

**PENGARUH PERBANDINGAN FORMULASI DISPERSI PADAT
POLIMER MALTOSA DENGAN METODE *SOLVENT EVAPORATION*
TERHADAP EFISIENSI DISOLUSI
SUPPOSITORIA IBUPROFEN BERBASIS LEMAK COKLAT**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Argandita Fairuz Shabah

NIM 135070501111028

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2017

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Pengaruh Perbandingan Formulasi Dispersi Padat Polimer Maltosa dengan Metode *Solvent Evaporation* Terhadap Efisiensi Disolusi Suppositoria Ibuprofen Berbasis Lemak Coklat”.

Ketertarikan penulis akan topik ini didasari oleh fakta bahwa demam tinggi pada balita dapat mengakibatkan kejang demam, sehingga dapat diberikan terapi NSAID dengan ibuprofen. Tetapi pemberian terapi NSAID secara oral dapat menyebabkan terjadinya gangguan pada pencernaan. Ibuprofen termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Oleh karena itu dilakukan suatu modifikasi untuk mengatasi permasalahan tersebut yaitu membuat sediaan suppositoria ibuprofen menggunakan polimer maltosa untuk meningkatkan profil disolusi zat aktif sehingga dapat mencegah terjadinya kejang demam pada balita.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan bantuan, yang dengan sabar membimbing untuk bisa menulis dengan baik, dan senantiasa memberi semangat, hingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., Apt., M.Sc sebagai pembimbing kedua yang dengan sabar telah membimbing penulisan dan koreksi, dan senantiasa

memberi semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.

3. Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt., M. Si. sebagai Ketua Program Studi Farmasi yang telah membimbing penulis menuntut ilmu di Program Studi Farmasi di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
4. Dr. dr. Sri Andarini, M. Kes, dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan penulis kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
5. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga penulis dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.
6. Para analis di Laboratorium Farmasi yang telah sabar dan banyak membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.
7. Orang tua penulis, Ayahanda Artanto dan Ibunda Lilik serta kakak-kakak (Argandini Nurina Thirafi dan Arlinisa Ulya Shabrina) dan adik penulis (Arlikhansa Karimah Ikbar) yang telah memberikan semangat yang luar biasa, doa, dukungan moral dan materiil hingga terselesainya Tugas Akhir ini.
8. Sahabat sekaligus rekan pengerjaan Tugas Akhir, Vega Asta Mitawati yang telah sabar dan memberikan dukungan tak terhingga dari awal pengerjaan penelitian.
9. Penyemangat tiada henti, Lalu Gigih Ramadhan yang dengan sabar membimbing dan memberikan semangat yang luar biasa, doa, serta masukan dari awal pengerjaan Tugas Akhir.
10. Sahabat-sahabat penulis, Vega, Firly, Dea, Nanda, Nia, Anin, Rozaaq, Taqim, Romi, Farhan, Dhenik, Yukko, atas dukungan yang tiada henti hingga terselesainya Tugas Akhir ini.

11. Sahabat-sahabat yang masih berjuang, Dian, Muffar, Feziah, Dhiny, Cynda, Lia, atas dukungan secara langsung dan tidak langsung sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.
12. Adik-adik 2014, Nindi, Anwary, Adibah, Ima, Marika, Arya, yang banyak membantu selama pengerjaan Tugas Akhir.
13. Teman-teman Farmasi 2013 yang tidak bisa disebutkan satu per satu.
14. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat disebutkan.

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun. Semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi pembaca khususnya di bidang kesehatan.

Malang, Desember 2017

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR PERSAMAAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Suppositoria.....	7
2.1.1 Pengertian Suppositoria	7
2.1.2 Bentuk dan Berat Suppositoria.....	7
2.1.3 Kelebihan dan Kelemahan Suppositoria.....	8
2.1.4 Syarat Suppositoria.....	10
2.1.5 Basis Suppositoria.....	10
2.1.5.1 Syarat Basis Suppositoria	10
2.1.5.2 Klasifikasi Basis Suppositoria	11
2.1.6 Metode Pembuatan Suppositoria.....	14
2.1.6.1 Pencetakan Dengan Tangan	14
2.1.6.2 Cetak Kompresi.....	14
2.1.6.3 Cetak Tuang.....	15
2.1.7 Evaluasi Sediaan Suppositoria	15
2.1.7.1 Uji Organoleptis.....	15
2.1.7.2 Uji Kekerasan.....	16
2.1.7.3 Uji Keseragaman Bobot.....	16
2.1.7.4 Uji Waktu Leleh	17

2.1.7.5 Uji Keseragaman Kandungan.....	17
2.1.7.6 Uji Disolusi	18
2.1.8 Uji Bilangan Pengganti (<i>Displacement Value</i>).....	19
2.1.8.1 Metode <i>Moody</i>	19
2.1.8.2 Metode Penentuan Faktor Bobot Jenis.....	19
2.1.8.3 Metode Pergantian Volume	20
2.1.8.4 Metode Faktor Densitas	21
2.2 Pelepasan Obat	22
2.3 Disolusi	26
2.3.1 Faktor Yang Mempengaruhi Disolusi.....	27
2.3.2 Evaluasi Data Uji Disolusi.....	30
2.4 Kelarutan.....	32
2.4.1 Klasifikasi Obat Berdasarkan BCS (<i>Biopharmaceutical Classification System</i>).....	33
2.4.2 Proses Kelarutan.....	33
2.4.3 Faktor Yang Mempengaruhi Kelarutan	34
2.4.3.1 Faktor Pengadukan	34
2.4.3.2 Faktor pH	35
2.4.3.3 Suhu.....	35
2.4.3.4 Ukuran Partikel.....	35
2.4.3.5 Faktor Pelarut.....	36
2.4.3.6 Pengaruh Surfaktan.....	36
2.4.3.7 Tekanan	36
2.4.4 Metode Peningkatan Kelarutan	36
2.4.4.1 Pembentukan Kompleks (Kompleksasi)	37
2.4.4.2 Modifikasi Kimia	37
2.4.4.3 Kosolvensi.....	38
2.4.4.4 Solubilisasi Misel	38
2.4.4.5 Hidrotropisme	39
2.4.4.6 Dispersi Padat.....	39
2.5 Dispersi Padat.....	41
2.5.1 Klasifikasi Dispersi Padat	41
2.5.1.1 Generasi Pertama	41
2.5.1.2 Generasi Kedua	41

2.5.1.3	Generasi Ketiga.....	42
2.5.2	Kelebihan Dispersi Padat	42
2.5.3	Kelemahan Dispersi Padat	43
2.5.4	Pemilihan Pembawa Pada Dispersi Padat.....	44
2.5.5	Metode Pembuatan Dispersi Padat	44
2.5.5.1	Metode <i>Melting</i>	45
2.5.5.2	Metode <i>Solvent Evaporation</i>	45
2.5.5.3	Metode Campuran.....	47
2.5.6	Metode Evaluasi Dispersi Padat	47
2.5.6.1	Metode Analisis Termal	47
2.5.6.2	Metode Difraksi Sinar-X.....	48
2.5.6.3	Metode Analisis Mikroskopik	49
2.5.6.4	Metode Spektroskopi.....	49
2.5.6.5	Metode Disolusi.....	49
2.5.6.6	Metode Kromatografi.....	50
2.5.6.7	Metode Termodinamika.....	50
2.6	Kristal... ..	50
2.7	Monografi Bahan Sediaan Suppositoria.....	52
2.7.1	Ibuprofen	52
2.7.1.1	Sifat Fisikokimia	52
2.7.1.2	Tinjauan Farmakologi	53
2.7.2	Maltosa.....	54
2.7.2.1	Sifat Fisikokimia	54
2.7.2.2	Aplikasi Dalam Bidang Farmasetika	55
2.7.3	Metanol	55
2.7.3.1	Sifat Fisikokimia	55
2.7.4	Lemak Coklat	56
2.7.4.1	Sifat Fisikokimia	56
2.7.4.2	Aplikasi Dalam Bidang Farmasetika	56
2.7.5	Parafin Cair	57
2.7.5.1	Sifat Fisikokimia	57
2.7.5.2	Aplikasi Dalam Bidang Farmasetika	58
BAB 3	KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	59
3.1	Kerangka Konsep Penelitian	59

3.2	Penjabaran Kerangka Konsep.....	60
3.3	Hipotesis Penelitian.....	61
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		62
4.1	Rancangan Penelitian	62
4.2	Variabel Peneltiain	62
	4.2.1 Variabel Bebas	62
	4.2.2 Variabel Terikat	62
4.3	Lokasi dan Waktu Penelitian	62
4.4	Bahan dan Alat.....	63
	4.4.1 Bahan.....	63
	4.4.2 Alat.....	63
4.5	Definisi Istilah/Operasional.....	63
4.6	Rancangan Formula Suppositoria Ibuprofen	63
	4.6.1 Rasionalisasi Formula Suppositoria Ibuprofen.....	64
	4.6.2 Prosedur Penelitian	66
	4.6.2.1 Optimasi Suppositoria Ibuprofen	66
	4.6.2.2 Pembuatan Suppositoria Ibuprofen Murni (FA)....	66
	4.6.2.3 Pembuatan Dispersi Padat Suppositoria Ibuprofen (FB dan FC).....	67
4.7	Uji Difraksi Sinar-X	68
4.8	Uji Bilangan Pengganti	69
4.9	Evaluasi Akhir Sediaan Suppositoria Ibuprofen	70
	4.9.1 Uji Organoleptis.....	70
	4.9.2 Uji Keseragaman Bobot.....	70
	4.9.3 Uji Waktu Leleh	71
	4.9.4 Uji Disolusi.....	71
4.10	Spesifikasi Suppositoria Ibuprofen.....	73
4.11	Analisis Hasil.....	73
	4.11.1 Analisis Deskriptif	73
	4.11.2 Analisis Statistik.....	74
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL		77
5.1	Hasil Uji Difraksi Sinar X Serbuk Dispersi Padat Ibuprofen.....	77
5.2	Hasil Uji Bilangan Pengganti Suppositoria Ibuprofen	79
5.3	Hasil Evaluasi Sediaan Akhir Suppositoria Ibuprofen	79

5.3.1 Hasil Uji Organoleptis Sediaan Akhir Suppositoria Ibuprofen	79
5.3.2 Hasil Uji Keseragaman Bobot Sediaan Akhir Suppositoria Ibuprofen.....	81
5.3.3 Hasil Uji Waktu Leleh Sediaan Akhir Suppositoria Ibuprofen	82
5.3.4 Hasil Uji Disolusi Sediaan Akhir Suppositoria Ibuprofen.....	84
BAB 6 PEMBAHASAN.....	89
6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	89
6.2 Implikasi di Bidang Farmasi.....	100
6.3 Keterbatasan Penelitian.....	100
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	101
7.1 Kesimpulan.....	101
7.2 Saran.....	101
DAFTAR PUSTAKA.....	102
LAMPIRAN.....	108

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Alat Uji Kekerasan Suppositoria	16
Gambar 2.2 Tahapan Obat Mencapai Sirkulasi Sistemik.....	22
Gambar 2.3 Skema Pelepasan Obat Dari Suppositoria	23
Gambar 2.4 Proses Disolusi Obat Dari Matriks.....	27
Gambar 2.5 Kurva Disolusi Obat.....	31
Gambar 2.6 Proses Terjadinya Kelarutan.....	34
Gambar 2.7 Proses Terjadinya Kompleksasi.....	37
Gambar 2.8 Susunan Atom Kristal dan Amorf.....	51
Gambar 2.9 Rumus Struktur Kimia Ibuprofen.....	52
Gambar 2.10 Rumus Struktur Kimia Maltosa.....	54
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	59
Gambar 5.1 Hasil XRD Serbuk Ibuprofen Murni	77
Gambar 5.2 Hasil XRD Serbuk Ibuprofen dan Maltosa 1:1 (FB)	78
Gambar 5.3 Hasil XRD Serbuk Ibuprofen dan Maltosa 1:2 (FC)	78
Gambar 5.4 Pengamatan Organoleptis Suppositoria Ibuprofen FA.....	80
Gambar 5.5 Pengamatan Organoleptis Suppositoria Ibuprofen FB.....	80
Gambar 5.6 Pengamatan Organoleptis Suppositoria Ibuprofen FC.....	80
Gambar 5.7 Grafik Perbandingan Persen Terdisolusi Ibuprofen	85
Gambar 5.8 Grafik Efisiensi Disolusi Menit ke 30 dari Ketiga Formula.....	86
Gambar 6.1 Proses Terjadinya Kristalisasi	97

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Sifat Fisikokimia yang Berpengaruh dalam Pengembangan Desain Obat.....	27
Tabel 2.2 Kriteria Kelarutan.....	32
Tabel 2.3 Klasifikasi BCS.....	33
Tabel 4.1 Komposisi Formula Suppositoria Ibuprofen.....	64
Tabel 4.2 Spesifikasi Suppositoria Ibuprofen.....	73
Tabel 5.1 Hasil Uji Bilangan Pengganti Suppositoria Ibuprofen.....	79
Tabel 5.2 Hasil Pengamatan Uji Organoleptis Suppositoria Ibuprofen	81
Tabel 5.3 Hasil Uji Keseragaman Bobot Sediaan Suppositoria Ibuprofen	82
Tabel 5.4 Hasil Uji Waktu Leleh Sediaan Akhir Suppositoria Ibuprofen.....	83
Tabel 5.5 Hasil Uji Disolusi Sediaan Akhir Suppositoria Ibuprofen.....	84
Tabel 5.6 Hasil Perhitungan DE ₃₀ Sediaan Suppositoria Ibuprofen.....	86

DAFTAR RUMUS

Persamaan 1. Bilangan Pengganti.....	19
Persamaan 2. Faktor Densitas.....	20
Persamaan 3. Bobot Basis Lemak.....	21
Persamaan 4. Pelepasan Obat yang Larut dalam Basis.....	24
Persamaan 5. Pelepasan Obat yang Tersuspensi dalam Basis.....	24
Persamaan 6. Laju Disolusi.....	26
Persamaan 7. Evaluasi Hasil Uji Disolusi.....	30
Persamaan 8. Efisiensi Disolusi.....	31
Persamaan 9. Uji Bilangan Pengganti.....	69
Persamaan 10. Uji Disolusi.....	72

DAFTAR SINGKATAN

BCS = *Biopharmaceutics Classification System*

CoA = *Certificate of Analysis*

DE = *Dissolution Efficiency*

DSC = *Differential Scanning Calorimetry*

DTA = *Differential Thermal Analysis*

HPMC = *Hydroxy Propyl Metil Cellulose*

MSDS = *Material Safety Data Sheet*

NSAID = *non-steroidal anti-inflammatory*

PEG = *Polyethylen Glycol*

PVP = *Polyvinyl Pyrrolidone*

XRD = *X-Ray Diffraction*

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja.....	108
Bagan 1. Kerangka Alur Kerja Optimasi Suppositoria Ibuprofen	108
Bagan 2. Kerangka Alur Kerja Pembuatan Suppositoria Ibuprofen Murni (FA).....	109
Bagan 3. Kerangka Alur Kerja Suppositoria Dispersi Padat Ibuprofen dengan Metode Solvent Evaporation (FB).....	110
Bagan 4. Kerangka Alur Kerja Suppositoria Dispersi Padat Ibuprofen dengan Metode Solvent Evaporation (FC).....	111
Lampiran 2. Certificate of Analysis Ibuprofen.....	112
Lampiran 3. Hasil Uji Identifikasi Bahan.....	115
Lampiran 4. Hasil Uji Bilangan Pengganti Suppositoria Ibuprofen.....	116
Lampiran 5. Formulasi Suppositoria Ibuprofen.....	119
Lampiran 6. Hasil Uji Organoleptis Suppositoria Ibuprofen	121
Lampiran 7. Hasil Uji Keseragaman Bobot Suppositoria Ibuprofen	122
Lampiran 8. Hasil Uji Waktu Leleh Suppositoria Ibuprofen.....	125
Lampiran 9. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH $7,4 \pm 0,1$	126
Lampiran 10. Data Pembuatan Kurva Baku	128
Lampiran 11. Data Profil Pelepasan Ibuprofen.....	131
Lampiran 12. Perhitungan DE_{30} Suppositoria Ibuprofen.....	158
Lampiran 13. Analisis Statistik Pelepasan Ibuprofen.....	162