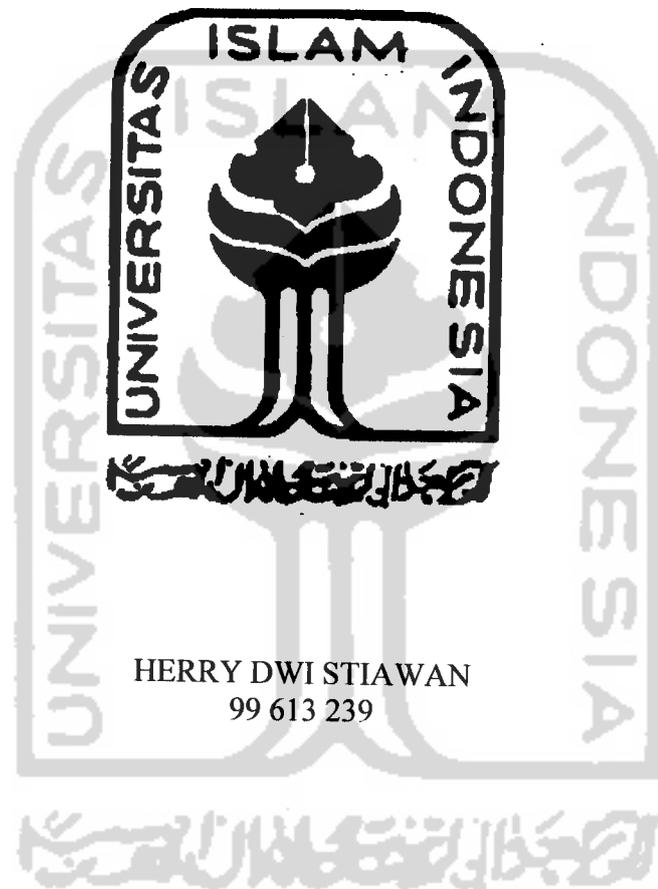


**PENGARUH PENAMBAHAN CAMPURAN BASIS PEG 400 DAN  
PEG 4000 TERHADAP SIFAT FISIK SUPOSITORIA ASETOSAL**

**SKRIPSI**



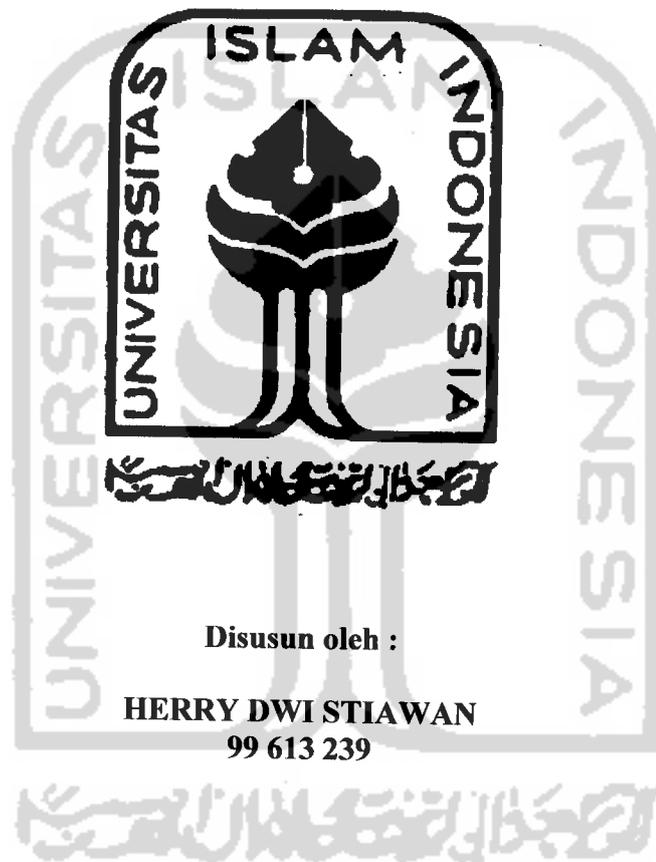
**HERRY DWI STIAWAN  
99 613 239**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2006**

**PENGARUH PENAMBAHAN CAMPURAN BASIS PEG 400 DAN  
PEG 4000 TERHADAP SIFAT FISIK SUPOSITORIA ASETOSAL**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi Program  
Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia



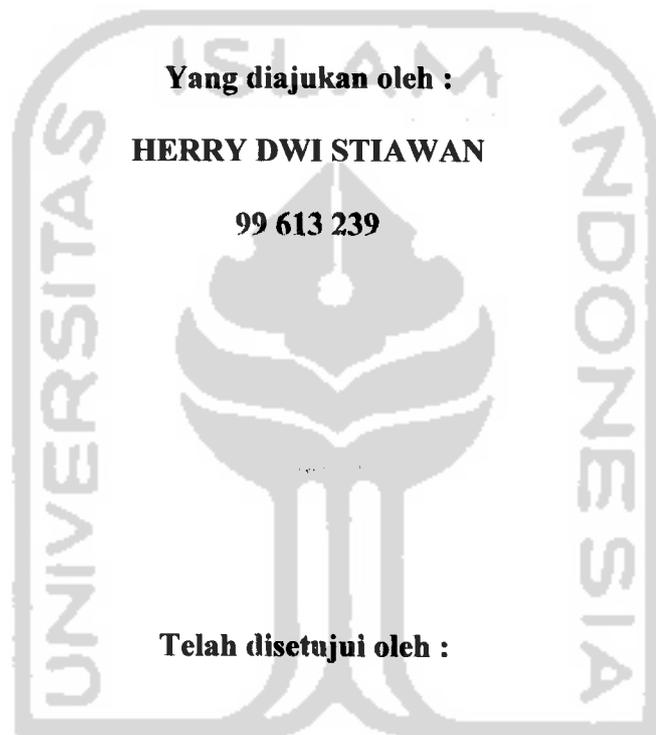
Disusun oleh :

**HERRY DWI STIAWAN**  
99 613 239

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2006**

**SKRIPSI**

**PENGARUH PENAMBAHAN CAMPURAN BASIS PEG 400 DAN  
PEG 4000 TERHADAP SIFAT FISIK SUPOSITORIA ASETOSAL**



**Pembimbing Utama**

**Dra. Mimiek Murrukmihadi. SU., Apt**

**Pembimbing Pendamping**

**Yandi Syukri Msi., Apt**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PENAMBAHAN CAMPURAN BASIS PEG 400 DAN  
PEG 4000 TERHADAP SIFAT FISIK SUPOSITORIA ASETOSAL**

Oleh :  
**HERRY DWI STIAWAN**  
99 613 239

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas  
Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia  
Tanggal 16 Agustus 2006

Ketua Penguji



Dra. Mimiek Murrukmihadi. SU, Apt

Anggota Penguji



Drs. Mufrod, M.Sc, Apt

Anggota Penguji



Yandi Syukri, Msi, Apt

Mengetahui  
Dekan Fakultas matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia



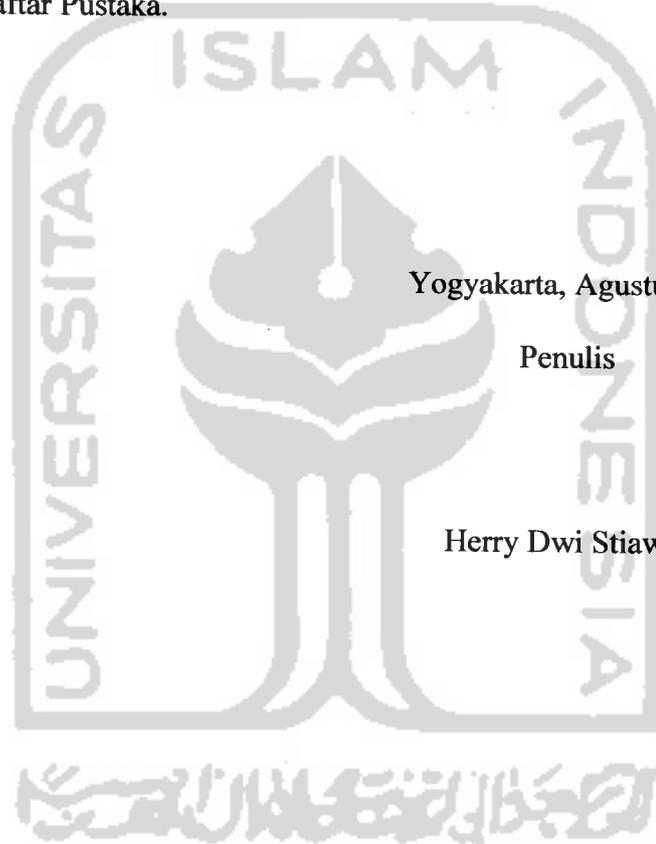
Endang Darmawan, Msi, Apt

## HALAMAN PERNYATAAN

### Pernyataan

---

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam Daftar Pustaka.



Yogyakarta, Agustus 2006

Penulis

Herry Dwi Stiawan

*Kesempurnaan nilai bukanlah hal yang mutlak, tetapi bagaimana proses untuk mendapatkan kesempurnaan nilai itu adalah hal yang utama*

*Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi kamu menyukai sesuatu, padahal ia amat buruk bagimu*

*Mengenali orang lain adalah 1 kepintaran, mengenali diri sendiri adalah 1 kebijaksanaan, menguasai orang lain adalah 1 kekuatan, menguasai diri sendiri adalah 1 keyakinan*

*Sahabat tempat kita bercerita, sahabat sebagai tempat senang, sahabat sebagai tempat sedih, terkadang juga sebagai tempat menangis, tetapi apakah sahabat bisa mengerti apa yang kita mau, tanyakan pada dirimu sendiri . . . . .*

*Mengenalimu 1 kesyukuran, bergurau denganmu 1 kebahagiaan, menyakiti hatimu akan kuelakkan . . . 1 permintaanku semoga persahabatan kita berkepanjangan*

*Dengan segala kerendahan dan ketulusan hati*

*Skripsi ini kupersembahkan untuk :*

*“ Ayahanda dan Ibunda tersayang yang dengan tulus ikhlas  
mencurahkan semua perhatian, cinta dan kasih sayangnya, yang  
selalu memanjatkan doa siang dan malam untuk ku. Semoga  
Allah S.W.T memberikan balasan yang lebih dan tetap dalam  
lindungan-Nya... Amiu ”*

*“ Adik-adikku : Putri Fabelli dan Ulfa Maria Eugustin  
yang selalu memberikan perhatian, dukungan dan kasih sayang ”*

*“ Ryti tercinta yang dengan tulus menemani semoga sampai akhir  
hayat ”*

*“ Almamaterku ”*

## KATA PENGANTAR

ALHAMDULILLAHIRABIL'ALAMIN

Segala puja dan puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat, hidayah, karunia, serta kemurahannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini yang berjudul **“PENGARUH PENAMBAHAN CAMPURAN BASIS PEG 400 DAN PEG 4000 TERHADAP SIFAT FISIK SUPOSITORIA”** sebagai syarat dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak, kiranya sulit terselesaikan penelitian ini. Karenanya dengan kerendahan hati dan ketulusan penulis mengucapkan banyak terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Bpk. Endang Darmawan, Msi., Apt selaku dekan Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia.
2. Ibu Dra. Mimiek Murrukmihadi, SU., Apt selaku dosen pembimbing I yang telah bersedia menjadi pembimbing I, serta banyak memberikan masukan dan motivasi sehingga penulisan skripsi ini menjadi lebih baik.
3. Bpk. Yandi Syukri, Msi., Apt selaku dosen pembimbing II, yang telah bersedia menjadi pembimbing II, terimakasih banyak atas segala kesabarannya membimbing dan mengarahkan penulis sehingga dapat terselesaikan penulisan skripsi ini.
4. Bpk. Drs. Mufrod, M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji, terimakasih banyak atas kritikandan sarannya, pendapat serta masukan yang bersifat membangun sehingga penulisan skripsi ini dapat menajdi lebih baik lagi.
5. Mas Hartanto, terimakasih banyak atas semua kesabaran, dorongan, serta arahan yang selama ini diberikan kepada penulis sehingga penelitian dan penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

6. Seluruh pengurus Laboratorium dan pengajaran MIPA yang telah banyak membantu penulis sehingga penelitian dapat terselesaikan dengan baik.
7. Teruntuk sahabatku Syahril, Roy akhirnya lulus juga, buat teman-temanku yang sudah mendahului trimakasih banyak atas dukungannya, dan buat yang tidak bisa disebutkan satu persatu Thanks for everything.
8. Buat temen hidupku Titut makasih atas doa, kasih sayang, cinta dan pengorbanan smoga kita bisa mendapatkan apa yang kita cita-citakan.

Kepada semuanya, penulis berdoa semoga Allah SWT dapat membalas kebaikan kalian semua dan kita dijadikan hamba yang beriman kepada Allah SWT serta pada Rasul Nabi Muhammad SAW dan tetap dalam lindungan-Nya. Amin.

Penulis menyadari sepenuhnya skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan, namun besar harapan penulis semoga sumbangsih yang sedikit ini dapat memberikan manfaat terutama bagi perkembangan ilmu pengetahuan serta berguna bagi peneliti selanjutnya.

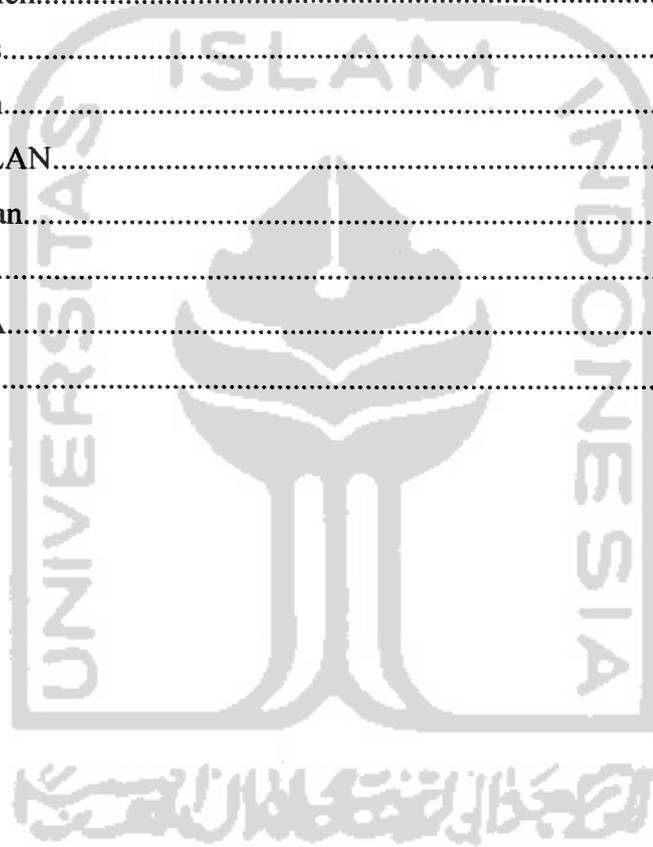
Yogyakarta, Agustus 2006

Herry Dwi Stiawan

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
INTISARI.....	viii
ABSTRACT.....	ix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	3
A. Studi Pustaka.....	3
1. Supositoria.....	3
2. Basis supositoria.....	9
3. Sifat fisik supositoria.....	15
4. Absorpsi sediaan supositoria.....	16
5. Disolusi invitro.....	20
6. Pemeriaan bahan.....	31
B. Landasan Teori.....	32
C. Hipotesis.....	32
BAB III. CARA PENELITIAN.....	33
A. Alat dan Bahan Yang Digunakan.....	33
B. Jalan Penelitian.....	34
1. Formula supositoria.....	34
2. Pembuatan supositoria.....	35
3. Kalibrasi cetakan.....	35

4. Pengujian waktu leleh.....	37
5. Pengujian titik leleh.....	38
6. Pengujian viskositas.....	39
7. pengujian kekerasan.....	39
C. Analisa Hasil.....	40
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>41</b>
A. Titik Leleh.....	41
B. Waktu Leleh.....	43
C. Viskositas.....	44
D. Kekerasan.....	46
<b>BAB V. KESIMPULAN.....</b>	<b>47</b>
A. Kesimpulan.....	48
B. Saran.....	48
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>49</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>51</b>



## DAFTAR TABEL

TABEL I	Formula supositoria.....	34
TABEL II	Hasil uji titik leleh masa supositoria dengan basis PEG 400 pada berbagai kadar penambahan PEG 400 (%).....	41
TABEL III	Hasil uji waktu leleh masa supositoria dengan basis PEG 400 pada berbagai kadar penambahan PEG 400 (%).....	43
TABEL IV	Hasil uji viskositas masa supositoria dengan basis PEG 400 pada berbagai kadar penambahan PEG 400 (%).....	45
TABEL V	Hasil uji kekerasan masa supositoria dengan basis PEG 400 pada berbagai kadar penambahan PEG 400 (%).....	46



## DAFTAR GAMBAR

GAMBAR 1	Potongan polietilenoksida.....	14
GAMBAR 2	Suplai darah di rektum dan anus.....	17
GAMBAR 3	Skema absorpsi mukosa rektal.....	17
GAMBAR 4	Grafik <i>Dissolution Effisiensi</i> .....	29
GAMBAR 5	Struktur asetosal.....	31
GAMBAR 6	Skema jalannya penelitian.....	35
GAMBAR 7	Alat uji waktu leleh.....	37
GAMBAR 8	Alat uji titik leleh.....	37
GAMBAR 9	Alat uji viskositas.....	39
GAMBAR 10	Grafik dua fase antara % penambahan PEG 400 : PEG 4000 dengan titik lebur.....	42
GAMBAR 11	Grafik dua fase antara % penambahan PEG 400 : PEG 4000 dengan waktu leleh.....	44
GAMBAR 12	Grafik dua fase antara % penambahan PEG 400 : PEG 4000 dengan viskositas.....	45
GAMBAR 13	Grafik dua fase antara % penambahan EG 400 : PEG 4000 dengan kekerasan.....	47

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN I Hasil uji titik lebur suppositoria asetosal dengan persentase penambahan PEG 400.....	51
LAMPIRAN II Hasil uji waktu lebur suppositoria asetosal dengan persentase penambahan PEG 400.....	52
LAMPIRAN III Hasil uji kekerasan suppositoria asetosal dengan persentase penambahan PEG 400.....	53
LAMPIRAN IV Hasil uji viskositas suppositoria asetosal dengan persentase penambahan PEG 400.....	54



# PENGARUH PENAMBAHAN CAMPURAN BASIS PEG 400 DAN PEG 4000 TERHADAP SIFAT FISIK SUPOSITORIA

## INTISARI

Suppositoria merupakan sediaan padat dalam berbagai bentuk dan ukuran, yang diberikan secara rektal, vagina dan uretra. Basis suppositoria memegang peranan penting dalam pelepasan obat, sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh persentase penambahan campuran basis larut air (PEG 400 dan PEG 4000) ke dalam suppositoria yang mengandung asetosal secara invitro, serta dilihat hubungannya dengan sifat fisik yang meliputi waktu leleh, titik leleh, kekerasan dan viskositas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan campuran basis suppositoria polietilenglikol 400 dan polietilenglikol 4000 terhadap sifat fisik dari suppositoria. Penelitian dilakukan dengan membuat suppositoria yang mengandung 500 mg asetosal, dibuat berbagai perbandingan campuran basis PEG 4000 : PEG 400 : 75 : 25 %; 80 : 20 % ; 85 : 15 %; 90 : 10 %; 95 : 5 %, kemudian dilakukan uji sifat fisik meliputi titik leleh, waktu leleh, kekerasan dan viskositas. Data yang diperoleh dianalisis statistik menggunakan *korelasi bivariate*. Data penelitian menunjukkan bahwa penambahan PEG 400 yang semakin banyak berpengaruh terhadap sifat fisik suppositoria, dimana semakin banyak penambahan PEG 400 menurunkan nilai waktu leleh, titik leleh, viskositas dan kekerasan dari formula V-I.

Kata kunci : Suppositoria, Asetosal, Polietilenglikol 4000 dan Polietilenglikol 400

## THE EFFECTS OF ADDITION POLYETILENGLICOL 400 AND POLYETILENGLICOL 4000 TO PHYSICAL PROPERTIS OF ACETOSAL SUPOSITORIES

### Abstract

Suppositories represent the solid oil lamp in so many form and size measure, given by rectal, vagina and uretra. A suppositories bases has a crucial role in terms of drug release, thus, a research is required to study the effect of addition of polyetilenglicol 400 and polyetilenglicol 4000 dissolve water-based suppositoria containing acetosal in vitro, and to find out its relation to such physical propertis as dissolving point, melting time, viscosity, and hardness. This research aim to know the influence of addition polyetilenglicol 400 and polyetilenglicol 4000 to physical propertis from acetosal propertis. Acetosal suppositories of 500 mg concentration was prepaed for this study, and made by various comparison of bases mixture of PEG 4000 : PEG 400 are 75 : 25 %; 80 : 20 % ; 85 : 15 %; 90 : 10 %; 95 : 5 %, than the test for physical propertis as dissolving point, melting time, viscosity, and hardness at 37 °C. The data were analyzed by *correlation bivariante*. Result of research indicate that addition of PEG 400 which more and more having an effect on to nature of suppository physical, where the higher of polyetilenglicol 400 which enhanced the dissolving point, melting time hardness and viscosity of suppositories will progressively lower from formula V-I.

*Key words:* *Suppositories, Aceetosal, Polyetilenglicol 4000 and Polyetilenglicol 400*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Kemajuan bidang farmasi terutama obat-obatan makin meningkat sejalan dengan meningkatnya kemajuan ilmu dan teknologi, berbagai bentuk sediaan farmasi telah dibuat sedemikian rupa untuk berbagai kondisi pasien. Sampai saat ini di Indonesia masih belum banyak obat-obatan dalam bentuk supositoria, apalagi yang berisi obat analgetik dan antipiretik yang dalam hal ini sangat penting digunakan terutama pada kondisi yang tidak memungkinkan dengan pengobatan oral. Sehingga sangat mungkin obat analgetik dan antipiretik tersebut dibuat dalam bentuk supositoria. Suppositoria biasanya digunakan untuk pengobatan lokal maupun sistemik, misalnya pengobatan penyakit wasir, aritmia jantung, penenang, analgetik, pengobatan asma dan sebagai anti bakteri (Voigt, 1994).

Obat yang diberikan dalam bentuk suppositoria baik untuk efek lokal ataupun sistemik tergantung pada sifat obat, konsentrasinya, dan laju absorpsi. Obat akan terabsorpsi dalam keadaan terdispersi didalam tubuh, oleh karena itu obat harus dilepaskan dahulu dari bahan pembawanya kemudian larut dalam cairan tubuh. Kecepatan obat selain dipengaruhi oleh sifat fisika bahan obat juga dipengaruhi oleh formulasi sediaan obatnya. Formulasi ini menyangkut kadar zat aktif, basis dan cara pembuatannya.

Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui seberapa jauh pelepasan asetosal dalam supositoria dengan menggunakan basis yang larut dalam air. Pada umumnya basis suppositoria dibuat dengan menggunakan campuran dua macam polietilenglikol atau lebih, komposisi dari polietilenglikol akan sangat mempengaruhi konsistensi dan titik lebur sehingga akan mempengaruhi pada kecepatan pelarutan zat aktif. Polietilenglikol adalah salah satu jenis basis suppositoria yang bersifat larut dalam air. Basis ini, walaupun mempunyai titik lebur yang tinggi, tetapi pelepasan zat aktif akan tetap terbebaskan.

Febriyanti (2000) telah melakukan studi tentang basis suppositoria yang larut dalam air menggunakan campuran PEG 4000 dan PEG 400 terhadap Daya Antibakteria Kloramfenikol Pada *Staphylococcus Aureus* ATCC 25923 dan *Escheria Coli* ATCC 25922 ", dan menunjukkan bahwa semakin banyak penambahan polietilenglikol 400 akan mempengaruhi daya antibakteria kloramfenikol pada *Staphylococcus Aureus* ATCC 25923 dan *Escheria Coli* ATCC 25922. Untuk itu perlu adanya pengembangan formulasi baru dalam bentuk suppositoria dengan zat aktif yang berbeda dengan harapan dapat diketahui sejauh mana pengaruh basis suppositoria yang larut dalam air terhadap sifat fisik dan pelepasan asetosal. Sehingga hasil yang didapatkan melalui penelitian ini, dapat memberikan masukan baru bagi pengembangan obat di Indonesia, khususnya bagi pengembangan formulasi bentuk sediaan farmasi.

### **B. Perumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh penambahan campuran basis supositoria yang larut dalam air (polietilenglikol 400 dan polietilenglikol 4000) terhadap sifat fisik dan pelepasan asetosal?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan campuran basis supositoria yang larut dalam air (polietilenglikol 400 dan polietilenglikol 4000) terhadap sifat fisik dan pelepasan asetosal.

### **D. Manfaat Penelitian**

1. Secara teoritis yaitu, memberikan informasi penting untuk mengetahui langkah selanjutnya serta menganjurkan bagaimana sebaiknya obat asetosal jika dibuat dalam bentuk supositoria
2. Secara praktis yaitu, menambah perbendaharaan obat analgetik dan antipiretik dalam bentuk supositoria, sehingga diharapkan pemakaian obat dalam bentuk supositoria akan lebih luas dan lebih banyak bentuknya di Indonesia.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Studi Pustaka**

##### **1. Suppositoria**

Suppositoria adalah sediaan padat dalam berbagai bobot dan bentuk, yang diberikan melalui rektal, vagina, uretra. Umumnya dapat meleleh, melarut dalam suhu tubuh (Anonim, 1995). Suppositoria rektal dan uretra biasanya menggunakan pembawa yang melebur pada temperatur tubuh. Sedangkan suppositoria vaginal kadang-kadang juga disebut pessaries, juga dibuat sebagai tablet kompresi yang hancur dalam cairan tubuh (Lachman, 1986). Obat yang diberikan dalam bentuk sediaan suppositoria dapat memberi efek lokal maupun sistemik tergantung dari macam obat, kadar dan kecepatan absorpsinya (Riegelman, 1960).

##### **a. Kelebihan Suppositoria**

Penggunaan bentuk sediaan suppositoria yang berefek sistemik memberikan banyak kelebihan dibandingkan dengan bentuk sediaan oral, diantaranya (Lachman dkk, 1986) :

- 1) Dapat diberikan pada pasien yang karena suatu kondisi tertentu tidak dapat menggunakan obat secara peroral.
- 2) Untuk beberapa obat tertentu, absorpsi dari rektal dapat lebih cepat dari pada absorpsi dari lambung.
- 3) Obat yang mengiritasi lambung dapat diberikan tanpa menyebabkan iritasi.
- 4) Dapat menghindari kerusakan obat oleh pengaruh pH atau aktifitas enzim.
- 5) Efek durasi lama
- 6) Sirkulasi dapat dikurangi sehingga menghalangi atau memperlambat bioransformasi oleh hati (Murrukmihadi, 1986).
- 7) Bentuk torpedo, bila bagian yang besar masuk melalui otot penutup dubur, maka suppositoria akan tertarik dengan sendirinya (Anief, 2000).

## b. Macam dan Bobot Suppositoria

Bobot suppositoria kalau tidak dinyatakan lain adalah 3 g untuk dewasa dan untuk anak – anak 2 g. Suppositoria disimpan dalam wadah tertutup baik dan ditempat yang sejuk (Anief, 2000). Bentuk sediaan harus sedemikian rupa sehingga dapat dimasukkan dalam lubang atau celah yang diinginkan tanpa menimbulkan kejanggalan dan pengelembungan begitu masuk, harus dapat bertahan untuk satu waktu tertentu. Macam – macam suppositoria berdasarkan tempat penggunaan, bobot dan bentuknya adalah:

### 1). Suppositoria rektum.

Suppositoria untuk rektum biasanya dimasukkan dengan jari tangan. Untuk dewasa berbentuk lonjong seperti torpedo dan biasanya mempunyai bobot 62 g. Untuk bayi dan anak – anak , ukuran dan beratnya setengah dari ukuran dan berat untuk orang dewasa dan bentuknya seperti pensil (Ansel, 1989).

### 2). Suppositoria vaginal

Suppositoria vaginal mempunyai berat 5 g, berbentuk bulat dibuat dari zat pembawa yang larut dalam air (Anonim, 1995). Untuk suppositoria vagina khususnya vaginal insert atau tablet vaginal, kadang juga disebut pessaries yang diolah secara kompresi dapat dimasukkan lebih jauh ke dalam saluran vagina dengan bantuan alat khusus.

### 3). Suppositoria uretra

Suppositoria uretra disebut juga bougi, berbentuk runcing seperti pensil. Suppositoria untuk laki-laki beratnya 4 g dan panjangnya 100 sampai 150 mm, untuk wanita, berat masing-masing suppositoria 2 g dan panjang 60 sampai 75 mm (Lachman, 1986). Banyak pendapat mengenai jumlah obat yang harus diberikan secara rektal jika dibanding dengan dosis oral. Umumnya dosis untuk pemberian obat secara rektal adalah satu setengah sampai dua kali atau lebih dari dosis oral yang diberikan untuk semua obat. Dosis yang tepat untuk tiap obat tergantung pada laju pengelempasan obat dari

sediaannya. Akibatnya jumlah dan dosis obat harus dipertimbangkan, karena zat pembawa dapat mengubah laju absorpsi obat, maka jumlah obat yang akan diberikan dalam bentuk suppositoria tergantung pada bahan pembawa dan bentuk kimia serta fisik obat yang diberikan (Lachman, 1986).

### c. Penggunaan Suppositoria

Obat yang diberikan dalam bentuk suppositoria dapat memberikan efek sistemik maupun efek lokal tergantung dari macam obat, kadar, dan kecepatan absorpsinya.

#### 1). Suppositoria untuk efek lokal

Obat-obat yang dimaksudkan untuk efek lokal umumnya tidak diabsorpsi, misalnya obat untuk wasir, anestetik lokal, dan antiseptik. Basis yang digunakan obat ini sebenarnya tidak diabsorpsi, lambat meleleh, dan lambat melepas obat, berbeda dengan basis untuk efek sistemik. Efek lokal umumnya terjadi dalam waktu setengah jam sampai 4 jam. Basis yang dipilih adalah basis yang dimaksudkan untuk efek lokal. Basis yang dikehendaki harus dapat melepaskan sejumlah obat yang memadai dalam waktu setengah jam dan meleleh seluruhnya dengan melepas obat antara 4 sampai 6 jam. Jika tidak meleleh dalam jangka waktu 6 jam kemungkinan besar tidak akan melepas obat secara keseluruhan sehingga menyebabkan rasa tidak enak pada pasien dan akan dikeluarkan lagi sebelum obat bermanfaat seluruhnya (Lachman, 1986).

Suppositoria rektal dimaksudkan untuk kerja lokal dan paling sering digunakan untuk menghilangkan konstipasi dan rasa sakit, iritasi, gatal dan radang sehubungan dengan wasir / anorektal lain (Anief, 2000).

#### 2). Suppositoria untuk efek sistemik

Pemilihan basis suppositoria yang mungkin dikehendaki harus dibuat, misalnya dengan memilih basis-basis yang disarankan. Availabilitas dan harga basis suppositoria harus dipertimbangkan sebelum pengerjaan formulasi

basis manapun yang digunakan, obat harus didispersikan secara homogen di dalamnya, tetapi obat tersebut harus dapat dilepaskan dengan laju yang dikehendaki pada cairan tubuh yang encer di sekitar suppositoria tersebut. Oleh karena itu, kelarutan bahan – bahan aktif dalam air atau pelarut lainnya harus diketahui. Jika obat larut dalam air, maka basis lemak dengan angka air kecil yang dipilih. Sebaliknya jika obat tersebut sangat mudah larut dalam lemak, suatu basis tipe air, yang ditambahkan surfaktan untuk menambah kelarutan, mungkin merupakan pilihan utama (Lachman, 1986).

Secara teoritis, formulasi suppositoria yang dikehendaki dicetak dalam laboratorium dan disimpan pada temperatur kamar ( $25 \pm 3$  °C) paling sedikit 48 jam sebelum dilakukan uji laju penglepasan *in vitro* yang akan diuraikan dalam bagian pengujian suppositoria. Untuk menambah homogenitas obat dalam basis yang dikehendaki, digunakan pelarut yang sesuai atau obat tersebut dihaluskan terlebih dahulu sebelum dicampur dengan massa suppositoria. Obat yang dapat larut dalam air yang sangat sedikit, atau dalam cairan lain yang dapat bercampur dengan basis tersebut, dapat dilarutkan dan larutan tersebut ditambahkan pada basis yang meleleh. Jika obat digabungkan secara langsung ke dalam basis, obat tersebut harus digerus halus sehingga 100 % dapat melewati saringan USP mesh-100. Fragilitas, kerapuhan dan kemudahan penanganan formulasi –formulasi suppositoria pada peralatan produksi merupakan beberapa uji penyelesaian yang ditampilkan sebelum uji yang memakan waktu dan biaya yang mahal pada binatang atau manusia (Lachman, 1986).

Suppositoria disimpan dalam temperatur kamar ( $25 \pm 3$  °C) dan pada 4 °C. Suppositoria tersebut diuji pada interval waktu yang teratur (periode 1-3, dan 6 bulan serta 1-, dan 2 tahun) untuk mengetahui perubahan – perubahan dalam penampilan, kisaran leleh dan melembek, kestabilan obat, kestabilan basis, dan pola penglepasan obat secara *in vitro*. Umur minimum sampel – sampel yang digunakan dalam percobaan –percobaan klinis sebaiknya

ditentukan oleh kestabilan kisaran leleh dari formula tersebut, karena mula – mula hampir seluruh perubahan cenderung meningkat , akan tetapi waktu yang dibutuhkan untuk mencapai keseimbangan bervariasi (Lachman, 1986).

Dalam banyak hal, ada hubungan yang layak antara laju pengelapasan secara in vitro dengan laju penglepasan secara in vivo, tetapi hal ini tidak begitu diperlukan. Penemuan - penemuan klinis in vivo pada manusia merupakan kriteria akhir untuk memilih formulasi yang dikehendaki, dan formulasi suppositoria dipilih sedemikian rupa sehingga diperoleh pola laju penglepasan yang dapat digunakan sebagai standar yang dikehendaki. Penemuan-penemuan klinis dapat didasarkan pada level obat dalam darah dan atau efek-efek klinis yang diinginkan pada manusia. Jadi karena pemilihan formula suppositoria tidak menentukan efek klinis yang dikehendaki pada manusia, maka penyeleksian beberapa formulasi dengan uji laboratorium merupakan prosedur yang dilakukan. Kestabilan kimia dan fisika, konsentrasi pola pengelepasan obat secara in vitro dalam kisaran yang dikehendaki secara teoritis, dan toksisitas hewan merupakan beberapa karakteristik yang dikaji sebelum formulasi suppositoria tersebut dipilih untuk pengobatan klinis pada manusia (Lachman, 1986).

Suppositoria rektal juga digunakan untuk efek sistemik dimana pemberian obat secara oral tidak akan ditahan atau diabsorpsi secara tepat seperti keadaan mual yang hebat dan muntah, untuk efek sistemik, membran mukosa rektum dan vagina memungkinkan absorpsi dari kebanyakan obat yang dapat larut, walaupun rektum sering digunakan sebagai tempat absorpsi secara sistemik, vagina tidak sering digunakan untuk tujuan ini (Ansel, 1989).

#### d. Metode Pembuatan Suppositoria.

Ada banyak metode dalam pembuatan suppositoria. Metode yang dapat digunakan yaitu :

### 1). Mencetak dengan tangan (*hand rolling*)

Ini merupakan metode yang paling sederhana dan paling tua adalah dengan tangan, yakni dengan menggulung basis suppositoria yang telah campur homogen dan mengandung zat aktif menjadi bentuk yang dikehendaki. Mula-mula basis diiris, kemudian diaduk dengan bahan – bahan aktif dengan menggunakan lumpang (mortir) atau alu, sampai diperoleh massa akhir yang homogen dan mudah dibentuk. Bahan-bahan aktif biasanya diserbuk halus atau dilarutkan dalam air, atau kadang – kadang dicampur dengan sedikit lemak bulu domba untuk mempermudah penyatuan dengan basis suppositoria. Kemudian massa digulung menjadi suatu batang silinder dengan garis tengah dan panjang yang dikehendaki, atau menjadi bola – bola vaginal sesuai dengan berat yang diinginkan. Amilium atau serbuk talk pada permukaan penggulung dan tang dapat mencegah melengketnya massa tersebut. Batang silinder dipotong menjadi beberapa bagian, dan kemudian salah satu ujungnya diruncingkan. Metode ini praktis dan ekonomis untuk membuat suppositoria dalam jumlah kecil (Lachman, 1986).

### 2). Mencetak kompresi

Pada cara cetak dikerjakan dengan dasar suppositoria terlarut, dengan dicampurkan bahan obat yang diserbuk halus (Voigt, 1994). Proses kompresi cocok untuk suppositoria yang mengandung bahan obat yang tidak tahan terhadap panas. Dan untuk sebagian besar untuk suppositoria yang tidak larut dalam basis. Suppositoria dibuat dengan menekan massa yang terdiri dari campuran basis dengan bahan obat dalam cetakan khusus memakai alat atau mesin (Ansel, 1989).

### 3). Mencetak Tuang

Dasarnya langkah langkah dalam metode mencetak termasuk; melebur basis, mencampurkan bahan obat yang diinginkan, menuang hasil leburan dalam cetakan, membiarkan hasil leburan menjadi dingin dan mengental menjadi suppositoria, melepaskan suppositoria dengan oleum cacao, gelatin,

polietilenglikol, dan banyak basis lainnya yang cocok dibuat dengan cara mencetak (Ansel, 1989).

#### 4). Mencetak dengan mesin

Pelaksanaan pencetakan (penuangan, pendinginan, dan pemindahan) dapat dilakukan dengan mesin. Seluruh pengisian, pengeluaran, dan pembersihan cetakan, semua dijalankan dengan otomatis (Lachman, 1986).

## 2. Basis supositoria

Basis supositoria memainkan peranan penting dalam pelepasan obat yang dikandungnya dan oleh sebab itu pula tersediannya obat untuk diabsorpsi untuk efek sistemik maupun efek lokal. Tentunya salah satu persyaratan pertama bagi suatu basis supositoria adalah basis yang selalu padat dalam suhu ruangan tetapi akan melunak, melebur atau melarut dengan mudah pada suhu tubuh sehingga obat yang dikandungnya dapat sepenuhnya didapat segera setelah dimasukkan. Beberapa basis tertentu lebih berdaya guna dalam melepaskan obatnya daripada yang lain, misalnya minyak teobroma (oleum cacao) melebur dengan cepat pada suhu tubuh, tetapi karena minyak yang ditimbulkan tidak dapat tercampur dengan cairan tubuh maka obat yang larut dalam minyak cenderung memasuki cairan fisiologi berair cukup kecil. Bagi obat yang larut dalam air yang dicampuri dengan oleum cacao, pada umumnya terjadi kebalikannya dan memberi hasil pelepasan yang lebih baik. Obat yang larut dalam lemak supaya pelepasannya lebih mudah dari basis gelatin gliserin atau polietilenglikol, keduanya akan melarut secara perlahan-lahan dalam cairan tubuh. Apabila iritasi atau peradangan yang harus diobati (dihilangkan) seperti dalam perawatan kerusakan rekrum, oleum cacao nampaknya merupakan basis yang paling baik, disebabkan oleh aksi emolien, penyejuk dan penyebarannya.

a. Basis Suppositoria Ideal

Basis suppositoria ideal dapat diuraikan sebagai berikut (Lachman, 1986) :

- 1). Telah mencapai keseimbangan kristalinitas, dimana sebagian besar komponen mencair pada temperatur rektal  $36^{\circ}\text{C}$ , tetapi basis dengan kisaran leleh lebih tinggi dapat digunakan untuk campuran euretikum, penambahan minyak-minyak, balsam-balsam, serta suppositoria yang digunakan pada iklim tropis.
- 2). Secara keseluruhan basis tidak toksik dan tidak mengiritasi pada jaringan yang peka dan jaringan yang meradang..
- 3). Dapat bercampur dengan berbagai jenis obat.
- 4). Basis suppositoria tersebut tidak mempunyai bentuk metastabil.
- 5) Basis suppositoria tersebut menyusut secukupnya dengan pendinginan, sehingga dapat dilepaskan dari cetakan tanpa menggunakan pelumas cetakan.
- 6). Basis suppositoria tersebut tidak merangsang.
- 7). Basis suppositoria tersebut mempunyai sifat membasahi dan mengemulsi.
- 8) Angka air tinggi, maksudnya persentase air yang tinggi dapat dimasukkan ke dalamnya.
- 9) Basis suppositoria tersebut stabil pada penyimpanan, maksudnya warna, bau, atau pola penglepasan obat tidak berubah.
- 10) Suppositoria dapat dibuat dengan mencetak dengan tangan, mesin, kompresi, atau ekstrusi.

Jika basis tersebut berlemak, basis suppositoria mempunyai persyaratan tambahan sebagai berikut :

- 11). Angka asam dibawah 0,2.
- 12). Angka penyabunan berkisar dari 200 sampai 245.
- 13). Angka iod kurang dari 7.
- 14). Interval antara titik leleh dan titik memadat kecil atau kurva SFI (*Solid Fax Index*)-nya tajam.

Basis suppositoaria yang memiliki semua sifat seperti ini belum dijumpai. Beberapa sifat terkadang berdiri sendiri dan tidak ideal dalam semua keadaan. Seringkali penambahan obat mengubah karakteristik basis tersebut (Lachman, 1986).

Formulasi yang tepat memerlukan beberapa penggunaan nilai fisik karena dapat membantu memilih basis untuk obat tersebut, untuk memberi kerja obat yang lebih baik, obat sebaiknya meleleh pada suhu tubuh dalam beberapa menit sehingga akan memberi pembebasan dan resorpsi obat yang baik. Bahan pembawa (basis) suppositoria yang digunakan sangat berpengaruh pada pelepasan zat terapanik (Murrumihadi, 1986).

b. Macam – macam basis suppositoria

Macam – macam basis yang digunakan dalam pembuatan suppositoria adalah

1). Basis berlemak atau berminyak.

Oleum cacao merupakan suatu senyawa trigliserida, berwarna putih kekuningan, berbau dan berasa coklat, dan tidak menyebabkan iritasi. Komposisi utama adalah asam palmitat, asam stearat, asam oleat, dan asam lain tak jenuh. Ini menunjukkan bahwa oleum cacao terdiri dari asam lemak jenuh dan tak jenuh, karena itu tidak mempunyai titik lebur yang nyata. Oleum cacao mempunyai sifat polimorfi yaitu adanya bentuk kristal lebih dari satu. Setiap bentuk kristal mempunyai suhu lebur yang berbeda, sehingga pelepasan obat berbeda pula. Adanya bentuk kristal yang berbeda tersebut dibedakan karena perbedaan tingkat pemanasan, proses pendinginan dan kondisi selama proses (Parrot, 1971). Oleum cacao mempunyai keuntungan paling banyak, antara lain (Lachman, 1986) :

- a). Oleum cacao mempunyai karakteristik pelelehan yang sangat baik.
- b) Membebaskan secara mudah zat aktif dalam rectum sehingga banyak memberikan efektifitas pengobatan yang optimum.

c). Oleum cacao rapuh pada temperatur rendah, maka mudah dibuat dengan penekanan.

Dari bermacam-macam keuntungan yang dimiliki oleh basis oleum cacao, basis ini juga memiliki kerugian yang penting untuk diperhatikan, antara lain (Lachman, 1986) :

- a). Karena terdiri dari trigliserida asam lemak tidak jenuh, merupakan penyebab polimorfi.
- b). Pemanasan yang lewat tinggi akan terjadi penurunan titik lebur.
- c). Adanya trigliserida yang banyak, menyebabkan minyak ini kemampuan absorpsi airnya sangat rendah.

## 2). Basis yang larut dalam air

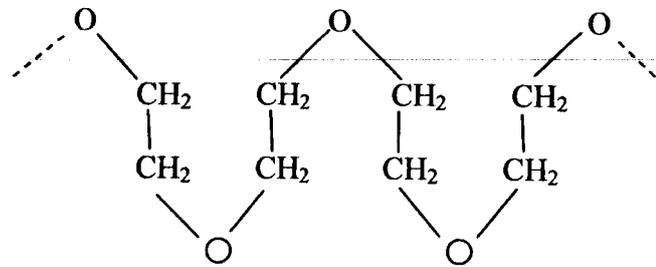
Basis yang penting dari kelompok ini adalah gelatin gliserin dan basis polietilenglikol. Berbagai polimer polietilenglikol dipasarkan di Amerika Serikat sebagai carbowax dan poliglikol, serta disarankan sebagai basis suppositoria. Polimer-polimer berantai panjang dari etilen oksida mempunyai formula umum  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_x\text{CH}_2\text{OH}$  (Lachman, 1986).

Polietilenglikol merupakan polimer dari etilen oksida dan air dibuat menjadi bermacam – macam panjang rantainya. Bahan ini terdapat dalam berbagai macam berat molekul dan yang banyak digunakan adalah polietilenglikol 200, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 3350, 4000 dan 6000. Pemberian nomor menunjukkan berat molekul rata – rata dari masing – masing polimernya. Polietilenglikol yang memiliki berat molekul rata –rata 200, 400, dan 600 berupa cairan bening yang tidak berwarna, dan yang mempunyai berat molekul rata – rata lebih dari 1000 berupa lilin putih, padat dan kepadatannya bertambah dengan bertambahnya berat molekul. Macam – macam kombinasi dari polietilenglikol bisa digabung dengan cara melebur, dengan memakai 2 jenis atau lebih untuk memperoleh basis suppositoria yang diinginkan konsistensi dan khasnya (Ansel, 1989). Kelarutan dalam air, higroskopisitas dan tekanan uapnya berkurang dengan meningkatnya berat

molekul rata – rata. Kisaran luas dari titik leleh dan kelarutan memungkinkan formulasi suppositoria dengan berbagai derajat kestabilan panas dan laju disolusi yang berbeda. Polimer – polimer ini tidak terhidrolisis atau terurai secara fisiologis inert dan tidak membantu pertumbuhan jamur (Lachman, 1986). Suppositoria dengan polietilenglikol tidak melebur ketika terkena suhu tubuh, tetapi perlahan – lahan melarut dalam cairan tubuh. Oleh karena itu, basis ini tidak perlu diformulasi supaya melebur pada suhu tubuh. Jadi adalah mungkin dan kenyataannya rutin dikerjakan, untuk menyiapkan suppositoria dengan campuran polietilenglikol yang mempunyai titik lebur lebih tinggi daripada suhu tubuh. Bahan ini bukan saja tidak memungkinkan perlambatan pelepasan obat dari basisnya begitu suppositoria dimasukkan, tetapi juga memberi kemungkinan yang tepat bagi penyimpanannya di luar lemari es dan tidak melunak bila terkena udara panas. Kepadatannyapun memberi kemungkinan untuk dimasukkan pada waktu pemakaiannya secara perlahan – lahan tanpa akan melebur pada jari yang memasukkannya karena tidak melebur pada suhu tubuh, tetapi bercampur dengan sekret dari mukosa pada waktu melebur. Suppositoria dengan basis polietilenglikol tidak akan bocor dari lubang masuknya, apabila suppositoria dengan polietilenglikol tidak mengandung sedikitnya 20 % air. Untuk mencegah rangsangan membran mukosa setelah dipakai, maka suppositoria tersebut harus dicelupkan kedalam air sebelum dipakai. Cara ini mencegah ditariknya cairan dari jaringan tubuh setelah dimasukkan dan terjadi rasa menyengat (Ansel, 1989).

Polietilenglikol disebut juga polietilenoksida (PEO), makrogol, carbowax atau poliwschse®. Dengan suatu polimerisasi lebih dari 10 menunjukkan struktur polietilenglikol berkelok–kelok, rantai pendek yang bentuk zig–zagnya karakteristik untuk asam lemak. Kelarutan polietilenglikol berdasarkan pada pembentukan dari jembatan hidrogen antara oksigen, eter dengan molekul air. Polietilenglikol tergantung ukuran molekul, memiliki lebih atau kurang suatu kelarutan air yang baik. Mereka mudah larut dalam etanol,

kloroform, aseton dan benzen. Hampir tidak larut dalam eter, eter minyak tanah (Voigt, 1994).



**Gambar 1.** Potongan polietilenoksida (Voigt, 1994).

Perhatian khusus diperlukan dalam membuat suatu suppositoria dengan basis polietilenglikol, massa cair harus dibiarkan menjadi dingin sampai mendekati titik beku sebelum dituang, kalau tidak suppositoria yang dihasilkan akan rapuh, menunjukkan adanya kristalisasi dan penyusutan polimer. Suppositoria dengan basis polietilenglikol tidak dapat dibuat dengan cara mengguling dengan tangan. Suppositoria dengan polietilenglikol tidak membutuhkan pelumas pada cetakan dan lebih mudah dibuat daripada suppositoria dengan minyak coklat (Lachman, 1986). Suppositoria dengan basis polietilenglikol dapat dibuat menggunakan metode pelelehan atau peleburan atau dengan cara cetak (kompresi). Yang perlu diperhatikan adalah memastikan bahwa cetakan yang akan digunakan dalam keadaan kering, karena kelarutan tipe basis ini terhadap air.

### 3). Basis – basis lainnya

Umumnya merupakan kombinasi dari bahan – bahan lipofilik dan hidrofilik. Beberapa diantaranya berbentuk emulsi, umumnya dari tipe air dalam minyak atau mungkin dapat menyebabkan dalam cairan berair. Salah satu dari bahan ini polioksi 40 stearat. Polioksi 40 stearat adalah suatu zat aktif pada permukaan yang digunakan pada sejumlah basis suppositoria dalam perdagangan. Polioksi 40 stearat adalah campuran ester mono stearat dan distearat dari polioksietilendiol dan glikol bebas, panjang polimer rata – rata sebanding dengan 40 unit oksietilen umumnya mempunyai titik leleh antara

39 °C dan 45 °C, basis ini mempunyai kemampuan menahan air atau larutan berair dan kadang – kadang digolongkan sebagai basis suppositoria yang hidrofilik (Ansel, 1989).

### 3. Sifat fisik suppositoria

Faktor fisika kimia dari basis melengkapi kemampuannya melebur, melunak, atau melarut pada suhu tubuh, kemampuannya melepaskan bahan obat dan sifat hidrofilik atau hidrofobiknya (Ansel, 1989)

#### a. Waktu leleh

Seperti yang telah diketahui, untuk dapat diabsorpsi maka obat harus tersedia dalam cairan rektum, oleh karena itu obat harus lepas dari basisnya dengan demikian suppositoria harus dapat meleleh dan melarut dan diikuti oleh pelepasan obat. Waktu leleh suppositoria selain dipengaruhi oleh suhu media juga dipengaruhi oleh formula dan metode pembuatan (Lieberman dan Ansel, 1994). Dalam penelitian sebelumnya, Pasich yang menggunakan basis-basis polietilenglikol, menunjukkan suatu penurunan waktu absorpsi dengan meningkatnya massa molekuler dari polietilenglikol yang digunakan (Lachman, 1986).

#### b. Titik lebur

Suppositoria dengan polietilenglikol tidak melebur ketika terkena suhu tubuh, tetapi perlahan-lahan melarut dalam cairan tubuh. Oleh karena itu basis ini tidak perlu diformulasi supaya melebur pada suhu tubuh, karena suppositoria dengan basis ini mempunyai suhu yang lebih tinggi daripada suhu tubuh.

#### c. Kekerasan

Pada saat pembuatan suppositoria dengan basis larut air, massa cair harus dibiarkan menjadi dingin sampai mendekati titik beku sebelum dituang

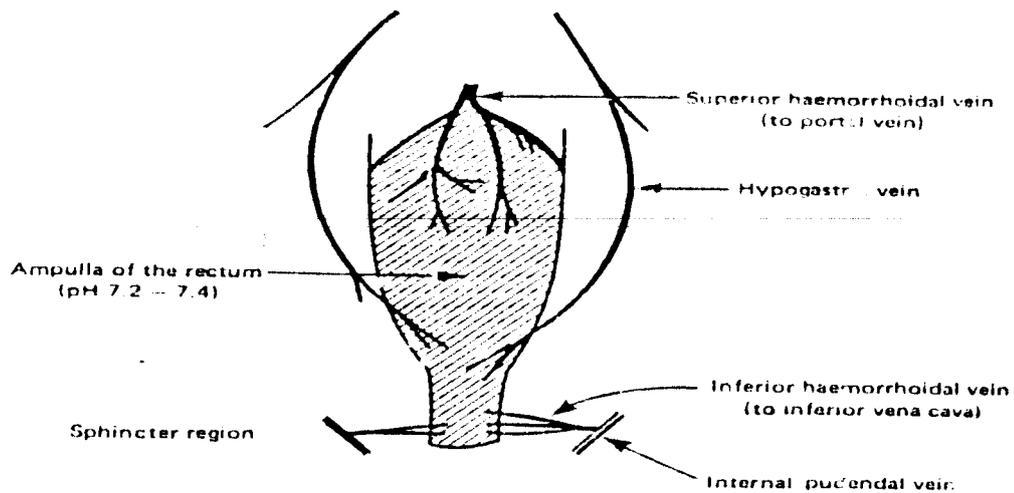
kedalam cetakan, hal ini untuk mencegah supositoria menjadi mudah patah karena adanya butiran-butiran padat. Kekerasan supositoria akan menimbulkan kesulitan dalam hal pemakaian, namun apabila kekerasannya berkurang juga akan menghasilkan kesulitan dalam pengemasan dan pengangkutan karena mudah pecah.

d. Viskositas

Viskositas adalah suatu pernyataan tahanan dari suatu cairan untuk mengalir, makin tinggi viskositas akan makin besar tahananannya. Besarnya nilai viskositas tergantung dari basis yang digunakan dalam supositoria. Viskositas massa supositoria yang mencair adalah penting dalam pembuatan supositoria dan perilakunya dalam rektum setelah mencair.

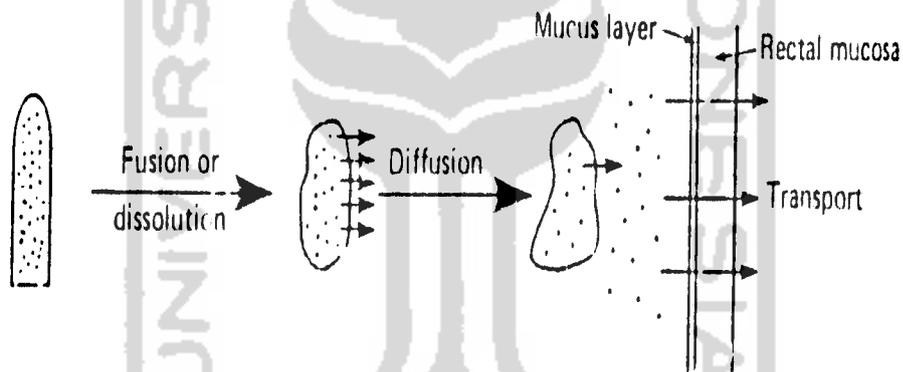
**4. Absorpsi sediaan supositoria**

Resorpsi dari rektum berlangsung secara difusi pasif dan analog dengan resorpsi gastrointestinal juga tergantung dari koefisien distribusi dan tingkat ionisasi. Selaput mukosa rektal menjadi lokasi resorpsi yang cocok dengan cukupnya dukungan akan pembuluh darah. Arteri utama yang menuju ke rektum adalah arteri rektal superior (*Haemorrhoidal*). Vena dari bagian inferior dari plexus submukosa menjadi vena rectal, yang mengosongkan kedalam vena pudendel internal. Tempat absorpsi terjadi melalui jaringan vena ini. Vena haemorrhoidal superior berhubungan dengan vena portal sehingga mentransfer obat tersebut menuju ke hati, vena inferior masuk ke dalam vena cafa inferior dan langsung menuju ke hati. Rute obat dalam vena terutama dipengaruhi oleh pemasukan supositoria atau dalam bentuk lelehan di dalam saluran gastrointestinal dan ini bervariasi (Attwood, 1981).



**Gambar 2.** Suplai darah di rektum dan anus (Attwood, 1981)

Obat dalam sediaan supositoria yang dimaksudkan untuk memperoleh aksi sistemik harus tersedia dalam cairan biologis, artinya obat harus dapat diabsorpsi oleh tubuh sehingga dapat mencapai efek terapi yang dikehendaki.



**Gambar 3.** Skema absorpsi mukosa rektal (Attwod, 1981)

Agar dapat diabsorpsi obat harus ada dalam cairan rektum, dan karena itu obat harus lepas dari basisnya, lalu obat yang larut diabsorpsi melalui mukosa rektal, secara garis besar dapat digambarkan. Studi yang telah dilakukan oleh para ilmuwan menunjukkan bahwa obat yang diberikan melalui rektal akan diabsorpsi dari berbagai faktor fisiologis, fisika kimia, obat dalam sifat basis supositoria (Parrot,1971).

a. Situasi fisiologis dalam rektum

Rektum manusia panjangnya  $\pm$  15-20 cm. Pada waktu kolon kosong, rektum hanya berisi 1-3 ml cairan mukosa yang inert. Yang menunjukkan harga pH 7,4 dengan kapasitas dapar yang rendah. Bagian yang paling dekat dengan selaput mukosa rektal menunjukkan harga pH 5,4 (harga pH sesungguhnya). Bidang rektum manusia meliputi sekitar 0.001 dari saluran gastrointestinal.

Bagian rektum paling atas, kira-kira tiga perempat panjang keseluruhan, diberi nama Pars ampullaris, sedangkan seperempat bagian bawahnya disebut Pars canalis analis. Pada ujungnya yang tertutup, dibagian dalam dan luarnya dikelilingi oleh otot melingkar. Pada usus sehat, rektum umumnya kosong. Rektum terisi sesaat sebelum keluarnya tinja.

Cukupnya dukungan akan pembuluh darah membuat selaput mukosa rektal menjadi resorpsi yang paling cocok. Darah dialirkan melalui tiga aliran vena dari rektum, dengan dua diantaranya berlaku untuk mengalirkan darah keluar. Sedangkan vena ketiga yang terdapat dibagian bawah (vena hemoroidal bawah dan tengah) mengantarkan darah beredar melintasi hati primer dari sirkulasi sistemik (rongga vena). Dalam hal ini darah ditransportasi melalui vena haemoroidal atas langsung ke dalam vena mesentrial (Portader) masuk kehati. Sejauh resorpsi terjadi di bagian bawah rektum, diperhatikan kemungkinan terjadinya lintas hati primer dan metabolisme-lintas-pertama, yang akan mempengaruhi ketersediaan hayati bahan obat. Tentu harus pula diperhatikan bahwa ketiga sistem vena yang dihubungkan satu sama lainnya dengan pembuluh darah dan getah bening, sehingga peredaran melintasi hati pertama dan juga proses resorpsi pada bagian bawah rektum tidak terjadi sempurna.

Arti yang paling menonjol untuk reasorpsi rekatal adalah proses penyebaran dan pelarutan supositoria, oleh karena bidang kontak pada selaput mukosa rektal dapat terwujud. Dari supositoria dituntut bahwa sediaan ini

harus melebur pada suhu tubuh (36,5 °C), namun lebih baik 1-2 K dibawahnya.

Dengan memenuhi persyaratan tentang obat, dapat diharapkan terjadinya resorpsi dari rektum yang memuaskan. Resorpsi dari rektum berlangsung secara difusi pasif analog dengan resorpsi gastrointestinal juga tergantung dari koefisien distribusi dan tingkat ionisasi. Pengecualian akan tampak setelah pemberian rektal (supositoria) kadar darah maksimalnya dicapai lebih lambat daripada penggunaan peroral, dimana skala resorpsi (bidang bawah kurva kadar darah) dalam banyak hal setara dengan pemberian oral, namun dilain kasus seringkali terjadi jauh lebih rendah.

Diantara faktor fisiologi yang mempengaruhi absorpsi obat dari rektum adalah :

1). Kandungan kolon

Obat akan berhubungan dengan permukaan pengabsorpsi dari rektum lebih baik bila rektum dalam keadaan kosong . Dalam keadaan tertentu bila sangat diperlukan, pemberian laksatif dapat diberikan sebelum obat diberikan dalam bentuk suppositoria diabsorpsi (Ansel, 1989).

2). Jalur sirkulasi

Sejumlah obat tidak dapat diberikan secara oral, karena obat – obat tersebut dipengaruhi oleh getah pencernaan, atau aktivitas terapeutisnya diubah oleh hati sesudah diabsorpsi. Sesudah obat diabsorpsi dari usus halus akan dibawa oleh vena porta hepatica ke hati. Hati mengubah sebagian besar obat secara kimia sehingga keefektifan sitemiknya sering kali berkurang. Sebaliknya sebagian besar obat yang sama dapat diabsorpsi dari daerah anorektal dan nilai terapeutisnya masih dipertahankan. Vena hemoid yang lebih bawah mengelilingi kolon dan rectum, masuk ke dalam vena kava inferior, jadi menghindari hati. Vena hemoid yang lebih atas tidak berhubungan dengan vena porta yang menuju ke hati. Dilaporkan bahwa lebih dari separuh (50–70 %) obat yang diberikan secara rektal terabsorpsi secara langsung ke dalam sirkulasi umum. Peredaran limfe juga mempermudah

absorpsi obat yang diberikan secara rektal dan dalam pengalihan obat yang terabsorpsi dari hati (Ansel, 1989).

#### b. Faktor fisika kimia

##### 1). pH

pH mukosa rektal mempunyai peranan dalam mengendalikan laju absorpsi obat. Cairan rektal sebenarnya tidak mempunyai kapasitas dapar, dan hal ini mengakibatkan obat yang terlarut menentukan pH di daerah anorektal. Asam dan basa yang lebih lemah akan lebih mudah diabsorpsi daripada asam dan basa yang lebih kuat dan mudah terionisasi. Hal ini mengemukakan bahwa pembatasan yang memisahkan lumen kolom dari daerah lebih permeabel terhadap bentuk-bentuk obat yang tidak terionkan. Jadi absorpsi suatu obat akan bertambah oleh perubahan pH mukosa rektal, dan akan menaikkan perbandingan obat yang tidak terionkan.

##### 2). Koefisien partisi

Obat-obat dengan koefisien partisi besar mudah menembus membran biologik karena daya larut lipidnya tinggi. Pada umumnya obat-obat lipofilik akan mudah dilepaskan dari basis hidrofili, sedangkan obat-obat hidrofili lebih mudah larut dalam basis lipofil (Lachman, 1986).

##### 3). Ukuran partikel

Untuk obat-obat yang sukar larut, ukuran partikel sangat berpengaruh terhadap kecepatan absorpsi (Ansel, 1989). Pembebasan zat aktif dari sediaan rektal pertama adalah peleburan/desagregasi, kemudian zat aktif akan didapatkan dalam keadaan tersuspensi. Dengan adanya proses disolusi yang dipengaruhi oleh kadar jenuh zat aktif dan viskositas, maka zat aktif akan berda dalam keadaan larutan dan oleh pengaruh koefisien partisi maka zat aktif akan dibebaskan sehingga siap untuk diabsorpsi (Ansel, 1989)

#### **5. Disolusi invitro**

Disolusi invitro didefinisikan sebagai proses dimana suatu zat padat masuk kedalam pelarut menghasilkan suatu larutan, dalam sistem biologik pelarutan obat

dalam media *aqueos* merupakan suatu bagian penting sebuah kondisi absorpsi sistemik (Shargel dan Yu, 1999). Penentuan kecepatan disolusi dari bentuk sediaan padat terlibat berbagai macam proses disolusi yang melibatkan zat murni. Karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan, pengembangan disintegrasi dan deagregasi sediaan merupakan sebagian dari faktor yang mempengaruhi karakteristik disolusi obat dari sediaan (Wagner, 1971).

a. Proses pelepasan zat aktif

Pembebasan zat aktif dari sediaan rektal pertama adalah peleburan/desagregasi, kemudian zat aktif akan didapatkan dalam keadaan tersuspensi. Dengan adanya proses disolusi yang dipengaruhi oleh kadar jenuh zat aktif dan viskositas, maka zat aktif akan berda dalam keadaan larutan dan oleh pengaruh koefisien partisi maka zat aktif akan dibebaskan sehingga siap untuk diabsorbs (Murukhimadi, 1986). Pelepasan zat aktif dari basis suppositoria dapat diteliti dengan cara invitro dan invivo, yaitu :

- 1). Determinasi yang biasanya dilakukan pada kelinci dengan mengamati respon biologik, misalnya saja karena pemberian obat dengan bermacam-macam basis suppositoria (Metode Charnot) atau waktu latent sebelum terlihat adanya efek fisiologik.
- 2). Determinasi pada manusia, yaitu jumlah obat atau zat aktif dalam plasma setelah pemberian obat dalam bentuk suppositoria dngan berbagai macam basis atau determinasi obat dalam organ tertentu dengan menggunakan ditandai senyawa aktif.
- 3). Invivo antara lain dengan menggunakan difusi pada glose, piring petri yang diberikan media untuk pembiakan bakteri dengan memotong dan menanam suppositoria dengan obat anti bakteri.

### b. Pelarutan Bahan Obat.

Bila ditinjau dari invitro, absorpsi bahan obat yang sukar larut dalam air dapat digambarkan dengan kecepatan pelarutan bahan obat tersebut dalam media tertentu, umumnya untuk obat yang sukar larut, semakin tinggi kecepatan pelarutan maka akan semakin tinggi pula absorpsi bahan obat tersebut (Wuster dan Taylor, 1965). Studi pelarutan bahan obat ditinjau dari 3 tahap, yaitu :

- 1). Studi pelarutan senyawa murni atau zat aktif (*Intrinsic Dissolution Rate*), dalam satu atau lebih cairan penguji untuk melihat masalah yang dapat ditimbulkan oleh pemakaian komponen baru untuk memilih satu diantara pilihan molekul zat aktif.
- 2). Studi pelarutan berbagai sediaan yang mengandung zat aktif yang sama (*Aparate Disolulution Rate*), dimaksudkan untuk menentukan dalam batas tertentu sediaan mana yang baik, dalam hal ini dilakukan sejumlah penelitian untuk mencari hubungan antara laju pelarutan dan laju penyerapan.
- 3). Kontrol kinetik pelarutan dilakukan dalam suatu rangkaian kontrol kualitas untuk memastikan fabrikasi yang baik dari suatu lot. Pengujian tersebut dapat memberi banyak masukan dibandingkan dengan pengujian waktu hancur yang sederhana.

Kelarutan diartikan sebagai konsentrasi bahan terlarut dalam larutan jenuhnya pada suhu tertentu. Kcepatan pelarutan memberikan informasi tentang profil proses melarut per satuan waktu. Hukum yang mendasarinya telah ditemukan oleh NOYES dan WHITNEY sejak tahun 1897 dan diformulasikan secara matematik sebagai berikut :

$$\frac{dc}{dt} = k (c_s - c_t)$$

$\frac{dc}{dt}$  : Kecepatan pelarutan (perubahan konsentrasi per satuan waktu),

$c_s$  : Kelarutan (konsentrasi jenuh bahan dalam bahan pelarut),

- $c_t$  : Konsentrasi bahan dalam larutan untuk waktu  $t$ ,  
 $k$  : Konstanta yang mempertimbangkan koefisien difusi.

Persamaan tersebut menyatakan bahwa tetapnya luas permukaan dan konstantanya suhu, menyebabkan kecepatan pelarutan tergantung dari gradien konsentrasi antara konsentrasi jenuh dengan konsentrasi pada waktu  $t$ .

Pada saat melarutnya zat padat, disekelilingnya akan terbentuk lapisan tipis dari larutan jenuhnya. Dari lapisan ini akan terjadi difusi ke bagian sisa larutan disekitarnya. Dengan mempertimbangkan hambatan proses difusi ini dalam proses melarut, maka dengan substitusikan Hukum difusi pertama Ficks kedalam persamaan NERNST, BRUNNER dan BOGUSKI dapat memberikan kemungkinan perbaikan kecepatan pelarutan secara lebih konkrit.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D.F}{h.V} (c_s - c_t)$$

- $\frac{dc}{dt}$  : Kecepatan pelarutan  
 $D$  : Koefisien difusi bahan obat dalam bahan pelarut (lapisan difusi),  
 $F$  : Permukaan partikel bahan obat tak larut,  
 $H$  : Tebal lapisan difusi yang mengelilingi partikel bahan obat,  
 $V$  : Volume larutan,  
 $c_s$  : Konsentrasi jenuh (kelarutan)  
 $c_t$  : Konsentrasi bahan obat pada waktu  $t$ .

Kecepatan pelarutan ternyata berbanding lurus dengan luas permukaan bahan padat, koefisien difusi dan dengan turunnya konsentrasi pada waktu  $t$  serta berbanding terbalik dengan tebal lapisan difusi.

Untuk bahan yang sukar larut, gradien konsentrasi ( $c_s - c_t$ ) sangat kecil sehingga praktis hanya luas permukaan partikel yang menjadi besaran yang

berpengaruh. Oleh karena itu kecepatan pelarutan dapat ditinggalkan dengan memperbesar luas permukaan secara ekstrem (misalnya melalui mikronisasi).

Oleh karena perbandingan geometrik alat percobaan dan aliran didalam larutan untuk menghasilkan data yang bermakna harus ditentukan lebih dahulu, maka pada saat pemakaian persamaan tersebut akan banyak permasalahan yang dijumpai. Persamaan yang diformulasikan oleh HIXSON dan CROWELL, dimana kecepatan pelarutan dipandang sebagai fungsi dari luas permukaan, konveksi dan turunnya konsentrasi, maka persamaan ini menjadi jauh lebih praktis (aturan akar kubik). Oleh karena untuk memulai proses melarut, konsentrasi bahan terlarut jauh lebih kecil daripada konsentrasi jenuhnya (kondisi – sink) maka persamaan tadi dapat disederhanakan menja

$$\left(\frac{m}{m_0}\right)^{1/3} = 1 - \frac{t}{T}$$

m : Massa bahan pada waktu t,

m<sub>0</sub> : Massa nahan pada waktu t = 0 (awal percobaan),

T : Waktu melarut total.

Kecepatan pelarutan bahan obat sejauh ini sangat penting artinya bagi pembuatan sediaan obat, dimana pada banyak bahan obat, hal itu menjadi langkah yang menentukan dari proses resorpsinya. Hal ini akan terjadi, jika kecepatan pelarutan sebuah bahan lebih kecil daripada kecepatan resorpsinya.

Persamaan matematik untuk kecepatan pelarutan seperti yang telah dijelaskan diatas menunjukkan prinsip dasar prosesnya, akan tetapi daya gunanya mensyaratkan kodisi standar yang sangat ketat, yang tidak terdapat pada obat (perbedaan ukurandan bentuk partikel) atau pada sediaan obatnya. oleh karena itu tes pelarutan (dissolution test) yang dilakukan dalam praktek memerlukan banyak perhitungan.

Perilaku pelepasan dan resorpsi suatu bahan obat sangat terkait erat dengan kelarutan dan kecepatan pelarutan. Pada bahan obat larut air, pelarutnya berlangsung cepat dan resorpsinyapun segera terjadi pada bahan obat dengan kelarutan rendah, faktor waktu menjadi menonjol. Oleh karenanya pada saat bahan obat bergerak melintasi daerah resorpsi saluran lambung-usus yang hanya berlangsung selama waktu tertentu dan terbatas sehingga tidak memungkinkan melarutnya seluruh bahan obat sehingga suatu proses resorpsi yang sempurna tidak dapat dicapai. Pada bahan obat sukar larut, prinsipnya persyaratan untuk pelepasan resorpsi tidak lagi berlaku. Ukuran partikel dalam hal ini menjadi dalam hal ini menjadi titik sentral perhatian. Oleh karena dengan mengurangnya sehingga memperbesar luas permukaan spesifik dapat dicapai suatu peningkatan kecepatan pelarutan dan terkait dengannya adalah meningkatnya resorpsi. Hal penting lainnya adalah distribusi ukuran partikel. Pada ukuran partikel yang seragam akan diperoleh kecepatan pelarutan yang lebih tinggi dari pada campuran partikel kasar dan halus (dengan sendirinya jika permukaan spesifik pada kedua kasus, seragam) oleh karena kemunculan intensitas dan lama kerja sangat tergantung dari dispersinya, maka obat sukar larut umumnya melalui proses mikronisasi, untuk menjamin dihasilkannya resorpsi dan pemanfaatan farmakon secara optimal.

Oleh karena itu ukuran partikel sehalus mungkin akan menentukan ketiadaan rangsang (tetes mata, salap) ketepatan takaran (Tablet, Supositoria), dan juga berperan penting dalam homogenitas dan stabilitas sediaan obat (Serbuk, Suspensi).

Tidak sedikit terjadi kesalahan proses dalam pembuatan preparat obat yang secara jelas disebabkan oleh kurang memadainya proses penghalusan bahan obat. Prinsipnya, tidak seluruh kasus peningkatan efektivitas selalu diperoleh melalui pengurangan ukuran partikel zat, meskipun umumnya dapat diharapkan bahwa paling tidak kemunculan kerja obat menjadi lebih cepat. Diharapkan nantinya, dari ukuran partikel tertentu, obat terdispersi kasar tidak

menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam resorpsinya. Namun demikian telah dikenali bahan obat seperti tetrasiklina. Yang mula-mula diabsorpsi dalam jumlah besar di usus, dan tidak tergantung dari ukuran partikelnya diresorpsi ke dalam organisme.

Seringkali proses penghalusan bahan obat lebih jauh tidak diperlukan hal itu misalnya terjadi, jika diharapkan perolehan resorpsi yang lambat (sediaan obat depo). Juga pada penisilina G, akibat sifatnya yang relatif tidak stabil terhadap lingkungan asam lambung. Dalam bentuk kristal yang lebih kasar lebih memiliki daya tahan terhadap pengaruh asam hidroklorida sehingga lebih lambat melarut atau pada obat yang larut dalam cairan lambung akan tetapi baru diresorpsi dalam usus. Penghalusan khusus tidak dikehendaki atau tidak diperlukan. Yang paling menentukan dalam hal ini adalah tidak hanya dicapainya tingkat penghalusan sampai suatu skala yang diinginkan pada saat peracikan bahan obat menjadi sediaan, melainkan juga ukuran partikel yang diperoleh dapat tetap bertahan selama proses peracikan dan tidak berubah didalam sediaan obat pada kurun waktu yang cukup panjang.

#### c. Disolusi sediaan farmasi

Laju disolusi dapat didefinisikan sebagai jumlah bahan aktif yang terlarut dari suatu sediaan padat persatuan waktu pada antar muka padat atau cair, dengan kondisi yang dibakukan, yaitu kecepatan pengadukan, temperatur dan kondisi medium. Kecuali sediaan tidak terdisintegrasikan, secara umum dapat dikatakan bahwa ada tiga kategori penting dalam disolusi yang perlu diperhatikan, yaitu : (a) parameter proses, (b) parameter teori dan (c) parameter alat uji disolusi.

Tahap pertama disolusi adalah pembasahan bagian luar sediaan farmasi. Pembasahan adalah fungsi dari tegangan antar muka padat-cair. Pembasahan adalah fungsi dari sudut kontak ( $\Theta$ ) antara permukaan padat dengan cairan. Jika  $\Theta \geq 90^\circ$ , hal tersebut menunjukkan karakteristik proses pembasahan yang tidak baik (misal, karena dalam formula tablet banyak terdapat zat yang bersifat

hidrofob). Pada sediaan berbentuk tablet sejumlah faktor seperti hidrofobitas bahan aktif, jumlah bahan aktif, cara pembuatan dapat menimbulkan masalah pada proses pembasahan. Disamping itu masalah fisik lain seperti kekerasan permukaan hidrofobik dan lain sebagainya. Masalah-masalah ini akan menimbulkan masalah penetrasi medium kedalam sediaan, yang akhirnya akan berpengaruh terhadap disolusi bahan berkhasiat atau aktifnya.

d. Faktor dalam proses uji disolusi.

Uji pelarutan (disolusi) invitro menunjukkan laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu media *aqueous* dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk. Ada sejumlah faktor yang harus dipertimbangkan dalam melakukan proses uji disolusi (Shargel dan Yu, 1988), yaitu :

1) Temperatur

Umumnya semakin tinggi suhu media akan semakin banyak zat aktif yang terlarut. Kenaikan kelarutan akan memberikan kenaikan gradien konsentrasi sehingga menghasilkan kenaikan kecepatan disolusi (Parrot, 1972). Suhu media dan percobaan harus dikendalikan pada keadaan konstan, umumnya dilakukan pada suhu 37 °C, sesuai dengan suhu tubuh manusia. Kenaikan suhu akan meningkatkan kecepatan disolusi.

2) Media pelarutan

Media pelarutan akan mempengaruhi pelarutan, kelarutan maupun jumlah obat dalam bentuk sediaan harus dipertimbangkan. Media pelarut hendaknya tidak jenuh dengan obat. Uji disolusi biasanya digunakan suatu media yang besar daripada jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat secara sempurna (Shargel dan Yu, 1988).

3) Wadah

Ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan tingkat pelarutan, sebagai contoh wadah dapat mempengaruhi rentang ukuran dari beberapa milimeter sampai beberapa liter. Bentuk wadah dapat berupa alas yang bulat

atau datar sehingga percobaan yang berbeda tersedia dapat berada dalam posisi yang berbeda pula, untuk mengamati kemaknaan pelarutan dari obat yang tidak larut air mungkin perlu menggunakan suatu wadah yang besar (Shargel dan Yu, 1988).

#### 4) Pengadukan

Umumnya digunakan untuk membantu homogenitas cairan media disolusi. Kecepatan pengadukan mempunyai hubungandengan kecepatan disolusi seperti diungkapkan ;

$$K = a (N)^b \dots\dots\dots(1)$$

Dimana k : tetapan disolusi, N : kecepatan pengadukan, a dan b adalah suatu tetapan.

Apabila disolusi obat mengikuti proses difusi maka intensitas pengadukan harus dijaga supaya tetap. Hal ini karena kenaikan pengadukan dari medium pelarut akan menurunkan ketebalan lapisan yang tidak bergerak yang mengakibatkan pelarutan obat lebih cepat (Shargel dan Yu, 1988).

Rancangan alat disolusi, bersama faktor yang digambarkan diatas mempunyai pengaruh pada hasil uji disolusi. Tidak satupun alat uji yang dapat diiginakan untuk seluruh produk obat. Tiap produk obat harus diuji secara individual dengan uji disolusi yang memberikan korelasi yang paling baik dengan bioavailabilitas invivo (Shargel dan Yu, 1988).

#### e. Hasil uji kecepatan disolusi

Laporan uji disolusi akan menyatukan suatu prosentase tertentu dari jumlah obat yang tertera dalam label obat yang harus melarut dalam suatu selang waktu tertetu. Dalam praktek jumlah absolut obat yang satu dengan yang lainnya dapat bervariasi(Shargel dan Yu, 1988). Pengungkapan hasil uji disolusi dapat dilakukan dengan berbagai metode, metode tersebut adalah (Khan, 1975) :

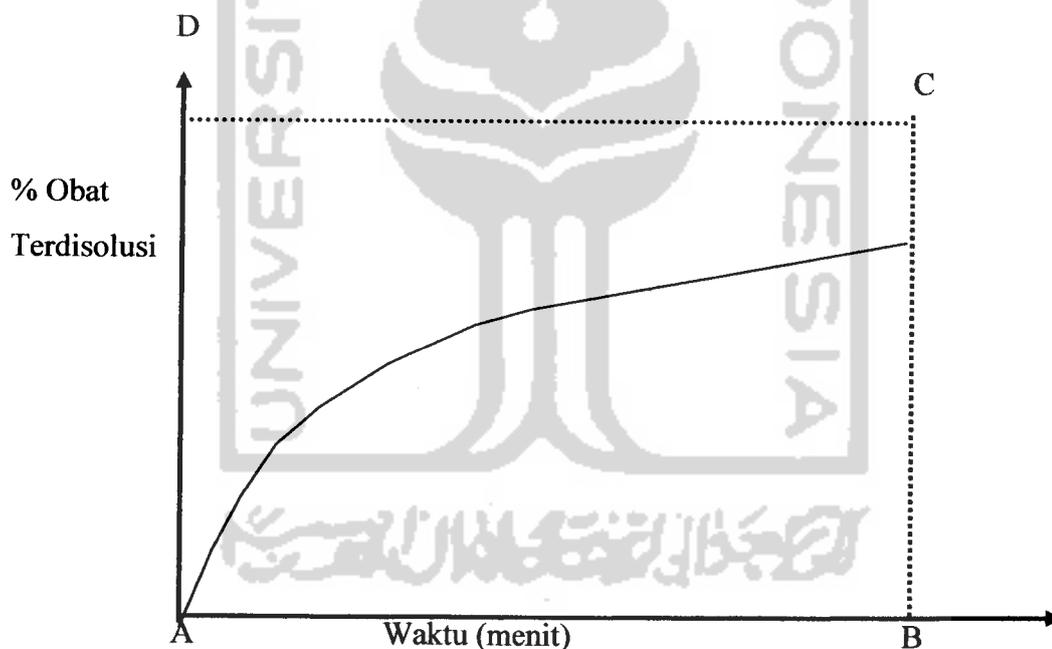
1). Metode klasik

Kecepatan disolusi ditunjukkan dengan jumlah zat aktif terdisolusi pada waktu tertentu. Misalnya dinyatakan dengan  $C_{60}$  yang berarti waktu yang diperlukan agar 60 % zat aktif melarut dalam media.

2) Waktu yang diperlukan untuk mencapai suatu prosentase tertentu suatu kelarutan obat. Misalnya  $T_{20}$  %,  $T_{50}$  % adalah waktu yang diperlukan untuk melarutkan 20 %, 50 % obat dalam cairan pelarut .

3). Metode DE (*Disolution Efisiensi*)

Khan (1975) mengemukakan cara perhitungan dengan metode disolusi efisiensi. Disolusi efisiensi adalah perbandingan antara luas daerah dibawah kurva pada waktu tertentu dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan 100% zat terlarut pada waktu yang sama.



**Gambar 4.** Grafik *Dissolution Efficiency* (Khan, 1975)

Contoh :  $DE_{60}$

Karena bidang ABC bukanlah suatu segitiga, maka perhitungan luas bidang ABC dengan metode trapezoid, secara matematis dapat dirumuskan :

$$DE = \frac{\int_0^t Y dt}{Y_{100} t} \times 100 \%$$

Keterangan : DE : *dissolution efficiency*  
 $\int_0^t Y dt$  : luas bidang dibawah kurva pada waktu t  
 $Y_{100} t$  : luas bidang pada kurva yang menunjukkan 100%  
 obat yang terlarut pada waktu t

Dalam teori disolusi dianggap bahwa lapisan difusi air (*aqueous diffusion layer*) atau lapisan cairan stagnan dengan ketebalan h pada permukaan zat padat yang sedang terdisolusi. Ketebalan h ini menyatakan lapisan pelarut stasioner didalam mana molekul- molekul zat terlarut berada dalam konsentrasi dari  $C_s - C$ . Dibelakang lapisan difusi statis tersebut pada harga x yang lebih besar dari h, terjadi percampuran dalam larutan dan obat terdapat pada konsentrasi yang sama, C, pada fase bulk.

Pada antar muka permukaan padat dan lapisan difusi,  $x = 0$ , obat dalam bentuk padat berada dalam kesetimbangan dengan obat dan lapisan difusi. Perbedaan atau perubahan konsentrasidengan berubahnya jarak untuk melewati lapisan difusi adalah konstan. Jadi kecepatan pelepasan obat ditentukan oleh transpor difusi sepanjang cairan tersebut (Martin, 1993)

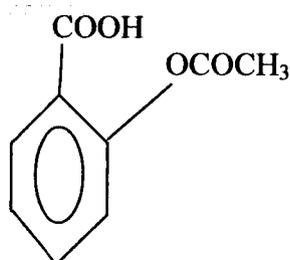
Menurut Noyes dan Whitney, langkah pelarutan meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat, yang membentuk larutan jenuh di sekeliling partikel dengan obat yang terlarut dikenal sebagai stagnan layer, berdifusi ke pelarut dari daerah konsentrasi obat yang tinggi ke konsentrasi obat yang rendah. (Shargel Dan Yu, 1988)

Metode ini mempunyai keuntungan, yaitu :

- a). Dapat menggambarkan semua titik pada kurva kecuali disolusi secara invitro.
- b). Metode ini identik dengan pengungkapan data percobaan secara in vivo.

## 6. Pemeriaan bahan

### a). Asetosal.



**Gambar 5.** Struktur Asetoasal (Anonim, 1995)

Hablur putih umumnya seperti jarum atau lempengan tersusun, atau serbuk hablur putih; tidak berbau atau berbau lemah, stabil diudara kering; didalam udara lembab secara bertahap terhidrolisa menjadi asam salisilat dan asam asetat. Sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol; larut dalam kloroform, dan dalam eter, agak sukar larut dalam eter mutlak (Anonim, 1995). Asetosal digunakan untuk efek sistemik yaitu untuk analgetik antipiretik penghilang rasa sakit yang disebabkan oleh adanya radang pada mukosa rektum.

### b). Polietilenglikol 400

Polietilenglikol 400 adalah polietilenglikol ( $H(O-CH_2-CH_2)_n OH$ ) dimana harga n antara 8,2 dan 9,1. Cairan kental jernih; tidak berwarna atau praktis tidak berwarna; berbau khas lemah, agak higroskopik. Mempunyai kelarutan mudah larut dalam air, dalam etanol (95 %) p, dalam aseton p, dalam glikol lain dan dalam hidrokarbon aromatik ; praktis tidak larut dalam eter p dan dalam hidokarbon alifatik (Anonim, 1995).

### c). Polietilenglikol 4000

Polietilenglikol 4000 adalah polietilenglikol ( $H(O-CH_2-CH_2)_n OH$ ), dimana harga n antara 68 dan 84. Serbuk licin putih atau potongan putih gading ; praktis tidak berbau ; tidak berasa. Mempunyai kelarutan mudah larut dalam air, dalam etanol (95 %) p dan dalam kloroform p ; praktis tidak larut dalam eter p (Anonim, 1979).

## B. LANDASAN TEORI

Suppositoria merupakan suatu bentuk sediaan obat padat yang pada umumnya dimaksudkan untuk dimasukkan ke dalam rektum, vagina, dan jarang digunakan uretra. Suppositoria rektal dan uretra biasanya menggunakan pembawa yang meleleh atau melunak pada temperatur tubuh, sedangkan suppositoria vaginal, juga dibuat sebagai tablet kompresi yang hancur dalam cairan tubuh (Lachman, 1986).

Basis suppositoria memainkan peranan penting dalam pelepasan obat yang dikandungnya untuk diabsorpsi untuk efek sistemik. Tentunya salah satu persyaratan utama bagi suatu basis suppositoria adalah basis yang selalu padat dalam suhu ruangan tetapi akan melunak, melebur atau melarut dengan mudah pada suhu tubuh sehingga obat yang dikandungnya dapat sepenuhnya didapat segera setelah dimasukkan (Ansel, 1989).

Polietilenglikol dengan bobot molekul rata-rata diatas 1000 berupa lilin putih dan kepadatannya bertambah dengan bertambahnya bobot molekul. Polietilenglikol dengan bobot molekul rendah dibawah 1000 berupa cairan bening, tidak berwarna dan dapat dikombinasikan untuk menurunkan kepadatan polietilenglikol dengan bobot molekul tinggi. Perbedaan kecepatan pelarutan obat disebabkan oleh perbedaan sifat kimia polietilenglikol, sehingga dengan mengkombinasikan dalam berbagai persentase PEG 400 dan PEG 4000 akan diperoleh hasil yang diinginkan.

Asetosal merupakan analgetik antipiretik yang luas digunakan, karena asetosal bersifat asam, penyerapan dilambung lambat dan lama bertahan dilambung, sehingga asetosal dapat menyebabkan iritasi lambung. Oleh karena itu efek kerjanya akan lebih cepat apabila dibantu dengan suppositoria asetosal untuk mencapai efek sistemik.

## C. HIPOTESIS

Kombinasi dari basis polietilenglikol 4000 dan polietilenglikol 400 berpengaruh pada sifat fisik suppositoria asetosal.

**BAB III**  
**CARA PENELITIAN**  
**A. Alat dan Bahan**

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat – alat gelas, Pencetak suppositoria lemari pendingin (*Sharp*), penangas air, Timbangan listrik (Mettler Toledo), Mortir dan Stemper, Thermometer, *Stopwatch*, alat uji waktu leleh (Erweka jenis SSP), Alat uji titik lebur (Pipa “U” dengan diameter 0.8), Spektrovotometer UV (*Genesys 10*), Alat uji viskositas (*Ryon*), *Disolution Rate Tester* (Erweka DT-700).

2. Bahan

Bahan yang digunakan adalah Asetosal (Kualitas farmasetis), Polietilenglikol 4000 (Kualitas Farmasetis), Polietilenglikol 400 (Kualitas Farmasetis), Parafin liquidium (Kualitas Farmasetis) , Aquadest.

### B. Jalannya Penelitian

Formulasi suppositoria asetosal dengan basis campuran polietilenglikol 400 dan polietilenglikol 4000 dapat dilihat pada tabel I berikut ini

**Tabel I.** Formula suppositoria asetosal dengan berbagai basis campuran PEG 400 dan PEG 4000 pada berbagai perbandingan

Bahan	Formula				
	I	II	III	IV	V
Asetosal (g)	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
PEG 400 (g)	1,87	2,00	2,13	2,25	2,37
PEG 4000 (g)	0,63	0,50	0,37	0,25	0,13
Berat total (g)	3	3	3	3	3

**Keterangan :**

1. Formula I : perbandingan PEG 4000 : PEG 400 = 75 % : 25 %
2. Formula II : perbandingan PEG 4000 : PEG 400 = 80 % : 20 %
3. Formula III : perbandingan PEG 4000 : PEG 400 = 85 % : 15 %
4. Formula IV : perbandingan PEG 4000 : PEG 400 = 90 % : 10 %
5. Formula V : perbandingan PEG 4000 : PEG 400 = 95 % : 5 %

Cara kerja pembuatan suppositoira beserta uji dan analisisnya sebagaimana gambar dibawah ini :

PEG 4000 dan PEG 400 dilelehkan dalam cawan porselin yang telah dipanaskan



**Gambar 6.** Skema jalannya penelitian

## 2. Pembuatan Suppositoria.

Suppositoria asetosal dibuat sesuai dengan masing – masing formula diatas, untuk pembuatannya suppositoria harus dilebihkan dari jumlah yang dibuat. Cara pembuatan untuk masing-masing formula adalah sebagai berikut :

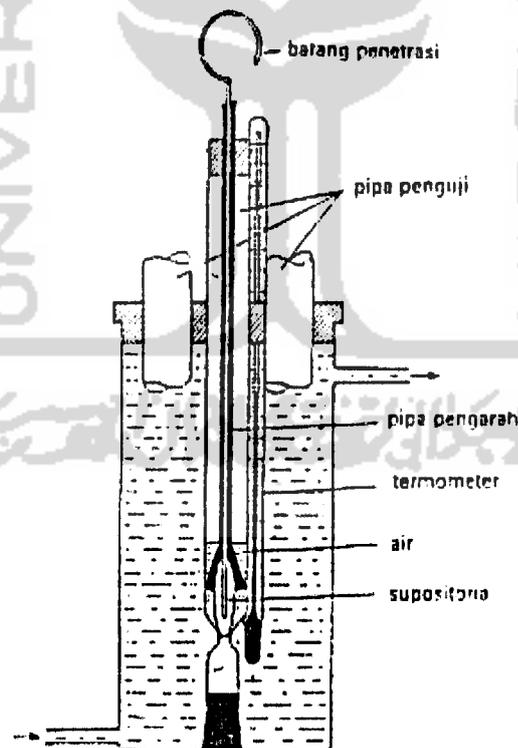
Semua bahan ditimbang sesuai dengan formula yang telah ditentukan, untuk penimbangan dilebihkan  $\frac{1}{3}$ -nya. Basis (PEG 400 dan PEG 4000) yang telah ditimbang dimasukkan ke dalam cawan porselin dan dipanaskan sampai meleleh. Asetosal digerus sampai halus, kemudian dimasukkan kedalam basis, aduk sampai homogen. Penuangan massa suppositoria kedalam cetakan dilakukan pada saat masa suppositoria sudah agak mengental untuk menghindari terjadinya pengendapan asetosal sebagai obat di bagian bawah cetakan. Massa suppositoria yang sudah agak mengental dimasukkan ke dalam cetakan. Kemudian cetakan dihentakkan perlahan agar tidak ada ruang kosong pada cetakan, didiamkan pada suhu kamar lalu dimasukkan kedalam lemari pendingin selama 48 jam.

## 3. Kalibrasi cetakan

Masing – masing cetakan sanggup menampung sejumlah volume bahan dalam celahnya. Langkah pertama dalam kalibrasi cetakan, yaitu membuat dan mencetak suppositoria basis saja. Mula-mula PEG 400 dan PEG 4000 yang telah ditimbang sesuai dengan masing- masing formula dilelehkan diatas penangas air dalam cawan porselin. Di aduk sampai homogen, setelah meleleh didinginkan pada suhu kamar. Massa suppositoria yang sudah agak mengental dimasukkan kedalam cetakan, hentakkan perlahan-lahan kemudian dimasukkan kedalam lemari pendingin. Setelah 48 jam, suppositoria dikeluarkan dari cetakan. Untuk menentukan volume cetakan suppositoria tadi, suppositoria dilebur dengan hati-hati dalam gelas ukur dan volume leburan ini ditentukan untuk keseluruhan rata-ratanya.

#### 4. Pengujian waktu leleh

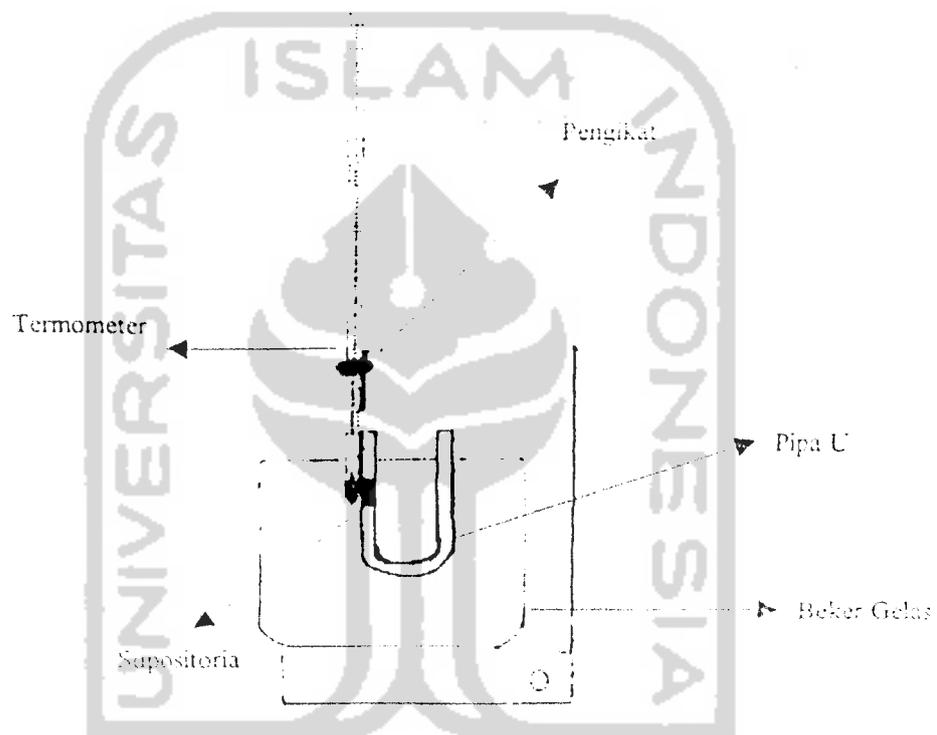
Alat ini digunakan untuk menentukan waktu melarut dari supositoria. Pipa yang berisi 5 ml air berada dalam sebuah mantel, yang dialiri dengan suhu 36,5 °C, melalui sebuah termostat. Setelah meletakkan supositoria yang akan diuji kedalam pipa, di atasnya dibebani dengan sebuah elemen penetrasi (7,5 g), yang ujung bawahnya praktis rata dan memiliki lumen pipa bertaktik sehingga masa supositoria yang melarut dapat mengalir keatas. Sebagai waktu larut digunakan lamanya waktu mulai dari meletakkan supositoria sampai kepada melekatnya elemen penetrasi pada tambatan pipa. Elemen penetrasi terbuat dari batang baja-V-4, alatnya dilengkapi dengan tiga pipa penguji. Pengembangannya lebih lanjut adalah jenis PM 6 dan PM 6D dimana pencatatan titik akhir dan dokumentasi harga pengukuran secara elektronis dilakukan melalui 6 lokasi pengukuran.



**Gambar 7.** Alat uji waktu leleh (Voigt, 1994)

### 5. Pengujian titik leleh

Titik lebur suppositoria diukur dengan menggunakan pipa “ U “, dengan diameter 0,8 cm yang dimasukkan kedalam beker gelas berisi air, dengan pemanasan menggunakan kompor listrik. Temperatur pada saat massa suppositoria di dalam pipa “U“ mulai turun dicatat sebagai titik leburnya (Voigt, 1995).

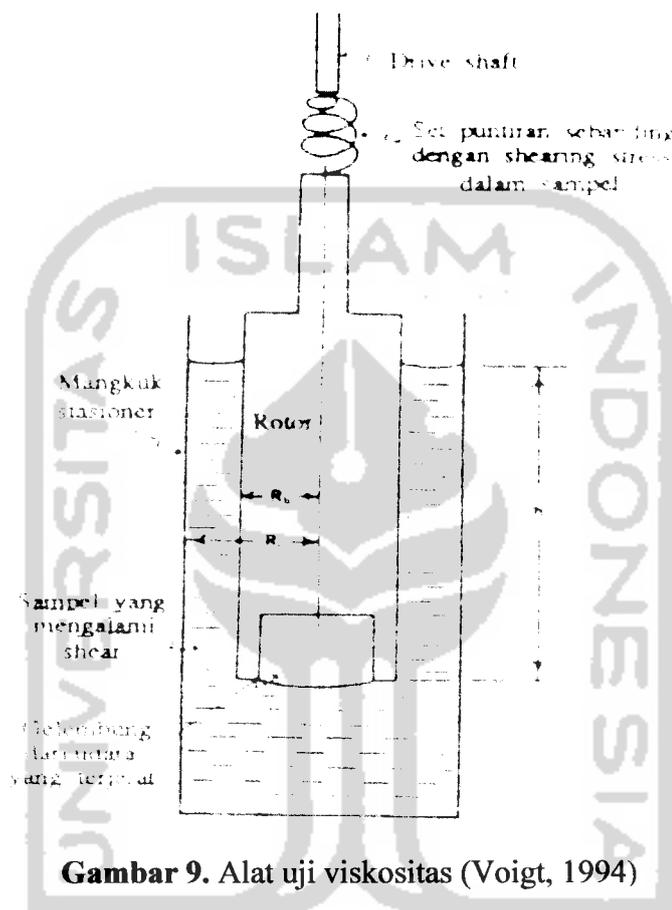


**Gambar 8.** Alat uji titik leleh (Voigt, 1994).

### 6. Uji viskositas

Ada beberapa alat dan metode yang dilakukan untuk menentukan uji viskositas, salah satunya adalah viskometer rotasi. Pada viskometer rotasi, sampel yang diukur berada dalam celah cincin diantara dua silinder yang disusun konsentris, dimana salah satu silindernya dapat berputar. Disebabkan oleh kekentalan dibagian dalamnya maka pada silinder sebelah dalam akan

menghasilkan momen putar, yang besarnya diukur dengan menggunakan sudut putaran sebuah per melingkar. Penyimpangan yang terbaca dan ditunjukkan oleh jarum penunjuk pada sebuah skala adalah proporsional dengan momen putar dan juga tegangan geser (Voigt, 1994).



**Gambar 9.** Alat uji viskositas (Voigt, 1994)

## 7. Uji kekerasan

Pengujian menggunakan alat pengujian kekerasan supositoria-Erweka jenis SBT. Alat ini mempunyai sebuah kamar pemanas berdinding ganda yang sebagian atasnya terdapat sebuah dudukan, yang dialiri air dengan suhu tetap. Kamar tersebut memiliki alat yang dilengkapi dengan perlengkapan sintesis yang dapat diganti-ganti untuk menempatkan supositoria yang diuji, yang sekaligus digunakan sebagai penguntai timbangan. Dibagian atasnya juga terdapat sebuah komponen sintesis yang dapat diganti, yang bentuknya sesuai

dengan bentuk supositoria. Penguntai diperpanjang kebawah sampai menunjukkan masa dasar 600 g. Setelah pengaturan suhu pengujian yang dikehendaki dicapai, sebuah supositoria ditempatkan dengan ujung keatas dalam alat penyimpanannya. Penguntai dipasangkan hati-hati dan kamar penguji ditutup dengan sebuah lempeng gelas. Dalam interval waktu setiap 1 menit, anak timbangan berbentuk lempengan bercelah, diletakkan pada penguntai, sampai akhirnya supositoria patah pada saat penempatan anak timbangan yang terakhir (Voigt, 1994).

### C. Analisis Data

Waktu lebur, titik lebur, viskositas, kekerasan masing – masing formulasi diuji statistik dengan menggunakan *korelasi bivariante*.



## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Titik Leleh

Titik leleh didefinisikan sebagai temperatur pada saat zat padat terdapat dalam keadaan setimbang, artinya kecepatan molekul yang meninggalkan zat padat masuk kedalam zat cair sama dengan kecepatan molekul yang meninggalkan zat cair masuk kedalam zat padat .

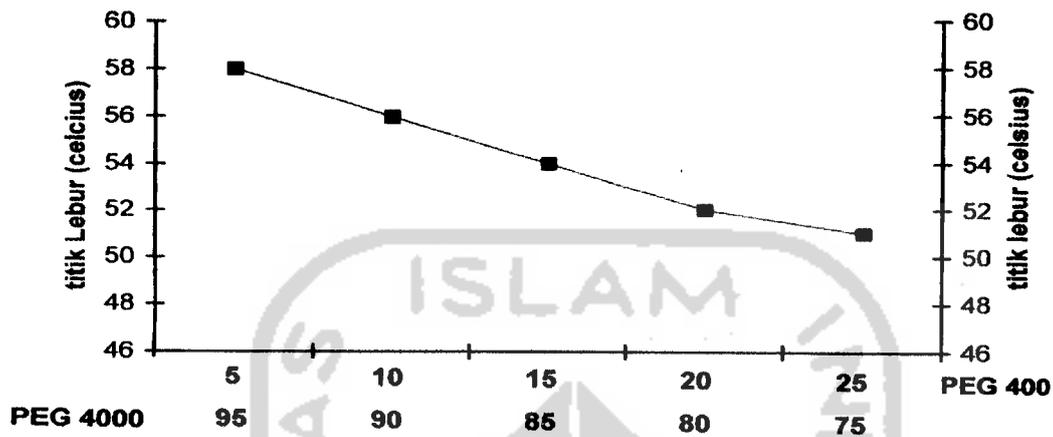
Basis suppositoria yang larut dalam air yang digunakan adalah campuran polietilenglikol 400 dan polietilenglikol 4000. Titik leleh suppositoria dengan basis yang larut dalam air dapat dipengaruhi oleh penambahan polietilenglikol 400 karena mempunyai titik leleh yang lebih rendah daripada titik leleh polietilenglikol 4000. Teori diatas sesuai dengan pengamatan pada saat pengujian suppositoria asetosal yang digambarkan melalui tabel berikut ini.

**Tabel II.** Titik leleh massa suppositoria dengan basis PEG 400 pada berbagai kadar penambahan PEG 400 (%)

Formula	PEG 400 (%)	PEG 4000 (%)	Titik leleh (°C)
I	25	75	51,00 ± 0.65
II	20	80	52,00 ± 0.82
III	15	85	54,00 ± 0.75
IV	10	90	56,00 ± 0.75
V	5	95	58,00 ± 0.57

Dari hasil penelitian, formula I sampai formula V menunjukkan kenaikan hasil titik leleh yang tidak memberikan perbedaan secara bermakna dengan selisih penambahan polietilenglikol 400 sebanyak 5 %. Kecuali pada formula I dengan penambahan polietilenglikol sebanyak 25 % menghasilkan titik leleh yang lebih rendah. Bila dihitung secara statistik menggunakan *korelasi bivariate* maka diperoleh  $r$  hitung = -0,998, berarti ada hubungan antara penambahan PEG 400 dengan titik leleh, dimana semakin banyak penambahan PEG 400 akan

menurunkan titik lelehnya. Penurunan titik leleh dapat dilihat melalui grafik berikut ini



**Gambar 10.** Grafik dua fase antara % penambahan PEG 400 : PEG 4000 dengan titik leleh.

Dari grafik hubungan antara penambahan polietilenglikol 400 dan titik lebur diatas terlihat, semakin bertambahnya persentase penambahan polietilenglikol 400 yang digunakan dalam massa supositoria, berpengaruh terhadap titik lebur supositoria asetosal. Semakin banyak penambahan polietilenglikol 400, menghasilkan titik lebur yang rendah karena sifat fisik polietilenglikol 400 mempunyai bobot molekul yang lebih rendah dibandingkan dengan berat molekul polietilenglikol 4000 yang jauh lebih tinggi, yang bila digunakan semakin banyak akan menurunkan kepadatan supositoria dan menurunkan titik leburnya. Basis polietilenglikol cenderung melarut secara perlahan-lahan dan dengan demikian menghambat penglepasan obatnya. Berarti semakin banyak penambahan polietilenglikol 400 maka semakin cepat supositoria asetosal tersebut dalam sekret mukosa dan semakin cepat pula obat akan larut.

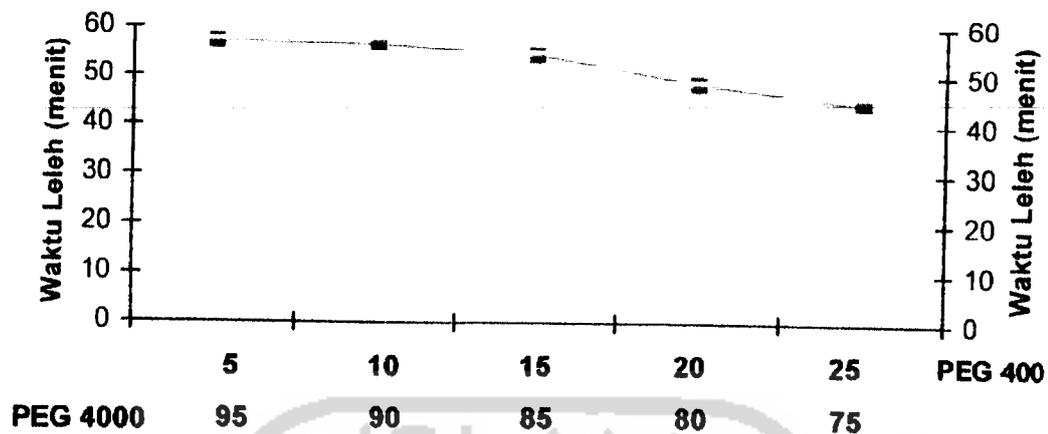
## B. Waktu Leleh

Waktu leleh adalah waktu yang dibutuhkan oleh suatu zat padat untuk mencapai suhu lelehnya. Seperti halnya pada titik leleh, waktu leleh juga dipengaruhi oleh adanya penambahan polietilenglikol 400 dalam basis campuran polietilenglikol 400 dan polietilenglikol 4000. Waktu leleh suppositoria dengan basis yang larut dalam air juga dipengaruhi oleh penambahan polietilenglikol 400 karena mempunyai titik leleh yang lebih rendah daripada titik leleh polietilenglikol 4000. Teori diatas sesuai dengan pengamatan pada saat pengujian suppositoria asetosal yang digambarkan melalui tabel berikut ini.

**Tabel III.** Waktu lebur massa suppositoria dengan adanya penambahan PEG 400

Formula	PEG 400 (%)	PEG 4000 (%)	Waktu lebur (menit)
I	25	75	44,20 ± 0.44
II	20	80	48,35 ± 0.83
III	15	85	54,25 ± 0.70
IV	10	90	56,30 ± 0.54
V	5	95	57,10 ± 1.14

Waktu leleh suppositoria ditentukan oleh banyaknya penambahan polietilenglikol 400 dari masing-masing formula, dapat dilihat dalam tabel bahwa pada formula V dengan penambahan 5 % polietilenglikol 400 mempunyai waktu leleh paling lama (57,10 menit), sedangkan pada formula I dengan penambahan 25 % polietilenglikol 400 mempunyai waktu leleh paling cepat (44,20 menit). Formula II, III dan IV masing-masing mempunyai waktu leleh antara waktu leleh formula I dan formula V secara bertingkat sesuai dengan persentase yang digunakan. Hal ini disebabkan zat padat dengan titik leleh tinggi akan membutuhkan waktu yang lama untuk mencapai suhu lelehnya, begitu juga sebaliknya. Bila dihitung secara statistik menggunakan *korelasi bivariante* maka diperoleh  $r$  hitung = -0,958, berarti ada hubungan antara penambahan PEG 400 dengan waktu leleh, dimana semakin banyak penambahan PEG 400 akan menurunkan waktu lelehnya. Penurunan waktu leleh suppositoria asetosal dapat digambarkan melalui grafik berikut ini.



**Gambar 11.** Grafik dua fase antara % penambahan PEG 400 : PEG 4000 dengan waktu leleh.

Dari grafik diatas dapat dikatakan bahwa dengan naiknya titik lebur dari supositoria maka semakin lama waktu yang diperlukan untuk meleleh seluruh fraksi supositoria. Hilangnya seluruh fraksi supositoria pada pengujian waktu lebur didahului dengan adanya pelelehan dari massa supositoria. Dengan adanya penambahan polietilenglikol 400, maka suhu mulai lebur dari supositoria akan meningkat. Adanya kenaikan titik lebur supositoria disebabkan karena adanya penambahan polietilenglikol 400 yang semakin meningkat, sehingga waktu yang diperlukan untuk melelehnya seluruh fraksi dari supositoria pada medium akan semakin tinggi. Sehingga semakin cepat supositoria melarut dan melepaskan obatnya, maka semakin baik supositoria tersebut.

### C. Viskositas

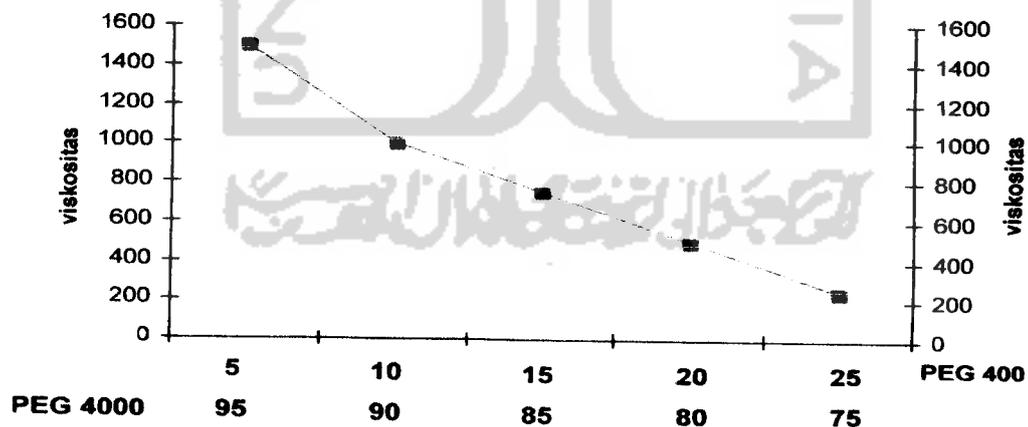
Pada viskometer rotasi, sampel yang diukur berada dalam celah cincin diantara dua silinder yang disusun konsentris, dimana salah satu silindernya dapat berputar. Disebabkan oleh kekentalan dibagian dalamnya maka pada silinder sebelah dalam akan menghasilkan momen putar, yang harganya diukur dengan menggunakan sudut putaran sebuah per melingkar. Penyimpangan yang terbaca dan ditunjukkan oleh jarum penunjuk pada sebuah skala adalah proporsional

dengan momen putar dan juga tegangan geser. Hasil uji viskositas digambarkan dalam tabel sebagai berikut

**Tabel V.** Hasil uji viskositas dengan penambahan PEG 400 (%)

Formula	PEG 400 (%)	PEG 4000(%)	Viskositas (dPa.S)
I	25	75	250
II	20	80	500
III	15	85	750
IV	10	90	1000
V	5	95	1500

Dari data tabel diatas, formula I mempunyai harga viskositas paling rendah (250), sedangkan formula V mempunyai harga viskositas paling tinggi (1500). Hal ini disebabkan karena pada formula I, penambahan PEG 400 tinggi (25 %) sedangkan pada formula V rendah (5 %). Bila dihitung secara statistik menggunakan *korelasi bivariante* maka diperoleh r hitung = -0,986, berarti ada hubungan antara penambahan PEG 400 dengan viskositas, dimana semakin banyak penambahan PEG 400 akan menurunkan viskositasnya.. Penurunan viskositas dapat dilihat melalu grafik berikut ini.



**Gambar 12.** Grafik dua fase antara % penambahan PEG 400 : PEG 4000 dengan viskositas.

Viskositas massa supositoria yang mencair adalah penting dalam pembuatan supositoria dan perilakunya dalam rektum setelah mencair. Secara teori, tipe polietilenglikol mempunyai viskositas yang tinggi, hal ini ditunjukkan pada grafik diatas bahwa naiknya viskositas disebabkan karena adanya penambahan polietilenglikol 400 yang bila ditambahkan kedalam polietilenglikol 4000 akan menurunkan viskositas polietilenglikol 4000 yang tinggi. Semakin kental supositoria maka diperlukan waktu leleh yang semakin lama, dengan demikian semakin sedikit zat aktif yang terlarut. Bila dilihat pada formula I dengan penambahan polietilenglikol paling tinggi akan mudah meleleh yang akan menyebabkan lepasnya bahan obat dari basisnya.

#### D. Kekerasan

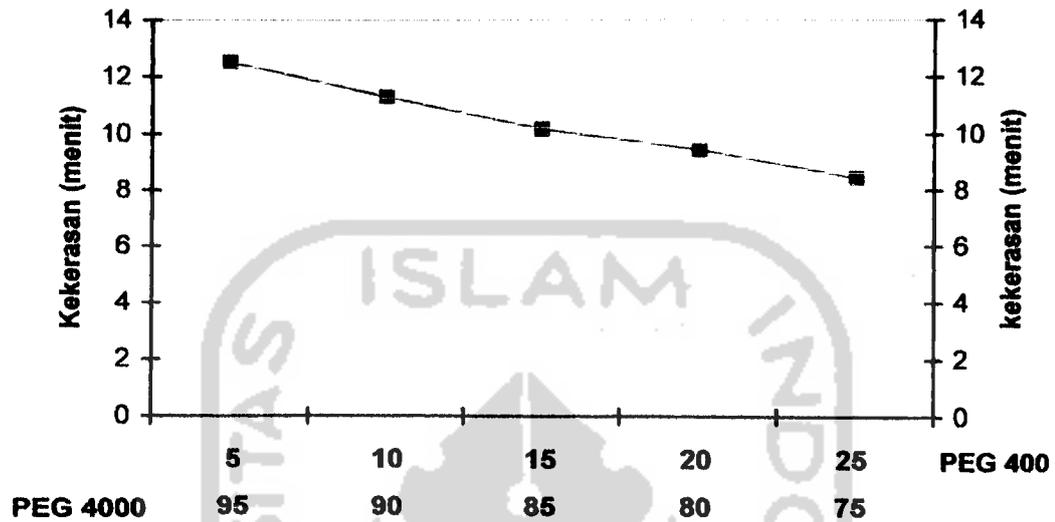
Polietilenglikol yang mempunyai berat molekul rata-rata lebih dari 1000 berupa lilin putih, padat dan kepadatannya bertambah dengan bertambahnya berat molekul. Dengan digunakannya polietilenglikol 400 dalam formula supositoria, maka akan menurunkan kepadatan supositoria campuran basis polietilenglikol 4000 dan polietilenglikol 400. Hasil uji kekerasan supositoria digambarkan dalam tabel sebagai berikut.

**Tabel VI.** Hasil uji perbandingan waktu hancur supositoria asetosal dengan berbagai % perbandingan PEG 4000 dan PEG 400

Formula	PEG 400 (%)	PEG 4000 (%)	Kekerasan (Kg)
I	25	75	1,00
II	20	80	1,20
II	15	85	1,30
IV	10	90	1,40
V	5	95	1,60

Dari tabel diatas, dari formula I sampai formula V menunjukkan kenaikan hasil kekerasan yang tidak memberikan perbedaan secara bermakna dengan selisih penambahan polietilenglikol 400 sebanyak 5 %. Kecuali pada formula I dengan penambahan polietilenglikol 25 % menghasilkan kekerasan yang lebih

rendah. Bila dihitung secara statistik menggunakan *korelasi bivariante* maka diperoleh  $r$  hitung = -0,989, berarti ada hubungan antara penambahan PEG 400 dengan kekerasan, dimana semakin banyak penambahan PEG 400 akan menurunkan kekerasannya. Penurunan kekerasan dapat dilihat melalui grafik berikut ini.



**Gambar 13.** Grafik dua fase antara % penambahan PEG 400 : PEG 4000 dengan kekerasan.

Pada gambar diatas terlihat jelas bahwa semakin besar persentase penambahan polietilenglikol 400 maka akan menurunkan kekerasan supositoria. Pada saat pembuatan supositoria dengan basis larut air, massa cair harus dibiarkan menjadi dingin sampai mendekati titik beku sebelum dituang kedalam cetakan, hal ini untuk mencegah supositoria menjadi mudah patah karena adanya butiran-butiran padat. Kekerasan supositoria akan menimbulkan kesulitan dalam hal pemakaian, namun apabila kekerasannya berkurang juga akan menghasilkan kesulitan dalam pengemasan dan pengangkutan karena mudah pecah.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

1. Variasi penambahan polietilenglikol 400 dengan berbagai persentase sebagai basis dalam suppositoria mempengaruhi titik lebur, waktu leleh, viskositas dari sediaan supositoria.
2. Semakin besar penambahan PEG 400 dalam massa suppositoria menurunkan nilai titik lebur, waktu leleh, kekerasan dan viskositas dari formula V-I.

#### B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan menggunakan *Displacement Value* dengan tujuan agar zat aktif dan basis tidak banyak yang terbuang serta untuk mendapatkan supositoria dengan kadar obat yang sesuai dosis yang diberikan.
2. Penelitian selanjutnya tentang supositoria sebaiknya menggunakan penetapan kadar untuk mengetahui apakah kadar zat aktifnya sesuai dengan dosis pada saat formulasi.
3. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan menggunakan variasi persentase penambahan PEG 400 yang beragam untuk mendapatkan sifat fisik yang diinginkan sehingga dapat meningkatkan pelepasan obat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M., 2000, *Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktik* , 158-160, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, pp511, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, pp 504,506, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Ansel, HC., 1989, *Introduction To Pharmaceutical Dosage Form*, Lea & Febiger, Philadelphia, 342-352.
- Attwood, D., Florance, A.T., 1981, *Physicocemical Principle of Pharmacy*, 399-400, Mac Million Published LTD, London.
- Febriyanti, D., 2000, Pengaruh Basis Supositora yang Larut Dalam Air (campuran PEG 4000 dan PEG 400) Terhadap Daya Antibakteria Kloramfenikol Pada “*Staphylococcus Aureus* ATCC 25923 dan *Escheria Coli* ATCC 25922”, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Khan, K., A, 1975, The Concept of Dissolution Efficiency, *J. Pharm, Pharmaceutical.*, 27, 48-49.
- Lachman, L., Kaning, J.L., Lieberman, H. A, 1986, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 538-561, Lea & Fabiger, Philadelphia.
- Lieberman, H.A., and Ansel, J., 1994, *Teori dan Praktik Farmasi Industri*, UI Press, Jakarta.1147-1195
- Murrukmiyadi, M., 1986, Supositoria Natrium Salisilat dengan Basis lemak dan Basis Larut dalam Air, *Thesis*, Fakultas Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Parrot, E.L., 1971, *Influence of Viscosity and Solubilization Dissolution Rate*, *J. Pharm, Sci.*, 23., 490-494.
- Riegelman, S., 1960, *American Pharmacy Suppository*, 347-366, 5<sup>th</sup> ed, J.B. Lippincott Company, Philadelphia Montreal.

Shargel dan Yu., 1988, *Biofarmasetika dan Farmakokinetik Terapan*, diterjemahkan oleh dr. Farida, Apt dan. Siti Sjamjah, Apt, Edisi II, Airlangga University Press, Surabaya, 347-372.

Voigt, R., 1994, *Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan Soewandi Noerono, Edisi V, Universitas Gadjah Mada Press, Yogyakarta, 281-306.

Wagner, J.G., 1971, *Biopharmaceutics and Relevac Pharmacokinetika*, 1<sup>th</sup> ed, Drug Intellegence Publ., Hamilton, Illinois.

Wuster, D.E., and Taylor, P.W.,1965, Dissolution Rates, *J. Pharm. Sci.* Vol. 54 number 2, 169-175.



Lampiran 1. Hasil uji titik lebur supositoria asetosal dengan persentase penambahan PEG 400.

Formula	Penambahan PEG 400 (%)	Titik Lebur ( °C)				
		1	2	3	4	5
I	25	51	52	50	51	50
II	20	52	51	53	53	51
III	15	53	53	55	54	55
IV	10	57	56	57	58	57
V	5	59	56	58	58	59



Lampiran 2. Hasil uji waktu lebur supositoria asetosal dengan persentase penambahan PEG 400.

Formula	Penambahan PEG 400 (%)	Waktu Leleh (menit)				
		1	2	3	4	5
I	25	44,40	44,50	45,10	43,30	45,10
II	20	48,25	47,30	50,25	46,45	48,30
III	15	55,36	54,50	53,20	54,55	54,40
IV	10	56,15	56,10	56,44	55,25	57,30
V	5	58,26	57,45	56,50	57,25	57,40



Lampiran 3. Hasil uji kekerasan suppositoria asetosal dengan persentase penambahan PEG 400

Formula	Penambahan PEG 400 (%)	Beban (kg)	Kekerasan (menit)
I	25	1,00	00:08:44 00:08:59 00:08:53 00:08:36 00:08:28
II	20	1,20	00:09:58 00:09:35 00:09:40 00:09:39 00:09:43
III	15	1,30	00:10:10 00:10:17 00:10:19 00:10:25 00:10:04
IV	10	1,40	00:11:33 00:11:57 00:11:02 00:11:45 00:11:20
V	5	1,60	00:12:48 00:12:53 00:12:40 00:12:55 00:12:59

Lampiran 4. Hasil uji viskositas suppositoria asetosal dengan persentase penambahan PEG 400

Formula	Penambahan PEG 400 (%)	Viskositas (dPa.S)				
		1	2	3	4	5
I	25	250	230	240	280	250
II	20	500	500	600	400	500
III	15	750	760	740	750	750
IV	10	1000	1000	900	900	1200
V	5	1500	1500	1400	1500	1600

