikroskopik

Metode ini digunakan untuk mempelajari polimorfisme dan morfologi dispersi padat, pengamatan ukuran, dan bentuk kristal (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.5.6.4 Spektroskopi

Metode ini terdiri dari spektroskopi ultraviolet dan spektroskopi inframerah. Pada spektroskopi ultraviolet, adanya kompleks atau interaksi antara zat aktif dan pembawa dalam larutan ditandai dengan bergesernya panjang gelombang maksimum larutan. Sedangkan pada spektroskopi inframerah, adanya kompleks atau interaksi antara zat aktif dan pembawa dalam larutan ditandai dengan pergeseran puncak serapan atau terbentuk serapan yang baru (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.5.6.5 Disolusi

Metode ini digunakan untuk menguji dispersi padat yang dibandingkan dengan sistem campuran fisika komponennya (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.5.6.6 Kromatografi

Metode ini digunakan untuk menentukan adanya interaksi antar komponen dispersi padat seperti pembentukan kompleks dan

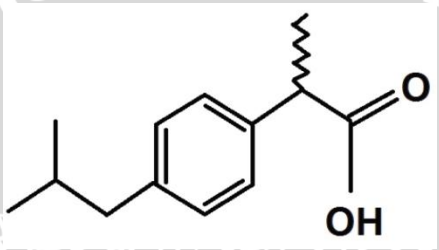
mengamati adanya penguraian akibat proses pembuatan dispersi padat (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.6 Monografi Bahan Sediaan Suppositoria Ibuprofen

2.6.1 Ibuprofen

2.6.1.1 Sifat Fisikokimia

Rumus struktur dari Ibuprofen ditunjukkan pada gambar 2.6



Gambar 2.6. Rumus struktur kimia ibuprofen (Bushra dan Aslam, 2010).

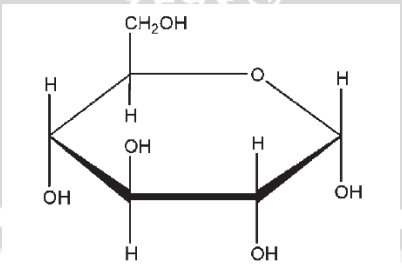
Nama Kimia	:	2-(p-Isobutilfenil)asampropianat (Depkes RI, 1995)
Rumus Kimia	:	$C_{13}H_{18}O_2$ (Depkes RI, 1995)
Berat Molekul	:	206, 28 (Depkes RI, 1995)
Pemerian	:	Serbuk hablur, putih hingga hampir putih, berbau khas lemah (Depkes RI, 1995)
Kelarutan	:	Praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, dalam metanol, dalam aseton dan dalam kloroform, sukar larut dalam etil asetat (Depkes RI, 1995)
Titik Lebur	:	75°C (167°F) - 77°C (MSDS, 2009)
Stabilitas	:	Ibuprofen stabil hingga suhu 152,6ºC (Ramukutty & Ramachandran, 2014)
Log P	:	2.48 (Scheytt *et al*., 2005)

2.6.1.2 Tinjauan Farmakologi

Ibuprofen merupakan NSAID yang paling sering digunakan dan paling sering diresepkan. Obat ini merupakan inhibitor selektif siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Para ahli di Indonesia sepakat bahwa pemberian antipiretik seperti ibuprofen dapat diberikan dalam pencegahan demam kejang. Selain itu, ibuprofen dapat digunakan untuk pengobatan nyeri ringan sampai berat yang berkaitan dengan dismenorea, sakit kepala, migrain, nyeri pasa operasi gigi, osteoartriris, rheumatoid arthritis, dan gangguan jaringan lunak. Meskipun sifat anti inflamasinya lebih lemah dibandingkan beberapa NSAID lain, Ibuprofen memiliki peran analgesik dan antipiretik yang menonjol. Hal ini karena mekanismenya yang menghambat siklooksigenase yang terlibat dalam sintesis prostaglandin, dimana prostaglandin memiliki peran penting dalam produksi rasa nyeri dan demam (Bushra dan Aslam, 2010).

2.6.2 **Dekstrosa** (Rowe *et al*., 2009)

Rumus struktur dari Dekstrosa ditunjukkan pada gambar 2.3



Gambar 2.7. Rumus struktur kimia dekstrosa

Nama Kimia	:	*D-(b)-Glucose monohydrate*
Sinonim	:	*Blood sugar; Caridex; corn sugar; C*PharmDex; Dextrofin; D-(b)-glucopyranose monohydrate; glucosum monohydricum; grape sugar; Lycadex PF; Roferose; starch sugar; Tabfine D-100*
Rumus Kimia	:	$C_6H_{12}O_6$.H2O
Berat Molekul	:	198.17
Pemerian	:	Dekstrosa tidak berbau, rasanya manis, berbentuk kristal tidak berwarna, kristal putih, atau serbuk granul
Kelarutan	:	Dekstrosa tidak larut pada kloroform dan eter, 1 bagian dekstrosa larut pada 60 bagian ethanol (95%), larut pada gliserin, dan 1 bagian dekstrosa larut pada 1 bagian air.
Fungsi	:	Dekstrosa banyak digunakan pada larutan sebagai agen tonisitas dan pemanis. Dekstrosa juga digunakan sebagai diluen dan pengikat pada granulasi basah dan kempa langsung.
Titik Leleh	:	145ºC (MSDS, 2009).
pH	:	3,5 – 5,5
LD_{50}	:	Tikus (IV): 9 g/kg Mencit (oral): 25,8 g/kg
Stabilitas	:	Dekstrosa memiliki stabilitas yang baik pada kondisi penyimpanan kering. Larutan dapat disterilkan dengan autoklaf. Pemanasan yang berlebihan dapat

menyebabkan penurunan pH dan karamelisasi larutan.

Inkompatibilitas : Dekstrosa inkompatibel dengan sejumlah obat-obatan seperti *cyanocobalamin*, kanamisin sulfat, novobiosin natrium, dan warfarin sodium, Eritromisin *gluceptate* tidak stabil dalam larutan dekstrosa pada pH kurang dari 5,05. Vitamin B kompleks dapat terurai dengan penggunaan dekstrosa. Dalam bentuk aldehid, dekstrosa dapat bereaksi dengan amina, amida, asam amino, peptida, dan protein. Dengan alkalis kuat akan terbentuk warna coklat dan terjadi dekomposisi.

Wadah dan Penyimpanan : Disimpan pada tempat tertutup yang sejuk dan kering

2.6.3 Lemak Coklat

Lemak coklat atau biasa disebut *oleum cacao* paling banyak digunakan sebagai basis suppositoria. Sebagian besar lemak coklat memenuhi persyaratan basis yang ideal yaitu tidak berbahaya, lunak, tidak reaktif, dan meleleh pada suhu tubuh. Tetapi lemak coklat memiliki beberapa kerugian diantaranya 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 berwarna putih kekuningan, padat, bau dan rasanya seperti coklat. Titik lelehnya antara 30º-35ºC (86º-95ºF), dengan nilai iodium antara 34-38, nilai asamnya tidak lebih tinggi dari 4. Karena lemak coklat mudah meleleh dan tengik, penyimpanannya harus di tempat yang sejuk, kering, dan terlindungi dari cahaya (Lachman *et al*., 1987).

Lemak coklat adalah lemak yang diperoleh dari biji *Theobroma cacao*. Lemak coklat merupakan trigliserida, kombinasi gliserin dan asam lemak, terutama dari oleopalmitostearin dan oleodistearin. Karena memiliki kandungan trigliserida, lemak coklat memiliki bentuk polimorfisme dalam beberapa bentuk kristal (Allen dan Ansel, 2014).

Terdapat empat bentuk kristal dari lemak coklat (Lachman *et al*., 1987):

a. Bentuk α, dengan titik leleh 24ºC, didapatkan dengan mendinginkan lemak coklat secara tiba-tiba menjadi 0ºC.
b. Bentuk β', dengan titik leleh 28º-31ºC, mengkristal keluar dari lemak coklat cair yang diaduk pada suhu 28º-31ºC.
c. Bentuk β' akan berubah perlahan menjadi stabil yaitu bentuk β, dengan titik leleh 34º-35ºC. Perubahan ini disertai dengan penyusutan volume.
d. Bentuk γ, dengan titik leleh 18ºC diperoleh dengan menuangkan lemak coklat sebelum membeku ke dalam wadah dan didinginkan pada suhu membeku.

2.6.4 Parafin Cair (Rowe *et al*., 2009)

Nama Kimia	:	Mineral Oil
Sinonim	:	Avatech; Drakeol; heavy mineral oil; heavy liquid petrolatum; liquid petrolatum; paraffin oil; paraffinum liquidum; Sirius; white mineral oil.
Pemerian	:	Parafin cair tidak berwarna, transparan, viskositas seperti minyak, tidak berasa, tidak berbau ketika dingin, bau seperti petroleum ketika dipanaskan.
Kelarutan	:	Praktis tidak larut dalam etanol (95%), gliserin, dan air. Larut dalam aseton, benzena, kloroform, karbon disulfida, eter, dan petroleum eter. Larut dalam minyak atsiri.
Fungsi	:	Parafin cair digunakan sebagai eksipien untuk formulasi farmasetik, dimana sifat emoliennya digunakan sebagai bahan dasar salep. Parafin cair juga digunakan dalam emulsi minyak dalam air sebagai pelarut, sebagai pelumas dalam formulasi tablet dan kapsul, dan sebagai agen pelepas suppositoria dari cetakan dengan basis lemak coklat. Parafin cair juga telah digunakan sebagai pencahar, formulasi tetes mata karna memiliki sifat pelumas, digunakan dalam kosmetik dan beberapa produk makanan.
Titik Didih	:	>360ºC
LD_{50}	:	Tikus (oral): 22 g/kg

Stabilitas	:	Parafin cair mengalami oksidasi bila terkena panas dan cahaya. Stabilizer dapat ditambahkan untuk menghambat oksidasi. Parafin cair dapat disterilkan dengan panas kering.
Inkompatibilitas	:	Inkompatibel dengan agen pengoksidasi kuat
Wadah dan Penyimpanan	:	Parafin cair harus disimpan dalam wadah kedap udara, terlindung dari cahaya, di tempat yang sejuk dan kering.

repository.ub.ac.id
UNIVERSITAS BRAWIJAYA