

1. DRUGS - PHYSIOLOGICAL EFFECT
2. SUPPOSITORIES.



LAPORAN PENELITIAN
DIK RUTIN UNIVERSITAS AIRLANGGA
TAHUN ANGGARAN 2001

KK 21
KKB.
615.704
Sul
5

STUDI KARAKTERISTIK FISIS DAN KINETIKA PELEPASAN PARACETAMOL DARI SUPPOSITORIA DENGAN BASIS CAMPURAN POLIETILEN GLICOL 400 DAN POLIETILEN GLIKOL 4000 DENGAN BERBAGAI PERBANDINGAN

Peneliti:

ARIE SULISTYARINI, S.Si., Apt.
Dra. LIZA PRISTIANTY, M.Si., Apt.
I NYOMAN WIJAYA, S.Si., Apt.

3000333023141



LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai oleh DIK Rutin Universitas Airlangga Tahun 2001
SK Rektor Universitas Airlangga Nomor 5307/JO3/PG/2001

Tanggal 12 Juni 2001

Nomor Urut: 17

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Desember, 2001

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN

1.a. Judul penelitian : Studi Karakteristik Fisis dan Kinetika Pelepasan Parasetamol dari Suppositoria dengan Basis Campuran Polietilen Glikol 400 dan Polietilen Glikol 4000 Berbagai Perbandingan	
b. Macam Penelitian : <input type="checkbox"/> Fundamental <input type="checkbox"/> Terapan <input type="checkbox"/> Pengembangan <input type="checkbox"/> Institusional	
c. Kategori penelitian: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV	
2. Kepala Proyek Penelitian :	
a. Nama Lengkap dengan Gelar	: Arie Sulistyarini,S.Si.,Apt.
b. Jenis Kelamin	: Perempuan
c. Pangkat/Gol. Dan NIP	: Penata Muda/ (III-a) - 132206066
d. Jabatan Sekarang	: Staf Pengajar
e. Fakultas/Puslit/Jurusan	: Farmasi
f. Univ./Inst./Akademi/Instansi *	: Universitas Airlangga
g. Bidang Ilmu yang Diteliti	: Formulasi
3. Jumlah Tim Peneliti	: 3 (tiga) orang
4. Lokasi Penelitian	: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
5. Bila penelitian ini merupakan peningkatan kerjasama kelembagaan, sebutkan: -	
a. Nama Instransi	:
b. Alamat	:
6. Jangka Waktu Diperlukan	: 6 bulan
7. Biaya Yang Diperlukan	: Rp. 3.500.000,00
8. Seminar Hasil Penelitian :	
a. Dilaksanakan Tanggal	:
b. Hasil penilaian	: <input type="checkbox"/> Baik Sekali <input type="checkbox"/> Baik <input checked="" type="checkbox"/> Sedang <input type="checkbox"/> Kurang

Surabaya,

Mengetahui/Mengesahkan :
a.n. Rektor
Ketua Lembaga Penelitian,

Prof.Dr.drh.H.Sarmanu,MS
NIP. 130 701 125



RINGKASAN

STUDI KARAKTERISTIK FISIS DAN KINETIKA PELEPASAN PARASETAMOL DARI SUPPOSITORIA DENGAN BASIS CAMPURAN POLIETILEN GLIKOL 400 DAN POLIETILEN GLIKOL 4000 DENGAN BERBAGAI PERBANDINGAN

(Arie Sulistyarni, Liza Pristianty, I Nyoman Wijaya,
2001, 32 halaman)

Suppositoria adalah sediaan padat yang dimasukkan ke dalam lubang tubuh. Suppositoria akan meleleh, melunak atau melarut dalam tubuh serta memberikan efek lokal maupun sistemik. Dalam penelitian ini basis suppositoria yang dipakai adalah polietilenglikol (PEG). Basis PEG digunakan karena pelepasan obat dari basis PEG tidak melalui proses pelelehan, tetapi dengan proses pelarutan basis sehingga titik lebur basis dapat dibuat lebih tinggi dari suhu tubuh (37°C). Dengan sifat yang dimiliki PEG tersebut tidak menimbulkan kesukaran dalam pembuatan, pemakaian dan penyimpanan sediaan pada suhu ruangan.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh perbandingan dari PEG 400 dan 4000 (5 : 90, 10 : 85, 15 : 80, 20 : 75) sebagai basis terhadap karakteristik fisis dari suppositoria parasetamol yang dihasilkan, juga diamati kinetika pelepasannya dari masing-masing basis tersebut. Dari percobaan diharapkan dapat diketahui perbandingan basis PEG yang memenuhi syarat (*in vitro*) pemakaian secara per rektal.

Karakteristik fisis yang diamati dalam penelitian ini adalah organoleptis (warna, bentuk, bau, adanya suppositoria yang pecah dan berlubang serta terjadi endapan parasetamol dalam suppositoria), keseragaman bobot, suhu lebur dan waktu pencairan dengan memakai alat Tube U serta kekerasan mekanis dengan menggunakan alat Uji Kekerasan Eberle, juga diamati keseragaman kadar parasetamol dalam suppositoria. Uji pelepasan parasetamol untuk mengetahui kinetika pelepasannya dilakukan dengan uji disolusi menggunakan Alat Disolusi Erweka dan kadar parasetamol dalam media disolusi diamati menggunakan alat Spektrofotometer UV-VIS Shimadzu UV-160A dengan metode tiga panjang

gelombang untuk mengeliminasi pengaruh bahan-bahan lain dalam sediaan suppositoria.

Hasil pemeriksaan sifat organoleptis didapatkannya suppositoria dengan warna putih, berbentuk terpedo dan tidak berbau serta tidak ditemukannya suppositoria yang pecah dan berlubang serta terjadi endapan parasetamol di dalamnya. Penyimpangan bobot suppositoria yang dihasilkan tidak ada yang lebih dari 5% bobot yang direncanakan, sedangkan kadar obat dalam seluruh suppositoria tidak ada yang kurang dari 90% dan tidak adanya yang lebih dari 110% dari kadar yang diinginkan. Seluruh suppositoria mempunyai waktu pelelehan antara 46.28 – 60.21 menit, titik lebur antara 41.2 – 48.9 °C serta kekerasan mekanis antara 06. - 1.2 kg dan disimpulkan ketiga sifat tersebut akan meningkat dengan meningkatnya jumlah PEG 4000. Pelepasan parasetamol ke dalam media disolusi semakin menurun dengan meningkatnya jumlah PEG 4000 dalam basis suppositoria karena terjadi penurunan kelarutan basis. Analisis data ED₄₅ seluruh formula dengan menggunakan analisis varian jenis CRD dan dilanjutkan dengan uji HSD menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada pelepasan parasetamol dari basis suppositoria. Dari penelitian ini diketahui formula suppositoria yang mengandung PEG 400 20% dan PEG 4000 75% menunjukkan sifat fisis terbaik dan pelepasan obat terbesar.

(L.P. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Kontrak 5307/JO3/PG/2001, 12 Juni 2001)

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan syukur alhamdulillah kehadirat Allah S.W.T. atas ridlo dan karuniaNya kami dapat menyelesaikan penelitian ini.

Penyelesaian laporan ini berdasarakan hasil penelitian tentang "Studi Karakteristik Fisis dan Kinetika Pelepasan Parasetamol dari Suppositoria dengan Basis Campuran Polietilen Glikol 400 dan Polietilen Glikol 4000 dengan Berbagai Perbandingan".

Terselesaikannya penelitian ini berkat kerjasama tim dan bantuan beberapa pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat : Bapak Prof.Dr.H.Fasich,Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Bapak Prof.Dr.H.Sarmanu,MS selaku Ketua Lembaga Penelitian universitas Airlangga, Bapak Drs. Soegiharto Hadimoeljo,Apt. selaku Kepala Laboratorium Preskripsi Formulasi dan semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik. Semoga Allah S.W.T. membalas segala kebaikan yang telah diberikan.

Semoga laporan penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Surabaya, Januari 2002

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
RINGKASAN.....	ii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
I. PENDAHULUAN	1
1. Latar Belakang	1
2. Permasalahan	2
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	3
1. Suppositoria	3
2. Basis suppositoria	3
3. Pelepasan obat dari suppositoria	4
3.1. Anatomi rektum	4
3.2. Mekanisme pelepasan obat dari suppositoria	4
3.3. Absorpsi obat melalui rektum.....	5
3.4. Disolusi	5
4. Metode pembuatan suppositoria	6
5. Parasetamol	7
6. Polietilen glikol	8
III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	10
1. Tujuan Penelitian	10
2. Manfaat Penelitian	10
IV. METODE PENELITIAN	11
1. Bahan Penelitian	11
2. Alat	11
3. Jalan Penelitian	13
3.1. Pembuatan suppositoria	13
3.2. Pemeriksaan organoleotis suppositoria	13

3.3. Pemeriksaan keseragaman bobot suppositoria.....	14
3.4. Pemeriksaan suhu lebur suppositoria	14
3.5. Pemeriksaan waktu pencairan/pelarutan suppositoria	14
3.6. Pemeriksaan kekerasan mekanis suppositoria	14
3.7. Pemeriksaan kadar parasetamol dalam suppositoria	15
3.8. Pemeriksaan pelepasan obat dari basis	16
3.9. Perhitungan jumlah parasetamol yang dilepaskan ke dalam media disolusi	16
3.10. Perhitungan Efisiensi Disolusi.....	17
3.11. Pengolahan data	18
V. HASIL DAN PEMBAHASAN	19
1. Pemeriksaan organoleptis suppositoria	19
2. Pemeriksaan Keseragaman bobot suppositoria	19
3. Pemeriksaan titik lebur suppositoria	20
4. Pemeriksaan waktu pencairan/pelarutan suppositoria	21
5. Pemeriksaan kekerasan mekanis suppositoria	22
6. Pemeriksaan keseragaman kadar parasetamol dalam suppositoria	23
6.1. Penentuan panjang gelombang maksimum	23
6.2. Pembuatan kurva baku larutan parasetamol dalam air	23
6.3. Pereriksaan keseragaman kadar parasetamol dalam suppositoria	24
7. Pemeriksaan pelepasan parasetamol dari suppositoria	25
KESIMPULAN DAN SARAN	29
1. Kesimpulan	29
2. Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN	32

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Komposisi bahan penyusun suppositoria	13
Tabel 2. Hasil pemeriksaan organoleptis suppositoria	19
Tabel 3. Keseragaman bobot suppositoria	20
Tabel 4. Hasil pemeriksaan suhu lebur suppositoria	21
Tabel 5. Hasil pemeriksaan waktu pelarutan	21
Tabel 6. Hasil pemeriksaan kekerasan mekanis	22
Tabel 7. Kurva baku antara kadar parasetamol dan ΔA pada penentuan tiga panjang gelombang	23
Tabel 8. Hasil pemeriksaan keseragaman kadar parasetamol dalam suppositoria.....	25
Tabel 9. Efisiensi Disolusi (ED_{45} (%)) suppositoria parasetamol	25
Tabel 10. Harga selisih ED_{45} (%) antar formula	26
Tabel 11. Pelepasan rata-rata parasetamol dalam jangka waktu 45 menit dalam media disolusi	27
Tabel 12. Persamaan garis regresi dan harga r	28

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur molekul parasetamol.....	7
Gambar 2. Struktur molekul polietilen glikol	8
Gambar 3. Alat Uji Disolusi	11
Gambar 4. Alat Uji Kekerasan	12
Gambar 5. Tube U	12
Gambar 6. Kurva disolusi sediaan padat.....	17
Gambar 7. Spektra larutan baku parasetamol pada kadar 5, 7,5 dan 10 ppm	23
Gambar 8. Kurva baku parasetamol	24
Gambar 9. Kurva persen pelepasan parasetamol dari suppositoria terhadap waktu	27

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat analisis parasetamol	32
Lampiran 2. Tabel harga F	33
Lampiran 3. Tabel harga q pada $\alpha = 0.05$	34
Lampiran 4. Tabel koefisien korelasi linear (r)	35

I. PENDAHULUAN

1. Latar belakang

Dewasa ini banyak beredar bermacam-macam sediaan obat di masyarakat. Bentuk sediaan tersebut salah satu diantaranya adalah suppositoria. Pemilihan bentuk sediaan umumnya berdasarkan beberapa pertimbangan, diantaranya adalah kesesuaian dengan kondisi pasien, keefektifan pengobatan, untuk menutupi bau dan rasa yang tidak enak dan untuk menjaga kestabilan obat.

Suatu bentuk sediaan obat terpilih, pada dasarnya karena mempunyai sifat yang lebih baik dibandingkan bentuk sediaan obat yang lain.. Demikian pula dengan sediaan suppositoria yang mempunyai kelebihan dibandingkan bentuk sediaan yang lain, terutama obat per oral, antara lain:

- dapat untuk pemakaian dengan tujuan memberikan efek lokal maupun sistemik
- sesuai untuk pasien dalam keadaan tidak sadar atau tidak dapat menelan
- menghindari pengobatan lewat oral yang akan menyebabkan mual, muntah dan mengiritasi saluran pencernaan
- untuk mengatasi obat-obat yang mudah dirusak atau tidak aktif oleh pH atau aktivitas sistem lambung (1).

Sediaan suppositoria terdiri dari bahan aktif dan basis suppositoria. Pada penelitian ini yang terpilih sebagai bahan obat adalah parasetamol yang merupakan kelompok obat non steroid anti-inflamasi yang mempunyai khasiat sebagai analgesik (peredam rasa nyeri) dan antipiretik (penurun panas). Parasetamol lebih banyak digunakan di masyarakat dibandingkan asetosal yang dapat menyebabkan Reye's Syndrome (2). Pemakaian parasetamol per oral mulai dari sediaan drops/tetes untuk balita sampai sirup (suspensi maupun larutan) serta sediaan kapsul maupun tablet sudah banyak ditemui sedangkan pemakaian per rektal (suppositoria) masih jarang diterapkan (3). Di sisi lain sering terjadi pada kondisi-kondisi tertentu seperti pasien dalam keadaan tidak sadar atau anak-anak maupun orang tua yang sulit menelan atau muntah bila memakai obat secara per oral sangat memerlukan parasetamol untuk meredakan rasa nyeri dan/atau panas tubuhnya.

Basis suppositoria dapat digolongkan menjadi tiga golongan, yaitu basis alam, basis semi sintesis dan basis sintesis dengan karakteristik yang berbeda. Basis alam dan basis semisintesis bekerja dengan cara melunak sedangkan basis sintesis bekerja

dengan cara melarut (4). Dalam penelitian ini basis yang dipakai adalah polietilenglikol (PEG) yang merupakan basis sintetis. Alasan pemilihan basis PEG karena pelepasan obat dari basis tidak melalui proses pelelehan, tetapi dengan proses pelarutan basis, sehingga titik lebur basis dapat dibuat lebih tinggi dari suhu tubuh (37°C). Suhu lebur yang tinggi tidak menyulitkan dalam pembuatan, pemakaian dan penyimpanan akibat pelelehan sediaan pada suhu ruangan.

Berdasarkan berat molekulnya PEG dapat digolongkan dalam bentuk cair, pasta dan padat. Jarak leburnya bervariasi, makin besar berat molekulnya maka titik leburnya makin meningkat, sedangkan kelarutan dalam air semakin meningkat bila berat molekulnya semakin menurun. Atas dasar sifat PEG tersebut maka dengan mengkombinasi PEG dengan berat molekul yang berbeda, yaitu PEG 400 yang berbentuk cair dengan PEG 4000 yang berbentuk padat akan didapatkan sediaan suppositoria dengan karakteristik fisis (penampilan, suhu lebur, waktu pencairan, kekerasan mekanik) dan profil pelepasan yang diinginkan (5).

Dari gambaran tersebut maka akan dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh komposisi dari basis terhadap karakteristik fisis dari suppositoria parasetamol yang dibuat dari berbagai perbandingan dari PEG 400 dan 4000, juga diamati kinetika pelepasannya dari masing-masing basis tersebut. Dari percobaan ini diharapkan dapat diketahui perbandingan basis yang memenuhi syarat (in vitro) pemakaian secara per rektal sebagai anti piretik dan analgesik.

2. Permasalahan

Permasalahan dalam penelitian ini adalah perbandingan berapakah basis PEG 400 dan 4000 dapat memberikan karakteristik fisis dan kinetika pelepasan yang memenuhi persyaratan suppositoria yang tercantum pada pustaka (1), (13) dan (14).

1. Suppositoria

Suppositoria adalah sediaan padat yang dimasukkan ke dalam lubang tubuh. Suppositoria akan meleleh, melunak atau melarut dalam tubuh serta memberikan efek lokal maupun sistemik. Suppositoria umumnya diberikan melalui rektal, vaginal atau uretra. Bobot suppositoria untuk dewasa menurut USP adalah 2 g sampai 4 g, sedangkan anak-anak setengah kalinya.(6)

Suppositoria diberikan kepada penderita pada keadaan tertentu, misalnya : penderita yang pingsan atau muntah, bayi dan orang tua yang tidak dapat atau sukar menelan obat dan mengatasi obat yang mudah dirusak atau dibuat tidak aktif oleh pH lambung atau aktifitas sistem lambung serta obat yang mengiritasi saluran cerna (1).

Sediaan suppositoria terdiri dari bahan obat dan basis suppositoria. Sistem yang terjadi pada suppositoria merupakan sistem dispersi bahan aktif dalam basis yang membentuk suatu matriks inert yang tersusun sebagai sediaan yang kaku atau agak kaku. Suatu suppositoria yang ideal, pada sistem dispersi tidak terjadi interaksi antara bahan obat dengan basis sehingga tidak mempengaruhi aktifitasnya dan pelepasannya dari basis.(1)

Bahan obat dapat diberikan dalam bentuk suppositoria harus dapat terlepas dari basisnya pada saat basis melarut dalam cairan rektum atau meleleh pada suhu tubuh serta dapat diabsorpsi dengan baik oleh mucosa rektum sehingga dapat mencapai kadar terapeutik dalam darah. Faktor-faktor yang menggambarkan pengaruh bahan obat terhadap kualitas suppositoria adalah kelarutan bahan obat dalam air dan dalam basis, ukuran partikel, jumlah bahan aktif, sifat permukaan dan pKa obat (1).

2. Basis suppositoria

Basis suppositoria memainkan peranan penting dalam pelepasan bahan obat yang dikandungnya, dengan demikian juga dipengaruhi absorpsinya. Syarat utama suatu basis suppositoria adalah pada suhu kamar stabil tetapi akan melunak, meleleh dan melarut pada suhu tubuh. (10)

Pemilihan basis yang digunakan disesuaikan dengan sifat fisika kimia bahan obat. Untuk bahan obat yang larut dalam lemak sebaiknya digunakan basis yang larut dalam air. Demikian pula sebaliknya untuk bahan obat yang larut dalam air digunakan

basis yang larut dalam lemak (4.11). Secara garis besar basis dibagi dalam tiga kelompok:

- basis berlemak
contoh: lemak coklat
- basis lemak yang terdispersi dalam air
contoh: polioksietilen 30 stearat, malam putih
- basis larut air
contoh : polietilen glikol

3. Pelepasan Bahan Obat dari Suppositoria

3.1. Anatomi rektum

Pada rektum terdapat tiga bagian vena yaitu vena haemoroid tengah dan bawah yang berhubungan langsung dengan sirkulasi umum , sedangkan vena haemoroid atas berhubungan dengan vena porta yang mengalir ke liver. Faktor-faktor yang mempengaruhi obat dalam rektum adalah ; sifat fisiologis anorektal, macam basis suppositoria, pH pada tempat absorpsi, pKa obat , derajat ionisasi dan kelarutan dalam basis. (4)

3.2. Mekanisme pelepasan bahan obat dari suppositoria (6)

Suppositoria setelah masuk ke dalam rektum akan meleleh, melunak atau melarut yang kemudian diikuti dengan pelepasan bahan obat ke dalam cairan mukosa. Faktor-faktor yang mempengaruhi pelepasan bahan obat dari suppositoria :

- Destruksi suppositoria dalam rektum

Destruksi merupakan peleburan senyawa penyusun basis suppositoria. Basis yang melebur adalah lemak coklat. Sedangkan basis larut, destruksi merupakan pelarutan basis tersebut dalam cairan rektum.

- Kecepatan melarut basis

Kecepatan melarut basis tergantung pada sifat fisika kimia bahan aktif meliputi:

- ukuran partikel
- polimorfisme
- sifat bahan obat terhadap basis

IR - Perpustakaan Universitas Airlangga
Peranan formulasi sediaan suppositoria sangat menentukan kecepatan pelepasan bahan obat dari sediaan. Terutama untuk bahan obat yang kelarutannya sangat kecil, peranan formulasi sangat besar pengaruhnya terhadap absorpsinya.

3.3. Absorpsi obat melalui rektum (6)

Setelah bahan obat mengalami pelepasan dari basis suppositoria maka tahap berikutnya adalah bahan obat diabsorpsi pada mukosa rektum. Tahap ini dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu:

- faktor biologis
yaitu : kandungan kolon, jalur sirkulasi, pH dan tidak adanya kemampuan mendapar dari cairan rektum.
- faktor fisika kimia dari basis dan bahan obat
yaitu : koefisien partisi lemak-air, ukuran partikel dan sifat basis.

3.4. Disolusi (6, 12)

Kecepatan disolusi adalah kecepatan perubahan bentuk padat menjadi bentuk terlarut dalam suatu waktu tertentu.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi yaitu:

a. Lingkungan percobaan

- Intensitas pengadukan

Intensitas pengadukan merupakan faktor yang besar pengaruhnya terhadap kecepatan disolusi. Bila intensitas pengadukan dengan jumlah putaran per menit (rpm) kecil, maka akan lambat kecepatan disolusinya. Sedangkan bila intensitas pengadukan semakin besar maka akan semakin cepat pula kecepatan disolusinya.

- Suhu

Kenaikan suhu dapat memperlambat kecepatan disolusi suatu bahan yang dalam proses pelarutnya mengeluarkan panas dan sebaliknya untuk bahan yang memerlukan panas ketika terjadi proses melarut, kecepatan disolusinya akan meningkat dengan kenaikan suhu.

- polimorfisa dan bentuk kristal

Suatu zat yang bersifat polimorfisa dapat mempunyai bentuk kristal stabil dan meta stabil. Bentuk kristal yang stabil umumnya sukar larut dan bentuk yang metastabil atau amorf lebih mudah larut. Bentuk metastabil lebih disukai dalam formulasi karena kecepatan disolusinya lebih baik daripada bentuk stabil.

- ukuran partikel

Semakin kecil ukuran partikel suatu zat maka semakin luas permukaannya, sehingga lebih mudah dibasahi oleh pelarut, dan hal ini dapat meningkatkan kecepatan disolusi. Akan tetapi perlu diingat bahwa dengan bertambah kecilnya ukuran partikel, kadang-kadang dapat bersifat hidrofob, sehingga pembasahan oleh pelarut terhambat dan hal ini dapat menurunkan kecepatan disolusi.

c. Susunan formula dan proses fabrikasi

- jumlah dan macam zat pembantu

Adanya zat pembantu seperti surfaktan dapat meningkatkan kecepatan disolusi tetapi apabila jumlah surfaktan tersebut sampai melebihi *critical micelle concentration* justru akan menurunkan kecepatan disolusinya.

- proses fabrikasi

Pada umumnya adanya tekanan atau pemanasan mempengaruhi bentuk kristal dan hal ini berpengaruh pada kecepatan disolusi.

4. Metode Pembuatan Suppositoria (1)

a. Peleburan/pelelehan

Metode peleburan adalah dengan cara bahan aktif dicampurkan ke dalam basis yang meleleh, kemudian campuran didinginkan. Basis dipanaskan pada suhu 45-55°C. temperatur peleburan yang relatif rendah digunakan agar didapat basis sebanyak mungkin berada pada polimorf stabilnya. Metode ini paling sering digunakan, terutama untuk skala laboratorium.

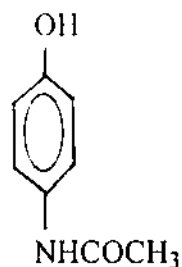
b. Kompresi/penekanan

Pada metode kompresi diperlukan alat khusus yang dapat memproduksi suppositoria dengan kecepatan tinggi. Metode ini jarang digunakan, tetapi dapat menghasilkan produk yang baik untuk obat yang sensitif terhadap panas.

Keuntungan metode ini adalah:

1. dapat digunakan alat yang sama dengan alat pencetak tablet
2. tidak timbul masalah pengendapan saat pengemasan
3. kecepatan produksi dapat ditingkatkan
4. memperkecil problem inkompatibilitas
5. mengurangi masalah yang berkaitan dengan perubahan suhu

5. Parasetamol (2)



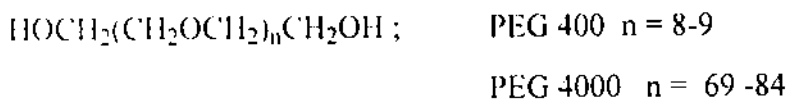
Gambar 1. Struktur molekul parasetamol

Paracetamol merupakan kelompok senyawa non steroid anti inflamasi yang sampai saat ini masih dipilih sebagai anti piretik dan analgesik. Dosis untuk pemakaian per rektal untuk anak yang disesuaikan dengan umur adalah 120 mg, 300 mg, dan 325 mg, sedangkan untuk dewasa adalah 650 mg. Mekanisme kerja diduga berdasarkan efek sentral mirip salisilat. Paracetamol diabsorpsi dengan cepat dan sempurna melalui saluran cerna dengan konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu kurang lebih 30 menit samai 2 jam, dimetabolisme di dalam hati dan dieksresi melalui urin dalam bentuk konjugat glukoronida dan sulfat. Kurang dari 5% terekskresi tak berubah. Waktu paruh eliminasi bervariasi antara 1 sampai 4 jam . Ikatan protein plasma dapat diabaikan pada konsentrasi terapeutik biasa tetapi meningkat dengan adanya peningkatan konsentrasi paracetamol.

Paracetamol dapat menyebabkan terjadinya anemia hemolitik, terutama pada pemakaian yang kronik. Akibat dosis toksik yang paling serius adalah nekrosis hati. Hepatotoksik dapat terjadi dengan pemberian dosis tunggal sebesar 10-15 gram (200-250 mg/kg berat badan). Efek ini mempunyai peluang yang besar pada sediaan oral karena parasetamol dikonjugasi di hati. Kerusakan hati tidak disebabkan oleh paracetamol sendiri tetapi oleh suatu metabolit yang sangat reaktif terhadap molekul vital sel hati.

Parasetamol merupakan serbuk atau hablur yang berwarna putih, tidak berbau, rasa pahit, berat molekul 151,17, mempunyai titik lebur 169-172°C. Parasetamol larut dalam 70 bagian air, 20 bagian air panas, 7 bagian etanol 95%, 13 bagian aseton, 50 bagian CHCl₃, 40 bagian gliserol, dan larut dalam alkali hidroksida.

6. Polietilen Glikol 400 dan Polietilen Glikol 4000 (7,8,9)



Gambar 2. Struktur molekul polietilen glikol

Polietilenglikol (PEG) merupakan polimer kondensasi dari etilen oksida dan air. Banyak digunakan sebagai basis suppositoria untuk obat-obat yang ditujukan untuk pemakaian sistemik, kecuali untuk obat yang tidak stabil dengan adanya air, dalam penelitian ini dipakai parasetamol yang merupakan bahan obat yang tahan terhadap adanya air. Pelepasan obat dari basis ini berdasarkan pelarutan basis oleh karena bahan ini mudah larut dalam air. Dalam penelitian ini digunakan PEG 400 yang berupa cairan yang kental dengan sifat jernih, tidak berwarna atau sedikit kekuningan, mempunyai bau yang lemah tapi khas, rasa yang pahit dan sedikit membakar dengan berat molekul rata-rata 380-420. Sedangkan PEG 4000 berupa bahan padat berwarna putih, seperti serpihan lilin dengan bau lemah dan manis dengan titik lebur antara 53-56°C dan berat molekul rata-rata 3100-3700.

PEG secara kimia stabil di udara dan dalam larutan, tidak mendukung pertumbuhan mikroba dan tidak menjadi tengik. PEG dapat menyerap lembab udara khususnya PEG dengan berat molekul kurang dari 2000. Larutan PEG dalam air

dapat disterilkan dengan cara otoklaf sehingga dapat disimpulkan bahwa PEG pada suhu sekitar 100°C tidak mengalami peruraian.

Sebagai basis suppositoria campuran beberapa PEG memberikan keuntungan sebagai berikut :

- a. titik leleh lebih tinggi sehingga tidak menimbulkan masalah pada suhu kamar yang tinggi
- b. pelepasan obat tidak tergantung pada titik leleh
- c. stabilitas fisik pada penyimpanan lebih baik
- d. mudah bercampur dengan cairan rektal.

Kekurangan dari basis ini adalah lebih mudah mengiritasi mukosa rektum karena mengabsorpsi air pada cairan rektum tetapi hal ini dapat diatasi dengan mencelupkan sediaan dalam air sebelum pemakaian. Sedangkan untuk mengurangi kerapuhan basis dilakukan penambahan propilenglikol.

III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

1. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengamati pengaruh komposisi basis PEG 400 dan PEG 4000 terhadap karakteristik fisis dari suppositoria yang dihasilkan dan kinetika pelepasan parasetamol dari basis. Dengan demikian dapat diketahui komposisi basis terbaik yang memenuhi persyaratan in vitro untuk pemakaian secara per rektal.

2. Manfaat Penelitian

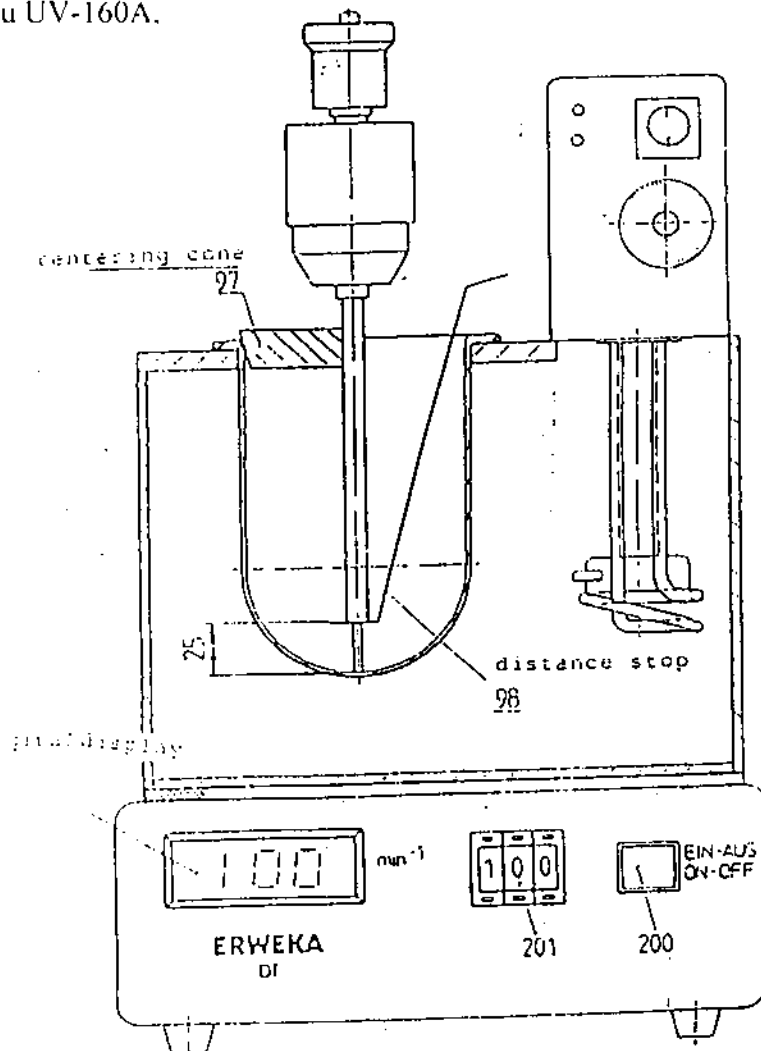
Memberikan informasi tentang pengaruh komposisi basis PEG 400 dan PEG 4000 terhadap karakteristik fisis suppositoria yang dihasilkan dan kinetika pelepasan parasetamol dari basis.

1. Bahan Penelitian

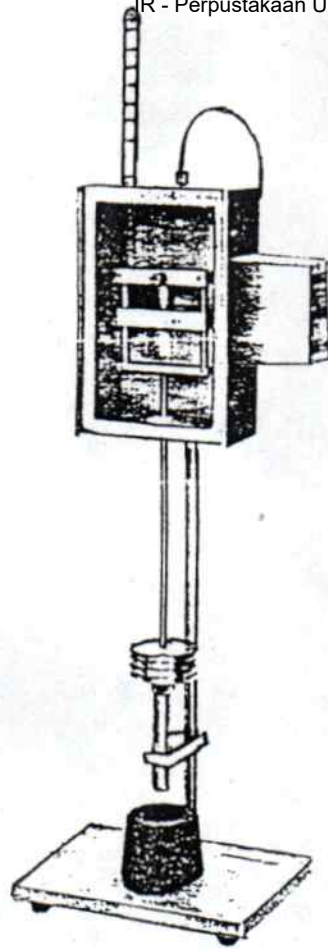
Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah parasetamol berderajat farmasi (Changshu Huangang Pharmaceutical Co.,Ltd.), polietilen gliko 400 dan polietilen glikol 4000 berderajat sintesis (E Merck) yang diperoleh dari P.T. Gloria Scientific Abadi. propilen glikol berderajat farmasi yang diperoleh dari C.V. Trio Brothers. air suling serta kertas saring Milipore tipe filter HA ukuran pori-pori 0.45 μm .

2. Alat

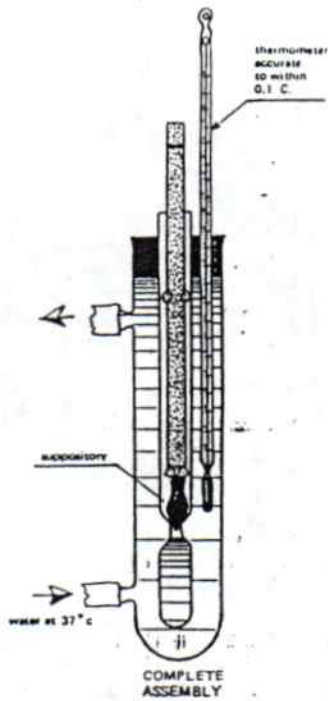
Alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah alat uji kekerasan suppositoria Eberle, Tube U Fisher, alat disolusi Erweka, spektrofotometer UV-VIS Shimadzu UV-160A.



Gambar 3. Alat Uji Disolusi



Gambar 4. Alat Uji Kekerasan



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SUKABAYA

Gambar 5. Tube U

3. Jalan Penelitian

3.1. Pembuatan Suppositoria

Tabel 1 : Komposisi bahan penyusun suppositoria

Nama bahan	Formula 1	Formula 2	Formual 3	Formula 4
Parasetamol	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg
PEG 400	5%	10%	15%	20%
PEG 4000	90%	85%	80%	75%
Propilenglikol	5%	5%	5%	5%

Catatan: berat PEG 400, PEG 4000 dan propilenglikol = $(2500 - 300) \text{ mg} = 2200 \text{ mg}$

Cara pembuatan :

Pembuatan suppositoria dilakukan dengan cara pelelehan yaitu dengan melebur polietilen glikol 4000 di atas penangas air, kemudian parasetamol yang telah diaduk homogen dengan polietilen glikol 400 dan propilen glikol dimasukkan dalam leburan polietilen glikol 4000 dan diaduk homogen. Setelah itu campuran dituang ke dalam cetakan suppositoria dan selanjutnya didinginkan sampai mengeras.

3.2. Pemeriksaan organoleptis suppositoria (1)

Pemeriksaan organoleptis suppositoria meliputi:

- a. Warna
- b. Bentuk
- c. Bau
- d. Tidak adanya suppositoria yang pecah
- e. Tidak adanya lubang pada suppositoria
- f. Tidak adanya endapan

Pemeriksaan untuk d sampai dengan f dilakukan dengan cara memotong suppositoria dengan arah longitudinal lalu diamati dan jumlah sampel tiap-tiap jenis pemeriksaan adalah lima suppositoria (satu suppositoria tiap batch/pembuatan).

3.3.Pemeriksaan keseragaman bobot suppositoria (13)

Diambil 20 buah suppositoria selanjutnya ditimbang bobot tiap-tiap suppositoria kemudian ditentukan bobot rata-ratanya. British Pharmacopoeia 1993 Vol. 2 mensyaratkan tidak lebih dari dua suppositoria masing-masing bobotnya yang menyimpang lebih dari 5 % dan tidak satupun suppositoria bobotnya menyimpang lebih dari 10% bobot rata-rata suppositoria.

3.4.Pemeriksaan Suhu Lebur suppositoria (1):

Mengetahui suhu peleburan suppositoria. Alat yang dipakai adalah Tube U.

Cara:

Tube U diisi aquadest lalu sampel dimasukkan dan didorong sampai dilekukan dari tube U kemudian waterbath dipanaskan sampai suhu tertentu dimana sampel mulai melebur dan suhu dapat dilihat pada termometer di waterbath.

Persyaratan suhu lebur suppositoria secara umum : tidak boleh lebih dari 37°C (1)

3.5.Pemeriksaan waktu pencairan/pelarutan suppositoria (1)

Waktu pencairan menggambarkan sifat fisis suppositoria pada suhu maksimal fungsional (37°C)

Alat yang dipakai : Tube U.

Cara:

Sama seperti cara untuk mengukur suhu lebur tetapi disini suhu waterbath dipertahankan 37°C±0,1 dan waktu dihitung dari mulai mencair sampai keseluruhan sampel mencair.

Persyaratan waktu pencairan yang dihasilkan : tidak boleh lebih dari 30 menit.

3.6.Pemeriksaan kekerasan Mekanis suppositoria : (1)

Mengetahui kekuatan, kerapuhan dan elastisitas suppositoria. Alat yang dipakai adalah alat uji kekerasan Eberle.

Cara:

1. Suppositoria yang akan diperiksa disimpan terlebih dahulu minimal 24 jam pada suhu 25 °C± 1,5.
2. Suppositoria diletakkan vertikal dengan ujungnya pada bagian atas dari penahan yang terbuat dari karet.

3. Ujung suppositoria ditekan dengan penekan dengan hati-hati. Chamber ditutup dengan kaca dan penekan ini mempunyai berat 600 gram.
4. Bila penekan tidak turun selama 1 menit maka beban ditambah lagi dengan 1 lempeng seberat 200 gram, demikian seterusnya bila setelah 1 menit penekan tidak turun maka beban ditambah lagi 1 lempeng seberat 200 gram.

Persyaratan kekerasan suppositoria yang baik : tidak kurang dari 1,8 – 2 kg

3.7. Pemeriksaan kadar parasetamol dalam suppositoria

a. Pembuatan larutan baku

Larutan baku induk parasetamol 100 ppm dibuat dengan cara sebagai berikut:

ditimbang seksama 100 mg parasetamol dan dilarutkan dalam 1000 ml air suling.

Kemudian larutan baku kerja dibuat dari larutan baku induk yang diencerkan dengan air suling sehingga didapat kadar yang dikehendaki yaitu : 2,5 ppm, 5 ppm, 7,5 ppm, 10 ppm, 12,5 ppm, 15 ppm

b. Penentuan panjang gelombang maksimum (rentang panjang gelombang 200-250 nm)

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan mengamati nilai serapan larutan parasetamol pada kadar 5, 7,5 dan 10 ppm pada rentang panjang gelombang 200-250 nm.

c. Pembuatan kurva baku

Larutan baku parasetamol 2,5 ppm, 5 ppm, 7,5 ppm, 10 ppm, 12,5 ppm, 15 ppm diamati serapannya dengan metode tiga panjang gelombang. Kemudian dibuat kurva baku antara nilai ΔA vs kadar dan didapatkan persamaan garis kurva baku.

d. Pemeriksaan keseragaman kadar parasetamol

Pemeriksaan keseragaman kadar parasetamol dalam suppositoria dilakukan dengan mengambil 6 suppositoria untuk masing-masing formula (2 suppositoria diambil bagian bawah, 2 suppositoria diambil bagian tengah dan 2 suppositoria diambil bagian bawah) dengan prosedur sebagai berikut:

- Ditimbang sebagian dari masing-masing suppositoria yang mengandung setara dengan 5 mg parasetamol. Dilarutkan dalam 100 ml air suling sehingga didapatkan kadar ± 50 ppm.
 - Dipipet 1 ml dan diencerkan dengan air suling sampai 10,0 ml dan didapat kadar ± 5 ppm
 - Ukur kadar parasetamol dilakukan dengan metode spektrofotometri UV-Vis pada pengamatan tiga panjang gelombang dengan blanko menggunakan air.
- Menurut USP 23 kandungan parasetamol dalam suppositoria harus tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0 % dari yang tertera pada label (14).

3.8. Pemeriksaan pelepasan obat dari basis

- a. Penyiapan rangkaian alat
- b. Bejana diisi dengan air suling 1000,0 ml suhu diatur pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$
- c. Suppositoria dimasukkan dalam basket, kemudian basket dimasukkan dalam bejana. Jarak basket dan dasar bejana $\pm 2,5$ cm.
- d. Basket diputar dengan kecepatan 100 putaran per menit dan diambil 5 ml pada menit ke 5,10,15,20,30 dan 45.
- e. Pada setiap pengambilan sampel maka dilakukan penggantian media disolusi sebanyak 5 ml.
- f. Sampel disaring dengan kertas saring Milipore $0,45\mu\text{m}$ lalu diamati dengan metode spektrofotometri UV-Vis pada pengamatan tiga panjang gelombang dengan blanko menggunakan air.
- g. Masing-masing formula dilakukan sampling sebanyak 6 kali.

3.9. Perhitungan kadar parasetamol yang dilepaskan ke dalam media disolusi

Kadar yang diperoleh dengan metode spektrofotometri UV-Vis pada pengamatan tiga panjang gelombang dilakukan koreksi dengan menggunakan persamaan berikut: (15)

$$C_n = C_n' + \frac{v}{V} \sum_{s=1}^{n-1} C_s$$

Dimana:

C_n = konsentrasi parasetamol dalam media disolusi pada waktu ke-n jika tidak ada bagian sampel yang telah diambil

C_n' = konsentrasi parasetamol yang terukur oleh spektrofotometer

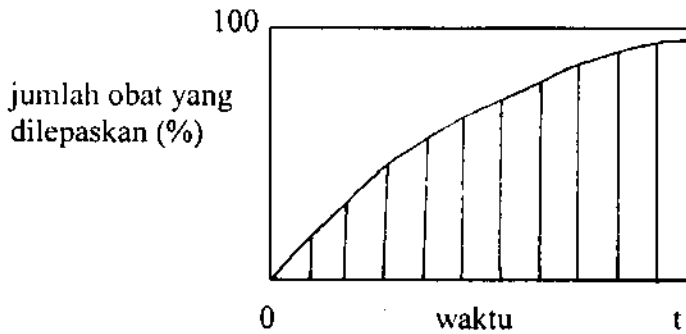
C_s = konsentrasi parasetamol pada waktu-waktu tertentu (mulai waktu pertama sampai waktu ke-n-1) yang terukur oleh spektrofotometer

v = volume cuplikan

V = volume total media disolusi

3.10 Cara perhitungan efisiensi disolusi

Efisiensi disolusi (ED) didefinisikan sebagai luas daerah di bawah kurva diisolusi sampai batas waktu tertentu, dinyatakan sebagai prosentasi terhadap luas segi empat yang digambarkan oleh disolusi 100% pada batas waktu yang sama (16).



Gambar 6 : Kurva profil disolusi sediaan padat

Secara matematika dituliskan sebagai berikut :

$$ED (\%) = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \cdot 100 \%$$

$$ED (\%) = \frac{\text{luas daerah yang diarsir}}{\text{luas segi empat}} \times 100\%$$

$\int_0^t y \cdot dt$ = luas daerah dibawah kurva ; dihitung dengan cara menjumlahkan luas trapesium mulai waktu 0 sampai t (0 – 45 menit), untuk perhitungan $ED_{45} (\%)$

$$\text{Luas trapesium} = (t_n - t_{n-1}) \cdot \frac{(C_{n-1} + C_n)}{2}$$

dimana C_n merupakan parasetamol (%) yang telah dilepaskan dari suppositoria sampai waktu t_n (15.17)

3.11. Pengolahan data (18)

Data yang didapat dianalisa secara statistik dengan menggunakan analisis varian jenis rancangan acak lengkap (Anava jenis Completely Randomized Design) dan dilanjutkan dengan uji HSD untuk mengetahui formula mana yang berbeda secara bermakna.

V. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Pemeriksaan organoleptis suppositoria

Hasil pemeriksaan organoleptis keempat formula suppositoria tertera pada tabel 2. Dari data tersebut dapat diketahui bahwa warna, bentuk dan bau sesuai yang diharapkan dan tidak ditemukan adanya lubang, endapan obat dan retakan/pecahan pada keempat suppositoria.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan organoleptis suppositoria

Kriteria	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih
Bentuk	Terpedo	Terpedo	Terpedo	Terpedo
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau
Pecah	Tidak Ada	Tidak Ada	Tidak Ada	Tidak Ada
Lubang	Tidak Ada	Tidak Ada	Tidak Ada	Tidak Ada
Endapan	Tidak Ada	Tidak Ada	Tidak Ada	Tidak Ada

2. Pemeriksaan keseragaman bobot suppositoria

Hasil pemeriksaan keseragaman bobot keempat formula suppositoria tertera pada tabel 3.

Berat suppositoria yang direncanakan adalah 2,500 g dan 5% dari berat tersebut adalah 0,125 g sehingga dapat diketahui bahwa tidak satupun suppositoria yang mempunyai berat lebih atau kurang dari 5 % berat yang direncanakan. Jadi berat suppositoria pada seluruh formula memenuhi syarat yang ditetapkan.

Tabel 3. Keseragaman bobot suppositoria

Bobot dalam gram				
No	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	2,5116	2,5095	2,5114	2,4970
2	2,5100	2,5075	2,5050	2,5126
3	2,5135	2,5181	2,5045	2,5021
4	2,5105	2,5109	2,5107	2,5102
5	2,5140	2,5084	2,5014	2,5116
6	2,5104	2,5101	2,5040	2,5095
7	2,5216	2,5102	2,4895	2,4996
8	2,5112	2,4896	2,5050	2,5122
9	2,5130	2,5087	2,5035	2,5095
10	2,5100	2,4970	2,5108	2,4897
11	2,5167	2,5115	2,4970	2,5116
12	2,5126	2,5043	2,5108	2,5095
13	2,5189	2,5105	2,4894	2,4980
14	2,4981	2,5077	2,5105	2,5126
15	2,5038	2,4925	2,5005	2,5102
16	2,5068	2,5099	2,4958	2,4980
17	2,4947	2,5129	2,5115	2,5102
18	2,5110	2,4899	2,4892	2,5095
19	2,5085	2,5084	2,5106	2,5012
20	2,4954	2,5036	2,5044	2,4976
x	2,5096	2,5061	2,5033	2,5056
SD	0,0071	0,0078	0,0076	0,0069

3. Pemeriksaan titik lebur suppositoria

Hasil pemeriksaan titik lebur keempat formula suppositoria tertera pada tabel 4.

Dari tabel 4 diketahui bahwa semua formula mempunyai titik lebur lebih besar dari syarat umum suppositoria (37°C). Hal ini karena jumlah PEG 4000 dengan titik lebur 53-56 °C dalam suppositoria lebih dari 70% dan semakin besar jumlah PEG 4000 maka semakin tinggi suhu lebur dari suppositoria. Diketahui bahwa faktor yang mempengaruhi pelepasan obat dari basis PEG adalah kelarutannya dalam media

disolusi bukan pada pelelehan basisnya sehingga titik lebur lebih dari 37°C tidak menimbulkan masalah dalam pelepasan obat.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan suhu lebur suppositoria

Hasil pemeriksaan suhu lebur dalam ° C				
No	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	49,2	47,1	43,8	41,4
2	48,5	46,6	43,4	41,3
3	48,3	46,8	42,8	40,7
4	49,1	47,2	43,6	41,5
5	49,1	46,5	43,7	40,9
6	49,2	46,6	43,9	41,5
x	48,9	46,8	43,5	41,2
SD	0,4	0,3	0,4	0,3

4. Pemeriksaan waktu pencairan/pelarutan suppositoria

Hasil pemeriksaan waktu pelarutan keempat formula suppositoria tertera pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil pemeriksaan waktu pelarutan

Waktu melarut dalam menit				
No	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	60,68	52,17	48,15	46,33
2	59,90	51,58	48,17	46,00
3	60,42	51,83	48,42	46,75
4	60,20	51,92	47,97	46,23
5	59,92	52,08	48,50	45,97
6	60,17	51,50	48,28	46,38
x	60,21	51,85	48,25	46,28
SD	0,30	0,27	0,19	0,29

Dari tabel 5 diketahui bahwa seluruh formula mempunyai waktu pelarutan yang lebih dari 30 menit. Dari tabel 4 diketahui bahwa titik lebur seluruh suppositoria lebih dari 37°C sedangkan media yang dipakai untuk uji pencairan bersuhu 37°C sehingga faktor yang berperan penting dalam pencairan dari suppositoria yang dibuat adalah kelarutannya. Pustaka 7 menyebutkan bahwa semakin besar berat molekul PEG maka akan menurunkan kelarutannya dalam air, sehingga waktu pencairan akan semakin panjang dengan bertambahnya jumlah PEG 4000 dalam basis suppositoria.

5. Pemeriksaan kekerasan mekanis suppositoria

Hasil pemeriksaan kekerasan mekanis keempat formula suppositoria tertera pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil pemeriksaan kekerasan mekanis

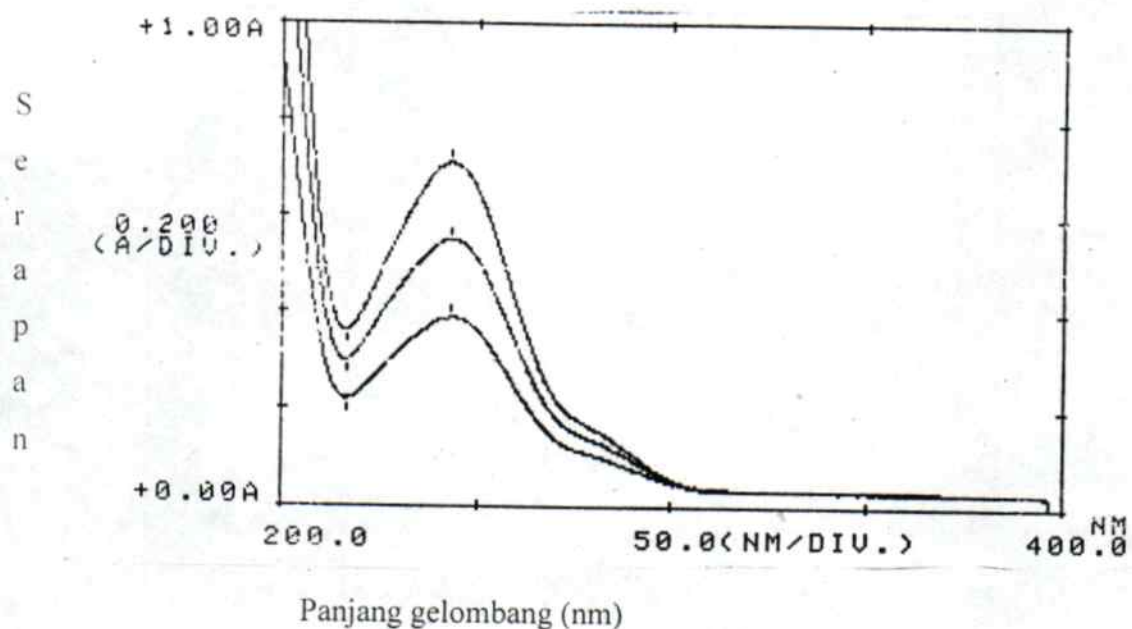
Berat beban penahan (gram)				
No	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	1200	1000	800	600
2	1200	1000	800	600
3	1200	1000	800	600
4	1200	1000	800	600
5	1200	1000	800	600
6	1200	1000	800	600
x	1200	1000	800	600
SD	0	0	0	0

Dari tabel 6 diketahui bahwa semua formula mempunyai kekerasan mekanis yang lebih kecil dari 1,8 kg (1800 g). Hal ini disebabkan adanya PEG 400 dan propilen glikol dalam formula yang menyebabkan massa suppositoria menjadi lebih lunak tetapi liat. Semakin besar jumlah PEG 400 akan menurunkan kekerasan dari suppositoria. Walaupun suppositoria yang dihasilkan mempunyai kekerasan mekanis kurang dari 1,8 kg tetapi suppositoria tersebut masih dapat digunakan secara per rektal karena pada suhu kamar bentuk suppositoria tidak berubah.

6. Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Suppositoria

6.1. Penentuan panjang gelombang maksimum

Dari pemeriksaan larutan baku 5, 7,5 dan 10 ppm, dapat ditentukan panjang gelombang maksimum parasetamol dalam larutan air adalah 243,2 nm. Hasil percobaan dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Spektra larutan baku parasetamol pada kadar 5, 7,5 dan 10 ppm

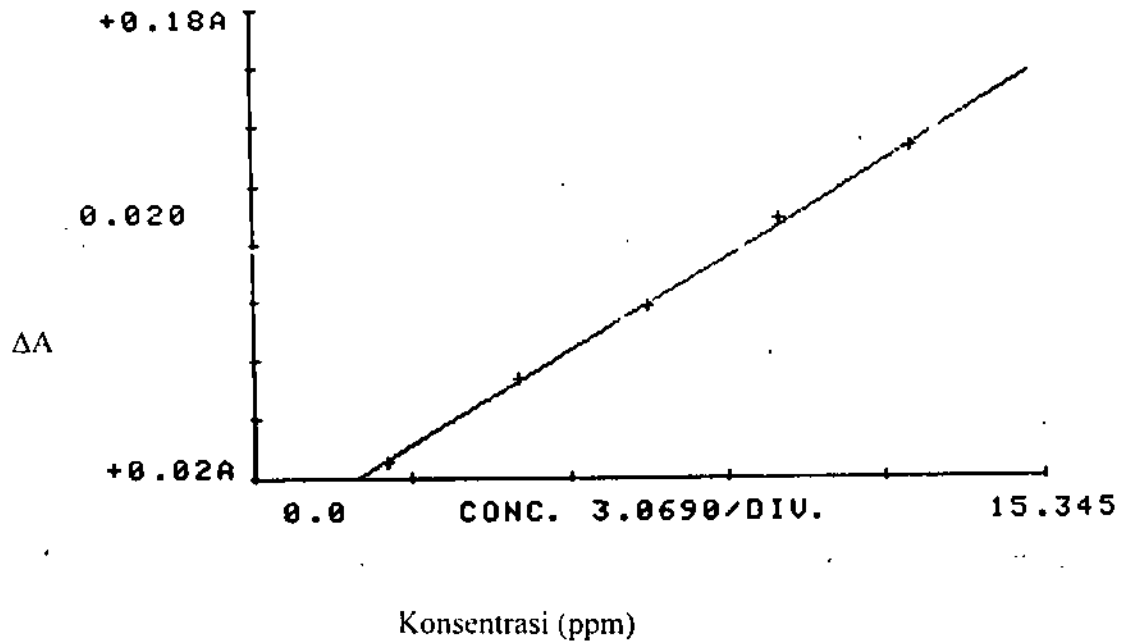
6.2. Pembuatan kurva baku larutan parasetamol dalam air

Hasil kurva baku parasetamol dengan pengamatan tiga panjang gelombang tercantum pada tabel 7 dan gambar 8.

Tabel 7. Kurva baku antara kadar parasetamol dan ΔA pada penentuan tiga panjang gelombang

Kadar (ppm)	ΔA
2,5575	0,026
5,1150	0,053
7,6725	0,078
10,230	0,109
12,787	0,132
15,345	0,159

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA



Gambar 8. Kurva baku parasetamol

Persamaan garis: $Y = 95.779X + 0.0519$

Persamaan garis regresi yang dibuat menghasilkan koefisien korelasi (r) = 0.99955 yang ternyata lebih besar dari harga r tabel untuk $n = 6$, degree of freedom (d) = 4 dan derajat kepercayaan 95% yaitu $r = 0,811$. Dengan demikian persamaan garis regresi yang diperoleh dapat dinyatakan sebagai persamaan garis linear hubungan antara kadar parasetamol dengan ΔA . Hubungan yang linear ini dapat memenuhi kriteria hukum Beer-Lambert dan dapat digunakan sebagai kurva baku.

6.3. Pemeriksaan keseragaman kadar parasetamol dalam suppositoria

Hasil pemeriksaan keseragaman kadar parasetamol dalam suppositoria dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Hasil pemeriksaan keseragaman kadar parasetamol dalam suppositoria

No	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	99,76	99,25	100,44	100,37
2	99,46	99,09	100,76	99,70
3	99,80	99,99	99,31	99,65
4	100,04	99,48	100,07	98,97
5	98,51	98,85	99,22	100,41
6	99,87	99,21	99,13	100,02
x	99,57	99,31	99,82	99,85
SD	0,55	0,39	0,70	0,54

Dari tabel 8 diketahui bahwa keseragaman jumlah parasetamol dalam suppositoria yang dibuat tidak ada yang kurang dari 90,0% dan tidak ada yang lebih dari 110,0% dari jumlah yang diinginkan.

7. Pemeriksaan pelepasan parasetamol dari suppositoria

Hasil pemeriksaan pelepasan parasetamol dari suppositoria tertera dalam tabel 9. 11 dan gambar 9.

Tabel 9. Efisiensi disolusi (ED_{45} (%)) suppositoria parasetamol

No	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	67,10	69,55	72,34	73,63
2	66,48	69,32	72,29	73,91
3	66,78	71,08	72,42	73,50
4	66,68	72,05	72,35	73,16
5	67,29	69,61	72,01	73,40
6	66,00	69,03	71,75	72,85
x	66,72	70,11	72,19	73,41
SD	0,46	1,19	0,26	0,37

Pada data dalam tabel 9 dilakukan uji Anava jenis *Completely Randomized Design (CRD)* untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna pelepasan

parasetamol antar formula, kemudian dilanjutkan dengan uji HSD untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna.

Dari analisis secara anava jenis CRD didapatkan F_{hitung} ED₄₅ adalah 112,6650. F_{tabel} (3,20) untuk $\alpha = 0,05$ adalah 3,10. Jadi F_{hitung} untuk ED₄₅ lebih besar daripada F_{tabel} , sehingga ada perbedaan bermakna antar formula. Kemudian dilanjutkan dengan uji HSD dengan rumus :

$$HSD = q_{\alpha,k,N-k} \sqrt{\frac{MSE}{n}}$$

Uji HSD untuk ED₄₅

$$\begin{aligned} HSD &= 3,96 \times \sqrt{\frac{0,4565}{6}} \\ &= 3,96 \times 0,28 \\ &= 1,09 \end{aligned}$$

Harga HSD untuk ED₄₅ dibandingkan dengan perbedaan harga rata-rata ED₄₅ antar formula dan hasilnya dapat dilihat pada tabel 10.

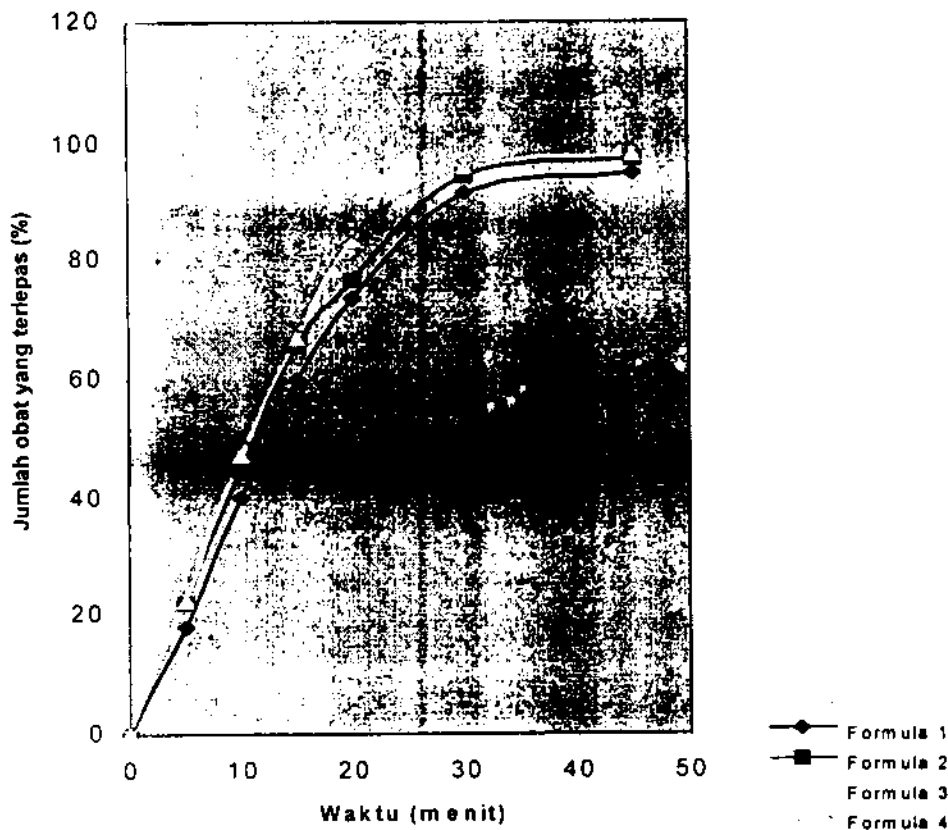
Tabel 10. Harga selisih ED₄₅ antar formula

	Formula 1 66,721	Formula 2 70,106	Formula 3 72,191	Formula 4 73,410
Formula 1 66,721	-	3,385	5,470	6,689
Formula 2 70,106		-	2,085	3,304
Formula 3 72,191			-	1,219
Formula 4 73,410				-

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa ED₄₅ untuk seluruh formula menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada pelepasan parasetamol.

Tabel 11. Pelepasan rata-rata parasetamol dalam jangka waktu 45 menit dalam media disolusi (%)

waktu (menit)	persen (%)			
	Formula 1	Formual 2	Formula 3	Formula 4
0	0±0,000	0±0,000	0±0,000	0±0,000
5	18,032±0,326	22,164±0,318	22,402±1,972	25,514±1,581
10	40,298±0,502	44,959±0,640	47,238±3,369	50,340±1,635
15	59,973±1,654	65,917±4,036	66,740±1,879	68,481±0,388
20	73,744±0,946	76,591±4,620	83,774±1,491	84,036±1,814
30	91,572±1,164	94,773±1,470	96,142±0,604	96,275±0,326
45	95,095±0,696	97,400±0,739	98,216±0,366	99,745±0,501



Gambar 9. Kurva persen pelepasan parasetamol dari suppositoria terhadap waktu

Dari data pada tabel 11 diketahui obat yang dilepaskan ke dalam media disolusi semakin meningkat dengan meningkatnya jumlah PEG 400 dan menurunnya

jumlah PEG 4000. Hal ini disebabkan terjadinya peningkatan kelarutan dari basis suppositoria sehingga obat lebih cepat terlepas dari basis.

Untuk mengetahui perbedaan kecepatan pelepasan obat dari basis maka data persen pelepasan 0 menit sampai 30 menit dicari persamaan garis regresi linear. Data yang diambil hanya sampai data menit ke-30 karena setelah waktu tersebut pelepasan obat relatif konstan. Tabel 11 mencantumkan persamaan garis regresi linear dan harga r masing-masing formula.

Tabel 12. Persamaan garis regresi linear dan harga r

	Persamaan garis regresi linear	r
Formula 1	$y = 3,143x + 5,368$	0,983
Formula 2	$y = 3,198x + 8,095$	0,976
Formula 3	$y = 3,255x + 8,649$	0,965
Formula 4	$y = 3,305x + 10,712$	0,970

Harga koefisien korelasi tabel untuk $n = 6$, $df = 4$ dan derajat kepercayaan 95% adalah 0,811 sehingga harga r dari seluruh formula lebih besar daripada r tabel. Dengan demikian, persamaan garis regresi yang diperoleh pada pelepasan parasetamol dari basis suppositoria seluruh formula adalah persamaan garis yang linear yang menyatakan hubungan antara waktu dan jumlah parasetamol yang dilepaskan dari basis.

Dari tabel 12 juga dapat diketahui bahwa kecepatan pelepasan parasetamol (nilai *slope* persamaan garis regresi) serta jumlah parasetamol awal yang dilepaskan (nilai konstanta persamaan garis regresi) meningkat dengan meningkatnya jumlah PEG 400. Sehingga pelepasan parasetamol tercepat pada formula 4 dengan jumlah PEG 400 20%. Formula ini mempunyai pelepasan obat terbesar walaupun kekerasannya paling kecil tetapi masih dapat digunakan karena tidak mengalami perubahan bentuk pada suhu ruangan.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

1. Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan sebagai berikut:

- a. Waktu pelelehan, titik lebur dan kekerasan mekanis suppositoria meningkat dengan meningkatnya jumlah PEG 4000 sedangkan pelepasan parasetamol ke dalam media disolusi semakin menurun dengan meningkatnya jumlah PEG 4000 dalam basis suppositoria karena terjadi penurunan kelarutan dari basis.
- b. Formula dengan kadar PEG 400 20% dan PEG 4000 75% dilihat dari segi pelepasan obat dan sifat fisisnya merupakan formula terbaik yang dihasilkan.

2. Saran

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disarankan sebagai berikut:

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut apakah ada korelasi hasil yang didapat secara *in vitro* dengan *in vivo* dengan menggunakan formula yang menghasilkan hasil terbaik pada uji *in vitro*.
- b. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan polietilen glikol yang lain sebagai basis suppositoria parasetamol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lieberman, H.A., Reiger, M.M., Banker, G.S., *Pharmaceutical Dosage Form: Dispers System*, Vol. 2, New York and Basel: Marcel Dekker Inc., 1989, pp.533-565
2. *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, 28th Edition, London: The Pharmaceutical Press, 1982, pp.270 , 710.
3. *Informasi Spesialite Obat Indonesia*, Volume 34, Jakarta: PT. Anem Kosong Anem, 2000, pp. 169-189.
4. Aulton, M.F., *Pharmaceutics : The Science Of Dosage Form Design*, Edinburg , London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone, 1988, pp. 412-422
5. Jankin. G.L., et.al., *Scoville's The Art of Compounding*, 9th Edition, New York, Toronto, London : The Blakiston Division, 1986, pp. 367-391.
6. Sprowl, J.B., *American Pharmacy: Text Book Of Pharmaceutical Principle, Processes and Preparation*, 6th Edition, ,Philadelphia, Toronto : JB Lippincott Co.,1960, pp. 98-106
7. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 1986, pp.209-213.
8. Peterson, F.C. and Guida, L.A., Suppository Bases I and Evaluation of the Rates of Release of Theophylline, *J. Pharmaceutical Sciences*, 42, 1958, pp. 537-540.
9. Kellaway. I.A. and Marriot, C. Correlation between Physical and Drug Release Characteristics of Polyethylene Glycol Suppositories, *J. Pharmaceutical Sciences*, 64, 1975, No. 7, pp. 1162-1166.
10. *Farmakope Indonesia*, Edisi 3, Jakarta: Depkes RI,1979, pp. 32
11. King,C.J.,Husa's *Pharmaceutical Dispensing*, 7th Edition, Easton Pennsylvania: Mark Publishing Company, 1970, pp.835-853
12. Higuchi, W.I., Diffusion Model Useful in Biopharmaceutics Drug Release Rate Processes, *J. Pharmaceutical Sciences*, 56, 1969, pp.315-319
13. *British Pharmacopoeia 1993*, Volume II, London: HMSO, 1993, pp. 751-752

14. *The United States Pharmacopoeia 23, National Formulary 1995*, Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc., p. 19.
15. Wurster, D.E. and Taylor Jr., P.W., Dissolution Kinetics of Certain Crystalline Form of Prednisolone. *J. Pharmaceutical Sciences*, 54, 1965, pp. 670-676
16. Khan. K.A., The Concept of Dissolution Efficiency, *J. Pharm. Pharmac.*, 27, 1975, pp. 48-49
17. Shargel, L. and Yu,A.B.C., *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan.*, Penerjemah: Fasich dan Siti Sjamsiah, Edisi Kedua, Surabaya: Airlangga University Press, 1988, pp. 7-8
18. Daniel,W.W.. *Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences*, 2nd Edition, New york: John Willey & Sons, 1974, pp. 203-220, 476, 480

LAMPIRAN

Lampiran I. Sertifikat analisis parasetamol

常熟华港制药有限公司检验报告单 (正本)
 CHANGSHU HUAGANG PHARMACEUTICAL
 CO., LTD CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name	对乙酰氨基酚(扑热息痛) Acetaminophen (Paracetamol)	
Batch No	0003282	
Standard	B.P(93)/U.S.P(23)	
Manufacturing Date	00-03-20	EXPIRE DATE: 2004-03-20
Analysis Date	00-03-21	
Quantity	25 KGS	*40 TUMS

项目 (Tests)	结果 (Results)
性状 Description	白色结晶性粉末, 无臭, 味微苦; White Crystalline Powder Odorless, Slight Bitterness
鉴别 Identification	A.B.U.D 呈正反应 A.B.U.D Positive
熔点 Melting Points	169-170 °C
水分 Water	0.08 %
残留溶剂 Residual Solvent	0.01 %
氯化物 Chloride	<0.014 %
硫酸盐 Sulfate	<0.02 %
重金属 Heavy Metals	符合规定 COMPLIES
易炭化物 Residue on Ignition	<0.001 %
游离氨基酚 Free Amino Phenol	符合规定 COMPLIES
有关物质 Related Substances	<0.006 %
有机挥发性杂质 Organic Volatile Impurities	<0.001 %
含量 Assay	符合规定 COMPLIES
	100.05 %

结论
Conclusion



Complies With B.P(93)/U.S.P(23)

质量管理部门
Quality Control
Department

复核者

化验员

Corrator

Lampiran 2. Tabel harga F

(Dikutip dari pustaka 18 p.476)

Denominator Degrees of Freedom	Numerator Degrees of Freedom								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38
3	10.13	9.35	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.17	2.09	2.02	1.96
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88

Lampiran 3. Tabel harga q pada $\alpha = 0,05$

(Dikutip dari pustaka 18 p.480)

Error df	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	17.97	26.98	32.82	37.08	40.41	43.12	45.40	47.36	49.07
2	6.08	8.33	9.80	10.88	11.74	12.44	13.03	13.54	13.99
3	4.50	5.91	6.82	7.50	8.04	8.48	8.85	9.18	9.46
4	3.93	5.04	5.76	6.29	6.71	7.05	7.35	7.60	7.83
5	3.64	4.60	5.22	5.67	6.03	6.33	6.58	6.80	6.99
6	3.46	4.34	4.90	5.30	5.63	5.90	6.12	6.32	6.49
7	3.34	4.16	4.68	5.06	5.36	5.61	5.82	6.00	6.16
8	3.26	4.04	4.53	4.89	5.17	5.40	5.60	5.77	5.92
9	3.20	3.95	4.41	4.76	5.02	5.24	5.43	5.59	5.74
10	3.15	3.88	4.33	4.65	4.91	5.12	5.30	5.46	5.60
11	3.11	3.82	4.26	4.57	4.82	5.03	5.20	5.35	5.49
12	3.08	3.77	4.20	4.51	4.75	4.95	5.12	5.27	5.39
13	3.06	3.73	4.15	4.45	4.69	4.88	5.05	5.19	5.32
14	3.03	3.70	4.11	4.41	4.64	4.83	4.99	5.13	5.25
15	3.01	3.67	4.08	4.37	4.59	4.78	4.94	5.08	5.20
16	3.00	3.65	4.05	4.33	4.56	4.74	4.90	5.03	5.15
17	2.98	3.63	4.02	4.30	4.52	4.70	4.86	4.99	5.11
18	2.97	3.61	4.00	4.28	4.49	4.67	4.82	4.96	5.07
19	2.96	3.59	3.98	4.25	4.47	4.65	4.79	4.92	5.04
20	2.95	3.58	3.96	4.23	4.45	4.62	4.77	4.90	5.01
24	2.92	3.53	3.90	4.17	4.37	4.54	4.68	4.81	4.92
30	2.89	3.49	3.85	4.10	4.30	4.46	4.60	4.72	4.82
40	2.86	3.44	3.79	4.04	4.23	4.39	4.52	4.63	4.73
60	2.83	3.40	3.74	3.98	4.16	4.31	4.44	4.55	4.65
120	2.80	3.36	3.68	3.92	4.10	4.24	4.36	4.47	4.56
∞	2.77	3.31	3.63	3.86	4.03	4.17	4.29	4.39	4.47

Lampiran 4. Tabel Koefisien korelasi linear (r)

(dikutip dari pustaka 18, p. 315)

DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT	DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT
1	.997	1.000	24	.388	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.666	.798	30	.349	.449
8	.632	.765	35	.323	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	48	.288	.372
11	.553	.684	50	.273	.354
12	.532	.661	60	.250	.325
13	.514	.641	70	.232	.302
14	.497	.623	80	.217	.283
15	.482	.606	90	.205	.267
16	.468	.590	100	.195	.254
17	.456	.575	125	.174	.226
18	.444	.561	150	.159	.208
19	.433	.549	200	.138	.181
20	.423	.537	300	.113	.148
21	.413	.526	400	.098	.128
22	.404	.515	500	.088	.115
23	.396	.505	1000	.062	.081