

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Pada penelitian yang dilakukan, dibuat sediaan suppositoria ibuprofen dengan menggunakan polimer maltosa dan metode dispersi padat. Proses pembuatan dispersi dilakukan dengan melarutkan ibuprofen dan metanol dengan perbandingan 1:0,5 serta melarutkan maltosa dan metanol dengan perbandingan 1:3,5. Setelah keduanya larut dalam metanol, kemudian dicampurkan maltosa ke dalam ibuprofen dan diuapkan. Penguapan metanol dilakukan pada suhu 50°C selama 24 jam sambil diaduk hingga metanol menguap dengan sempurna. Penggunaan metode dispersi padat bertujuan untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen dalam sediaan dengan cara mengubah bentuk kristal menjadi amorf, sehingga diperlukan suatu uji untuk mengetahui perubahan morfologinya. Dalam penelitian ini, digunakan uji difraksi sinar-X (XRD) untuk mengetahui adanya senyawa baru atau pembentukan kompleks serta untuk menentukan konsentrasi komponen kristal dalam campuran (Lestari dan Zaelani, 2014). Sampel yang diuji ada 3, yaitu Formula A serbuk ibuprofen murni; Formula B serbuk dispersi padat ibuprofen dan maltosa (1:1); dan Formula C serbuk dispersi padat ibuprofen dan maltosa (1:2). Pada **Gambar 5.1**, **Gambar 5.2**, dan **Gambar 5.3** menunjukkan bahwa intensitas kristal pada ketiga formula mengalami perubahan seiring dengan adanya penambahan polimer maltosa. Hal ini diperjelas dengan hasil XRD dimana

Formula A memiliki *peak* dengan ketinggian 13304,98 pada $6,0981^\circ$ (2θ); 4845,48 pada $5,5785^\circ$ (2θ) untuk serbuk dispersi padat Formula B; dan 3240,05 pada $5,6081^\circ$ (2θ) untuk serbuk dispersi padat Formula C. Sehingga berdasarkan hasil tersebut dapat dikatakan bahwa intensitas kristal pada Formula B lebih tinggi dibandingkan dengan Formula C, dimana hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah polimer maltosa yang digunakan maka intensitas kristal akan semakin menurun. Penggunaan suatu pembawa dalam sistem dispersi padat akan dapat meningkatkan kelarutan suatu obat dari matriks karena adanya perubahan bentuk partikel kristal obat menjadi bentuk amorf. Dimana bentuk ini memiliki kelarutan yang cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan bentuk kristal karena strukturnya yang tidak beraturan dan energi yang dibutuhkan untuk memecah amorf lebih kecil dibandingkan bentuk kristal, sehingga akan mempermudah disolusi obat dari sediaan (Sridhar *et al.*, 2013). Di samping itu, penggunaan polimer maltosa diketahui dapat membentuk dispersi padat lebih cepat dibandingkan golongan gula yang lain dengan mengubah bentuk kristal menjadi amorf yang mudah larut (Kazumi, 1997). Tetapi hasil XRD tersebut menunjukkan perubahan bentuk kristal menjadi amorf yang tidak signifikan antar formula, dimana puncak yang terbentuk memiliki ketinggian yang tidak terlalu jauh. Hal ini dapat disebabkan karena waktu pendinginan dispersi yang terlalu lama, dimana proses pengeringan pada Formula B berlangsung selama ± 7 hari dan Formula C selama ± 14 hari. Dispersi padat yang tidak stabil secara termodinamik akan menyebabkan tingginya potensi struktur amorf untuk mengkristal kembali selama penyimpanan. Proses ini diawali dengan

migrasi dari molekul obat melewati matriks yang kemudian mengalami nukleasi, dimana nukleasi merupakan langkah awal terjadinya kristalisasi (Drooge, 2006).

Pada pembuatan sediaan suppositoria dengan basis lemak coklat, dilakukan pelelehan pada suhu 35°C. Hal ini disebabkan karena lemak coklat merupakan suatu polimorfisme dimana pemanasan pada suhu yang terlalu tinggi (>37°C) akan menyebabkan terbentuknya kristal yang tidak stabil. Selain itu pada penelitian ini diinginkan terbentuknya kristal β yang memiliki titik leleh sama dengan suhu tubuh manusia, sehingga setelah proses penuangan ke dalam cetakan sediaan tidak langsung dimasukkan ke dalam kulkas tetapi didiamkan terlebih dahulu pada suhu ruang selama 1 jam (Rowe *et al.*, 2009).

Pembuatan suppositoria dengan lemak coklat memerlukan uji bilangan pengganti dengan tujuan untuk mengetahui bobot basis yang diperlukan untuk mengisi cetakan sehingga jumlah basis yang digunakan untuk setiap suppositoria dapat ditentukan (Milala dkk, 2013). Uji bilangan pengganti pada penelitian ini menggunakan metode *Moody* dengan cara perhitungan yang tertera pada lampiran. Dari hasil perhitungan, diperoleh rata-rata dari masing-masing formula yaitu $0,8089 \pm 0,1518$ untuk Formula A; $1,4914 \pm 0,0951$ untuk Formula B; dan $1,6040 \pm 0,0508$ untuk Formula C. Setelah diketahui bilangan pengganti dari masing-masing formula, maka dapat ditentukan jumlah basis yang akan digunakan dari hasil perhitungan bilangan pengganti.

Langkah selanjutnya yaitu dibuat sediaan suppositoria sesuai dengan langkah-langkah yang telah ditentukan kemudian dilakukan

evaluasi sediaan akhir. Evaluasi yang dilakukan dalam penelitian ini meliputi uji organoleptis, uji keseragaman bobot, uji waktu leleh, dan uji disolusi. Uji organoleptis dilakukan secara visual dengan melihat secara fisik sediaan yang meliputi warna, bau, bentuk, dan karakteristik permukaan termasuk adanya celah atau bintik noda (Allen, 2008). Dari hasil pengamatan ketiga formula, didapatkan bentuk sediaan suppositoria seperti peluru atau torpedo, dengan bau seperti coklat dan warna putih kekuningan tanpa adanya celah, retak ataupun bintik noda pada bagian permukaan. Menurut Allen (2008), sediaan suppositoria memiliki bentuk seperti torpedo atau peluru, dengan warna putih kekuningan dan intensitas serta homogenitas warna yang merata, serta tidak terdapat keretakan maupun bintik noda pada bagian permukaan. Sehingga berdasarkan hal tersebut dapat dikatakan bahwa ketiga formula sediaan suppositoria ibuprofen memenuhi spesifikasi yang ditetapkan.

Evaluasi selanjutnya adalah uji keseragaman bobot, dimana uji ini dilakukan untuk mengetahui keseragaman bobot pada masing-masing sediaan suppositoria telah memenuhi spesifikasi yang ditetapkan atau tidak (Lachman *et al.*, 1987). Uji keseragaman bobot dilakukan dengan cara menimbang 10 sediaan suppositoria satu per satu kemudian dihitung rata-ratanya (Milala dkk, 2013). Berdasarkan spesifikasi yang ditetapkan, sediaan dikatakan memiliki keseragaman bobot apabila persen deviasinya <5% (Sunarti dkk, 2013). Dari hasil penelitian yang tertera dalam **Tabel 5.3** diketahui bahwa ketiga formula dalam penelitian ini memiliki persen deviasi <5%, sehingga dapat dikatakan bahwa sediaan suppositoria yang dibuat memiliki bobot yang seragam dan memenuhi spesifikasi dari uji

keseragaman bobot. Faktor yang dapat mempengaruhi keseragaman bobot suppositoria antara lain pada proses penuangan, pembuatan yang tidak konsisten, dan penutupan cetakan yang tidak sempurna (Lachman *et al.*, 1987).

Evaluasi uji waktu leleh dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan oleh sediaan untuk melunak atau larut sempurna dan terdispersi menjadi komponen-komponennya. Suppositoria dimasukkan ke dalam air dengan suhu dipertahankan pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ kemudian dihitung waktu suppositoria meleleh (Depkes RI, 1995). Berdasarkan hasil uji yang dilakukan, diperoleh rata-rata waktu leleh untuk Formula A, Formula B, dan Formula C masing-masing sebesar $15,59 \pm 0,02$ menit; $16,42 \pm 0,01$ menit; dan $16,38 \pm 0,01$ menit. Menurut WHO (2014), waktu leleh sediaan suppositoria dengan basis lemak yaitu <30 menit. Sehingga dapat dikatakan bahwa sediaan suppositoria yang dibuat dalam penelitian ini telah memenuhi spesifikasi uji waktu leleh.

Selain itu, dilakukan uji signifikansi dengan menggunakan SPSS 24. Dilakukan uji normalitas dengan *Kolmogorov-Smirnov Test* dan diperoleh hasil untuk Formula A, Formula B, dan Formula C yaitu sebesar 0,200; 0,200; dan 0,200; dimana hasil ini menunjukkan data yang diperoleh tersebar normal dengan nilai signifikansi >0,05. Kemudian dilakukan uji homogenitas varian menggunakan *Levene's Test* dan diperoleh hasil 0,001; hasil ini menunjukkan sebaran data tidak homogen karena nilai yang diperoleh <0,05. Berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas, dilakukan analisis dengan metode non-parametrik *Kruskal-Wallis Test* dan diperoleh hasil 0,004 dimana hasil ini menunjukkan adanya perbedaan

rata-rata yang signifikan antar kelompok. Uji dilanjutkan dengan *Mann-Whitney* dan diperoleh hasil untuk perbandingan antara FA terhadap FB, FA terhadap FC, dan FB terhadap FC masing-masing sebesar 0,002; 0,006; 0,004. Hasil tersebut menunjukkan perbandingan rata-rata antar kelompok memiliki perbedaan yang signifikan dengan nilai signifikansi $<0,05$.

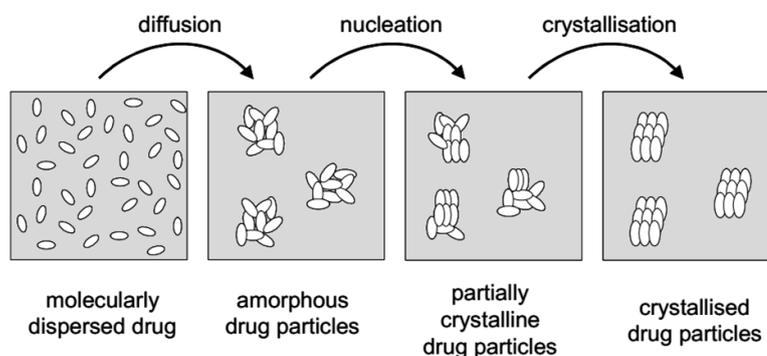
Evaluasi yang dilakukan selanjutnya adalah uji disolusi. Uji disolusi bertujuan untuk mengukur laju pelepasan ibuprofen dari sediaan suppositoria, dimana disolusi suatu obat akan mempengaruhi laju absorpsi sehingga akan berpengaruh pula pada onset kerja dan bioavailabilitas obat dalam tubuh (Allen, 2008; Shargel *et al.*, 2004). Pada uji ini digunakan alat uji disolusi tipe I yaitu tipe keranjang (*basket*) menggunakan media disolusi dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,1$. Sediaan dimasukkan satu per satu ke dalam keranjang kemudian dimasukkan dalam masing-masing vessel yang sudah berisi larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,1$ sebanyak 900 ml. Alat dijalankan dengan suhu terkontrol $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan rotasi keranjang sebesar 50 rpm. Adanya pemanasan air yang terkontrol pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ akan menyebabkan lelehnya sediaan suppositoria. Hal ini memungkinkan lemak coklat menutupi lubang-lubang kecil pada keranjang. Terjadinya sumbatan ini akan berpengaruh pada pengukuran jumlah zat aktif yang terdisolusi per satuan waktu karena adanya hambatan oleh lemak coklat. Alat disolusi yang sesuai untuk sediaan dengan basis lemak coklat yaitu metode keranjang termodifikasi dan metode dayung dengan pemberat (Allen, 2008). Sampel diambil sebanyak 5 ml pada interval waktu yang telah ditentukan kemudian diukur nilai absorbansinya menggunakan

spektrofotometer UV-VIS. Tiap pengambilan sampel diganti dengan larutan dapar dengan volume sama (Ibrahim *et al.*, 1990). Berdasarkan hasil uji disolusi yang ditunjukkan pada **Tabel 5.5**, diperoleh hasil yaitu jumlah ibuprofen yang terdisolusi pada menit ke 30 mengalami peningkatan dari Formula A ke Formula B dan Formula C. Formula A memiliki rata-rata persen terdisolusi sebesar $32,5506 \pm 0,9880\%$; Formula B dengan rata-rata sebesar $39,8886 \pm 0,3679\%$; dan Formula C sebesar $55,4876 \pm 0,7109\%$. Peningkatan persen terdisolusi dari setiap formula terjadi karena adanya penggunaan metode dispersi padat dengan polimer hidrofilik maltosa pada Formula B dan C, dimana sistem dispersi padat merupakan salah satu metode dalam peningkatan profil disolusi suatu obat yang kelarutannya rendah dalam air. Hal ini disebabkan karena adanya penggunaan polimer hidrofilik yang dapat mengubah bentuk kristal menjadi amorf, sehingga akan meningkatkan kelarutannya (Sridhar *et al.*, 2013). Pernyataan tersebut juga ditunjukkan dengan hasil uji XRD dimana terjadi penurunan tingkat kristalisasi dari formula ibuprofen murni ke formula dengan metode dispersi padat. Tetapi hasil tersebut tidak sesuai dengan spesifikasi dimana seharusnya dalam waktu 30 menit, jumlah obat yang terdisolusi sebesar 70% sedangkan dari ketiga formula tidak mencapai 70% pada menit ke 30. Hal ini dapat disebabkan karena terjadinya proses rekristalisasi selama penyimpanan, dimana polimer hidrofilik maltosa bersifat larut air dan higroskopis sehingga mempengaruhi stabilitas dari dispersi. Tetapi pengaruh ini tidak dibuktikan karena tidak dilakukannya evaluasi bentuk kristal kembali setelah adanya proses penyimpanan. Selain itu, lamanya proses pengeringan dispersi juga akan meningkatkan

potensi terbentuknya kristal kembali. Namun demikian, terjadi peningkatan persen terdisolusi dari setiap formula yang menunjukkan bahwa penggunaan metode dispersi padat dengan polimer hidrofilik maltosa tetap memberikan peningkatan kelarutan pada sediaan.

Pada penelitian ini, diperoleh rata-rata hasil persen terdisolusi pada menit ke 120 untuk Formula A, Formula B, dan Formula C masing-masing sebesar $75,1482 \pm 0,9711\%$; $97,7937 \pm 1,7228\%$; dan $136,1857 \pm 1,0865\%$. Hasil tersebut tidak sesuai dengan spesifikasi produk dengan kandungan ibuprofen yaitu sebesar 97-103% (Farmakope Indonesia V, 2014). Hal ini dapat disebabkan karena kemungkinan terjadi ketidakseragaman kandungan pada penelitian ini, yang dapat disebabkan oleh pembuatan yang tidak konsisten. Dimana pada saat proses penuangan ke dalam cetakan, banyak zat aktif yang tertinggal di dalam wadah sehingga kandungan zat aktif dalam sediaan sedikit (Lachman *et al.*, 1987). Dalam penelitian yang dilakukan juga tidak dilakukan evaluasi uji keseragaman kandungan sehingga kadar zat aktif dalam masing-masing sediaan tidak dapat diketahui. Selain itu hasil disolusi juga dipengaruhi oleh stabilitas fisik dan struktur molekul dispersi, hal ini disebabkan karena dispersi padat tidak stabil secara termodinamik sehingga menyebabkan tingginya potensi struktur amorf untuk mengkristal kembali selama penyimpanan. Proses ini diawali dengan migrasi dari molekul obat melewati matriks yang kemudian mengalami nukleasi, dimana nukleasi merupakan langkah awal terjadinya kristalisasi. Hal ini yang menyebabkan terjadinya penurunan kecepatan pelepasan obat dari

sediaan. Proses terjadinya kristalisasi ditunjukkan pada **Gambar 6.1** (Drooge, 2006).



Gambar 6.1 Proses Terjadinya Kristalisasi (Drooge, 2006)

Efisiensi disolusi didefinisikan sebagai luas area di bawah kurva pada waktu tertentu (t) yang dinyatakan dalam persentase, terhadap luas area disolusi yang menunjukkan 100% obat terdisolusi pada waktu yang sama. Dalam penelitian, parameter efisiensi disolusi diukur pada menit ke 30 (DE_{30}) yang didasarkan pada lamanya waktu tinggal obat dalam rektal. Dari hasil perhitungan diperoleh rata-rata DE_{30} untuk Formula A sebesar $21,3263 \pm 0,5440\%$; Formula B sebesar $26,9905 \pm 0,2015\%$; dan Formula C sebesar $34,9564 \pm 0,1996\%$. Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula dengan dispersi padat menggunakan polimer hidrofilik maltosa, memberikan nilai profil disolusi ibuprofen yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula dengan ibuprofen saja. Pembuatan ketiga formula didasarkan pada perbandingan komposisi dispersi antara ibuprofen dengan maltosa, dimana Formula A merupakan formula tanpa dispersi dan maltosa; Formula B merupakan formula dispersi padat dengan perbandingan ibuprofen dan maltosa 1:1; dan Formula C merupakan formula dispersi padat dengan perbandingan ibuprofen dan maltosa 1:2. Penambahan maltosa dalam pembuatan sediaan dapat mempengaruhi

profil disolusi suppositoria ibuprofen, dimana semakin besar perbandingan komposisi maltosa yang digunakan maka akan meningkatkan jumlah obat yang terdisolusi dari sediaan sehingga akan meningkatkan nilai efisiensi disolusi. Penggunaan matriks hidrofilik akan mengubah partikel kristal obat menjadi amorf dengan tujuan untuk meningkatkan laju disolusi obat (Deepshikha *et al.*, 2012). Hal ini dapat dilihat dari hasil XRD dimana intensitas kristal yang terbentuk dari setiap formula mengalami penurunan seiring dengan penggunaan komposisi polimer yang lebih besar. Perubahan struktur partikel ini akan mempengaruhi laju disolusi obat dimana bentuk amorf memiliki struktur yang tidak teratur dibandingkan dengan kristal, selain itu kelarutan amorf juga lebih tinggi dan energi yang dibutuhkan untuk membentuk amorf lebih kecil dibanding kristal (Smallman dan Bishop, 2002). Selain itu, penggunaan polimer hidrofilik akan meningkatkan pembasahan partikel dan menurunkan terjadinya agregasi sehingga meningkatkan disolusi obat dari matriks (Sridhar *et al.*, 2013).

Uji yang dilakukan selanjutnya yaitu uji normalitas dan uji homogenitas varian untuk ketiga formula dengan parameter persen terdisolusi pada menit ke 30 menggunakan SPSS 24. Uji normalitas digunakan untuk mengetahui apakah data yang diperoleh berdistribusi dengan normal atau tidak, sedangkan uji homogenitas digunakan untuk mengetahui apakah data yang diperoleh memiliki variansi yang sama atau tidak. Uji normalitas dilakukan dengan *Kolmogorov-Smirnov Test* dan diperoleh hasil FA, FB, dan FC yaitu 0,170; 0,200; dan 0,066 untuk persen terdisolusi serta 0,200; 0,069; dan 0,006 untuk efisiensi disolusi. Hasil persen terdisolusi menunjukkan bahwa sampel berdistribusi normal,

namun pada hasil efisiensi disolusi menunjukkan sampel tidak berdistribusi dengan normal karena terdapat kelompok yang memiliki nilai signifikansi $<0,05$. Kemudian dilakukan uji homogenitas varian menggunakan *Levene's Test* dan diperoleh hasil persen terdisolusi sebesar 0,007 serta hasil efisiensi disolusi sebesar 0,075. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pada persen terdisolusi, sampel tidak memiliki varian yang homogen dimana nilai signifikansi yang diperoleh $<0,05$ sedangkan sampel pada efisiensi disolusi memiliki varian yang sama. Berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas tersebut, maka analisis tidak dapat dilanjutkan dengan metode *One-Way ANOVA Test* karena persyaratan yang tidak terpenuhi yaitu data masing-masing kelompok harus berdistribusi normal dan atau memiliki varian yang homogen. Apabila persyaratan tersebut tidak dapat terpenuhi, maka dilakukan transformasi data. Tetapi apabila proses tersebut juga tidak memberikan hasil yang sesuai dengan persyaratan, maka dapat dilakukan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* (Gaur dan Gaur, 2009). Hasil uji menggunakan *Kruskal-Wallis* menunjukkan adanya perbedaan rata-rata yang signifikan pada persen terdisolusi dengan hasil uji sebesar 0,000 dan efisiensi disolusi dengan hasil sebesar 0,000. Uji dilanjutkan dengan metode *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar kelompok, dan diperoleh hasil 0,000 untuk kelompok FA terhadap FB; 0,000 untuk FA terhadap FC; dan 0,000 untuk FB terhadap FC pada parameter persen terdisolusi. Diperoleh juga hasil untuk efisiensi disolusi yaitu 0,000 untuk kelompok FA terhadap FB; 0,000 untuk FA terhadap FC; dan 0,000 untuk FB terhadap FC. Hasil tersebut menunjukkan bahwa perbandingan rata-rata antar kelompok pada kedua

parameter memiliki perbedaan yang signifikan dengan nilai signifikansi $<0,05$.

6.2 Implikasi di Bidang Farmasi

Penggunaan polimer hidrofilik maltosa dalam pembuatan dispersi padat suppositoria ibuprofen di bidang kefarmasian dapat menurunkan intensitas kristal obat sehingga dapat meningkatkan laju disolusi berupa efisiensi disolusi dan jumlah obat yang terdisolusi dari sediaan suppositoria ibuprofen berbasis lemak coklat. Selain itu, penambahan polimer maltosa dengan rasio yang lebih besar akan mempercepat laju disolusi dengan mengubah bentuk kristal menjadi amorf.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian yang dilakukan yaitu pada proses uji disolusi dengan menggunakan alat disolusi tipe keranjang, dapat mempengaruhi jumlah bahan aktif sediaan yang terlepas tiap satuan waktu. Selain itu, adanya penurunan pelepasan obat saat uji disolusi juga dapat dipengaruhi dari stabilitas dispersi dimana pada penelitian ini tidak dilakukan evaluasi kembali terhadap kemungkinan terjadinya rekristalisasi. Hasil uji yang diperoleh juga tidak sesuai dengan spesifikasi, dimana hal ini disebabkan karena tidak dilakukannya uji keseragaman kandungan sehingga kadar zat aktif dalam sediaan tidak diketahui.