

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Suppositoria

2.1.1 Pengertian Suppositoria

Suppositoria merupakan suatu bentuk sediaan padat dengan berbagai bobot dan bentuk yang biasanya digunakan dalam pengobatan dengan cara dimasukkan ke dalam rektum, vagina, atau uretra. Suppositoria akan melunak, meleleh, atau terlarut dalam cairan tubuh sehingga memberikan efek terapi lokal maupun sistemik (Remington, 2006). Suppositoria berasal dari bahasa Latin *supponere* yang terdiri atas 'sub' yang berarti bawah dan 'ponere' yang berarti ditempatkan. Sehingga suppositoria berarti digunakan pada bagian bawah tubuh seperti rektum. (Ansel *et al.*, 2014). Suppositoria mengandung satu atau lebih bahan aktif yang terdispersi dalam suatu basis yang larut atau meleleh pada suhu tubuh (Remington, 2006).

2.1.2 Bentuk dan Berat Suppositoria

Suppositoria memiliki berbagai bentuk dan ukuran yang dapat dengan mudah dimasukkan ke dalam tubuh. Suppositoria rektal biasanya memiliki panjang 32 mm (1,5 inci) dengan bentuk silinder dan ujung yang runcing pada salah satu atau kedua sisinya. Beberapa suppositoria ada yang berbentuk peluru atau torpedo tergantung dari beratnya. Bobot suppositoria rektal untuk dewasa yaitu sekitar 2 gram menggunakan basis lemak coklat, sedangkan untuk bayi dan anak-anak sekitar setengah dari

berat dan ukuran suppositoria dewasa dengan bentuk seperti pensil (Remington, 2006; Ansel *et al.*, 2014).

Suppositoria vaginal atau biasa disebut dengan *pessaries*, berbentuk bulat atau kerucut dengan berat sekitar 5 gram menggunakan basis lemak coklat. Tetapi beratnya beragam tergantung basis yang digunakan (Ansel *et al.*, 2014). *Pessaries* biasanya digunakan untuk terapi lokal sebagai antiseptik, agen kontrasepsi, dan anestesi lokal (Langley dan Dawn, 2012). Suppositoria uretra atau *bougies* bentuknya seperti pensil dengan tujuan dimasukkan ke dalam uretra laki-laki maupun perempuan. Suppositoria uretra untuk laki-laki memiliki diameter sekitar 3-6 mm dengan panjang sekitar 125-140 mm dan berat 4 gram, sedangkan untuk perempuan panjangnya sekitar 50-70 mm dengan berat 2 gram. *Bougies* dapat digunakan untuk terapi disfungsi ereksi pada laki-laki dan penggunaannya menggunakan aplikator (Remington, 2006; Ansel *et al.*, 2014).

2.1.3 Kelebihan dan Kelemahan Suppositoria

Penggunaan suppositoria rektal memiliki kelebihan, antara lain (Desai dan Mary, 2007; Ansel *et al.*, 2014):

1. Tidak menyebabkan nyeri dan mudah digunakan dibandingkan dengan rute parenteral.
2. Mudah digunakan, terutama pada pasien anak-anak, pasien dengan mual dan muntah, serta pasien kesulitan menelan.
3. Dapat mencapai konsentrasi tinggi pada rektum bila diinginkan efek lokal.

4. Menghindari *first pass effect* sehingga konsentrasinya tinggi di dalam darah dibandingkan dengan rute oral.
5. Mencegah terjadinya degradasi obat karena cairan lambung.
6. Mampu menghantarkan obat dengan dosis lebih besar dibanding rute oral.
7. Menghindari terjadinya iritasi pencernaan jika diberikan secara oral.
8. Dapat digunakan pada obat dengan bau dan rasa yang tidak enak bila diberikan secara oral.

Di samping kelebihan tersebut, terdapat beberapa kelemahan dari suppositoria yang menyebabkan sediaan ini jarang digunakan, antara lain (Ansel *et al.*, 2014):

1. Penggunaan suppositoria yang terlalu dalam dapat mengalami *first pass effect*.
2. Suppositoria mudah meleleh pada suhu yang hangat ($> 30^{\circ}\text{C}$) sehingga perlu penanganan khusus.
3. Struktur basis yang lembek menyebabkan penggunaan suppositoria menjadi kurang nyaman.
4. Efektifitas suppositoria tergantung kondisi fisiologi rektal, misal adanya lesi yang dapat mempengaruhi absorpsi.
5. Area permukaan absorpsi dan jumlah cairan pada rektal yang lebih kecil dari usus akan mempengaruhi disolusi obat.
6. Buang air besar dapat mempengaruhi absorpsi dari obat.

2.1.4 Syarat Suppositoria

Syarat-syarat sediaan suppositoria antara lain:

1. Secara visual berbentuk seperti peluru dengan tekstur permukaan yang halus dan seragam (WHO, 2014).
2. Waktu hancur sediaan suppositoria yaitu sekitar 30 menit untuk basis lipofilik atau sekitar 60 menit untuk basis hidrofilik (WHO, 2014).
3. Simpangan rata-rata dari 10 suppositoria yang ditimbang tidak lebih dari 5% dan tidak lebih dari 7,5% bobot rata-rata (Sunarti dkk, 2013).
4. Kekerasan sediaan yang ideal yaitu dapat menahan beban sekitar 1,8-2,0 kg (Allen, 2008).
5. Keseragaman kandungan dari sediaan bergantung pada bahan aktif yang digunakan, umumnya berkisar antara 85%-115% dengan RSD \leq 6% (Allen, 2008).

2.1.5 Basis Suppositoria

2.1.5.1 Syarat Basis Suppositoria

Dalam pembuatan suppositoria, terdapat beberapa hal yang harus diperhatikan salah satunya pemilihan basis. Basis suppositoria memegang peranan penting dalam pelepasan obat dalam basis sehingga ketersediaan obat dalam darah dapat tercapai. Syarat utama yang harus dipenuhi dalam pemilihan basis adalah tetap solid pada suhu ruang dan dapat melunak, meleleh serta terdisolusi pada suhu tubuh sehingga ketersediaan obat dalam darah bisa segera tercapai. Syarat ideal lain dari basis suppositoria, yaitu:

1. Tidak terlalu keras sehingga tidak mengiritasi saluran cerna dan tidak toksik (Voight, 1971).

2. Jarak antara titik lebur dan titik beku dekat sehingga waktu pembekuan yang dibutuhkan menjadi cepat (Voight, 1971).
3. Stabil pada penyimpanan dengan tidak mengalami perubahan bau, warna, kekerasan, bentuk, serta laju pelepasan obat (Watson *et al.*, 2014).
4. Meleleh pada suhu rektal yaitu sekitar 36°C-37,5°C, tetapi basis dengan titik leleh yang lebih tinggi dapat digunakan untuk campuran eutektik, tambahan pada minyak, balsem, dan penggunaan suppositoria pada iklim tropis (Watson *et al.*, 2014).
5. Dapat digunakan pada berbagai macam obat (Watson *et al.*, 2014).
6. Dapat menyusut dengan sendirinya pada suhu dingin tanpa memerlukan lubrikan (Lachman *et al.*, 1987).
7. Dapat diproduksi dengan menggunakan tangan, mesin kompresi, atau ekstrusi (Lachman *et al.*, 1987).
8. Pada suppositoria dengan basis lemak coklat, syarat tambahan yang harus dipenuhi yaitu keasaman di bawah 0,2 dan hasil saponifikasi berada pada rentang 200-245 (Lachman *et al.*, 1987).

2.1.5.2 Klasifikasi Basis Suppositoria

Penggunaan basis pada suppositoria tergantung dari bahan obat yang akan ditambahkan. Berdasarkan karakteristiknya, basis suppositoria dibagi menjadi tiga kategori meliputi basis lemak (*oleaginous bases*), basis larut air (*water-soluble bases*), dan *miscellaneous bases* yang merupakan kombinasi antara zat hidrofilik dan hidrofobik (Ansel *et al.*, 2014).

- Basis Lemak

Basis lemak merupakan basis yang paling banyak digunakan dalam pembuatan suppositoria, misalnya lemak coklat. Dari basis lemak yang digunakan dalam pembuatan suppositoria, beberapa diantaranya adalah asam lemak terhidrogenasi yang berasal dari minyak nabati, seperti minyak kelapa sawit dan minyak biji kapas. Selain itu juga terdapat senyawa berbasis lemak yang mengandung gliseril monostearat dan gliseril monopalmitat dengan berat molekul asam lemak lebih tinggi, seperti asam palmitat dan asam stearat. Basis lemak yang digunakan pada proses produksi menggunakan kombinasi beberapa bahan untuk memperoleh kekerasan yang diinginkan dalam proses distribusi dan penyimpanan (Ansel *et al.*, 2014).

- Basis Larut Air

Salah satu contoh basis larut air yang banyak digunakan adalah gelatin tergliserinasi dan polietilen glikol (PEG). Basis gelatin tergliserinasi paling banyak digunakan dalam pembuatan suppositoria vagina karena dapat memperpanjang efek lokal terapi yang diinginkan. Basis ini juga lebih lama melunak dan bercampur dengan cairan tubuh daripada lemak coklat sehingga pelepasan obat yang terjadi juga lama. Selain itu, gelatin tergliserinasi memiliki kecenderungan untuk menyerap kelembapan akibat sifat higroskopis dari gliserin. Oleh karena itu, suppositoria dengan basis ini harus terlindungi dari kelembapan udara untuk mempertahankan bentuk dan konsistensinya. Penggunaan air pada formulasi suppositoria bertujuan untuk meminimalkan terjadinya efek dehidrasi dan iritasi jaringan,

bahkan jika perlu suppositoria dibasahi dahulu dengan air sebelum digunakan untuk mengurangi penarikan air oleh basis dari membran mukosa (Ansel *et al.*, 2014). Kelemahan dari suppositoria basis ini yaitu karena sifatnya yang higroskopis dapat menjadi media pertumbuhan bakteri, sehingga harus dibuat baru dan disimpan dalam wadah tertutup rapat (Voight, 1971).

Penggunaan PEG dapat dikombinasi dua atau lebih, untuk mencapai basis suppositoria yang karakteristik dan konsistensinya diinginkan. PEG terdapat dalam berbagai berat molekul seperti PEG 300, 400, dan 600 yang berupa cairan jernih; serta PEG 1000, 1.500, 1.540, 3.350, 4.000, 6.000, dan 8.000 yang berupa padatan putih dengan kekerasan yang semakin meningkat seiring bertambahnya berat molekul. Suppositoria dengan basis PEG tidak meleleh pada suhu tubuh tetapi terlarut secara perlahan ketika kontak dengan cairan tubuh. Pelepasan obat dari basis yang terjadi secara perlahan, menyebabkan suppositoria dengan basis ini dapat disimpan pada suhu ruang tanpa diletakkan dalam lemari pendingin karena suppositoria tidak akan melunak (Ansel *et al.*, 2014).

- Basis *Miscellaneous*

Basis yang termasuk kelompok ini adalah campuran antara basis lemak dan basis larut air. Bahan-bahan ini diantaranya berbentuk emulsi, umumnya bertipe air dalam minyak. Polioksi 40 stearat merupakan contoh basis *Miscellaneous* dimana basis ini menyerupai lilin, dengan warna putih kecoklatan, berbentuk padat, serta larut dalam air dengan titik leleh antara 39⁰-45⁰C (Ansel, 1985). Basis ini

mampu menyebar dalam cairan, tidak toksik dan tidak menyebabkan iritasi (Ramya *et al.*, 2013).

2.1.6 Metode Pembuatan Suppositoria

Terdapat tiga metode yang dapat digunakan dalam pembuatan suppositoria, yaitu pencetakan dengan tangan, kompresi, dan cetak tuang (Remington, 2006).

2.1.6.1 Pencetakan Dengan Tangan

Metode pencetakan dengan tangan merupakan metode tertua dan paling sederhana dibandingkan dengan metode lain pada pembuatan suppositoria. Metode dengan pencetakan tangan biasanya digunakan pada suppositoria berbasis lemak coklat, dengan tujuan menghindari adanya pemanasan lemak coklat. Pembuatan dilakukan dengan mencampurkan lemak coklat yang telah dihancurkan dengan bahan aktif di dalam mortir. Kemudian dibentuk menjadi bentuk bola dengan tangan, dan digulung menjadi bentuk silinder dengan menggunakan spatula besar atau papan kecil yang datar. Bentuk silinder ini kemudian dipotong menjadi beberapa bagian dan salah satu ujungnya diruncingkan seperti kerucut dengan menggunakan spatula atau tangan (Remington, 2006).

2.1.6.2 Cetak Kompresi

Metode kompresi merupakan metode pembuatan suppositoria dengan cara mencampurkan basis suppositoria yang telah dihancurkan dengan bahan aktif kemudian dilakukan penekanan atau kompresi menggunakan alat. Massa dari suppositoria ditekan oleh mulut piston sehingga massa terdorong ke dalam cetakan dan terbentuk suppositoria.

Pada skala besar, mesin kompresi dingin menggunakan *water-jacketed* untuk proses pendinginan (Remington, 2006).

2.1.6.3 Cetak Tuang

Metode cetak tuang dilakukan dengan melelehkan basis suppositoria terlebih dahulu kemudian mendispersikan obat ke dalam basis tersebut. Campuran ini kemudian dituang ke dalam cetakan suppositoria, dibiarkan dingin, dan dikeluarkan dari cetakan. Keuntungan dari penggunaan metode ini adalah dapat menghasilkan suppositoria dalam jumlah besar pada satu waktu. Metode cetak tuang dapat digunakan pada berbagai tipe dan ukuran suppositoria (Remington, 2006).

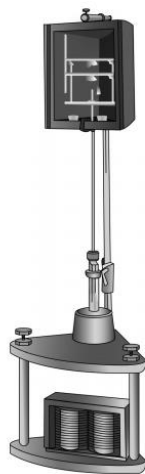
2.1.7 Evaluasi Sediaan Suppositoria

2.1.7.1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan secara visual yang meliputi warna, bau, bentuk, dan karakteristik permukaan suppositoria termasuk melihat adanya celah, bintik atau noda, eksudat, dan adanya migrasi bahan aktif. Pemeriksaan bentuk suppositoria bertujuan untuk melihat konsistensi massa suppositoria apakah sudah berbentuk seperti torpedo atau bentuk lain yang sesuai. Sedangkan pemeriksaan kondisi permukaan meliputi adanya keretakan, daerah yang gelap, lubang, dan gelembung udara. Pengamatan warna dilakukan dengan melihat intensitas serta homogenitas warna, sedangkan pemeriksaan bau suppositoria dimaksudkan untuk mengetahui adanya kemungkinan perubahan bau karena degradasi selama proses produksi (Allen, 2008).

2.1.7.2 Uji Kekerasan

Uji kekerasan dilakukan untuk mengevaluasi kekuatan mekanis suppositoria saat diberi tekanan dan dilakukan dengan menggunakan alat uji kekerasan suppositoria (**Gambar 2.1**). Mula-mula suppositoria diletakkan di bawah platform 600 gram selama satu menit, kemudian dilakukan penambahan plat 200 gram dengan interval waktu yang sama. Penambahan beban dilakukan hingga suppositoria mengalami keretakan dimana beban tersebut menunjukkan titik hancur suppositoria. Uji ini dilakukan sebanyak tiga kali replikasi (Lachman *et al.*, 1987). Hasil yang baik dari uji kekerasan yaitu tekanan dengan rentang antara 1,8 kg-2,0 kg (Allen, 2008).



Gambar 2.1 Alat Uji Kekerasan Suppositoria (Allen, 2008)

2.1.7.3 Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui keseragaman bobot pada masing-masing sediaan suppositoria. Adanya variasi bobot antar suppositoria dapat terjadi karena proses pembuatan yang tidak konsisten, penutupan cetakan yang tidak sempurna, dan proses pengerokan sediaan yang tidak merata (Lachman *et al.*, 1987). Uji ini

dilakukan dengan menimbang 10 suppositoria dan dihitung bobot rata-ratanya. Simpangan rata-rata 10 suppositoria yang baik yaitu $\pm 5\%$. Apabila bobot yang dihasilkan terlalu kecil, perlu dilakukan pemeriksaan homogenitas (keseragaman kandungan) meskipun cetakan sudah terisi sempurna. Pemeriksaan dilakukan karena kemungkinan terdapat gelembung udara di dalam suppositoria atau muncul surfaktan yang tidak diinginkan pada sediaan (Sunarti dkk, 2013).

2.1.7.4 Uji Waktu Leleh

Uji waktu leleh merupakan ukuran waktu yang diperlukan untuk suppositoria dapat larut sempurna atau terdispersi menjadi komponen-komponennya. Pada umumnya, titik leleh suppositoria harus $\leq 37^{\circ}\text{C}$. Pengukuran dilakukan dengan mencelupkan suppositoria dalam keadaan tercelup sempurna di dalam penangas air dengan suhu terkontrol $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan dihitung waktu suppositoria meleleh dengan sempurna. Uji di replikasi sebanyak tiga kali (Bhandari *et al.*, 2007; Depkes RI, 1995).

2.1.7.5 Uji Keseragaman Kandungan

Uji keseragaman kandungan bertujuan untuk memastikan sediaan suppositoria memiliki kandungan atau dosis yang seragam sebelum diberikan pada pasien. Metode uji dilakukan berdasarkan kandungan senyawa obat masing-masing sesuai dengan monografi. Berdasarkan USP 30, sediaan suppositoria dikatakan memiliki keseragaman kandungan apabila 10 suppositoria yang diuji memiliki kandungan bahan aktif dalam rentang 85%-115% dan RSD $\leq 6\%$. Apabila terdapat satu sediaan yang berada di luar rentang 85%-115% atau RSD $> 6\%$ atau gabungan dari keduanya, maka uji dilakukan dengan menggunakan tambahan 20

sediaan. Dari 30 sediaan yang diuji ulang, sediaan dikatakan memiliki kandungan yang seragam jika tidak lebih dari 1 sediaan berada di luar rentang 85%-115% dan tidak ada sediaan yang berada di luar rentang 75%-125% serta RSD tidak lebih dari 7,8% (Allen, 2008).

2.1.7.6 Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk menguji kekerasan dan transisi polimorf dari bahan aktif serta basis suppositoria secara *in vitro*. Metode uji disolusi ada 4 macam, yaitu metode dayung (*paddle*), metode keranjang (*basket*), metode membran difusi atau dialisis, dan metode aliran secara kontinyu. Penggunaan metode tersebut bergantung pada komposisi hidrofilik dan lipofilik dari suppositoria. Alat disolusi yang sesuai untuk sediaan dengan basis lemak coklat yaitu metode keranjang termodifikasi dan metode dayung dengan pemberat (Allen, 2008).

Dalam melakukan uji disolusi secara *in vitro* terdapat beberapa faktor yang dipertimbangkan, antara lain (Shargel *et al.*, 2004):

a. Suhu

Pada umumnya, semakin tinggi suhu yang digunakan maka semakin besar pula zat aktif yang terlarut. Hal ini akan menyebabkan kecepatan disolusi makin besar.

b. Media pelarutan

Media pelarutan menjadi salah satu pertimbangan, dimana suatu obat tidak terjenuhkan di dalam media tersebut. Umumnya digunakan volume media yang besar untuk dapat melarutkan bahan obat secara sempurna.

c. Pengadukan

Dalam uji disolusi, pengadukan dilakukan dengan tujuan untuk memperoleh homogenitas obat dalam media disolusi. Semakin cepat pengadukan yang dilakukan, maka ketebalan lapisan stagnan akan menurun sehingga kelarutan obat semakin cepat.

2.1.8 Uji Bilangan Pengganti (*Displacement Value*)

Bilangan pengganti merupakan sejumlah bobot bahan obat yang menggantikan satu bagian basis dalam suppositoria untuk menyetarakan jumlah bahan aktif sehingga jumlahnya dapat diperkirakan (Milala dkk, 2013).

2.1.8.1 Metode *Moody*

Uji bilangan pengganti menggunakan metode ini dilakukan dengan cara membandingkan bobot bahan aktif dalam suppositoria dengan bobot basis yang tergantikan oleh bahan aktif. Perhitungan bilangan pengganti dengan metode ini didapatkan dengan **persamaan (1)** (Milala dkk, 2013):

$$\text{Bilangan pengganti} = \frac{\text{bobot obat dalam suppositoria}}{\text{bobot basis yang tergantikan oleh bahan aktif}} \dots\dots\dots(1)$$

2.1.8.2 Metode Penentuan Faktor Bobot Jenis

Metode perhitungan ini dilakukan dengan cara (Ghosh dan Bhaskara, 2005):

1. Menentukan bobot rata-rata suppositoria tanpa bahan aktif (hanya dengan basis) per cetakan (A).
2. Ditentukan bobot basis yang diperlukan untuk 10 suppositoria.
3. Ditimbang 1,0 gram obat. Bobot obat per suppositoria (B) sama dengan 1,0 gram/10 suppositoria atau 0,1 gram/suppositoria.

4. Basis kemudian dilelehkan dan campurkan dengan bahan obat, tuang ke dalam cetakan setelah itu tunggu hingga dingin dan keluarkan dari cetakan.
5. Ditimbang 10 sediaan suppositoria dan timbang berat rata-ratanya (C).
6. Dihitung faktor densitas dengan menggunakan **persamaan (2)**:

$$\text{Faktor densitas} = \frac{B}{A-C+B} \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan:

A : rata-rata bobot basis suppositoria

B : rata-rata bobot bahan aktif dalam suppositoria

C : rata-rata bobot suppositoria yang berisi zat aktif

7. Bobot suppositoria yang telah ditimbang dibagi dengan faktor densitas bahan obat untuk mencari nilai pengganti dari basis suppositoria.
8. Hasil dari perhitungan tersebut kemudian dikurangi dengan bobot suppositoria tanpa bahan aktif.
9. Setelah itu dikalikan dengan jumlah suppositoria yang dibutuhkan untuk memperoleh jumlah basis yang diperlukan dalam pembuatan suppositoria.
10. Kalikan bobot obat per suppositoria dengan jumlah suppositoria yang dibutuhkan untuk memperoleh jumlah bahan aktif yang diperlukan dalam pembuatan suppositoria.

2.1.8.3 Metode Pergantian Volume

Metode ini dilakukan dengan (Ghosh dan Bhaskara, 2005):

1. Ditentukan bobot rata-rata basis suppositoria tanpa bahan aktif per cetakan.

2. Ditimbang basis suppositoria yang diperlukan untuk membuat 10 suppositoria.
3. Dibagi bobot jenis bahan aktif dengan bobot jenis basis suppositoria untuk memperoleh perbandingan.
4. Dibagi bobot keseluruhan bahan aktif yang dibutuhkan untuk pembuatan suppositoria dengan perbandingan yang telah diperoleh sebelumnya sehingga didapatkan jumlah basis yang tergantikan oleh bahan aktif.
5. Kurangi jumlah yang telah didapatkan pada langkah (4) dari total bobot keseluruhan (jumlah suppositoria dikalikan dengan bobot suppositoria tanpa bahan aktif) untuk memperoleh hasil bobot basis suppositoria yang diperlukan.
6. Kalikan bobot bahan aktif per suppositoria dengan jumlah suppositoria yang akan dibuat untuk memperoleh jumlah bahan aktif yang dibutuhkan.

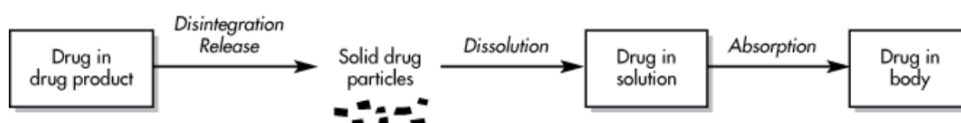
2.1.8.4 Metode Faktor Densitas

Perhitungan bilangan pengganti dengan metode ini dilakukan dengan menentukan faktor densitas serbuk bahan aktif (gr/cm^3) yang dinyatakan sebagai (a). Setelah itu dihitung bobot basis yang diperlukan untuk membuat suppositoria secara keseluruhan dan dinyatakan sebagai (b) serta bobot bahan aktif yang dibutuhkan untuk seluruh suppositoria (c). Faktor pengganti bahan aktif diperoleh dari perhitungan ($a \times c$), sehingga didapatkan basis lemak yang digunakan dengan **persamaan (3)** (Amalia, 2007):

$$\text{Bobot basis lemak yang digunakan} = d - (axc) \dots \dots \dots (3)$$

2.2 Pelepasan Obat

Pelepasan obat merupakan suatu proses melarutnya suatu senyawa obat dari sediaan padat ke dalam media tertentu. Suatu zat aktif harus lepas terlebih dahulu dari basisnya untuk dapat memberikan efek lokal maupun sistemik (Bhandari *et al.*, 2007). Oleh karena itu proses pelepasan obat merupakan parameter penting dalam menentukan kecepatan absorpsi. Pada sediaan dengan tujuan rektal seperti suppositoria, komposisi basis dari zat aktif memiliki pengaruh terhadap pelepasan obat (Amin dkk, 2009). Selain itu, pemilihan rute dan desain sediaan juga akan mempengaruhi bioavailabilitas obat yang terabsorpsi dalam darah. Secara umum, obat dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik setelah mengalami beberapa tahapan. Tahap pertama yaitu proses disintegrasi (pemecahan sediaan obat menjadi partikel yang lebih kecil), kemudian akan mengalami disolusi (pelarutan obat), dan absorpsi menuju sirkulasi sistemik. Ketiga tahap tersebut mempengaruhi laju obat mencapai sirkulasi sistemik. Tahapan obat mencapai sirkulasi sistemik ditunjukkan pada **Gambar 2.2** (Shargel *et al.*, 2004).



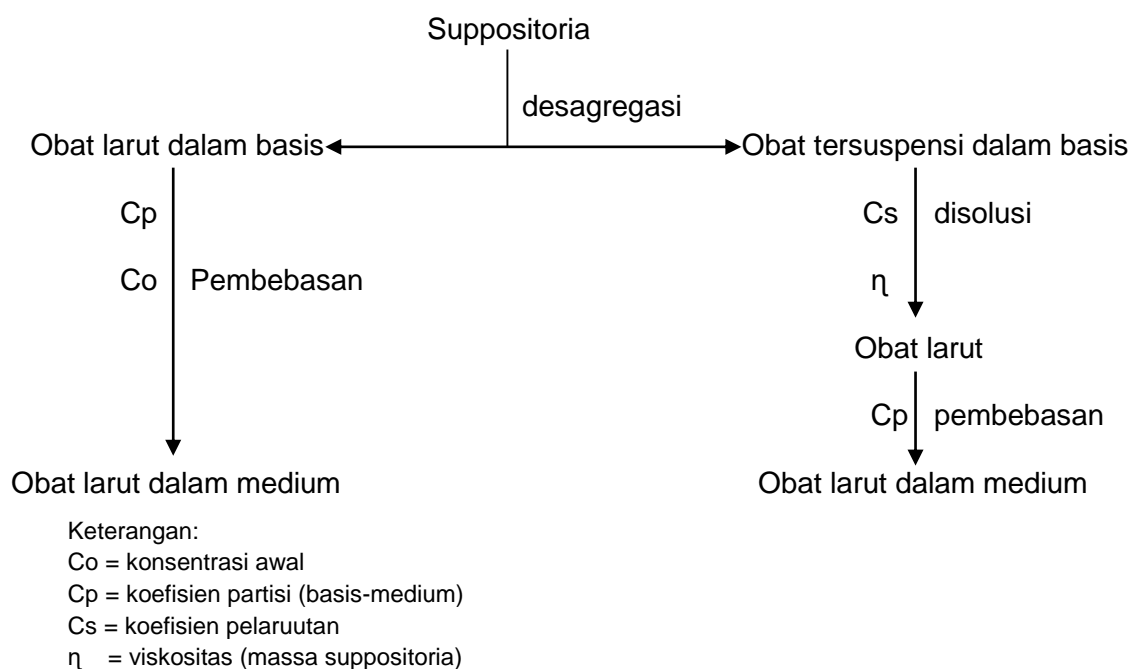
Gambar 2.2 Tahapan Obat Mencapai Sirkulasi Sistemik (Shargel *et al.*, 2004)

Keterangan: obat mengalami disintegrasi menjadi partikel-partikel kecil yang kemudian terdisolusi di dalam cairan tubuh dan mengalami absorpsi sehingga obat masuk dalam sirkulasi sistemik.

Dalam mendesain suatu obat, terdapat beberapa hal yang mempengaruhi karakteristik bioavailabilitas obat diantaranya jenis sediaan (seperti larutan, suspensi, suppositoria); bahan tambahan atau eksipien

suatu obat; sifat fisikokimia dari molekul obat; dan rute penghantaran obat (Shargel *et al.*, 2004).

Pada suppositoria dengan zat aktif yang tidak larut dalam basis lemaknya, tahap awal yang terjadi pada proses pelepasan obat adalah disagregasi obat dari sediaan. Setelah itu zat aktif yang berada di dalamnya akan tersuspensi dalam basis yang meleleh. Karena pengaruh dari adanya koefisien partisi, zat aktif akan terlepas ke dalam cairan tubuh hingga kemudian diabsorpsi oleh tubuh. Sedangkan untuk zat aktif yang larut dalam basis lemak, tahap pelepasan obat yang terjadi yaitu disagregasi obat dari sediaan. Kemudian zat aktif akan terlarut dalam basis suppositoria sehingga akan terlepas ke cairan tubuh dan diabsorpsi (**Gambar 2.3**) (Marchaban, 2004).



Gambar 2.3 Skema Pelepasan Obat dari Suppositoria (Marchaban, 2004)

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

a. Kelarutan obat dalam basis

Pada umumnya, obat dengan kelarutan tinggi dalam basis memiliki afinitas atau ikatan yang kuat dengan basis sehingga menyebabkan proses pelepasan obat menjadi lebih lama. Begitu pula sebaliknya, obat dengan kelarutan yang rendah dalam basis mengalami proses pelepasan obat yang lebih cepat.

b. Konsentrasi obat

Konsentrasi obat dalam sediaan suppositoria mempengaruhi kecepatan pelepasan obat. Konsentrasi awal yang besar di dalam sediaan suppositoria akan mengakibatkan proses pelepasan obat juga menjadi lebih cepat.

c. Koefisien difusi obat dalam basis

Koefisien difusi obat yang besar di dalam basis menyebabkan kelarutan obat makin besar sehingga proses pelepasan obat menjadi lebih cepat. Hal tersebut digambarkan dalam persamaan yang dikemukakan Higuchi:

Untuk obat yang larut dalam basis, dirumuskan dengan **persamaan**

(4):

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

Untuk obat yang tersuspensi dalam basis, dirumuskan dengan

persamaan (5):

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

Keterangan:

Q = jumlah obat yang terlepas

D = koefisien difusi obat dalam basis

C_s = kelarutan obat dalam basis

t = waktu

Selain faktor-faktor di atas, faktor lain yang dapat berpengaruh terhadap pelepasan obat adalah suhu peleburan, laju peleburan pada suppositoria dengan basis lemak, dan laju pelarutan pada suppositoria dengan basis air (Bhandari *et al.*, 2007).

Pelepasan zat aktif dari basis suppositoria dapat diketahui dengan uji secara *in vitro*. Cara pengujian *in vitro* yaitu menggunakan metode disolusi di dalam air dengan suhu 37°C yang pHnya telah disesuaikan dengan pH cairan tubuh tempat zat aktif tersebut akan diberikan (Bhandari *et al.*, 2007). Setelah itu zat aktif yang larut dalam medium ditetapkan kadarnya menggunakan metode yang sesuai.

Pada sistem dispersi padat, proses pelepasan obat akan mempengaruhi laju disolusi obat tersebut. Mekanisme pelepasan obat pada dispersi padat terbagi menjadi dua, yaitu *carrier-controlled dissolution* dan *drug-controlled dissolution*. Pelepasan obat dengan mekanisme *carrier-controlled dissolution* diartikan sebagai pelepasan obat dimana laju disolusinya bergantung pada matriks pembawa yang digunakan. Obat yang mengalami mekanisme ini akan terlarut secara cepat sehingga terdispersi secara molekuler dalam matriks. Setelah itu, obat terdifusi dalam cairan tubuh dan terdisolusi (Craig, 2002).

Mekanisme pelepasan obat dengan *drug-controlled dissolution* didefinisikan sebagai pelepasan obat dimana laju disolusinya bergantung pada karakteristik masing-masing bahan aktif. Obat yang mengalami pelepasan dengan mekanisme ini akan terlarut secara perlahan sehingga

tersebar dalam matriks dalam bentuk partikel utuh. Kemudian obat akan terdifusi dalam cairan tubuh dan terdisolusi (Craig, 2002).

2.3 Disolusi

Disolusi merupakan proses dimana zat padat terlarut di dalam suatu pelarut atau medium. Kecepatan suatu obat untuk terdisolusi mempengaruhi kecepatan obat tersebut terabsorpsi. Sehingga laju disolusi akan mempengaruhi onset kerja obat serta bioavailabilitasnya di dalam tubuh (Sridhar *et al.*, 2013). Oleh karena itu, uji disolusi dilakukan untuk mengetahui bioavailabilitas dan ketepatan formulasi yang mempengaruhi (Shargel *et al.*, 2004). Menurut Noyes dan Whitney (1897), tahapan yang terjadi dalam proses disolusi adalah disolusi obat pada permukaan partikel padat sehingga akan membentuk larutan jenuh di sekitar partikel tersebut. Zat aktif yang terlarut dalam larutan jenuh atau disebut dengan lapisan stagnan ini akan berdifusi dari pelarut yang konsentrasinya tinggi ke daerah dengan konsentrasi yang lebih rendah (**Gambar 2.4**). Kecepatan disolusi suatu obat diukur dengan persamaan Noyes-Whitney pada **persamaan (6)** (Shargel *et al.*, 2004):

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

Keterangan:

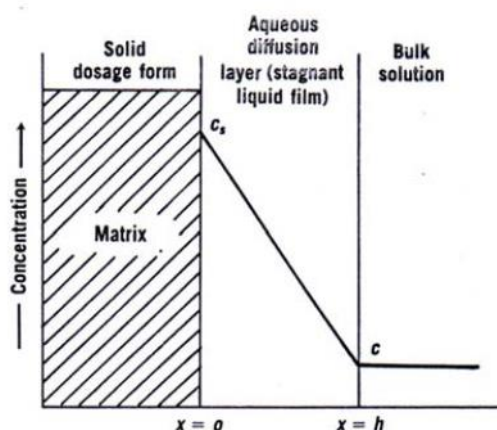
dC/dt : laju disolusi obat pada waktu t

D : konstanta difusi

A : luas permukaan partikel

C_s : konsentrasi obat (kelarutan obat) pada lapisan stagnan

C : konsentrasi obat pada larutan bulk



Gambar 2.4 Proses Disolusi Obat dari Matriks (Gad, 2008)

2.3.1 Faktor yang Mempengaruhi Disolusi

Proses disolusi suatu obat dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya faktor sifat fisikokimia dari zat aktif, faktor excipien atau bahan tambahan, dan metode pembuatan sediaan (Shargel *et al.*, 2004).

- Sifat fisikokimia zat aktif

Sifat fisikokimia dari suatu senyawa obat akan mempengaruhi kinetika disolusi dari obat tersebut, sehingga menjadi salah satu faktor penting dalam pengembangan desain obat. Beberapa sifat fisikokimia yang berpengaruh dalam pembuatan suatu desain obat ditunjukkan pada **Tabel 2.1**.

Tabel 2.1 Sifat Fisikokimia yang Berpengaruh dalam Pengembangan Desain Obat (Shargel *et al.*, 2004)

Sifat Fisikokimia	Pengaruh dalam pengembangan sediaan obat
pKa dan profil pH	Mempengaruhi stabilitas serta kelarutan dari produk akhir.
Ukuran partikel	Mempengaruhi kelarutan dan laju disolusi produk.
Polimorfisme	Kemampuan obat untuk membentuk berbagai kristal dapat mempengaruhi kelarutan serta stabilitas obat.
Higroskopisitas	Kemampuan menyerap kelembapan dapat mempengaruhi struktur fisik dan stabilitas obat.
Koefisien partisi	

Interaksi eksipien	Mengetahui afinitas obat terhadap minyak dan air, dimana obat dengan afinitas tinggi terhadap minyak kemungkinan memiliki pelepasan dan disolusi yang rendah.
Profil stabilitas pH	Kompatibilitas antara eksipien dengan obat akan mempengaruhi stabilitas produk akhir. Stabilitas larutan biasanya dipengaruhi oleh pH, sehingga dapat digunakan untuk mencegah degradasi suatu obat selama penyimpanan atau setelah pemberian.

Profil kelarutan pH dapat mempengaruhi disolusi suatu obat karena kelarutan obat tergantung pada pH fisiologis tubuh. Semakin larut suatu obat dalam pH cairan tubuh yang sesuai, maka laju disolusinya juga akan semakin besar. Obat basa akan lebih mudah larut dalam media asam dengan membentuk garam, demikian pula dengan obat asam yang lebih larut dalam media basa. Profil kelarutan pH ini akan memberikan perkiraan kemampuan obat untuk terdisolusi pada dosis tersebut di lambung maupun usus halus. Profil stabilitas pH juga dapat memperkirakan degradasi suatu obat. Obat yang terdegradasi oleh adanya katalis asam atau basa, maka kemungkinan dapat terdegradasi dalam saluran cerna (Shargel *et al.*, 2004).

Ukuran partikel berpengaruh terhadap disolusi suatu obat dimana partikel obat yang kecil lebih cepat terdisolusi dibandingkan dengan partikel yang lebih besar. Hal tersebut disebabkan karena semakin kecil partikel, maka luas permukaan obat semakin besar. Luas permukaan yang besar ini menyebabkan obat terdisolusi dengan cepat sehingga akan meningkatkan laju disolusi (Shargel *et al.*, 2004).

Polimorfisme merupakan istilah untuk berbagai bentuk kristal obat seperti amorf, solvat, dan desolvat. Amorf merupakan bentuk non kristal,

bentuk solvat berarti mengandung pelarut atau air, sedangkan desolvat merupakan bentuk solvat yang pelarutnya dihilangkan. Polimorfisme memiliki bentuk struktur kimia yang sama tetapi dengan sifat fisika yang berbeda. Bentuk polimorf absorpsinya lebih rendah dibandingkan dengan bentuk amorf karena kelarutannya dalam air rendah (Shargel *et al.*, 2004).

- Sifat eksipien

Bahan tambahan atau biasa disebut dengan eksipien ditambahkan dalam suatu formulasi untuk memberikan fungsi tertentu pada sediaan obat. Fungsi tersebut antara lain untuk meningkatkan kompresibilitas zat aktif, melindungi obat dari degradasi, mengurangi terjadinya iritasi lambung, mengontrol absorpsi obat, dan meningkatkan bioavailabilitas. Eksipien dapat mempengaruhi laju disolusi suatu obat, baik pada medium tempat obat terlarut maupun bereaksi dengan obat itu sendiri. Selain itu, penambahan eksipien secara sengaja dimaksudkan untuk meningkatkan atau menurunkan laju disolusi dan absorpsi suatu obat. Hal ini dikarenakan eksipien dapat meningkatkan waktu tinggal obat di dalam saluran cerna sehingga obat dapat diabsorpsi secara sempurna atau dapat juga berperan sebagai *carrier* untuk meningkatkan difusi obat (Shargel *et al.*, 2004).

- Metode pembuatan sediaan

Pertimbangan utama dalam mendesain suatu sediaan adalah keamanan dan efikasi, dimana suatu obat dapat secara tepat mencapai target dengan jumlah yang sesuai sehingga memberikan efek terapeutik yang diinginkan. Oleh karena itu, produk jadi dari suatu sediaan harus

memenuhi persyaratan seperti proses manufaktur. Metode pembuatan sediaan menjadi faktor penting yang dapat mempengaruhi sifat fisikokimia obat seperti disolusi, ukuran partikel, dan bentuk kristal sediaan. Apabila produk akhir obat dapat memenuhi persyaratan tersebut, maka dapat dicapai bioavailabilitas maksimal dengan efek samping yang minimal (Shargel *et al.*, 2004).

2.3.2 Evaluasi Data Uji Disolusi

Dalam melakukan evaluasi hasil data uji disolusi, digunakan turunan dari persamaan Noyes-Whitney dengan **persamaan (7)** berikut (Issa dan Ferraz, 2011):

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

Keterangan:

- j : kecepatan disolusi ($\text{mg cm}^{-2} \text{s}^{-1}$)
- V : volume media disolusi (mL)
- c : konsentrasi zat terlarut
- A : luas permukaan sampel (cm^2)
- t : waktu (s)

Perhitungan kecepatan disolusi ini dilakukan dengan membuat grafik antara akumulasi zat terlarut sebagai waktu (t) setelah itu dibuat persamaan linear dari grafik. Hasil regresi kemudian dibagi dengan luas permukaan sampel dan didapatkan kecepatan disolusi obat.

Selain parameter tersebut, terdapat parameter lain yang dapat digunakan untuk mengetahui profil kelarutan suatu obat yaitu (Costa dan Lobo, 2001):

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

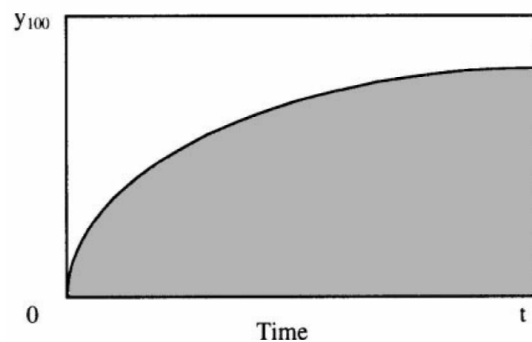
Parameter $t_{x\%}$ digunakan untuk menentukan waktu yang diperlukan oleh sediaan untuk melepaskan bahan obat dan dinyatakan dengan persentase. Contoh: $t_{20\%}$, $t_{50\%}$, $t_{80\%}$; dimana hal ini menunjukkan waktu (t) yang diperlukan suatu sediaan untuk melepaskan bahan obat dengan konsentrasi tersebut (%).

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

Parameter $t_{x\ min}$ merupakan jumlah obat yang dilepaskan pada saat waktu (t) pengambilan sampel. Contoh: $t_{20\ min}$, $t_{50\ min}$, $t_{90\ min}$.

c. *Dissolution Efficiency* (DE)

Efisiensi disolusi adalah luas daerah di bawah kurva disolusi pada waktu tertentu (t) yang dinyatakan dalam persentase terhadap luas area disolusi yang menunjukkan 100% obat terdisolusi pada waktu yang sama (**Gambar 2.5**).



Gambar 2.5 Kurva Disolusi Obat (Costa dan Lobo, 2001)

Keterangan: area abu-abu merupakan area di bawah kurva disolusi pada waktu tertentu sedangkan luas segi empat adalah luas area disolusi dimana 100% obat terdisolusi pada waktu yang sama.

Parameter efisiensi disolusi dapat dihitung menggunakan **persamaan (8)**:

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

2.4 Kelarutan

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia yang perlu diperhatikan dalam mengembangkan suatu sediaan karena kelarutan yang rendah akan menyebabkan absorpsi juga rendah sehingga ketersediaan obat dalam darah terbatas.

Berdasarkan Farmakope Indonesia IV (1995), kelarutan merupakan suatu zat dalam bagian tertentu pelarut yang menunjukkan satu bagian bobot zat padat atau satu bagian volume zat cair terlarut dalam bagian volume tertentu pelarut. Sedangkan menurut Martin *et al.* (2011), kelarutan adalah konsentrasi zat yang terlarut dalam suatu larutan jenuh dan pada suhu tertentu. Kelarutan dari suatu senyawa dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain sifat fisikokimia pelarut dan zat terlarut, suhu, serta pH larutan. Dibandingkan dengan disolusi, kelarutan lebih bersifat dinamis sedangkan kelarutan bersifat statis (Shargel *et al.*, 2004). Kemampuan zat untuk larut dalam suatu medium digolongkan dalam **Tabel 2.2**

Tabel 2.2 Kriteria Kelarutan (Martin *et al.*, 2011)

Istilah Kelarutan	Pelarut yang dibutuhkan untuk satu bagian zat terlarut
Sangat mudah larut	< 1 bagian
Mudah larut	1-10 bagian
Larut	10-30 bagian
Agak sukar larut	30-100 bagian
Sukar larut	100-1.000 bagian
Sangat sukar larut	1.000-10.000 bagian
Praktis tidak larut	> 10.000 bagian

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

Masalah terbesar dalam mengembangkan suatu sediaan adalah bioavailabilitas obat dikarenakan rendahnya kelarutan obat dalam air. Hal ini akan menyebabkan buruknya absorpsi, penurunan efektifitas obat, dan dibutuhkan dosis obat yang lebih tinggi. Oleh karena itu diperlukan suatu cara untuk dapat meningkatkan kelarutan dan permeabilitas sehingga dapat meningkatkan disolusi, absorpsi, dan bioavailabilitas obat (Vidhya, 2013). Berdasarkan klasifikasi BCS, obat digolongkan menurut kelarutan, permeabilitas, dan disolusinya dalam golongan I, II, III, dan IV yang disebutkan dalam **Tabel 2.3**

Tabel 2.3 Klasifikasi BCS (Martin *et al.*, 2011)

Kelas	Kelarutan	Permeabilitas
Kelas I	Kelarutan Tinggi	Permeabilitas Tinggi
Kelas II	Kelarutan Rendah	Permeabilitas Tinggi
Kelas III	Kelarutan Tinggi	Permeabilitas Rendah
Kelas IV	Kelarutan Rendah	Permeabilitas Rendah

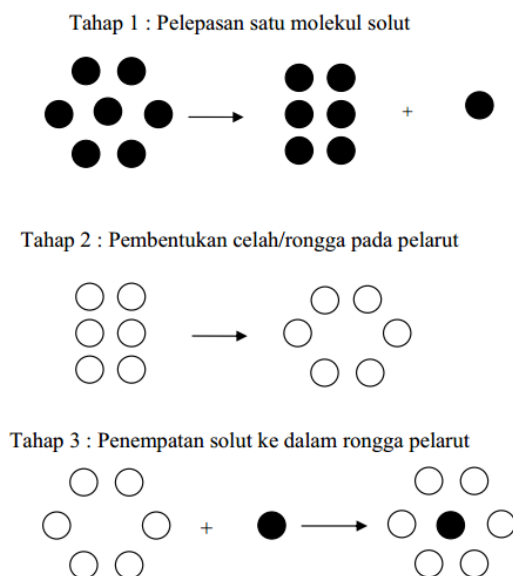
2.4.2 Proses Kelarutan

Dalam proses terlarut pada mediana, suatu bahan obat mengalami 3 tahap. Tahapan tersebut antara lain (Martin *et al.*, 2011):

1. Tahap pertama adalah adanya perpindahan molekul dari zat terlarut pada suhu tertentu hingga menjadi wujud uap. Pada tahap ini terjadi pemecahan ikatan antar molekul yang berdekatan.
2. Tahap kedua adalah pembentukan lubang dalam pelarut untuk menangkap molekul zat terlarut.

3. Tahap ketiga yaitu penutupan lubang dalam pelarut dengan molekul zat terlarut.

Ketiga tahapan proses kelarutan dapat digambarkan dalam **Gambar 2.6** berikut



Gambar 2.6 Proses Terjadinya Kelarutan (Martin et al., 2011)

2.4.3 Faktor yang Mempengaruhi Kelarutan

Dalam mencapai kelarutan obat yang sempurna dalam suatu media, terdapat beberapa faktor yang perlu diperhatikan antara lain suhu, tekanan, ukuran partikel, pengaruh surfaktan, pengadukan, pengaruh pelarut, dan faktor pH (Martin *et al.*, 2011).

2.4.3.1 Faktor Pengadukan

Proses pengadukan dilakukan untuk mendapatkan homogenitas bahan obat, dimana intensitas pengadukan dapat berpengaruh terhadap kelarutan suatu sediaan. Pada pengadukan secara perlahan, terjadi aliran yang bersifat pasif yaitu partikel padat tidak ikut bergerak sehingga terjadi perbedaan konsentrasi. Dalam hal ini kecepatan terlarutnya suatu obat

tergantung dari karakter masing-masing bahan. Sedangkan pada pengadukan secara cepat, terjadi turbulensi (gaya putaran cairan) sehingga partikel terdorong keluar dan menurunkan ketebalan lapisan stagnan (Martin *et al.*, 2011).

2.4.3.2 Faktor pH

Kelarutan sangat dipengaruhi oleh pH baik pH obat maupun pH cairan tubuh tempat tujuan dari obat tersebut. Pada umumnya, obat merupakan elektrolit lemah yang akan bereaksi dengan asam maupun basa kuat dan membentuk ion yang larut dalam air. Obat dengan pH basa akan lebih mudah terlarut dalam media asam begitu pula sebaliknya (Martin *et al.*, 2011).

2.4.3.3 Suhu

Terlarutnya suatu zat ke dalam suatu media pelarut dipengaruhi oleh adanya kenaikan suhu. Peningkatan suhu akan menyebabkan partikel padat menyerap panas sehingga kelarutan juga akan meningkat demikian pula sebaliknya. Apabila kenaikan suhu menyebabkan partikel mengeluarkan panas, maka akan terjadi penurunan kelarutan diikuti dengan wadah yang terasa hangat ketika disentuh (Martin *et al.*, 2011).

2.4.3.4 Ukuran Partikel

Kelarutan dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk partikel, dimana ukuran partikel yang lebih kecil akan mengalami kelarutan lebih cepat dibandingkan dengan partikel yang lebih besar. Hal tersebut dikarenakan pada partikel kecil, luas permukaannya semakin besar sehingga kontak antara pelarut dengan partikel obat juga semakin besar dan meningkatkan kelarutan obat tersebut (Martin *et al.*, 2011).

2.4.3.5 Faktor Pelarut

Dalam melarutkan suatu obat, diperlukan pelarut yang sesuai untuk mencapai kelarutan yang sempurna. Pelarut yang digunakan biasanya merupakan pelarut tunggal, tetapi terkadang suatu zat lebih mudah larut dalam pelarut campuran. Sehingga penggunaan kombinasi pelarut yang sesuai dapat meningkatkan kelarutan (Martin *et al.*, 2011).

2.4.3.6 Pengaruh Surfaktan

Surfaktan bekerja dengan cara menurunkan tegangan permukaan antara zat terlarut dengan pelarutnya sehingga obat dengan sifat asam maupun basa lemah dapat dilarutkan dengan penambahan surfaktan. Kecepatan pelarutannya juga tergantung pada jumlah dan jenis surfaktan yang digunakan dalam formulasi, tetapi pada umumnya penambahan surfaktan akan membantu meningkatkan kelarutan suatu obat (Martin *et al.*, 2011).

2.4.3.7 Tekanan

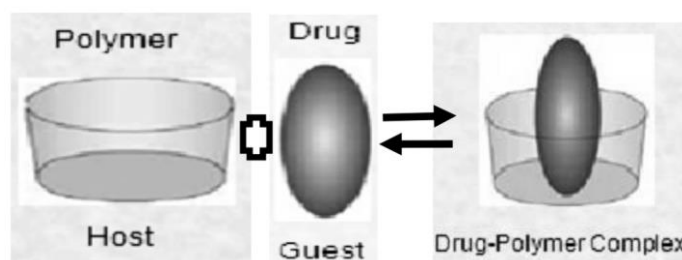
Pada zat dengan bentuk gas, maka kelarutan dipengaruhi oleh adanya tekanan dimana semakin meningkat tekanan maka kelarutannya juga akan meningkat. Sedangkan pada zat dalam bentuk padat dan cair, pemberian tekanan tidak memberikan pengaruh terhadap kelarutannya (Gaikwad *et al.*, 2014).

2.4.4 Metode Peningkatan Kelarutan

Sediaan dengan kelarutan rendah akan membatasi absorpsi dan bioavailabilitasnya, sehingga diperlukan cara untuk meningkatkan kelarutan. Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.4.4.1 Pembentukan Kompleks (Kompleksasi)

Pembentukan kompleks terjadi antara dua atau lebih molekul dimana satu molekul berperan sebagai “*host*” dan yang lainnya berperan sebagai “*guest*”. Molekul hidrofobik (*guest*) akan masuk ke dalam rongga *host* yang mengandung air dan bergabung dengan molekul *host* sehingga molekul hidrofobik akan terperangkap (Chaudhary dan Patel, 2012). Menurut Savjani *et al.* (2012), pembentukan kompleks dilakukan dengan menyisipkan molekul nonpolar (*guest*) ke dalam rongga molekul lain (*host*) (**Gambar 2.7**). Molekul *host* yang paling sering digunakan adalah β -cyclodextrin karena mengandung gugus monomer glukosa dengan rongga hidrofobik pada bagian dalam dan lapisan hidrofilik pada bagian luar, sehingga akan membuat molekul mudah larut dalam air. Pada larutan air, β -cyclodextrin akan membentuk kompleks dengan obat dengan cara memasukkan molekul lipofilik.



Gambar 2.7 Proses Terjadinya Kompleksasi (Chaudhary dan Patel, 2012)

Keterangan: Obat sebagai ‘*guest*’ disisipkan ke dalam rongga molekul polimer (*host*) sehingga terbentuk kompleksasi obat dengan polimer.

2.4.4.2 Modifikasi Kimia

Teknik meningkatkan kelarutan salah satunya dapat dilakukan dengan pembentukan garam. Pembentukan garam biasanya dilakukan pada obat asam lemah atau basa lemah karena strukturnya dapat

dimanipulasi dengan mudah, yaitu pada sifat fisikokimia, formulasi, biofarmasi, dan sifat terapeutik obat tanpa memodifikasi struktur aslinya. Karakteristik garam yang ideal yaitu stabil secara kimia, tidak bersifat higroskopis, tidak bermasalah selama proses pembuatan, dan dapat terlarut secara cepat dari sediaan padat (Deepshikha *et al.*, 2012).

2.4.4.3 Kosolvensi

Kosolvensi merupakan penambahan campuran pelarut yang larut dalam air pada suatu sediaan untuk meningkatkan kelarutan. Penambahan pelarut yang larut air atau sebagian larut air ini merupakan salah satu metode yang paling umum dan efektif digunakan dalam peningkatan kelarutan obat yang bersifat non polar. Contoh pelarut yang umum digunakan sebagai kosolven adalah PEG 300, propilen glikol, dan etanol (Deepshikha *et al.*, 2012).

2.4.4.4 Solubilisasi Misel

Teknik solubilisasi misel dilakukan dengan menambahkan surfaktan dalam formulasi. Penambahan surfaktan akan menurunkan tegangan permukaan antara zat terlarut dengan pelarutnya sehingga meningkatkan kelarutan pada obat dengan sifat asam lemah dan basa lemah (Lestari dan Zaelani, 2014). Pembentukan misel terjadi dengan menjebak obat di dalam misel atau biasa disebut miselisasi saat konsentrasi surfaktan melebihi titik kritis misel (CMC), dimana rentang untuk surfaktan yaitu antara 0,05%-0,10%. Selain itu, surfaktan juga meningkatkan pembasahan dan meningkatkan laju disintegrasi partikel padat (Deepshikha *et al.*, 2012).

2.4.4.5 Hidrotropisme

Hidrotropi merupakan salah satu proses pelarutan dengan cara menambahkan sejumlah besar zat terlarut lain (senyawa hidrotropi) sehingga akan meningkatkan kelarutan dari zat terlarut utama di dalam air. Senyawa hidrotropi yang dimaksud antara lain garam organik yang mengandung garam logam alkali atau senyawa non-elektrolit yang kompatibel dimana senyawa ini akan meningkatkan jumlah jembatan hidrogen pada air sehingga sifat air menjadi hidrofobik dan dapat bercampur dengan obat non polar. Mekanisme peningkatan kelarutan dengan metode ini lebih berhubungan dengan pembentukan kompleks karena adanya interaksi antara senyawa hidrotropi seperti sodium benzoat, sodium asetat, sodium alginat, dan urea dengan obat yang kelarutannya rendah. Tetapi penggunaan senyawa ini terbatas dikarenakan faktor antara lain peningkatan kejenuhan karena konsentrasi eksipien yang tinggi, tidak tercapainya isotonisitas, dan karakteristik masing-masing eksipien (Deepshikha *et al.*, 2012; Savjani *et al.*, 2012).

2.4.4.6 Dispersi Padat

Zat aktif dengan sifat hidrofobik dan permeabilitas yang rendah menunjukkan laju disolusi dan absorpsi yang terbatas. Menurut Chiou dan Riegelman (1971), dispersi padat merupakan suatu proses pendispersian satu atau lebih zat aktif dalam matriks inert atau matriks dalam keadaan padat yang dapat dilakukan dengan cara peleburan, pelarutan, atau peleburan-pelarutan. Dispersi padat dapat juga didefinisikan sebagai produk obat yang terdiri dari dua atau lebih komponen berbeda yang terdiri dari matriks hidrofilik dan obat hidrofobik, sehingga akan mengubah partikel

obat menjadi bentuk amorf dengan tujuan meningkatkan laju disolusi (Deepshikha *et al.*, 2012; Vidhya, 2013).

Terdapat 3 tahapan yang terjadi antara obat dengan polimernya pada sistem dispersi padat, yaitu (Lestari dan Zaelani, 2014):

1. Perubahan bentuk dari padat menjadi cair pada obat dan polimernya.
2. Pencampuran seluruh komponen dalam bentuk cairan.
3. Perubahan larutan dari cair menjadi padat dengan adanya pembekuan, penghilangan pelarut, dan kondensasi.

Aplikasi dari sistem dispersi padat pada bidang farmasetik yaitu (Sridhar *et al.*, 2013):

1. Meningkatkan kelarutan obat yang kelarutannya rendah dalam air dengan cara meningkatkan laju disolusi, absorpsi, dan biavailabilitas.
2. Memperoleh penyebaran partikel kecil obat secara homogen pada sediaan padat.
3. Menstabilkan obat-obatan yang tidak stabil dan melindungi dari dekomposisi karena hidrolisis, oksidasi, dan foto oksidasi.
4. Memformulasikan sediaan lepas cepat dalam bentuk sediaan lepas lambat yang diinginkan.
5. Menutupi rasa dan bau yang tidak enak serta mencegah inkompatibilitas.
6. Membuat sediaan cair menjadi bentuk padat seperti serbuk, kapsul atau tablet.

2.5 Dispersi Padat

2.5.1 Klasifikasi Dispersi Padat

Sistem dispersi padat diklasifikasikan menjadi beberapa generasi menurut basisnya, yaitu generasi pertama, kedua, dan ketiga (Kumari *et al.*, 2015).

2.5.1.1 Generasi Pertama

Dispersi padat generasi pertama menggunakan campuran eutektik pada formulasi untuk meningkatkan laju pelepasan obat dengan kelarutan dalam air yang rendah. Sediaan dengan metode ini menghasilkan pelepasan yang cepat serta bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan metode konvensional. Dispersi padat generasi ini dibuat menggunakan pembawa kristal seperti urea, gula, dan asam organik. Tetapi metode ini memiliki kelemahan yaitu membentuk kristal dispersi yang lebih stabil terhadap suhu sehingga tidak melepaskan obat secepat bentuk kristal amorf (Kumari *et al.*, 2015).

2.5.1.2 Generasi Kedua

Setelah generasi pertama, muncul dispersi padat generasi kedua dimana pembawa yang digunakan merupakan pembawa amorf seperti polimer bukan pembawa kristal. Pembawa polimer menjadi metode peningkatan kelarutan yang paling baik karena dapat membentuk amorf pada dispersi padat. Contoh polimer sintesis yang digunakan yaitu povidone (PVP), polietilen glikol (PEG), dan *polymethacrylates* sedangkan polimer alami yang digunakan misal derivat selulosa seperti HPMC, etil selulosa atau hidroksipropilselulosa maupun derivat pati yaitu siklodekstrin (Kumari *et al.*, 2015).

2.5.1.3 Generasi Ketiga

Menurut sebuah studi, diketahui bahwa profil disolusi suatu obat dapat ditingkatkan apabila pembawa memiliki sifat pengemulsi sendiri sehingga muncul dispersi padat generasi ketiga. Generasi ini memiliki pembawa yaitu surfaktan atau campuran polimer amorf dan surfaktan dengan tujuan mencapai bioavailabilitas tertinggi dan mencegah rekristalisasi obat. Penggunaan surfaktan seperti inulin, inutec SP1, compritol 888 ATO, dan poloxamer 407 sebagai pembawa terbukti efektif meningkatkan bioavailabilitas dan mencegah terjadinya presipitasi (Kumari *et al.*, 2015).

2.5.2 Kelebihan Dispersi Padat

Metode pelepasan obat menggunakan sistem dispersi padat dicapai dengan memanipulasi pembawa dan partikel dispersi padat. Beberapa kelebihan dari dispersi padat antara lain (Sridhar *et al.*, 2013):

1. Reduksi ukuran partikel

Penggunaan sistem dispersi padat akan menghasilkan partikel dengan ukuran yang mengalami reduksi dan terjadi peningkatan luas permukaan sehingga laju disolusi juga meningkat. Peningkatan keduanya membuat ketersediaan obat dalam darah menjadi besar.

2. Peningkatan pembasahan partikel

Kemampuan partikel obat untuk terbasahi akan meningkat pada pembuatan sediaan dengan dispersi padat, hal ini disebabkan karena adanya partikel pada media disolusi dapat menurunkan terjadinya agregasi. Selain itu, beberapa pembawa yang digunakan dalam dispersi

padat juga memiliki agen pembasah sehingga dapat menurunkan aglomerasi dan meningkatkan luas permukaan.

3. Meningkatkan porositas

Peningkatan porositas tergantung pada pembawa yang digunakan, dimana polimer linear akan menghasilkan partikel dengan poros yang lebih banyak dan besar dibandingkan polimer retikular sehingga akan meningkatkan pelepasan obat.

4. Pembentukan amorf

Partikel kristal obat yang memiliki kelarutan rendah di dalam air akan meningkat kelarutannya ketika bentuk kristal diubah menjadi amorf. Hal tersebut dikarenakan energi yang diperlukan untuk memecah bentuk amorf lebih kecil dibandingkan kristal sehingga mempermudah disolusi obat.

2.5.3 Kelemahan Dispersi Padat

Di samping beberapa kelebihan yang dimiliki, terdapat kelemahan dalam sistem dispersi padat yaitu (Sridhar *et al.*, 2013):

1. Sistem dispersi padat tidak secara luas digunakan dalam pembuatan suatu sediaan karena adanya kemungkinan yang terjadi selama proses produksi atau penyimpanan seperti suhu, yang menyebabkan perubahan bentuk amorf menjadi kristal.
2. Adanya masalah kelembapan yang dapat terjadi selama proses penyimpanan sehingga mempengaruhi stabilitas amorf karena perpindahan partikel yang meningkat.
3. Sebagian besar polimer yang digunakan dalam metode ini dapat menyerap lembap sehingga dapat terjadi pemisahan dan pembentukan

kristal selama penyimpanan. Hal ini menyebabkan penurunan kelarutan dan laju disolusi obat.

4. Metode yang digunakan sulit dan relatif mahal.
5. Kesulitan memasukkan formulasi dalam bentuk sediaan.

2.5.4 Pemilihan Pembawa Pada Dispersi Padat

Penggunaan pembawa yang tepat pada sistem dispersi padat memiliki pengaruh terhadap disolusi obat yang akan dibuat. Kriteria pembawa yang tepat untuk dapat meningkatkan laju disolusi obat yaitu (Lestari dan Zaelani, 2014):

1. Secara farmakologi bersifat tidak toksik dan inert dengan komponen bahan lainnya.
2. Dapat larut pada berbagai macam pelarut dan dapat melewati transisi gelas saat evaporasi larutan pada metode *solvent evaporation*.
3. Tetap stabil pada saat pemanasan dengan titik lebur yang rendah.
4. Mudah larut dalam air maupun cairan tubuh dengan sifat disolusi intrinsik yang cepat.
5. Kompatibel secara kimiawi dengan komponen sediaan serta tidak membentuk kompleks yang kuat dengan obat.
6. Mampu meningkatkan kemampuan obat untuk larut dalam air.

2.5.5 Metode Pembuatan Dispersi Padat

Pengembangan sediaan dengan sistem dispersi padat dapat dilakukan dengan beberapa cara. Metode yang digunakan bertujuan untuk mencampur obat dengan pembawanya hingga membentuk molekul. Metode yang dapat digunakan yaitu metode peleburan (*melting*), metode pelarutan (*solvent evaporation*), dan gabungan dari keduanya.

2.5.5.1 Metode *Melting*

Metode *melting* (peleburan) atau fusi merupakan metode dalam sistem dispersi padat yang dilakukan dengan cara mencampurkan obat dengan pembawa yang larut air kemudian dipanaskan secara langsung hingga melebur sempurna. Campuran yang telah meleleh ini kemudian didinginkan secara cepat sambil diaduk secara kuat. Setelah terbentuk massa yang padat, kemudian dihancurkan hingga berbentuk serbuk dan diayak. Dilakukan pendinginan secara cepat karena dengan tujuan menyebabkan obat menjadi supersaturasi akibat penjeratan partikel obat dalam matriks pelarut. Kelebihan utama dari metode ini adalah sederhana dan ekonomis, sedangkan kelemahannya antara lain metode ini hanya dapat digunakan pada obat yang kompatibel dengan matriksnya sehingga akan tercampur sempurna saat dipanaskan. Apabila bahan obat dengan matriks tidak kompatibel, maka akan terbentuk dua fase cair atau suspensi yang dapat dicegah dengan penggunaan surfaktan. Kelemahan lainnya yaitu kemungkinan terjadinya pemisahan apabila pendinginan dilakukan secara perlahan karena hal ini akan menyebabkan pembentukan kristal obat. Selain itu, metode ini tidak dapat digunakan pada senyawa baik polimer maupun obat yang tidak stabil pada proses pemanasan suhu tinggi (Lestari dan Zaelani, 2014; Sridhar *et al.*, 2013).

2.5.5.2 Metode *Solvent Evaporation*

Langkah pertama yang dilakukan pada metode ini yaitu penyiapan larutan yang mengandung matriks dan obat, kemudian dilakukan penghilangan solven sehingga terbentuk dispersi padat. Penghilangan solven biasanya dilakukan secara evaporasi pada tekanan rendah dan

suhu yang beragam, antara 40-60°C. Dalam metode ini, pemilihan pelarut serta kecepatan penghilangan solven menjadi faktor penting dalam menentukan mutu dispersi. Kelebihan dari metode *solvent evaporation* yaitu adanya dekomposisi obat maupun pembawa dapat dicegah karena suhu yang diperlukan untuk proses ini relatif rendah. Tetapi tantangan dalam metode ini adalah pencampuran obat dengan matriks dalam satu larutan dapat bermasalah apabila keduanya memiliki perbedaan polaritas yang signifikan, sehingga untuk meminimalkan hal ini obat dan matriks harus terlarut sempurna dalam larutan. Selain itu, hanya obat dengan dosis rendah saja yang bisa dipreparasi menggunakan metode ini. Tantangan lain yaitu mencegah terjadinya pemisahan saat penghilangan solven. Proses pengeringan pada suhu tinggi dapat mempercepat proses dan menurunkan kejadian pemisahan, tetapi pada suhu tinggi dapat terjadi perpindahan molekul obat yang dapat menyebabkan pemisahan (Lestari dan Zaelani, 2014; Sridhar *et al.*, 2013).

Penggunaan metode ini memungkinkan adanya residu dari solven karena penguapan yang tidak sempurna, sehingga dapat dilakukan pengujian dengan menggunakan alat analisis kelembapan. Analisis dilakukan dengan memasukkan sampel ke dalam *chamber* dan dipanaskan pada suhu 70°C-100°C selama 10 menit hingga spesimen tidak lagi mengalami penurunan bobot. Persentase perubahan bobot antara sebelum dan sesudah dipanaskan dihitung sebagai kandungan residu dalam sampel. Hasil kemudian dihitung rata-rata dan simpangan deviasinya setelah itu dievaluasi menggunakan *Two-Way ANOVA* dengan signifikansi $<0,05$ (Chan *et al.*, 2015; Hashimoto *et al.*, 2011). Selain itu,

penggunaan silica gel diketahui efektif digunakan sebagai adsorben dengan kemampuan adsorpsi sebesar 97,6% (Gaikwad, 2014).

2.5.5.3 Metode Campuran

Metode ini dilakukan dengan melarutkan obat dalam pelarut cair yang sesuai kemudian dimasukkan secara langsung ke dalam PEG yang telah meleleh hingga lapisan film dari solven menghilang dengan sempurna. Penggunaan pelarut dapat mempengaruhi bentuk polimorf obat sehingga dapat mengalami presipitasi menjadi dispersi padat. Kelebihan metode campuran yaitu dapat digunakan pada obat termolabil dan dengan titik lebur yang tinggi. Tetapi metode ini terbatas pada obat dengan dosis terapeutik di bawah 50 mg (Sridhar *et al.*, 2013).

2.5.6 Metode Evaluasi Dispersi Padat

Dalam melakukan evaluasi dispersi padat, terdapat beberapa metode yang dapat digunakan antara lain analisis termal, difraksi sinar-X, metode secara mikroskopik, kromatografi, disolusi, dan termodinamika (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.5.6.1 Metode Analisis Termal

Metode analisis termal adalah metode yang pada umumnya sering digunakan untuk mengetahui adanya interaksi fisikokimia antara dua atau lebih komponen dalam sistem. Terdapat enam metode yang dapat dilakukan pada analisis ini yaitu metode kurva pendingin, metode lebur cair, metode termomikroskopik, DTA (*Differential Thermal Analysis*), DSC (*Differential Scanning Calorimetri*), dan metode daerah peleburan. Metode kurva pendingin digunakan dengan membuat diagram fase pada sampel yang tidak stabil pemanasan. Metode lebur cair digunakan untuk

membedakan sistem larutan padat dan sistem eutektik sederhana, sedangkan metode mikroskopik dilakukan dengan menggunakan mikroskop polarisasi untuk melihat bentuk diagram fase. Metode daerah peleburan digunakan untuk menentukan komposisi eutektik dan kelarutan padat-padat menggunakan diagram fase, sedangkan DTA digunakan untuk mengetahui kesetimbangan fase sampel murni atau campuran. Adanya perubahan suhu mengacu pada perubahan fisikokimia sampel yang diuji, sehingga dapat diketahui perubahan polimorf, penguapan, dan penguraian serta untuk membuat diagram fase (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.5.6.2 Metode Difraksi Sinar-X

Metode difraksi sinar-X dilakukan untuk mengetahui adanya senyawa baru atau pembentukan kompleks serta untuk menentukan konsentrasi komponen kristal dalam campuran. Metode ini biasanya digunakan untuk menentukan struktur polimorf suatu sampel dimana adanya partikel padat akan ditunjukkan dengan pergeseran puncak difraksi (Lestari dan Zaelani, 2014). Sinar X memiliki panjang gelombang antara 10^{-12} - 10^{-18} yang dapat didifraksi oleh kristal dan membentuk pola difraksi. Pada metode ini, sinar X difokuskan pada lempengan yang sudah terdapat zat yang dihaluskan untuk diamati. Difraksi yang dihasilkan kemudian difoto pada suatu film yang diletakkan di belakang sampel (Sridhar *et al.*, 2013).

Uji menggunakan difraksi sinar X dilakukan dengan cara mengukur intensitas dari difraksi sinar X atau refleksinya sebagai sudut difraksi. Puncak difraksi dari setiap komponen kristal diperoleh dalam bentuk spektrum difraksi dan parameternya dapat meningkat, menurun maupun

tetap, bergantung dari ukuran molekul solut. Metode difraksi juga dapat digunakan untuk mendeteksi pembentukan senyawa atau kompleks yang pada uji ini ditandai dengan perubahan puncak difraksi. Adanya perubahan bentuk amorf menjadi kristal ditunjukkan oleh munculnya puncak difraksi yang tajam (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.5.6.3 Metode Analisis Mikroskopik

Metode analisis secara mikroskopik dilakukan untuk mengetahui bentuk polimorf serta morfologi dari sediaan dispersi padat, untuk mengamati ukuran serta bentuk dari kristal (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.5.6.4 Metode Spektroskopi

Metode spektroskopi terdiri dari spektroskopi ultraviolet dan spektroskopi inframerah. Spektroskopi dilakukan untuk mengukur absorpsi sampel dalam fungsi panjang gelombang, dimana kelebihan dari pengukuran metode ini adalah dapat menentukan kuantitas sampel dalam jumlah yang kecil. Pada spektroskopi ultraviolet, adanya pergeseran panjang gelombang maksimum menunjukkan terjadinya pembentukan kompleks pada larutan. Sedangkan pada spektroskopi inframerah, pembentukan kompleks ditandai dengan pergeseran puncak serapan atau terbentuk serapan baru (Sridhar *et al.*, 2013; Lestari dan Zaelani, 2014).

2.5.6.5 Metode Disolusi

Metode disolusi merupakan metode yang paling banyak digunakan dalam uji sistem dispersi padat dibandingkan dengan metode lainnya untuk mengetahui laju disolusi sediaan (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.5.6.6 Metode Kromatografi

Metode kromatografi dilakukan dengan tujuan mengetahui adanya interaksi antar komponen yang ada dalam sistem dispersi padat seperti terjadinya kompleksasi serta mengamati kemungkinan adanya dekomposisi karena proses manufaktur (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.5.6.7 Metode Termodinamika

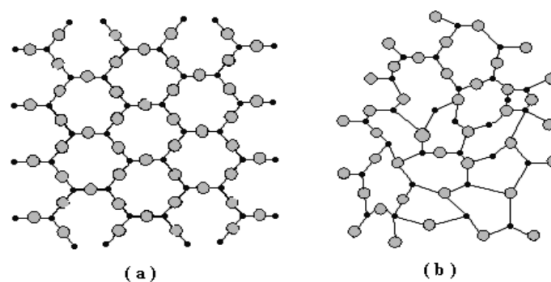
Metode ini digunakan untuk membuat diagram pada campuran eutektik dengan beberapa parameter termodinamika. Pengaruh dari tekanan parsial serta fusi pada beberapa formulasi dapat digunakan untuk mengetahui perbedaan kelarutan pada suhu kesetimbangan (Lestari dan Zaelani, 2014).

2.6 Kristal

Kristal tersusun atas atom, ion maupun molekul zat padat yang struktur susunannya berulang dengan jarak tiga dimensi yang teratur. Atom yang berkumpul dan membentuk susunan kristal disebut dengan basis sedangkan kedudukan atom dalam ruangnya disebut dengan kisi. Berdasarkan struktur penyusunnya, zat padat dibedakan menjadi 3 macam yaitu kristal tunggal (*monocrystal*), polikristal (*polycrystal*), dan *amorf* (Smallman dan Bishop, 2002).

Kristal tunggal atau *monocrystal* tersusun atas struktur yang tetap, hal ini disebabkan karena atom atau molekul penyusunnya tersusun teratur di dalam pola tiga dimensi yang berulang dalam rentang panjang tidak terhingga. Polikristal atau *polycrystal* merupakan susunan dari kristal tunggal (*monocrystal*) yang ukurannya sangat kecil dan bertumpukan sehingga membentuk zat padat. Sedangkan struktur *amorf* memiliki

struktur yang mirip dengan kristal hanya pola atom, ion atau molekulnya tidak teratur dan rentang jangka yang dimiliki pendek. Pembentukan *amorf* terjadi akibat adanya proses pendinginan yang cepat sehingga susunan molekulnya tidak dapat menempati lokasi kisi dengan tepat. Bentuk struktur dua dimensi dari kristal dan *amorf* ditunjukkan oleh **Gambar 2.8**.



Gambar 2.8 (a). Susunan atom kristal, (b). Susunan atom amorf
(Smallman dan Bishop, 2002)

Bentuk kristal tidak seperti cairan ataupun gas, dimana kristal padat memiliki titik leleh yang pasti dan tajam dari perubahan padat menuju cair. Kristalisasi biasanya terbentuk karena adanya presipitasi senyawa yang keluar dari larutan. Hal ini dapat terjadi karena berbagai faktor diantaranya pelarut yang digunakan, suhu, tekanan, bentuk kristal, sehingga akan mempengaruhi laju dan stabilitas dari pembentukan kristal. Berdasarkan bentuknya, kristal dibagi menjadi 6 yaitu kubik (sodium klorida), tetragonal (urea), heksagonal (iodoform), rhombik (iodine), monoklinik (sukrosa), dan triklinik (asam borat). Morfologi dari bentuk kristalin biasa disebut dengan kristal *habit*, yaitu kristal dengan bentuk struktur yang sama tetapi beda secara penampakan luar atau penampilan luarnya (Sinko dan Patrick, 2006).

Berbeda dengan kristal, bentuk *amorf* akan mengalir ketika diberikan tekanan selama rentang waktu tertentu dan tidak memiliki titik

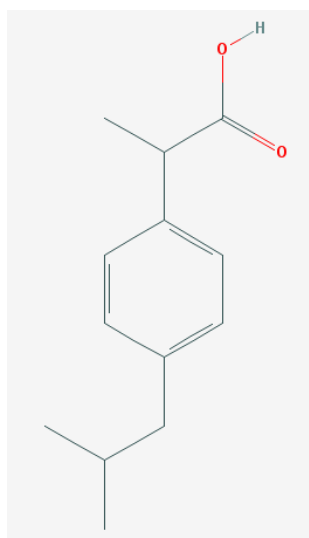
leleh yang spesifik. Senyawa *amorf* biasanya berbentuk isotropik dimana karakteristiknya sama apabila dilihat dari berbagai arah. Sedangkan kristal berbentuk anisotropik dimana karakteristiknya berbeda bila dilihat dari berbagai arah (pertumbuhan kristal, laju kelarutan). Meskipun begitu baik kristal maupun *amorf* diketahui berpengaruh terhadap efek terapi suatu sediaan karena perbedaan laju disolusinya (Sinko dan Patrick, 2006).

2.7 Monografi Bahan Sediaan Suppositoria

2.7.1 Ibuprofen

2.7.1.1 Sifat Fisikokimia

Rumus struktur kimia dari Ibuprofen ditunjukkan pada **Gambar 2.9**



Gambar 2.9 Rumus Struktur Kimia Ibuprofen (PubChem, 2004)

Ibuprofen memiliki nama *kimia (RS)-2-(4-Isobutylphenyl)propionic acid* dengan rumus kimia $C_{13}H_{18}O_2$ dan berat molekul 206.285 gram/mol (Potthast *et al.*, 2005). Pemerian ibuprofen yaitu berupa serbuk hablur, berwarna putih hingga hampir putih, dengan bau khas lemah. Kelarutan ibuprofen dalam air yaitu praktis tidak larut, sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton, dan kloroform; sukar larut dalam etil asetat; larut

dalam larutan alkali hidroksida dan karbonat (Depkes RI, 1995; Nikghalb *et al.*, 2012). Ibuprofen lebur pada suhu 75°C-77°C dan pKa 5.3 (Bushra *et al.*, 2010; O'neil, 2001). Log P dari ibuprofen yaitu 2.48 (Schetty *et al.*, 2005). Pada penelitian mengenai LD50, didapatkan nilai akut: 636 mg/kg (mencit); 740 mg/kg (tikus); 495 mg/kg (marmut) (MSDS, 2009). Dosis penggunaan ibuprofen yaitu 5-10 mg/kgBB diminum 3-4 kali sehari untuk anak-anak (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016).

2.7.1.2 Tinjauan Farmakologi

Ibuprofen merupakan obat golongan *nonsteroidal antiinflammatory drug* (NSAID) yang digunakan secara luas untuk mengatasi nyeri ringan hingga sedang berhubungan dengan nyeri haid, sakit kepala, migrain, nyeri post-operasi, sakit gigi serta dapat digunakan pada nyeri akibat osteoarthritis dan rheumatoid arthritis (Potthast *et al.*, 2005). Selain itu, ibuprofen juga memiliki efek antipiretik yang dapat digunakan untuk mengatasi demam dan peradangan karena keluarnya prostaglandin dalam tubuh (Wong *et al.*, 2013).

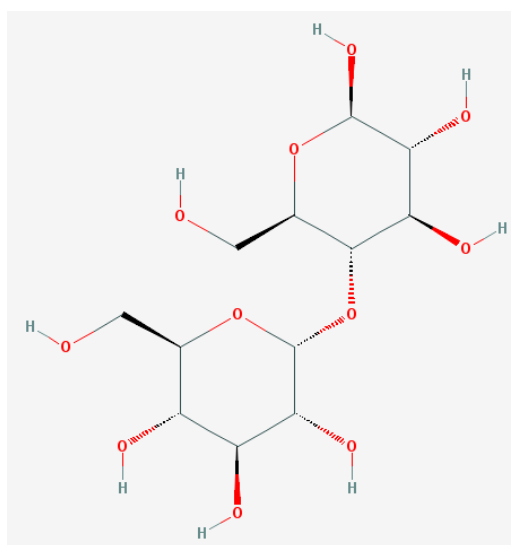
Ibuprofen bekerja dengan mekanisme menghambat sintesis prostaglandin serta menghambat siklooksigenase-1 (COX 1) dan siklooksigenase-2 (COX 2). Hal ini menyebabkan penurunan mediator inflamasi dalam tubuh sehingga menurunkan peradangan (Nikghalb *et al.*, 2012). Dalam sebuah studi diketahui efikasi antara parasetamol dengan ibuprofen yaitu terjadi penurunan suhu yang lebih tinggi pada pengobatan dengan ibuprofen dibandingkan parasetamol setelah 4 jam dan 6 jam pemberian antipiretik. Selain itu diketahui efek antipiretik pada ibuprofen

lebih cepat dan tahan lama dibandingkan dengan parasetamol (Lubis, 2011).

2.7.2 Maltosa

2.7.2.1 Sifat Fisikokimia

Rumus struktur kimia dari Maltosa ditunjukkan pada **Gambar 2.10**



Gambar 2.10 Rumus Struktur Kimia Maltosa (PubChem, 2004)

Maltosa memiliki nama kimia *4-O- α -D-Glucopyranosyl- β -D-glucopyranose anhydrous* dan *4-O- α -D-Glucopyranosyl- β -D-glucopyranose monohydrate* dengan sinonim *Advantose 100; Finetose; Finetose F; 4-O- α -D-Glucopyranosyl- β -D-glucose; malt sugar; maltobiose, Maltodiose, Maltose HH; Maltose HHH; Sunmalt; dan Sunmalt S*. Rumus kimia maltosa yaitu $C_{12}H_{22}O_{11}$ dengan berat molekul 342.30 untuk bentuk *anhydrous* dan $C_{12}H_{22}O_{11}.H_2O$ dengan berat molekul 360.31 untuk bentuk *monohydrate*. Maltosa berupa kristal putih atau sebuk kristalin dengan rasa manis sekitar 30% sukrosa dan tidak berbau. Kelarutan maltosa yaitu sangat larut dalam air, sedikit larut dalam etanol dingin (95%), dan praktis

tidak larut dalam eter. Maltosa memiliki titik lebur antara 120-125°C dengan pKa 12.05 pada suhu 21°C (Rowe *et al.*, 2009).

Maltosa memiliki LD50 sebesar 26.8 gram/kg (pada mencit secara IV), 38.6 gram/kg (pada mencit secara SC), 25.2 gram/kg (pada kelinci secara IV), 30.6 gram/kg (pada tikus secara IP), 15.3 gram/kg (pada tikus secara IV), dan 34.8 gram/kg (pada tikus secara oral). Maltosa bereaksi dengan agen pengoksidasi dan dapat mengalami reaksi *Maillard* yaitu reaksi antara maltosa dengan senyawa yang memiliki gugus primer amina seperti glisin sehingga mengubah warna sediaan menjadi coklat. Oleh karena itu maltosa harus disimpan pada wadah tertutup di tempat yang dingin dan kering (Rowe *et al.*, 2009).

2.7.2.2 Aplikasi dalam Bidang Farmasetika

Dalam pengembangan suatu obat, maltosa digunakan sebagai agen pemanis dan diluen tablet. Selain itu pada bidang farmasetika, maltosa secara luas digunakan sebagai sumber gula pada sediaan parenteral untuk pasien diabetes. Maltosa kristalin digunakan sebagai eksipien pada tablet dengan pencetakan kompresi baik tablet kunyah maupun tidak (Rowe *et al.*, 2009).

2.7.3 Metanol

2.7.3.1 Sifat Fisikokimia

Metanol memiliki nama lain metil alkohol, metil hidrat, dan wood alcohol dengan nama kimia metanol. Rumus kimia metanol yaitu CH₃OH dengan berat molekul 32.04 gr/mol. Metanol berupa cairan jernih, tidak berwarna, mudah terbakar, cairan dengan polaritas yang tinggi dengan sedikit bau alkohol. Titik didih metanol adalah 64.7°C dengan pH netral dan

titik leleh -97.6°C . Metanol dapat bercampur dengan air, alkohol, eter, keton, dan mayoritas pelarut organik. Metanol mungkin dapat menyebabkan iritasi pada kulit, mata, dan saluran pernapasan apabila tertelan atau terhirup. Selain itu paparan yang berlebihan dapat menyebabkan depresi pada sistem saraf pusat terutama penglihatan. Penyimpanan metanol dapat dilakukan pada wadah besar dengan ventilasi cukup dan terhindar dari sinar matahari langsung. Tetapi metanol tidak kompatibel dengan magnesium, nikel, bromin, klorofom, formaldehid, dan karbon monoksida (MSDS, 2001).

2.7.4 Lemak Coklat

2.7.4.1 Sifat Fisikokimia

Lemak coklat memiliki nama lain cocoa butter, oleum cacao, oleum theobromatis dengan pemerian berwarna kekuningan atau putih dengan bentuk padat rapuh dan sedikit bau coklat. Lemak coklat memiliki titik lebur antara 31°C - 34°C dengan kelarutan sangat mudah larut dalam kloroform, eter, dan petroleum; larut dalam etanol yang mendidih; sedikit larut dalam etanol (95%). Pada pemanasan lemak coklat pada suhu lebih dari 36°C selama pembuatan suppositoria dapat menyebabkan penurunan titik pepadatan yang cukup besar karena pembentukan partikel metastabil, sehingga akan memicu kesulitan pada pembuatan suppositoria. Lemak coklat inkompatibel dengan agen pengoksidasi kuat dan disimpan pada suhu tidak lebih dari 25°C (MSDS, 2013; Rowe *et al.*, 2009).

2.7.4.2 Aplikasi dalam Bidang Farmasetika

Lemak coklat merupakan basis yang paling banyak digunakan pada pembuatan suppositoria karena memenuhi persyaratan yang ideal, karena

lemak coklat meleleh pada suhu 30°C-36°C (86°F-97°F) yaitu dibawah suhu tubuh dan tetap padat pada suhu ruang. Tetapi lemak coklat memiliki kelemahan antara lain dapat berbau tengik, mudah meleleh pada keadaan panas, dan dapat menjadi cair apabila bercampur dengan obat tertentu dengan pemanasan yang lama (Bhandari *et al.*, 2007). Lemak coklat berasal dari biji *Theobroma cacao* yang terdiri dari trigliserida dan asam lemak serta gliserin. Kandungan trigliserida pada lemak coklat menyebabkan lemak coklat memiliki berbagai bentuk kristal sehingga dapat melebur dengan mudah dan menghasilkan kristal metastabil. Lemak coklat juga harus dilebur secara perlahan pada air hangat untuk mencegah pembentukan kristal yang tidak stabil (Ansel *et al.*, 2014).

Lemak coklat memiliki beberapa bentuk kristal, antara lain (Lachman *et al.*, 1987):

- Bentuk α memiliki titik leleh 24°C dan didapatkan dengan cara pendinginan secara tiba-tiba pada suhu 0°C.
- Bentuk β' memiliki titik leleh 28°C-31°C dan didapatkan dari pengkristalan lemak coklat cair yang diaduk pada suhu 28°C-31°C.
- Bentuk β memiliki titik leleh 34°C-35°C dan merupakan bentuk stabil dari β' diikuti penyusutan volume.
- Bentuk γ memiliki titik leleh 18°C dan diperoleh dengan cara menuangkan lemak coklat ke dalam wadah sebelum membeku.

2.7.5 Parafin Cair

2.7.5.1 Sifat Fisikokimia

Parafin cair memiliki nama kimia mineral oil dengan sinonim Avatech, Drakeol, heavy mineral oil, heavy liquid petrolatum, liquid

petrolatum, paraffin oil, paraffinum liquidum, Sirius, dan white mineral oil. Parafin cair transparan, tidak berwarna, memiliki viskositas seperti minyak, dan tidak berfluorosensi. Praktis tidak berasa dan berbau ketika dingin, memiliki bau seperti petroleum ketika dipanaskan dengan titik didih $>360^{\circ}\text{C}$. Parafin cair praktis tidak larut dalam etanol (95%), gliserin, dan air; larut dalam aseton, benzena, kloroform, karbon disulfida, eter, dan petroleum eter. Parafin cair akan mengalami oksidasi jika terpapar panas dan cahaya dimana oksidasi diawali dengan pembentukan peroksida dan diakhiri dengan pembentukan aldehid serta asam organik yang akan mempengaruhi rasa serta bau parafin. Untuk mencegah terjadinya oksidasi, dapat ditambahkan stabilizer seperti butilat hidrosianisol dan alfa tocoferol yang banyak digunakan sebagai antioksidan. Tetapi parafin cair inkompatibel dengan agen pengoksidasi kuat sehingga perlu disimpan dalam wadah kedap udara, terhindar dari cahaya langsung dan di tempat kering serta dingin (Rowe *et al.*, 2009).

2.7.5.2 Aplikasi dalam Bidang Farmasetika

Dalam farmasetik, parafin cair banyak digunakan sebagai eksipien seperti emulien pada basis minyak, sebagai pelumas, dan pelarut. Biasanya parafin digunakan dalam emulsi minyak dalam air sebagai pelarut dan pelumas pada formulasi kapsul serta tablet, juga sebagai pelumas pada suppositoria berbasis lemak coklat. Selain farmasetik, parafin cair juga digunakan pada beberapa produk kosmetik dan makanan.