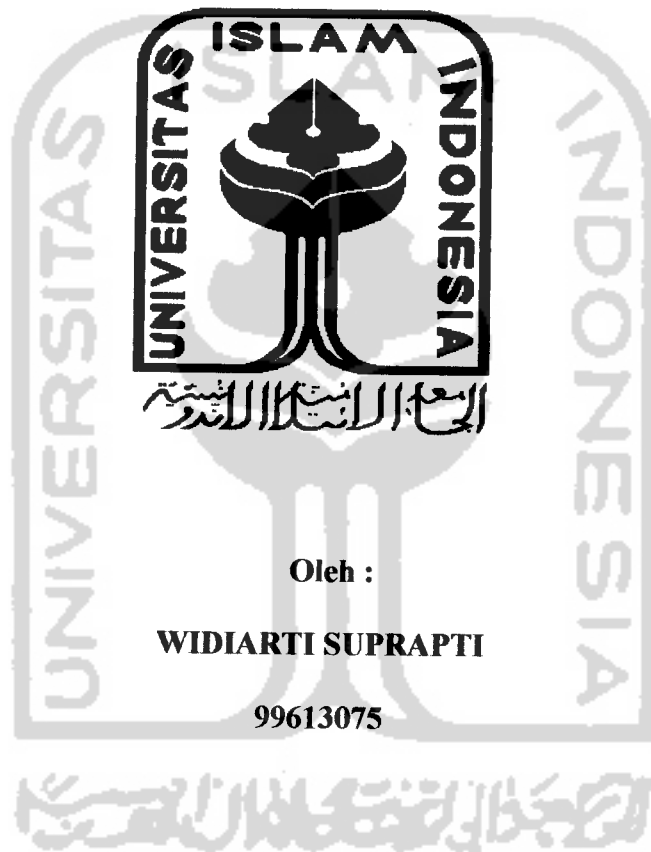


**PENGARUH BASIS CAMPURAN PEG 4000 DAN PEG 400 TERHADAP
SIFAT FISIK DAN DISOLUSI NATRIUM SALISILAT DARI SEDIAAN
SUPOSITORIA**

Skripsi



Oleh :

WIDIARTI SUPRAPTI

99613075

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

JOGJAKARTA

2004

**PENGARUH BASIS CAMPURAN PEG 4000 DAN PEG 400 TERHADAP
SIFAT FISIK DAN DISOLUSI NATRIUM SALISILAT DARI SEDIAAN
SUPOSITORIA**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.F)

Program Studi Farmasi Pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia Jogjakarta

Oleh :

WIDIARTI SUPRAPTI

99613075

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

JOGJAKARTA

2004

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**PENGARUH BASIS CAMPURAN PEG 4000 DAN PEG 400 TERHADAP
SIFAT FISIK DAN DISOLUSI NATRIUM SALISILAT DARI SEDIAAN**



Pembimbing Utama

Dra. Mimiek Murrukmihadi, SU., Apt

Pembimbing Pendamping

Yandi Syukri, M.Si., Apt

Skripsi

**PENGARUH BASIS CAMPURAN PEG 4000 DAN PEG 400 TERHADAP
SIFAT FISIK DAN DISOLUSI NATRIUM SALISILAT DARI SEDIAAN
SUPOSITORIA**

Oleh :

WIDIARTI SUPRPTI

99613075

**Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 20 Desember 2004

Ketua Penguji,



Dra. Mimiek Murrukmihadi, SU., Apt

Anggota Penguji,



T.N. Saifullah, M.Si., Apt

Anggota Penguji,

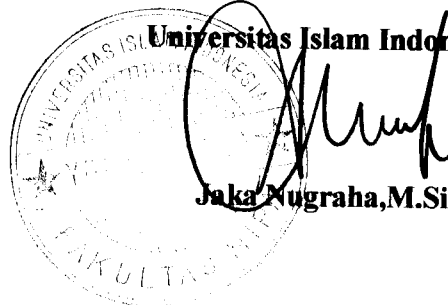


Yandi Syukri, M.Si., Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



Jaka Nugraha, M.Si

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

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.

Jogjakarta, September 2004

Penulis

Widiarti Suprapti



MOTTO

Menuntut ilmu merupakan kewajiban setiap orang Islam dan barang siapa berjalan untuk menuntut ilmu maka Allah akan memudahkan baginya jalan ke surga (H.R. Muslim)

Ilmu itu bagaikan binatang buasan dan tulisan adalah tali pengikatnya.

Raihlah cita-cita dengan tanganmu sendiri, bukannya menunggu sesuatu yang akan diberikan orang lain. Bila itu sudah kau miliki jangan sekali-kali kau lepaskan (Emiko Machi)

*Bukankah Allah itu pemberi kata putus yang Maha bijaksana
(QS. Al Jin:8)*

Perjalanan 1000 mil diawali dari 1 langkah tunggal (Confusius)

You delay but the time is not (Benjamin Franklin)

Waktu pada hakekatnya adalah umur bagi manusia, ia adalah modal kehidupan yang abadi di surga kenikmatan juga sebagai modal kehidupan yang sengsara di dalam azab yang pedih dineraka.

Being modern is not about doing what others do. Being modern is about understanding the risk of doing thing . . . and having the guts to take the risk (Cn's Mag)

Sesungguhnya bukanlah mata yang buta, melainkan hati yang ada di dalam dada. Namun kebanyakan mereka tidak mengetahuinya (QS 22 : 46)

HALAMAN PERSEMBAHAN

"Sesungguhnya shalatku, ibadahku, hidupku dan matiku adalah karena Allah, Tuhan seru sekalian alam. Tidak ada sekutu baginya dan begitulah aku diperintahkan, dan mudah-mudahan aku termasuk orang-orang yang muslim"

Kupersembahkan karya sederhana ini untuk :

- **Bapak dan Ibu** tersayang serta *Wa' Dar* yang tiada hentinya memberikan doa dalam setiap desah nafasnya serta petuah-petuah bijaknya
- *Mba Ni dan Ewing* atas kasih sayang dan dukungannya
- **Ganesh** tersayang yang selalu menerima keluh kesah dan menyayangi tiada lelahnya,

"Tanpamu lingkaran kita tanpa bentuk"

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrahim

Puji syukur kehadirat Allah S.W.T yang telah melimpahkan rahmat kepada seluruh umatnya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tugas akhir yang berjudul **“PENGARUH BASIS CAMPURAN PEG 4000 DAN PEG 400 TERHADAP SIFAT FISIK DAN DISOLUSI NATRIUM SALISILAT DARI SEDIAAN SUPOSITORIA”** yang merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan S1 Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia.

Penulis memberikan penghargaan dan menyampaikan terima kasih dengan tulus kepada :

1. Ibu Mimiiek Murrukumihadi, SU., Apt selaku Pembimbing utama serta Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt selaku Pembimbing Pendamping atas bimbingan, bantuan serta saran-sarannya.
2. Bapak T.N. Saifullah, MSi., Apt selaku penguji yang telah bersedia meluangkan waktu untuk penyempurnaan skripsi ini.
3. Bapak Jaka Nugraha M.Si selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
4. Ibu Farida Hayati, M.Si., Apt selaku Ketua Jurusan Farmasi.
5. Ibu Dra. Suparmi, M.Si, Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik.
6. Seluruh Dosen Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia atas semua ilmu yang telah diberikan.

7. Mas Hartanto atas kebaikan dan kesabarannya membantu menyediakan alat-alat laboratorium.
8. Teman-teman di laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Indonesia Nia, Luky+Resty+Ayang, Poe2t+Andri, Tri, Iin, Haris dan Natal
9. Niek, Dodo, Endah, Nizam, Ratna, Mindho, Ali, Zohir, Doyok, Pikri atas kebersamaannya selama di Jogja.
10. Teman-teman Farmasi angkatan '99 atas kebersamaannya selama ini, untuk Distri dan Ririen terima kasih atas dukungan kalian.
11. Teman-teman kos Anjaweni: Ayu, Suli, Efi, Ulil, Mba Rini, Winarni, Erna terima kasih atas dukungan dan bantuannya
12. Rendy, Poppy, Rika makasih dukungannya ya?
13. Semua pihak baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah memberikan bantuan sehingga tugas akhir ini selesai.

Penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas khilaf dan salah yang tidak disengaja dalam penulisan skripsi ini, semoga menjadi manfaat bagi kita semua.

Amin...

Alhamdulillahirobbil'alamin

Jogjakarta, September 2004

Penulis

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN MOTTO	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
INTISARI	xvii
ABSTRAKSI	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Tinjauan Pustaka	4
1. Supositoria	4
2. Basis Supositoria	6



3. Absorpsi Obat dari Supositoria Rektum	12
4. Kecepatan Pelarutan.....	15
5. Konsep <i>Dissolution Efficiency</i>	18
6. Pemerian Bahan	20
a. Natrium Salisilat.....	20
b. Polietilenglikol 400	21
c. Polietilenglikol 4000	22
B. Landasan Teori.....	22
C. Hipotesis.....	23
D. Jalan Penelitian.....	24
BAB III. CARA PENELITIAN	25
A. Alat dan Bahan yang Digunakan.....	25
B. Jalannya Penelitian.....	26
1. Cara Pembuatan Supositoria	26
2. Uji Keseragaman Bobot	27
3. Uji Kekerasan Supositoria.....	27
4. Penetapan Waktu Melarut.....	28
5. Penetapan Titik Lebur	30
6. Uji Disolusi Supositoria Natrium Salisilat.....	30
C. Analisis Hasil	32
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	33
A. Keseragaman Bobot	33
B. Kekerasan Supositoria.....	34

C. Waktu Melarut	37
D. Titik Lebur	39
E. Disolusi Supositoria	41
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	47
A. Kesimpulan	47
B. Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA.....	49
LAMPIRAN.....	52



DAFTAR TABEL

Tabel I	Karakteristik dari Polietilenglikol $\text{CH}_2(\text{OH})(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ (Kellaway dan Marriott, 1975).....	11
Tabel II	Formula supositoria dengan berbagai perbandingan PEG	26
Tabel III	Data bobot rata-rata serta CV supositoria natrium salisilat dalam berbagai macam perbandingan PEG 4000 dan 400.....	34
Tabel IV	Hasil uji kekerasan supositoria dengan berbagai persen perbandingan PEG 4000 dan PEG 400	35
Tabel V	Hasil uji waktu melarut supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan persen PEG 400	37
Tabel VI	Hasil uji titik lebur supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan PEG 4000 dan PEG 400	39
Tabel VII	Hasil uji DE 60 dan AUC supositoria natrium salisilat dengan berbagai persen perbandingan PEG 4000 dan PEG 400.....	50
Tabel VIII	Hasil uji DE 60(%) titik lebur serta waktu melarut supositoria natrium salisilat dengan berbagai macam % penambahan PEG 400 ..	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Macam - macam alat untuk disolusi supositoria (Rosemann <i>dkk</i> ,1981).....	18
Gambar 2. Kurva hubungan antara prosentase zat terlarut dan waktu (t).....	19
Gambar 3. Struktur natrium salisilat	21
Gambar 4. Skema jalannya penelitian.....	24
Gambar 5. Alat uji kekerasan supositoria (Voight, 1984)	28
Gambar 6. Alat uji waktu melarut (Voight, 1984).....	29
Gambar 7. Grafik dua fase antara kekerasan supositoria dengan PEG 400 dalam PEG 4000 (% berat)	35
Gambar 8. Grafik dua fase antara waktu melarut dengan PEG 400 dan PEG 4000 (% berat).....	38
Gambar 9. Grafik dua fase antara titik lebur dengan PEG 400 dan PEG 4000 (% berat)	40
Gambar 10. Profil disolusi supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan persen PEG 400	43
Gambar 11. Grafik dua fase antara DE 60(%) supositoria natrium salisilat dengan persen PEG 400 dalam PEG 4000 (% berat)	44

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil uji keseragaman bobot supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan PEG 4000 dan PEG 400	52
Lampiran 2 Hasil uji kekerasan supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan PEG 4000 dan PEG 400	58
Lampiran 3 Hasil uji waktu melarut supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan PEG 4000 dan PEG 400	60
Lampiran 4 Hasil uji titik lebur supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan PEG 4000 dan PEG 400	61
Lampiran 5 Scanning serapan maksimum natrium salisilat pada panjang gelombang 450 – 550 nm	62
Lampiran 6 Data absorbansi kurva baku natrium salisilat pada panjang gelombang 526 nm	63
Lampiran 7 Data absorbansi supositoria natrium salisilat pada panjang gelombang 526 nm	64
Lampiran 8 Contoh perhitungan kadar natrium salisilat terdisolusi	66
Lampiran 9 Perhitungan kadar natrium salisilat hasil uji “DE 60” untuk formula I	68

Lampiran 10 Perhitungan kadar natrium salisilat hasil uji “DE 60” untuk formula II	71
Lampiran 11. Perhitungan kadar natrium salisilat hasil uji “DE 60” untuk formula III	73
Lampiran 12 Perhitungan kadar natrium salisilat hasil uji “DE 60” untuk formula IV	75
Lampiran 13 Perhitungan kadar natrium salisilat hasil uji “DE 60” untuk formula V	77
Lampiran 14 Perhitungan AUC ₆₀	79
Lampiran 15 Data perhitungan harga “DE 60”.....	81
Lampiran 16 Analisis variansi satu arah untuk kekerasan (menit) dengan menggunakan <i>SPSS 12.0 for Windows</i>	82
Lampiran 17. Analisis variansi satu arah untuk waktu melarut (menit) dengan menggunakan <i>SPSS 12.0 for Windows</i>	85
Lampiran 18 Analisis variansi satu arah untuk titik lebur (°C) dengan menggunakan <i>SPSS 12.0 for Windows</i>	88
Lampiran 19 Analisis variansi satu arah untuk DE 60 dengan menggunakan <i>SPSS 12.0 for Windows</i>	91
Lampiran 20 Analisis korelasi sifat fisik dan disolusi supositoria natrium salisilat dengan menggunakan <i>SPSS 12.0 for Windows</i>	93

Lampiran 21 *Certificate of Analyze* natrium salisilat dari THE MERCK
(Alfa Kimia) 94

Lampiran 22 *Certificate of Analyze* PEG 400 dari Brataco Chemica 95

Lampiran 23 *Certificate of Analyze* PEG 4000 dari Brataco Chemica 96

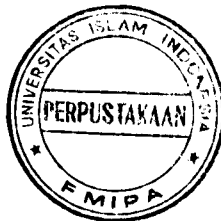


INTISARI

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh basis campuran PEG 4000 dan PEG 400 dengan menggunakan supositoria natrium salisilat dalam berbagai macam perbandingan, yaitu : 85%:15%; 75%:35%; 65%:35%; 55%:45% dan 45%:55%. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi PEG 400 dan PEG 4000 sebagai basis supositoria pada sifat fisik dan disolusi supositoria natrium salisilat serta mencari formula terbaik yang memberikan sifat fisik yang baik serta disolusi yang optimal. Dari kelima formula diuji sifat fisiknya meliputi keseragaman bobot, uji kekerasan dan kerapuhan, uji waktu melarut serta uji titik lebur dengan 5 kali replikasi. Kelima formula mempunyai bobot yang seragam dan mempunyai nilai CV < 5%. Kekerasan supositoria, titik lebur dan waktu melarut semakin menurun dengan bertambahnya persen PEG 400. Pada penelitian ini kelima formula mempunyai waktu melarut antara 37-46 menit, pada uji titik lebur formula V yang melebur paling mendekati suhu tubuh, 38,6 °C dan keempat formula lainnya mempunyai titik lebur jauh di atas suhu tubuh yaitu diantara 41-48 °C. Pada uji disolusi digunakan metode " *Dissolution Efficiency*" (DE) pada waktu 60 menit pada penelitian ini kecepatan pelarutan semakin besar dengan semakin tingginya persen PEG 400. Data dari uji kekerasan dan kerapuhan, uji titik lebur, uji waktu melarut serta uji disolusi dianalisis menggunakan statistik dengan analisis variasi satu arah dengan taraf kepercayaan 95%. Kemudian juga dilakukan uji korelasi dan didapat bahwa ada hubungan yang kuat antara penambahan PEG 400 dan PEG 4000 dengan sifat fisik dan disolusi supositoria natrium salisilat. Dari penelitian ini ditemukan bahwa pada formula V yang mempunyai perbandingan PEG 400 dan PEG 4000 55% : 45% merupakan formula terbaik karena mempunyai waktu melarut $\pm 37,02$ menit, mempunyai titik lebur yang paling mendekati suhu tubuh, yaitu $\pm 38,6^\circ\text{C}$ serta mempunyai kecepatan pelarutan yang tertinggi yaitu 92,17% sehingga dari kelima formula absorpsi obat pada formula V paling cepat.

Kata Kunci :

PEG 4000, PEG 400, natrium salisilat, supositoria



ABSTRACT

Research had been done about effect base mixed of PEG 4000 and PEG 400 which used sodium salicylate suppository in various proportions, there are 85%:15%; 75%:25%; 65%:35%; 55 :45% and 45%:55% This research were begun to know the influence of formulation suppository base of sodium salicylate suppository on physical characteristic and to look for the best formula which given best physical characteristic and given optimal dissolution rates. From 5 formulas we have a test for physical characteristic like uniformity weight (deviation), hardness and brittleness test, melting time and melting point test in 5 replication. Fifth formula have uniform weight because their Coefficients Variants (CV) were less from 5%. Hardness, melting point and melting time were descending with addition percent PEG 400. Melting time for 5 formulas in range 37-46 second but in melting point test just formula V which have melting point nearest body temperature 38,6 °C and the other formula have melting point over the body temperature in range 41-48 °C. From dissolution rate test we used "Dissolution Efficiency" method at 60 minute , in this test the dissolution rates ascending with addition percent PEG 400. Data from hardness test, melting point test, melting time test and dissolution rate test we use statistic analysis with one way anova with 95% confidence interval. Then we use correlations analysis too, and there were a strong correlations between addition PEG 4000 and PEG 400 to the physical characteristic and dissolution of sodium salicylate suppository. From this research we found that formula V which has composition PEG 400 and PEG 4000 55% : 45% was the best formula because they have melting time at $\pm 37,02$ minute , have melting point nearest body temperature 38,6° C and have the highest dissolution rates 92,17 % therefore drug absorption more rapid.

Key phrases :

suppository, PEG 4000, PEG 400, sodium salicylate

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Rektum dan usus besar mampu mengabsorpsi banyak obat yang dapat larut, dan penggunaan obat secara rektal untuk maksud kerja sistemiknya lebih disukai terutama untuk obat-obat yang tidak dapat diberikan secara oral apabila obat tersebut dipengaruhi oleh mukosa pencernaan. Pemberian obat melalui rektum juga dapat juga disarankan apabila cara oral terhalang oleh muntah atau bila pasien tidak sadar atau tidak mampu menelan obat dengan baik (Lachman *dkk*, 1986). Obat yang diabsorpsi melalui rektum tidak melewati hati sebelum masuk ke dalam sirkulasi sistemik, suatu faktor yang penting apabila mengingat bahwa obat-obat cepat dirusak di dalam hati. Kelemahannya, apabila dibandingkan dengan pemberian oral, pemberian obat melalui rektum tidak menyenangkan dan absorpsi obat seringkali tidak teratur dan sulit diramalkan (Ansel, 1995)

Untuk tipe basis supositoria yang larut dalam air, obat tersebut dilepaskan ketika pembawanya melarut, maka garam yang larut dalam air merupakan salah satu pilihan untuk mempercepat absorpsi obat. Sebagai contoh, untuk meningkatkan laju absorpsi obat dari supositoria, efedrina sulfat, kinin klorida, barbital natrium serta natrium salisilat akan lebih disukai daripada bentuk asam atau basanya. Beberapa peneliti melaporkan absorpsi obat yang memadai dari supositoria. Enesco dan rekan-

rekan mengkaji perbandingan waktu absorpsi dari enam obat, yaitu natrium salisilat, kloralhidrat, biru metilen, atropina dan morfina diabsorpsi melalui rektal lebih cepat, dan secara terapeutis levelnya lebih efektif dibandingkan dengan pemberian secara oral (Lachman *dkk*, 1986)

Di dalam tubuh obat akan diabsorpsi dalam bentuk larutan oleh karena itu obat harus dilepaskan terlebih dahulu dari bahan pembawa kemudian larut dalam cairan tubuh. Dengan demikian pengujian kecepatan pelarutan sangat penting artinya terutama untuk obat-obatan yang sukar larut. Kecepatan pelarutan obat selain dipengaruhi oleh sifat fisik bahan obatnya juga dipengaruhi oleh formulasi sediaan obatnya. Formulasi ini menyangkut kadar zat aktif, basis dan cara pembuatannya. Supositoria basis PEG tidak melebur pada suhu tubuh, tetapi perlahan-lahan melarut dalam cairan tubuh sehingga tidak perlu diformulasi supaya melebur pada suhu tubuh serta memberi kemungkinan yang tepat bagi penyimpanannya diluar lemari es dan tidak akan melunak bila terkena panas (Ansel, 1995)

Basis PEG melepaskan obat dari basisnya secara perlahan dan dengan mudah larut dalam cairan rektum sehingga akan mempercepat proses difusi obat. Sehubungan dengan hal-hal di atas perlu dikembangkan penggunaan supositoria terutama basis polietilenglikol. Oleh karena itu penelitian mengenai sifat fisis dan kecepatan pelarutan sangat diperlukan untuk supositoria Natrium Salisilat dengan berbagai macam perbandingan campuran PEG 4000 dan PEG 400.

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh penambahan basis larut air, PEG 4000 dan PEG 400 dengan bermacam-macam variasi perbandingan terhadap sifat fisik dan disolusi supositoria natrium salisilat ?
2. Pada konsentrasi campuran PEG 4000 dan PEG 400 berapa supositoria natrium salisilat mempunyai sifat fisik dan disolusi yang baik?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh formulasi basis supositoria yang larut dalam air (campuran basis PEG 4000 dan PEG 400) terhadap sifat fisik dan disolusi supositoria natrium salisilat secara in vitro
2. Mencari formula terbaik yang memberikan sifat fisik dan disolusi yang optimal

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Supositoria

Supositoria adalah sediaan padat dalam berbagai bobot dan bentuk, yang diberikan melalui rektal, vagina atau uretra. Umumnya meleleh, melunak atau melarut pada suhu tubuh, supositoria dapat bertindak sebagai pelindung jaringan setempat, sebagai pembawa zat terapanik yang bersifat lokal atau sistemik (Anonim, 1995)

Dikalangan umum biasanya supositoria rektum panjangnya ± 32 mm (1,5 inchi). USP menetapkan beratnya 2 gram, untuk orang dewasa bila oleum cacao yang digunakan sebagai basis. Supositoria untuk bayi dan anak-anak, ukuran dan beratnya setengah dari ukuran dan berat untuk orang dewasa, bentuknya kira-kira seperti pensil. Supositoria untuk vagina yang juga disebut *pessarium* biasanya berbentuk bola lonjong atau seperti kerucut, sesuai kompendik resmi beratnya 5 gram, apabila basisnya oleum cacao. Supositoria untuk saluran urin disebut *bougie* bentuknya ramping seperti pensil. Supositoria urin untuk pria bergaris tengah 3-6 mm dengan panjang ± 140 mm, apabila basisnya oleum cacao beratnya 4 gram. Supositoria urin untuk wanita panjang dan beratnya setengah dari ukuran untuk pria,

panjang \pm 70 mm dan berat 2 gram apabila oleum cacao sebagai basis. Supositoria untuk hidung dan untuk telinga disebut juga kerucut telinga, keduanya berbentuk sama dengan supositoria saluran urin tetapi lebih pendek, biasanya 32 mm (Ansel, 1995)

Kegunaan obat dalam bentuk supositoria memiliki 3 alasan, antara lain (Cooper and Gunn's, 1975) :

- a. Efek lokal pada rektum, biasanya digunakan sebagai anestetik lokal seperti benzokain, anti bakteri, antiinflamasi dan sebagai analgesik.
- b. Untuk mendorong pengosongan usus, obat laksatif seperti gliserol dan bisocadyl.
- c. Memberikan efek sistemik, misalnya aminophylin yang merelaksasi otot volunter

Supositoria memberikan beberapa keuntungan dalam penggunaannya dibanding penggunaan obat secara oral, yaitu (Lowenthal dan Borzelleca, 1965) :

- a. Dapat diberikan kepada pasien yang tidak dapat menelan
- b. Dapat menghindari terjadinya iritasi lambung
- c. Dapat menghindari kerusakan obat oleh enzim pencernaan
- d. Absorpsi melalui rektum lebih cepat dan lebih teratur dibanding dengan absorpsi oleh lambung dan usus
- e. Bagi pasien yang mudah muntah atau tidak sadar
- f. Dapat memperpanjang durasi

Variasi bobot pada supositoria dapat terjadi karena tidak konsistennya proses pembuatan, misalnya tidak sempurnanya penutupan cetakan, pengerokan yang tidak

merata. Variasi bobot supositoria sebaiknya tidak lebih dari $\pm 5\%$ (Lachman *dkk*, 1986)

2. Basis supositoria

Basis supositoria memainkan peranan penting dalam pelepasan obat yang dikandungnya dan oleh sebab itu pula tersedianya obat untuk diabsorpsi untuk efek sistemik maupun efek lokal (Ansel, 1995)

Persyaratan bagi basis supositoria dan supositoria berikut harus dipenuhi (Voigt, 1984) :

- a. Secara fisiologis netral (tidak menimbulkan rangsangan pada usus; hal ini disebabkan oleh massa yang tidak fisiologis atau tengik, terlalu keras, juga oleh kekasaran bahan obat yang diracik)
- b. Secara kimia netral (tidak tak tersatukan dengan bahan obat)
- c. Tanpa *alotropisme* (modifikasi yang tidak stabil)
- d. Interval yang rendah antara titik lebur dan titik beku (dengan demikian pembekuan massa berlangsung cepat dalam cetakan, kontraksibilitasnya baik, mencegah pendinginan mendadak dalam cetakan)
- e. Interval yang rendah antara titik lebur mengalir dengan titik lebur jernih (sangat penting artinya bagi kemantapan bentuk dan juga daya penyimpanannya khususnya pada suhu tinggi)
- f. Viskositas yang memadai (mampu mengurangi sedimentasi bahan tersuspensi, tingginya ketepatan takaran)

- g. Supositoria sebaiknya melebur dalam beberapa menit pada suhu tubuh atau melarut (persyaratan untuk kerja obat)
- h. Pembebasan dan resorpsi obat yang baik
- i. Daya tahan dan daya penyimpanan yang baik (tanpa ketengikan, pewarnaan, pengerasan, kemantapan bentuk, daya patah yang baik dan stabilitas yang memadai dari bahan obat)
- j. Daya serap terhadap cairan lipofil dan hidrofil

Beberapa sifat spesifikasi untuk basis supositoria biasanya meliputi (Lachman *dkk*, 1986) :

- a. Asal dan komposisi kimia

Ketidaktercampuran basis dengan konstituen-konstituen lain secara fisika atau kimia dapat diramalkan jika komposisi formula yang tepat diketahui termasuk pengawet, antioksidan, dan pengemulsi.

- b. Kisaran titik leleh

Karakteristik titik leleh dinyatakan sebagai kisaran yang menunjukkan temperatur bahwa basis leleh dan meleleh seluruhnya.

- c. *Solid Fat Indeks* (SFI)

Kekerasan supositoria dapat ditentukan oleh kandungan padat pada temperatur kamar. Temperatur kulit kira-kira 32⁰ C, seseorang dapat meramalkan suatu produk yang akan menjadi kering pada sentuhan supositoria dengan kandungan zat padat lebih dari 30 % pada temperatur itu.

d. Angka hidroksil

Angka hidroksil merupakan suatu ukuran posisi yang tidak diesterifikasi pada molekul-molekul gliserida dan mencerminkan kandungan monogliserida dan digliserida suatu basis lemak. Angka ini menunjukkan mg KOH yang akan menetralsasi asam asetat yang digunakan untuk menetralsasi 1 gram lemak.

e. Titik memadat

Harga ini meramalkan waktu yang dibutuhkan oleh basis untuk menjadi padat bila basis tersebut didinginkan dalam cetakan. Jika interval antara kisaran leleh dan titik memadatnya adalah $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ atau lebih, maka waktu yang dibutuhkan untuk memadat dapat diperpendek dengan menambah pendinginan sehingga prosedur pembuatan lebih efisien.

f. Angka penyabunan

Jumlah mg KOH yang diperlukan untuk menetralkan asam-asam bebas dan saponifikasi ester-ester yang dikandung dalam 1 gram lemak adalah suatu indikasi dari tipe (mono-, di-, tri-) gliserida dan juga jumlah gliserida yang ada.

g. Angka iod

Angka ini menyatakan banyaknya gram iod yang bereaksi dengan 100 gram lemak atau bahan lain yang tidak jenuh. Peruraian mungkin disebabkan oleh lembab, asam-asam, dan oksigen (yang mengakibatkan ketengikan dalam lemak) meningkat dengan harga yang tinggi.

h. Angka air

Jumlah gram air yang dapat dimasukkan dalam 100 gram lemak dinyatakan dengan harga ini, angka air meningkat dengan adanya penambahan zat aktif permukaan monogliserida dan pengemulsi-pengemulsi lain.

i. Angka asam

Angka asam yang rendah atau tidak adanya asam, penting untuk basis suppositoria yang baik. Asam-asam bebas menyebabkan pengerjaan formulasi lebih rumit, karena asam-asam bebas bereaksi dengan bahan-bahan lain dan juga dapat menyebabkan iritasi bila bersentuhan dengan membran mukosa.

Basis-basis yang digunakan untuk efek lokal lambat melarut dan lambat melepaskan obat, berbeda dengan basis yang digunakan untuk efek sistemik. Efek lokal umumnya terjadi dalam waktu setengah jam sampai paling lama 4 jam (Lachman *dkk*, 1986). Basis suppositoria dibagi menurut sifat fisiknya ke dalam kelompok (Ansel, 1995) :

- a. Basis bersifat minyak atau berlemak
- b. Basis yang larut dalam air atau dapat campur
- c. Basis lainnya, umumnya merupakan kombinasi dari bahan-bahan lipofilik dan hidrofilik

Minyak coklat merupakan basis berlemak yang paling banyak digunakan, seringkali digunakan dalam resep-resep pencampuran bahan obat bila basisnya tidak dinyatakan apa-apa. Minyak coklat tidak berbahaya, lunak, dan tidak reaktif, serta meleleh pada suhu tubuh tetapi dapat menjadi tengik, meleleh pada udara panas,

menjadi cair bila dicampur dengan obat-obat tertentu dan pemanasan yang terlalu lama, terisomerisasi dengan titik leleh yang lebih rendah dan tidak dikehendaki (Lachman *dkk*, 1986)

Gelatin gliserin dan polietilen glikol termasuk dalam kelompok basis yang larut dan campur dalam air. Basis gelatin gliserin sering digunakan dalam pembuatan supositoria vagina karena efek setempat yang cukup lama dari unsur obatnya. Basis supositoria gelatin gliserin cenderung menyerap uap air, akibat sifat gliserin yang higroskopis sehingga harus dilindungi dari udara lembab, supaya terjaga bentuk dan konsistensi supositorianya. Supositoria ini juga menunjukkan pengaruh dehidrasi dan iritasi terhadap jaringan waktu penggunaannya. (Ansel, 1995)

Polietilen glikol merupakan polimer-polimer berantai panjang dari etilen oksida mempunyai formula umum $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_x\text{CH}_2\text{OH}$ dan terdapat sebagai cairan bila kisaran bobot molekul rata-ratanya 200 sampai 600, dan sebagai zat padat seperti lilin bila bobotnya di atas 1000. Kelarutan dalam air, higroskopisitas, dan tekanan uapnya berkurang dengan meningkatnya bobot molekul rata-rata. Kisaran luas dari titik leleh dan kelarutan memungkinkan formulasi supositoria dengan berbagai derajat kestabilan panas dan laju disolusi yang berbeda. Polimer-polimer ini tidak terhidrolisis atau terurai, secara fisiologis inert, tidak membantu pertumbuhan jamur (Lachman *dkk*, 1986)

Tabel I. Karakteristik dari Polietilenglikol $\text{CH}_2(\text{OH})(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ (Kellaway dan Marriott, 1975)

PEG	<i>m</i>	Range berat molekul	Berat molekul rata-rata	Titik lebur (°C)	Kelarutan dalam air(%)
400	8 - 10	380 - 420	400	4 - 8	100
1000	20 - 23	950 - 1050	1000	37 - 40	70
1540	28 - 36	1300 - 1600	1540	40 - 46	70
4000	69 - 84	3100 - 3700	4000	50 - 56	62
6000	115 - 160	6000 - 7500	6000	60 - 63	50

Kelarutan yang baik dalam air disebabkan oleh adanya gugus alkoholik, khususnya hidrasi oksigen eter. Kelarutan polietilenglikol berdasar atas pembentukan jembatan hidrogen antara oksigen eter dengan molekul air. Kelarutannya baik dalam etanol, kloroform, aseton dan benzen, hampir tidak larut dalam eter dan eter minyak tanah (Voigt, 1984)

Keuntungan polietilen glikol sebagai basis supositoria antara lain (Aulton, 1991) :

- a. Tidak memiliki efek laksatif
- b. Kemungkinan kontaminasi dengan mikrobia kecil
- c. Inert secara fisiologis
- d. Umumnya mempunyai titik lebur di atas suhu tubuh
- e. Mudah dalam menyiapkannya
- f. Dapat bercampur dengan bermacam- macam obat
- g. Stabil dalam iklim panas, tetapi stabilitas akan turun dengan adanya air

- h. Menghasilkan cairan yang kental sehingga setelah terdispersi di dalam rektum tidak mudah bocor atau keluar dari lubang masuknya

Kelompok basis lainnya termasuk campuran bahan bersifat seperti lemak dan larut dalam air atau bercampur dengan air, mungkin berbentuk zat kimia atau campuran fisika. Beberapa diantaranya berbentuk emulsi, umumnya dari tipe air dalam minyak atau mungkin dapat menyebar dalam cairan berair, umumnya mempunyai titik leleh antara 39° C dan 45° C. salah satu dari basis ini adalah polioksil 40 stearat suatu zat aktif yang digunakan dalam perdagangan (Ansel, 1969)

3. Absorpsi obat dari supositoria rektum

Supositoria melepaskan zat aktifnya di dalam cairan rektum, berdifusi ke dalam mukosa rektal kemudian diabsorpsi oleh jaringan dan ditransfer ke dalam sirkulasi darah. Tergantung pada absorpsi yang terjadi di dalam rektum obat tersebut masuk ke dalam inferior, pertengahan atau vena superior hemoroid dimana vena inferior paling dekat dengan anus. Obat-obat yang dibawa oleh vena inferior tengah secara langsung dibawa ke sirkulasi melalui vena cava inferior dan melewati hati, dimana obat tersebut berada dalam vena superior (dan di dalam darah dari usus besar pada pemberian obat secara oral). Obat-obat dari supositoria sebagian besar ditransfer oleh vena hemoroid inferior serta vena tengah, berarti pemberian obat melalui rektal menghindari degradasi obat oleh hati dan juga dapat menghindari kerusakan hati oleh obat (Cooper and Gunn's, 1975)



Dosis obat yang digunakan melalui rektum mungkin lebih besar atau lebih kecil daripada obat yang dipakai secara oral, tergantung kepada faktor-faktor seperti keadaan tubuh pasien, sifat fisika kimia obat dan kemampuan obat melewati penghalang fisiologi untuk absorpsi dan sifat basis supositoria serta kemampuannya melepaskan obat supaya siap untuk diabsorpsi (Ansel, 1995)

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi pemberian obat dalam bentuk supositoria dibagi menjadi 2 (Ansel, 1995) :

a. Faktor Fisiologi

Rektum manusia panjangnya \pm 15-20 cm, pada waktu isi kolon kosong, rektum hanya berisi 2-3 ml cairan mukosa yang inert.

Faktor fisiologi yang mempengaruhi absorpsi obat dari rektum antara lain:

1) Kandungan kolon

Apabila diinginkan efek sistemik maka absorpsi akan lebih banyak terjadi pada rektum yang kosong, karena obat lebih mungkin berhubungan dengan permukaan rektum dan kolon yang tidak ada fesesnya.

2) Jalur sirkulasi

Pada perjalanan pertamanya obat dalam supositoria tidak melalui sirkulasi portal dan tidak dihancurkan dalam hati. Pembuluh hemaroid bagian bawah yang mengelilingi kolon menerima obat yang diabsorpsi lalu mulai mengedarkannya tanpa melalui hati tetapi dibantu sirkulasinya oleh getah bening.

3) pH dan tidak adanya kemampuan mendapar dari cairan rektum

Cairan rektum mempunyai pH netral (7-8) dan kemampuan mendapar tidak ada, maka obat yang digunakan lazimnya tidak berubah oleh lingkungan kimia.

b. Faktor Fisika Kimia dari Obat dan Basis Supositoria

Faktor fisika kimia mencakup sifat-sifatnya seperti kelarutan relatif obat dalam lemak dan air serta ukuran partikel dari obat yang menyebar. Faktor fisika kimia dari basis melengkapi kemampuannya melebur, melunak, atau melarut pada suhu tubuh, kemampuannya melepaskan bahan obat dan sifat hidrofilik atau hidrofobiknya.

1) Kelarutan lemak-air

Koefisien partisi lemak-air dari suatu obat merupakan pertimbangan yang penting pada pemilihan basis supositoria dan dalamantisipasi pelepasan obat dari basis tersebut. Suatu lipofilik yang terdapat dalam suatu basis supositoria berlemak dengan konsentrasi rendah memiliki kecenderungan yang kurang untuk melepaskan diri ke dalam cairan disekelilingnya, dibandingkan bila ada bahan hidrofilik pada basis berlemak, dalam batas-batas mendekati titik jenuhnya. Polietilenglikol yang melarut pada cairan rektum, melepaskan untuk diabsorpsi baik obat yang larut dalam air maupun yang larut dalam lemak.

2) Ukuran partikel

Obat dalam supositoria yang tidak larut maka ukuran partikelnya akan mempengaruhi jumlah obat yang dilepas dan melarut untuk diabsorpsi, semakin kecil ukuran partikel maka semakin mudah larut dan semakin besar kemungkinannya untuk dapat diabsorpsi.

3) Sifat basis

Basis harus mampu mencair, melunak atau melarut supaya melepaskan kandungan obatnya untuk diabsorpsi. Apabila terjadi interaksi antar basis dengan obat ketika dilepas, maka absorpsi obat akan terganggu atau malah dicegahnya, apabila basis mengiritasi membran mukosa rektum maka akan memulai respon kolon untuk segera buang air besar, mengurangi kemungkinan pelepasan dan absorpsi dari obat dengan cermat.

4. Kecepatan pelarutan

Pelepasan obat dari bentuk-bentuk sediaan dan kemudian absorpsi dalam tubuh dikontrol oleh sifat fisika kimia dari obat dan bentuk yang diberikan, serta sifat-sifat fisika kimia dan fisiologis dari sistem biologis. Lepasnya suatu obat dari sistem pemberian meliputi faktor disolusi dan difusi (Martin *dkk*,1993)

Kecepatan pelarutan memberikan informasi tentang profil proses melarut per satuan waktu. Hukum yang mendasarinya telah ditemukan oleh Noyes-Whitney dan dalam penelitiannya pada tahun 1897. persamaaan tersebut menyatakan bahwa tetapnya luas permukaan dan konstanta suhu, menyebabkan kecepatan pelarutan

tergantung dari gradien konsentrasi antara konsentrasi jenuh dengan konsentrasi waktu t yang diformulasikan secara matematik sebagai berikut (Voigt, 1984) :

$$dc/dt = k (C_s - C_t) \dots \dots \dots (1)$$

dc/dt = kecepatan pelarutan (perubahan konsentrasi per satuan waktu)

k = konstanta yang mempertimbangkan koefisien difusi, volume larutan jenuh dan tebal lapisan difusi

C_s = kelarutan (konsentrasi jenuh bahan dalam pelarut)

C_t = konsentrasi bahan dalam larutan untuk waktu t

Pada saat melarutnya zat padat disekelilingnya akan terbentuk lapisan tipis dari larutan jenuhnya kemudian akan terjadi difusi ke bagian sisa larutan di sekitarnya. Dengan pertimbangan hambatan proses difusi ini dalam melarut maka persamaan Nernst, Brunner, dan Boguski dapat memberikan kemungkinan perbaikan kecepatan pelarutan lebih konkret (Voight, 1984) :

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DF}{hV} (C_s - C_t) \dots \dots \dots (2)$$

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

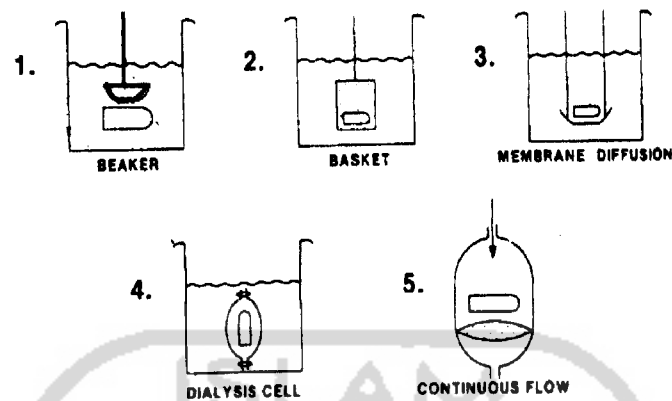
C_s : konsentrasi jenuh (kelarutan)

C_t : konsentrasi bahan obat pada waktu t

Pokok dari fenomena transfer massa yang diterapkan dalam bidang farmasi adalah disolusi obat dari tablet atau granul, pelepasan bahan obat dari basis salep atau supositoria serta permeasi dan distribusi molekul obat dalam jaringan hidup. Disintegrasi, deagragasi, dan disolusi bisa berlangsung secara serentak dengan melepasnya suatu obat dimana obat tersebut diberikan (Martin *dkk*, 1993)

Cara yang digunakan untuk uji kecepatan pelepasan obat dari supositoria secara *in vitro* dapat dikelompokkan ke dalam 5 tipe umum (Rosemann *dkk*, 1981) :

- a. Terdiri dari tempat sederhana untuk supositoria dalam gelas beker.
- b. Terdiri dari alat disolusi yang menggunakan basket berupa jala dari kawat halus untuk menempatkan sampel.
- c. Terdiri dari *chamber* (kamar) untuk sampel yang dipisahkan dari penampung air (medium) oleh membran.
- d. Seperti pada tipe no. 3 tetapi pemisahannya berupa tabung dialisis untuk supositoria.
- e. Alat dengan membungkus sistem aliran dimana sampel diletakkan pada pelindung yang halus.

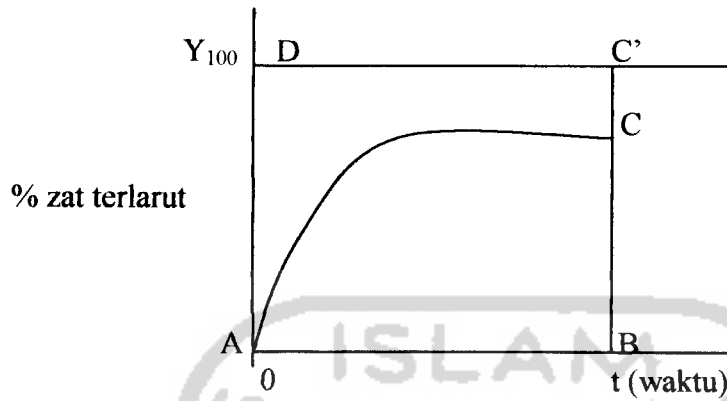


Gambar 1. Macam-macam alat untuk disolusi supositoria (Rosemann *dkk*, 1981)

5. Konsep *Dissolution Efficiency*

Untuk mengungkapkan hasil uji kelarutan dapat digunakan antara lain dengan cara (Khan dan Rhodes, 1975):

- Cara sederhana yang dapat menunjukkan jumlah zat aktif (%) yang terlarut pada waktu tertentu, yang kemudian dikenal dengan T-20, T-50, T-90% dan seterusnya. Cara ini hanya menyebutkan 1 titik saja, maka proses yang terjadi diluar titik tersebut tidak diketahui
- Dissolution Efficiency (DE)* yang diungkapkan oleh Khan dan Rhodes yang lebih dikenal sebagai Metode Khan. DE didefinisikan sebagai perbandingan antara luas daerah di bawah kurva kecepatan pelarutan pada waktu t dengan luas daerah empat persegi panjang yang menunjukkan 100% zat aktif terlarut pada waktu yang sama (Khan dan Rhodes, 1975)



Gambar 2. Kurva hubungan antara prosentase zat terlarut dan waktu (t)
(Khan dan Rhodes, 1975)

$$DE \text{ pada waktu } t = \frac{\text{luas } ABC}{\text{luas } ABC'D} \times 100\% \dots\dots\dots(3)$$

Secara matematis sebagai berikut :

$$DE \ t(\%) = \frac{\int_0^t Y dt}{Y_{100} t} \times 100\% \dots\dots\dots(4)$$

$\int_0^t Y dt$ = luas ABC, yaitu luas daerah di bawah kurva disolusi zat aktif dalam waktu t

$Y_{100} t$ = luas segiempat ABC'D yang merupakan hasil perkalian antara % zat aktif yang terlarut dalam waktu t.

Metode DE mempunyai beberapa keuntungan, yaitu (Khan dan Rhodes, 1975) :

- a. Pengungkapan data pelarutan obat dalam bentuk DE ini memungkinkan untuk menggambarkan semua titik pada kurva kecepatan pelarutan.
- b. Dapat menggambarkan hubungan antara percobaan in-vitro dan in-vivo karena menggambarkan dengan cara DE ini mirip dengan cara penggambaran percobaan in-vivo.

6. Pemerian Bahan

Bahan aktif yang digunakan adalah natrium salisilat yang mempunyai aksi analgesik antipiretik serta antiinflamasi. Basis yang digunakan untuk supositoria natrium salisilat adalah campuran polietilenglikol 4000 dan polietilenglikol 400 dengan berbagai macam persen perbandingan.

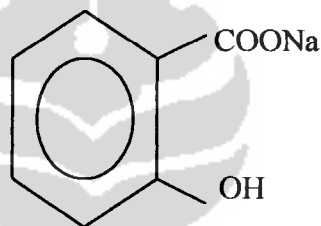
a. Natrium Salisilat

Natrium salisilat mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% C_7HNaO_3 dihitung terhadap zat anhidrat merupakan serbuk mikrohablur atau amorf atau keping, tidak berwarna, atau merah muda lemah; tidak berbau atau bau khas lemah, dan dipengaruhi cahaya. Larutan segar (1 dalam 10) bereaksi netral atau asam terhadap kertas lakmus.

Kelarutan natrium salisilat 1 gram dalam 1 ml air, 10 ml alkohol, dan dalam 4 ml gliserin, sangat larut dalam air mendidih dan dalam alkohol mendidih; dan praktis tidak larut dalam kloroform dan eter. Dosis 300 mg

sampai 4 gram sehari. Khasiat dan penggunaan sebagai antipiretikum, analgetikum.

Inkompatibilitas Natrium dan kalsium salisilat berinteraksi dengan surfaktan ammonium kuarterner pada larutan encer dan menyebabkan kenaikan viskositas sampai terbentuk gel pada konsentrasi salisilat yang tinggi. Efeknya akan dipertinggi dengan adanya elektrolit lain.



Gambar 3. Struktur natrium salisilat(Anonim, 1979)

b. Polietilenglikol 400

Polietilenglikol 400 adalah polimer dari etilen oksida dan air, dinyatakan dengan rumus : $H(OCH_2CH_2)_nOH$, dengan harga rata-rata n antara 8,2 dan 9,1. Berupa cairan kental jernih, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna; bau khas lemah; agak higroskopik. Suhu beku 4 - 8 °C. Kelarutan dalam air, dalam etanol, dalam aseton, dalam glikol lain dan dalam hidrokarbon aromatik; praktis tidak larut dalam eter dan dalam hidrokarbon alifatik. Inkompatibilitas terhadap Bismuth, Ichthamol, Benzokain, dan Fenol yang mengurangi aktivitas pada seperempat bagian senyawa ammonium dan

Hidroksi Benzoat. Sinonim dari polietilenglikol 400 adalah macrogolum 400, Carbowax 400 dan Poliglikol 400.

Khasiat dan penggunaannya sebagai zat tambahan.

c. Polietilenglikol 4000

Polietilenglikol 4000 adalah polietilenglikol $(H(O-CH_2-CH_2)_nOH$ harga n antara 68-84, merupakan serbuk licin putih atau potongan putih kuning gading; praktis tidak berbau; tidak berasa. Kelarutannya mudah larut dalam air, dalam etanol (95 %) P dan dalam kloroform P; praktis tidak larut dalam eter P. Suhu leburnya antara $50^{\circ}C - 56^{\circ}C$.

Inkompatibilitas terhadap Bismuth, Ichtamol, Benzokain, dan Fenol yang mengurangi aktivitas pada seperempat bagian senyawa ammonium dan Hidroksi Benzoat. Mempunyai sinonim : macrogolum 4000, Carbowax 4000, dan Poliglikol 4000

B. Landasan Teori

Natrium salisilat merupakan turunan dari asam salisilat yang mempunyai aksi analgesik antipiretik, antiinflamasi yang sering disebut sebagai analgetik non narkotik (*Non Steroidal Anti- Inflammatory Drugs*(NSAID)). Natrium salisilat apabila diberikan secara oral dapat menyebabkan iritasi pada lambung untuk menghindarinya dapat diberikan secara rektal. Suppositoria natrium salisilat mempunyai efek lokal untuk

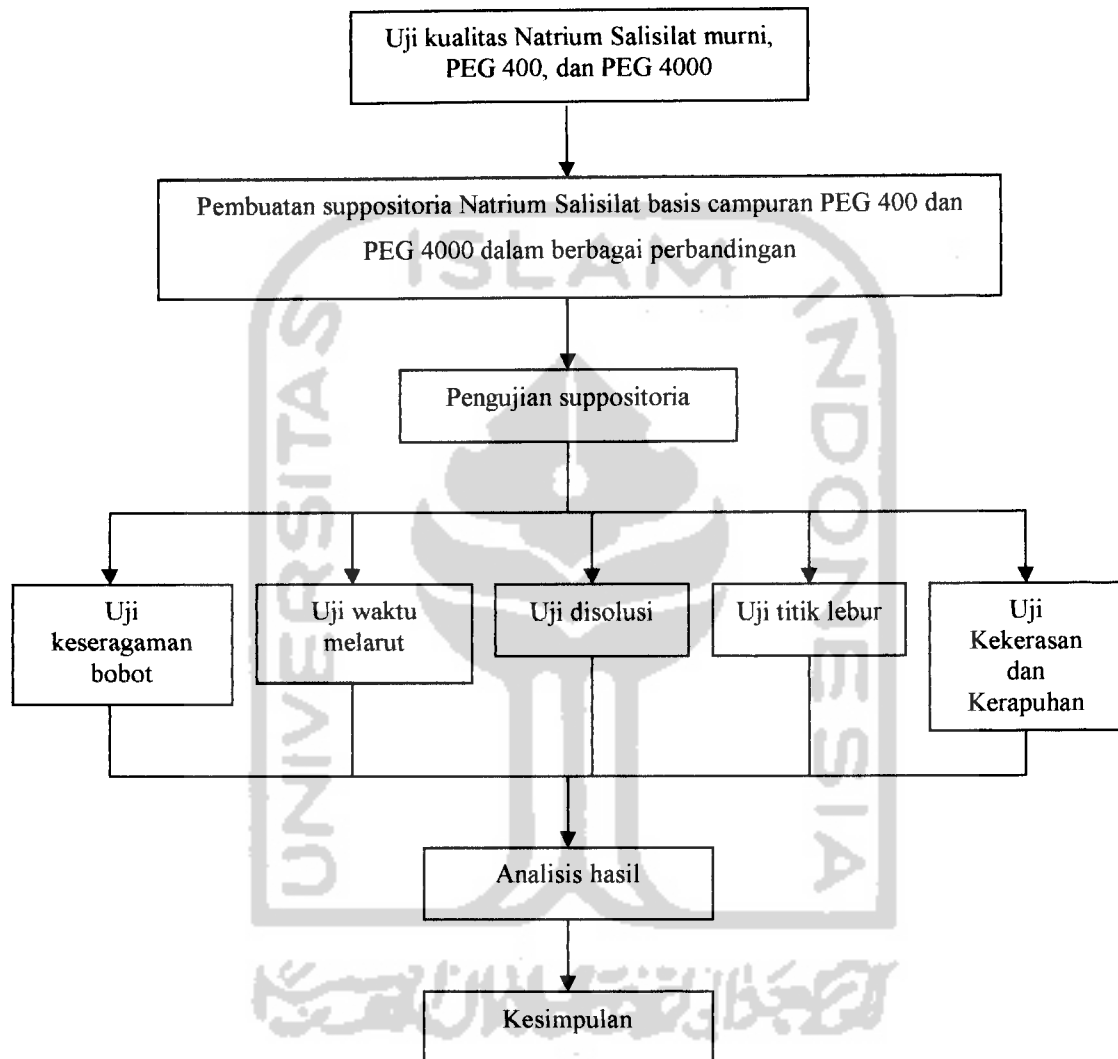
mengurangi rasa nyeri pada wasir, tidak menyembuhkan atau menghilangkan penyebab penyakit.

Kombinasi basis PEG 4000 dan PEG 400 dilakukan untuk mendapatkan titik lebur yang sesuai dengan suhu tubuh serta untuk mendapatkan waktu melarut sesuai yang diinginkan. Basis PEG merupakan pilihan tepat untuk efek lokal karena lambat melarut dan melepaskan obat sehingga dapat memperpanjang durasi. Oleh karena itu perlu adanya penelitian dengan mengkombinasikan PEG 400 dengan PEG 4000 untuk supositoria natrium salisilat sehingga akan dihasilkan supositoria dengan sifat-sifat yang diinginkan.

C. Hipotesis

Penggunaan basis supositoria larut air campuran PEG 4000 dan PEG 400 dalam formulasi supositoria natrium salisilat akan mempengaruhi sifat fisik khususnya waktu lebur dan waktu leleh supositoria dan juga akan mempengaruhi kecepatan pelepasan natrium salisilat dari basis tersebut.

D. Jalan Penelitian



Gambar 4. Skema jalannya penelitian

BAB III

CARA PENELITIAN

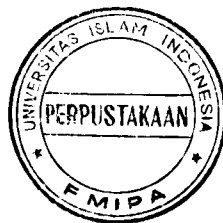
A. Alat dan Bahan

1. Alat-alat yang diperlukan:

Mortir dan stamper, cawan porselen, alat pencetak suppositoria, pengaduk, seperangkat alat gelas, termometer, timbangan, *Dissolution Tester* (Erweka DT-700), alat uji kekerasan dan kekompakan suppositoria (Erweka), seperangkat alat uji waktu leleh suppositoria (Erweka jenis SSP), seperangkat alat uji titik lebur (Pipa “U” dengan diameter 0,8 cm), spektrofotometer UV VIS (Genesys 10), *stopwatch*, penangas air, termostat, dan lemari pendingin.

2. Bahan-bahan yang digunakan :

Natrium salisilat (*Pharmaceutical Grade* dari Alfa Kimia), PEG 4000 (*Pharmaceutical Grade* dari Brataco Chemica), PEG 400 (*Pharmaceutical Grade* dari Brataco Chemica), $\text{Fe}(\text{Cl})_3$ (*Pharmaceutical Grade*), aquadest, *liquid paraffin* (*Pharmaceutical Grade*)



B. Jalannya Penelitian

Cara Percobaan :

1. Cara Pembuatan Supositoria

Tiap supositoria beratnya 3 gram

Tabel II. Formula supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan PEG 4000 dan PEG 400

	Formula				
	I	II	III	IV	V
Natrium salisilat (g)	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500
PEG 4000 (g)	2,125	1,875	1,625	1,375	1,125
PEG 400 (g)	0,375	0,625	0,875	1,125	1,375

Keterangan :

- Formula I : Perbandingan basis PEG 4000 : PEG 400 = 85 % : 15 %
 Formula II : Perbandingan basis PEG 4000 : PEG 400 = 75 % : 25 %
 Formula III : Perbandingan basis PEG 4000 : PEG 400 = 65 % : 35 %
 Formula IV : Perbandingan basis PEG 4000 : PEG 400 = 55 % : 45 %
 Formula V : Perbandingan basis PEG 4000 : PEG 400 = 45 % : 55 %

Pembuatan :

- a. PEG 4000 dan PEG 400 dilelehkan diatas penangas air, diaduk sampai homogen.
- b. Dicampur dalam mortir hangat natrium salisilat dan campuran PEG sambil diaduk sampai homogen.

- c. Massa dikembalikan ke cawan panas, diaduk sampai homogen, dituang ke dalam cetakan.
- d. Disimpan dalam lemari es sampai terbentuk supositoria

Catatan : penimbangan bahan untuk 6 supositoria dilebihkan sebanyak 2 supositoria

2. Uji Keseragaman Bobot

- a. Dilakukan pemeriksaan keseragaman bobot dengan cara menimbang 10 supositoria satu per satu dari masing-masing formula.
- b. Setelah ditimbang masing-masing supositoria ditimbang hingga mempunyai berat 3 gram.
- c. Kemudian hitung harga CV.

3. Uji Kekerasan Supositoria

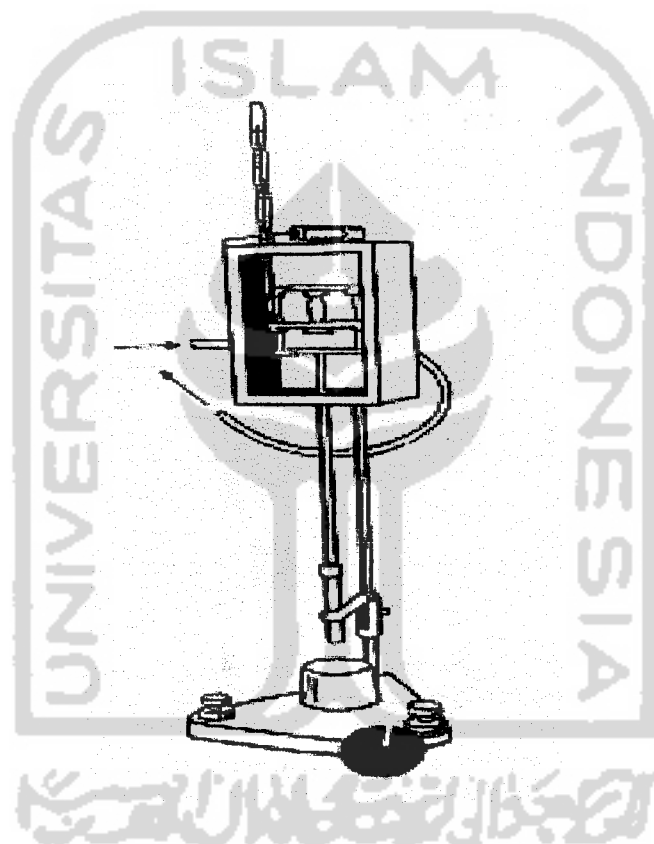
- a. Disiapkan supositoria yang akan diuji kekerasannya.
- b. Supositoria diletakkan pada tempat pemeriksaan tanpa diberi beban.
- c. Diberi beban awal 600 gram dan pada saat yang bersamaan *stopwatch* dihidupkan.
- d. Beban 200 gram ditambahkan pada setiap interval waktu 1 menit selama supositoria belum hancur.
- e. *Stopwatch* dihentikan bila supositoria telah hancur.
- f. Percobaan diulangi 4 kali dan dicatat beban supositoria.

Pembacaan beban :

Antara 0 -20 detik : beban tambahan dianggap tidak ada

Antara 21-40 detik : beban tambahan dihitung setengahnya

Antara 41-60 detik : beban tambahan dihitung penuh

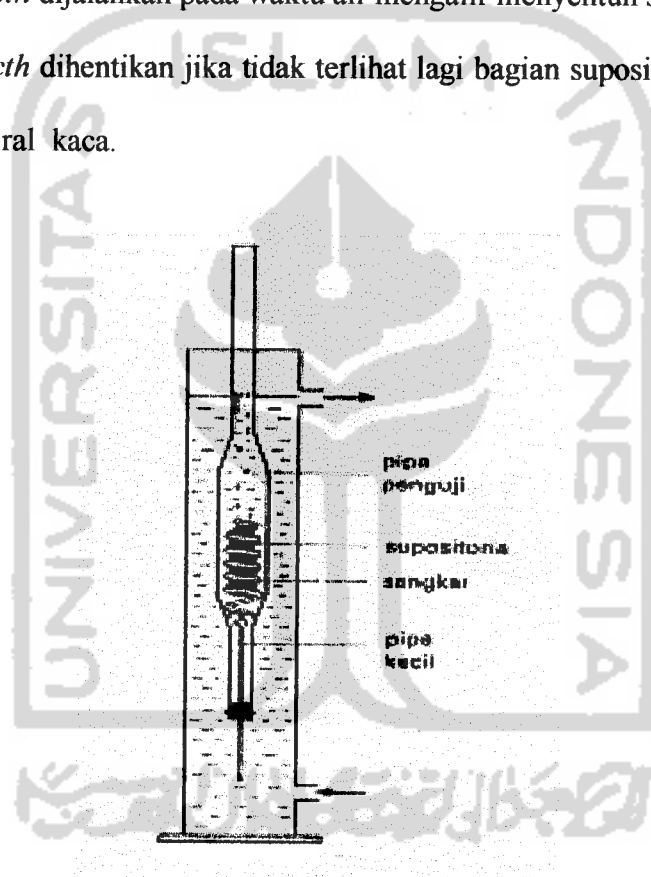


Gambar 5. Alat uji kekerasan supositoria (Voigt, 1984)

4. Penetapan Waktu Melarut Supositoria

- a. Disiapkan supositoria yang akan diuji.
- b. Semua sistem sirkulasi dihubungkan dengan suhu dijaga agar tetap $37^{\circ}\text{C} (\pm 0,5^{\circ}\text{C})$

- c. Supositoria dimasukkan dalam bagian spiral alat batang kaca diatur hingga menyentuh supositoria.
- d. Bagian alat dimasukkan ke dalam tabung untuk air mengalir, sehingga skala 0 sejajar dengan permukaan air diluarnya.
- e. *Stopwacth* dijalankan pada waktu air mengalir menyentuh supositoria
- f. *Stopwacth* dihentikan jika tidak terlihat lagi bagian supositoria yang berada pada spiral kaca.



Gambar 6. Alat uji waktu melarut (Voigt, 1984)

5. Penetapan Titik Lebur

- a. Disiapkan alat untuk uji titik lebur supositoria dengan menggunakan pipa “U” yang mempunyai diameter 0,8 cm yang dimasukkan ke dalam gelas beker yang berisi air
- b. Termometer diletakkan tepat menyentuh pipa “U”
- c. Dilakukan pemanasan air yang berada di dalam gelas beker dengan menggunakan *heater*.
- d. Temperatur dicatat pada saat massa supositoria di dalam pipa “U” mulai leleh hingga hilang sempurna.

6. Uji Disolusi Supositoria Natrium Salisilat

- a. Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Ditimbang seksama 500,0 mg natrium salisilat dilarutkan dalam air suling, lalu masukkan dalam labu takar 1000,0 ml kemudian diencerkan sampai tanda. Larutan stok ini diambil 1 ml, dimasukkan ke dalam labu takar 10,0 ml lalu diencerkan sampai tanda, kemudian ditambahkan FeCl_3 1 % sebanyak 1 ml dan dibaca serapannya pada panjang gelombang antara 450 – 550 nm, panjang gelombang yang memberikan resapan tertinggi dinyatakan sebagai panjang gelombang maksimum.

- b. Pembuatan Kurva Baku

Ditimbang seksama 500,0 mg natrium salisilat dilarutkan dalam air suling, lalu masukkan ke dalam labu takar 1000,0 ml kemudian diencerkan

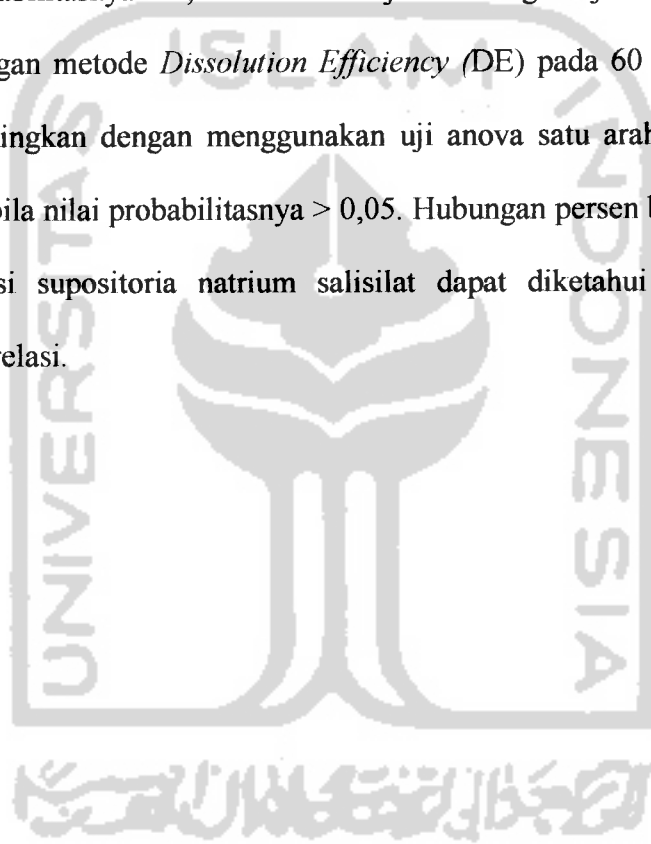
sampai tanda. Larutan ini diambil 5 macam seri kadar, yaitu : 30,00 $\mu\text{g/ml}$, 40,00 $\mu\text{g/ml}$, 50,00 $\mu\text{g/ml}$, 60,00 $\mu\text{g/ml}$ dan 70,00 $\mu\text{g/ml}$, lalu ditambah FeCl_3 1% masing-masing 1 ml, setelah itu serapan dibaca pada panjang gelombang maksimal yaitu 526 nm lalu dibuat kurva sehingga didapat persamaan garis.

c. Uji Disolusi Supositoria

- 1). Diambil supositoria yang telah ditimbang ± 3 g dari masing-masing formula.
- 2). Sebuah supositoria dimasukkan ke dalam labu *Poole* yang telah diisi air suling 500 ml dengan suhu $37^\circ\text{C} (\pm 0,5^\circ\text{C})$ sebagai medium disolusi.
- 3). Alat disolusi diatur kecepataannya 100 rpm kemudian diatur waktu pengambilan sampelnya.
- 4). Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 20, 30, 45 dan 60 masing – masing sebanyak 5 ml. Setiap selesai pengambilan sampel segera diganti dengan medium yang sama sebanyak 5 ml agar volume medium selau tetap.
- 5). Natrium salisilat yang terlarut pada masing-masing sampel ditetapkan kadarnya dengan mengukur panjang gelombangnya menggunakan spektrofotometer UV, kemudian dihitung DE pada waktu 60 menit.

C. Analisis Hasil

Keseragaman bobot dapat diketahui dengan cara menghitung CV. Untuk data titik lebur, waktu melarut dan waktu hancur dianalisis dengan anova satu arah dan apabila nilai probabilitasnya $> 0,05$ maka dilanjutkan dengan uji T. Hasil uji disolusi diungkapkan dengan metode *Dissolution Efficiency (DE)* pada 60 menit, kemudian harga DE dibandingkan dengan menggunakan uji anova satu arah dan dilanjutkan dengan uji T apabila nilai probabilitasnya $> 0,05$. Hubungan persen basis dengan sifat fisik dan disolusi suppositoria natrium salisilat dapat diketahui dengan analisis menggunakan korelasi.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Polietilenglikol merupakan polimer yang larut dalam air yang biasa digunakan sebagai penyalut, basis salep dan sebagai basis supositoria. Polietilenglikol mempunyai berat molekul yang bermacam-macam sehingga dalam penggunaannya sebagai basis supositoria kombinasi dengan persen yang berbeda-beda akan menghasilkan sifat-sifat fisik yang berbeda, misalnya kelarutannya dalam air, titik lebur serta kekerasannya.

A. Keseragaman Bobot

Variasi bobot pada supositoria mempunyai syarat sebaiknya tidak boleh melebihi dari 5 %. Pada tabel III dapat dilihat bahwa keseragaman bobot supositoria dalam berbagai formula mempunyai nilai CV kurang dari 5 % oleh karena itu kelima formula tersebut memenuhi persyaratan variasi bobot.

Dari kelima formula yang mempunyai nilai CV yang paling kecil adalah formula V sedangkan yang mempunyai nilai CV yang paling besar adalah formula II. Variasi bobot supositoria dapat disebabkan pada saat formulasi pencampuran bahan obat dan pada saat penuangan. Kemudian pada saat membuka dan mengambil supositoria dari cetakan kadang-kadang terdapat masa supositoria yang menempel pada cetakan. Komposisi basis tidak berpengaruh pada keseragaman bobot.

Tabel III. Data bobot rata-rata supositoria natrium salisilat serta CV dalam berbagai macam perbandingan persen PEG 400 dan PEG 4000

Persen perbandingan PEG 400 dan PEG 4000 (%)	Bobot rata-rata (g)	CV (%)
85 : 15	3,43	2,45
75 : 25	3,47	2,85
65 : 35	3,44	2,26
55 : 45	3,35	2,20
45 : 55	3,57	1,11

Keterangan :

Formula I : Perbandingan basis PEG 4000 : PEG 400 = 85 % : 15 %

Formula II : Perbandingan basis PEG 4000 : PEG 400 = 75 % : 25 %

Formula III : Perbandingan basis PEG 4000 : PEG 400 = 65 % : 35 %

Formula IV : Perbandingan basis PEG 4000 : PEG 400 = 55 % : 45 %

Formula V : Perbandingan basis PEG 4000 : PEG 400 = 45 % : 55 %

Supositoria yang dihasilkan mempunyai bobot rata-rata > 3 gram, hal ini disebabkan karena saat formulasi penimbangan basis dan zat aktif dlebihkan 1/3-nya. Oleh karena itu bobot supositoria diseragamkan menjadi ± 3 gram, selanjutnya supositoria inilah yang digunakan untuk berbagai macam uji.

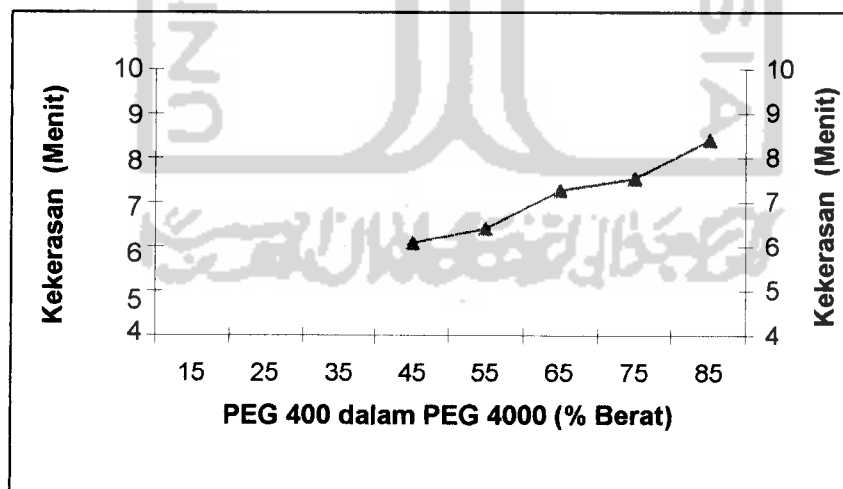
B. Kekerasan Supositoria

Basis polietilenglikol dengan berat molekul yang tinggi ($BM > 1000$) wujudnya berupa padatan sehingga untuk campuran basis PEG 4000 dan PEG 400 maka apabila persen PEG 4000 semakin besar akan mengakibatkan supositoria semakin padat sehingga kekerasannya semakin tinggi.

Tabel IV. Hasil uji kekerasan supositoria natrium salisilat dengan berbagai persen perbandingan PEG 4000 dan PEG 400

Formula	Perbandingan PEG 4000 : PEG 400 (%)	Kekerasan dan Kerapuhan (menit)	Beban (kg)
Formula I	85 : 15	8,40 ± 0,061	1,6
Formula II	75 : 25	7,54 ± 0,038	1,4
Formula III	65 : 35	7,26 ± 0,055	1,3
Formula IV	55 : 45	6,42 ± 0,095	1,2
Formula V	45 : 55	6,10 ± 0,047	1,0

Uji kekerasan dilakukan pada suhu kamar, dari kelima formula tersebut dapat kita lihat bahwa formula I yang mengandung PEG 4000 paling besar persentasenya merupakan supositoria yang paling keras hal ini berarti massa supositoria pada formula I mempunyai kekerasan yang paling tinggi kemudian semakin menurun tingkat kekerasannya pada formula II, III, IV dan V seiring dengan semakin kecilnya persen PEG 4000.



Gambar 7. Grafik dua fase antara kekerasan supositoria dengan PEG 400 dalam PEG 4000 (% berat)

Pada gambar 7 dapat kita lihat jelas bahwa semakin besar persen PEG 400 maka kekerasan supositoria natrium salisilat semakin menurun. Pada saat pembuatan supositoria basis polietilenglikol massa cair harus dibiarkan menjadi dingin sampai mendekati titik beku sebelum dituang ke dalam cetakan, kalau tidak, supositoria yang dihasilkan akan mudah patah karena adanya butiran-butiran padat. Kekerasan supositoria akan menimbulkan kesulitan dalam pemakaian namun apabila kekerasannya kurang juga akan mengakibatkan kesulitan dalam pengemasan serta dalam pengangkutan mudah pecah (Lachman *dkk*, 1986)

Apabila data kekerasan supositoria dianalisis menggunakan anova maka nilai probabilitasnya 0,342 ($>0,05$) berarti kelima varian yang diuji homogen sehingga anova bisa dilanjutkan kemudian dilanjutkan dengan uji T dengan taraf kepercayaan 95% antar formula mempunyai nilai probabilitas $0,000 < 0,05$ ini berarti perbedaan rata-rata antar formula signifikan, benar-benar berbeda secara nyata. Jika data dianalisis menggunakan korelasi maka terdapat korelasi yang kuat antara kekerasan supositoria natrium salisilat dengan persen PEG 400 dan PEG 4000 karena mempunyai nilai probabilitas $< 0,05$ yaitu 0,00. Dapat dilihat hubungannya bahwa semakin tinggi persen PEG 400 maka kekerasan supositoria akan menurun (*Pearson Correlation* nilainya negatif) sedangkan semakin tinggi persen PEG 4000 maka supositoria semakin keras (*Pearson Correlation* nilainya positif).

C. Waktu Melarut

Uji waktu melarut untuk supositoria adalah untuk menetapkan waktu melarut atau menjadi lunaknya suatu sediaan supositoria dalam wadah yang ditetapkan apabila dimasukkan ke dalam suatu cairan media pada kondisi percobaan yang ditetapkan (Anonim, 1995).

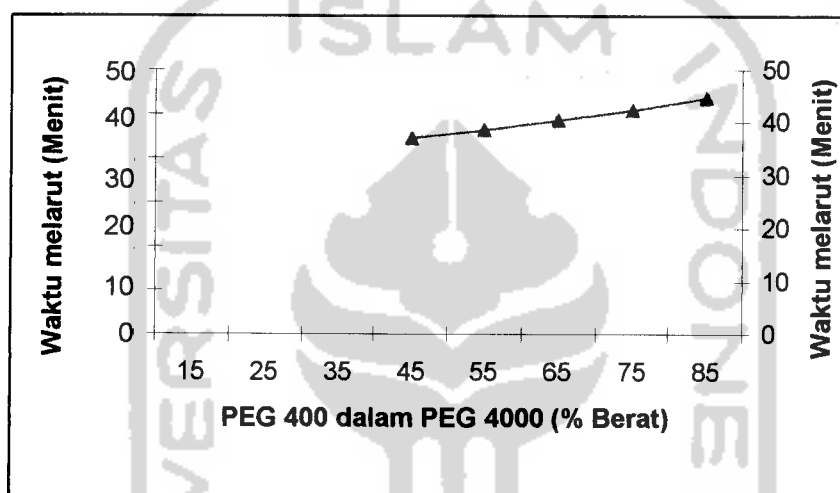
Tabel V. Hasil uji waktu melarut supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan persen PEG 400

Formula	Persen perbandingan PEG 4000 : PEG 400 (%)	Waktu larut (menit)
Formula I	85 : 15	44,86 ± 1,06
Formula II	75 : 25	42,44 ± 0,64
Formula III	65 : 35	40,63 ± 0,54
Formula Iv	55 : 45	38,52 ± 0,33
Formula V	45 : 55	37,02 ± 0,55

Waktu untuk melarut pada supositoria rektal adalah 3-7 menit untuk basis *theobroma oil*, 30-40 menit untuk gliserin-gelatin, 30-50 menit untuk polietilenglikol (Parrott, 1971). PEG 400 mempunyai wujud cair dengan kekentalan 6,8 cp- 8,0 cp pada suhu 210 °F sedangkan PEG 4000 berwujud padat dengan kekentalan 76 cp – 110 cp pada suhu yang sama (Anonim, 1975). Oleh karena itu PEG 400 mempunyai kelarutan yang lebih besar yaitu 100% daripada PEG 4000 yang mempunyai kelarutan dalam air 62% sehingga PEG 400 lebih berpengaruh pada waktu melarut. Pada formula I yang mempunyai persentase PEG paling kecil membutuhkan waktu untuk melarut paling lama dibandingkan dengan keempat formula yang lain, sedangkan formula V membutuhkan waktu yang paling sedikit



untuk larut dalam media karena formula V mempunyai persentase PEG 400 paling tinggi yaitu 55%. Waktu melarut supositoria natrium salisilat dengan berbagi persen perbandingan PEG 400 dapat lebih jelas terlihat dalam gambar 8 bahwa dengan semakin tingginya persentase PEG 400 maka waktu melarut semakin menurun.



Gambar 8. Grafik dua fase antara waktu melarut dengan PEG 400 dalam PEG 4000 (% berat)

Pada penelitian ini kelima formula supositoria yang ada semuanya memenuhi persyaratan waktu untuk melarut menurut Parrott, yaitu bahwa supositoria dengan basis larut air harus larut dalam waktu 30-50 menit. Waktu melarut paling lama adalah pada formula I dengan % PEG 400 sebanyak 15% yaitu $\pm 44,86$ menit sedangkan waktu melarut paling kecil adalah $\pm 37,02$ menit pada formula V yang mempunyai % PEG 400 paling banyak, yaitu 55%.

Data waktu melarut jika dihitung secara statistik menggunakan anova terlihat bahwa kelima formula yang diuji adalah homogen, sehingga dapat dilanjutkan uji T

dengan taraf kepercayaan 95%. Pada uji T ini didapatkan hasil bahwa waktu melarut dari kelima formula mempunyai perbedaan yang signifikan. Untuk mengetahui apakah ada hubungan atau tidak antara persentase PEG 4000 dan PEG 400 dengan waktu melarut digunakan analisis korelasi, dan dari analisis ini didapatkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara persen PEG 4000 dan PEG 400 dengan waktu melarut suppositoria natrium salisilat. Hal ini ditunjukkan dengan nilai probabilitas yang kecil. Semakin tinggi persen PEG 400 maka waktu melarut semakin cepat namun sebaliknya jika persen PEG 4000 semakin tinggi maka waktu melarut suppositoria natrium salisilat semakin lama.

D. Titik Lebur

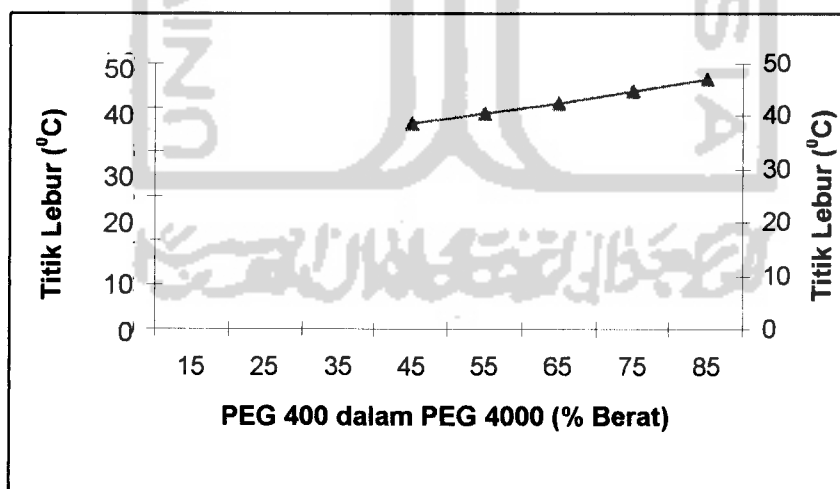
PEG 4000 mempunyai kepadatan yang lebih besar dan titik lebur yang lebih tinggi yaitu 50-56 °C daripada PEG 400 yang mempunyai titik beku pada 4-8 °C. Oleh karena itu semakin besar persen PEG 400 yang mempunyai titik lebur lebih rendah ditambahkan ke dalam basisnya akan dapat menurunkan titik lebur.

Tabel VI. Hasil uji titik lebur suppositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan PEG 400

Formula	Persen perbandingan PEG 4000 : PEG 400 (%)	Titik lebur (°C)
Formula I	85 : 15	47,0 ± 0,70
Formula II	75 : 25	44,8 ± 0,45
Formula III	65 : 35	42,6 ± 0,55
Formula IV	55 : 45	40,6 ± 0,55
Formula V	45 : 55	38,6 ± 0,45

Hasil uji menunjukkan pada persen PEG 400 yang paling kecil 15% menghasilkan titik lebur yang paling tinggi yaitu 47,0 °C selanjutnya titik lebur akan menurun seiring dengan penambahan persen PEG 400 sehingga pada persen PEG 400 sebanyak 55% supositoria mempunyai titik lebur paling rendah, yaitu $\pm 38,6$ °C. Jika obat larut dalam basis maka hal ini juga akan menurunkan titik lebur basis, sehingga harus dipilih basis yang mempunyai titik lebur lebih dari 36-37 °C (Attwood dan Florence, 1981)

Pada supositoria dituntut bahwa sediaan ini harus melebur pada suhu tubuh yaitu 36,5 °C , namun lebih baik 1-2 °C dibawahnya (Voigt,1995). Dari hasil uji titik lebur ini formula V yang menunjukkan titik lebur paling mendekati pada suhu tubuh, yaitu pada persen PEG 400 sebanyak 55% dengan titik lebur 38,6 °C.



Gambar 9. Grafik dua fase antara titik lebur dengan PEG 400 dalam persen PEG 4000 (% berat)

Pada analisis menggunakan statistik dengan anova mempunyai nilai probabilitas $> 0,05$ sehingga dapat dilanjutkan dengan uji T dengan taraf kepercayaan 95% ternyata titik lebur kelima formula memang benar-benar signifikan. Apabila dianalisis menggunakan korelasi maka terdapat korelasi yang kuat antara titik lebur dengan persen PEG 400 dan PEG 4000, hal ini ditunjukkan dengan nilai probabilitas yang kecil yaitu 0,00. Semakin tinggi persen PEG 400 dan semakin rendah persen PEG 4000 maka titik lebur semakin rendah sedangkan apabila persen PEG 4000 semakin tinggi dan persen PE 400 semakin rendah maka titik lebur semakin tinggi.

E. Disolusi Supositoria Natrium Salisilat

Pelepasan obat dari supositoria dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya : interaksi basis pembawa obat, komposisi basis, bentuk kristal dari basis (polimorfi), kelarutan, koefisien partisi dan permeabilitas obat pada basis, ukuran partikel obat (sistem dispersi), serta konsentrasi obat didalam basis. Permasalahan yang mendasar pada uji kecepatan pelepasan obat dari supositoria adalah bahwa supositoria melunak, berubah bentuk, meleleh atau terdisintegrasi selama uji, hal ini menunjukkan perubahan area antarmuka pada medium disolusi. Oleh karena kecepatan pelepasan tergantung pada area antarmuka maka keadaan yang berubah-ubah ini akan menjadikan reproduibilitas yang rendah (Roseman *dkk*,1981)

Pada penelitian ini untuk menentukan disolusi obat dari supositoria perlu dilakukan penetapan panjang gelombang untuk natrium salisilat, dari hasil *scanning* pada panjang gelombang 450-550 nm didapat panjang gelombang dengan absorbansi

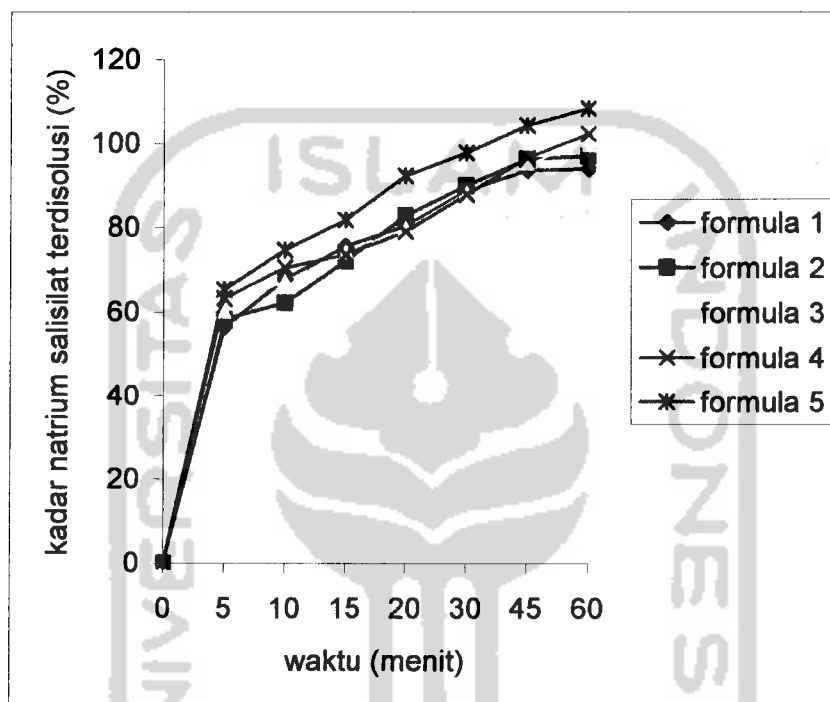
yang tertinggi adalah pada panjang gelombang 526 nm. Panjang gelombang inilah yang disebut sebagai panjang gelombang maksimal. Setelah didapat panjang gelombang maksimal dibuat kurva baku dengan menggunakan larutan baku kerja natrium salisilat dengan berbagai macam seri kadar yang diamati pada panjang gelombang 526 nm dengan menggunakan spektrofotometer. Dari pembuatan kurva baku ini didapatkan $slope = 0,005$, $intercept = 0,120$ dan $r = 1,000$ yang akan dimasukkan ke dalam persamaan $y = bx + a$ sehingga persamaannya menjadi $y = 0,005x + 0,120$. Persamaan inilah yang selanjutnya digunakan dalam perhitungan DE 60.

Tabel VII. Hasil uji DE 60 suppositoria natrium salisilat dengan berbagai persen perbandingan PEG 4000 dan PEG 400

Formula	Perbandingan PEG 4000 dan PEG 400 (%)	DE 60 (%)
I	85 : 15	81,93 \pm 2,65
II	75 : 25	83,19 \pm 1,70
III	65 : 35	83,44 \pm 4,22
IV	55 : 45	84,35 \pm 3,57
V	45 : 55	92,17 \pm 5,53

Pada uji disolusi suppositoria natrium salisilat menghasilkan DE 60 seperti pada tabel VII yang menunjukkan bahwa semakin tinggi persen PEG 400 akan mengakibatkan semakin meningkatnya harga DE 60, meskipun kadang-kadang formula I pada menit ke-10 dan menit ke-15 mempunyai kadar obat terdisolusi yang lebih tinggi daripada formula II. Formula II pada menit ke-20 dan menit ke-30 juga mempunyai persen terdisolusi yang lebih tinggi daripada formula I, II, dan IV, namun pada menit ke-60 terlihat jelas bahwa formula V mempunyai persen terdisolusi yang

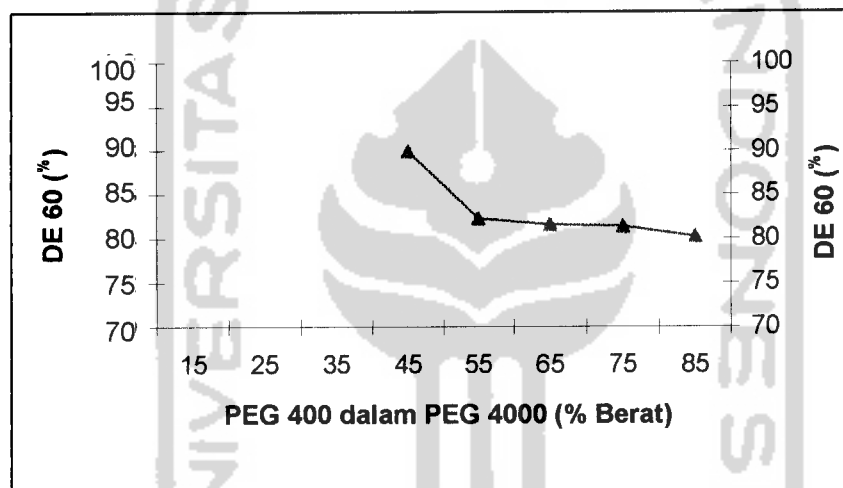
tertinggi kemudian diikuti formula IV, III, II dan I. Hal ini akan semakin jelas dilihat pada gambar 10 dan gambar 11.



Gambar 10. Profil disolusi supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan persen PEG 400

PEG 400 mempunyai kelarutan yang lebih baik di dalam air daripada PEG 4000 sehingga dalam kombinasi basis supositoria apabila jumlah persen PEG 400 semakin banyak maka akan semakin cepat larut. PEG 400 juga mempunyai titik lebur antara 4 - 8 °C sedangkan PEG 4000 mempunyai titik lebur antara 50 – 56 °C oleh karena itu penambahan PEG 400 yang lebih berpengaruh untuk mempercepat kelarutan obat. DE 60 menunjukkan besar zat aktif yang terdissolusi di dalam medium

pada waktu 60 menit. Pada berbagai macam perbandingan PEG 4000 dan PEG 400 suppositoria natrium salisilat mempunyai nilai lebih dari 80%. Pada formula I dengan kandungan PEG 400 15% mempunyai nilai DE 60 terkecil, yaitu 81,92% dan nilai DE 60 tertinggi pada formula V yang memiliki persen PEG 400 paling tinggi, 55% yaitu 92,17%.



Gambar 11. Grafik dua fase antara DE 60 suppositoria natrium salisilat dengan persen PEG 400 dalam PEG 4000 (% berat).

Pada tabel VIII dapat kita lihat dengan jelas bahwa titik lebur yang semakin rendah mempercepat kecepatan pelarutan obat, ditunjukkan dengan harga DE 60 yang semakin meningkat. Suppositoria dengan kombinasi basis dengan berat molekul yang rendah akan semakin cepat meleleh dengan demikian kelarutan obat akan meningkat namun perlu pemilihan serta kombinasi basis yang tepat, meskipun cepat melarut karena berat molekulnya rendah tetapi suppositoria akan rapuh.

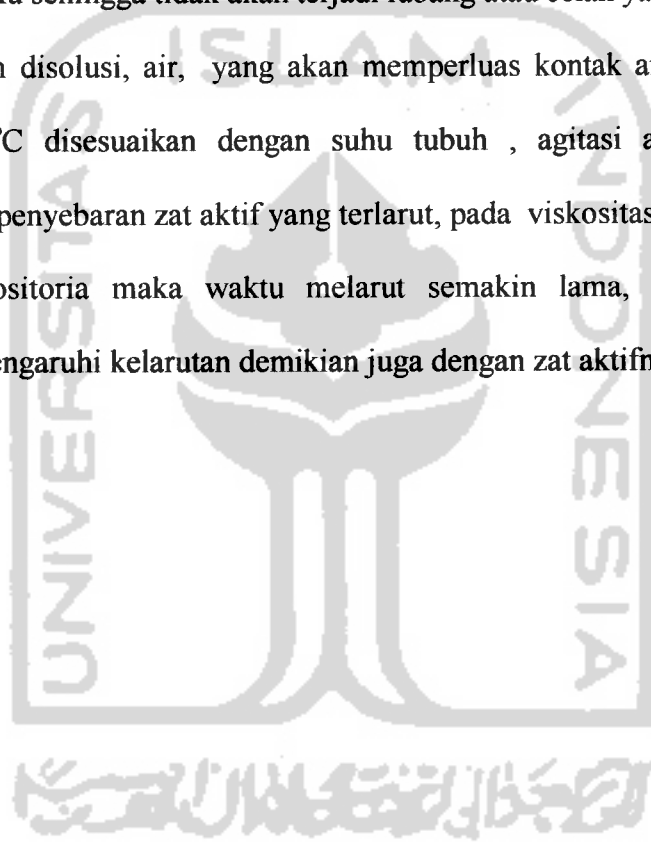
Tabel VIII. Hasil uji DE 60(%), titik lebur serta waktu melarut suppositoria natrium salisilat dengan berbagai macam % penambahan PEG 400

Perbandingan PEG 4000 dan PEG 400 (%)	DE 60 (%)	Titik lebur ($^{\circ}\text{C}$)	Waktu melarut (menit)
85 :15	81,93 \pm 2,65	47,0 \pm 0,70	44,86 \pm 1,06
75 :25	83,19 \pm 1,70	44,8 \pm 0,45	42,44 \pm 0,64
65 :35	83,44 \pm 4,22	42,6 \pm 0,55	40,63 \pm 0,54
55 : 45	84,35 \pm 3,57	40,6 \pm 0,55	38,52 \pm 0,33
45 : 55	92,17 \pm 5,53	38,6 \pm 0,45	37,02 \pm 0,55

Data hasil uji kelarutan (DE 60) dihitung secara statistik menggunakan anova dengan taraf kepercayaan 95% maka diperoleh nilai probabilitas pada *Levene Test* > 0,05, yaitu 0,082, sehingga memenuhi syarat untuk uji anova selanjutnya. Terlihat bahwa nilai F hitung pada anova adalah 5,29 dengan probabilitas < 0,05 yaitu 0,003, maka berarti kelima formula tersebut memang berbeda secara nyata. Pada uji T mempunyai nilai probabilitas yang berbeda-beda, tetapi dari rata-rata pada antar formula pada uji T menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar formula. Apabila dianalisis menggunakan korelasi didapat korelasi yang kuat antara DE 60 dengan persen PEG 400 dan PEG 4000 karena mempunyai nilai probabilitas < 0,05 yaitu 0,001. Pada analisis menggunakan korelasi dapat dilihat bahwa semakin tinggi persen PEG 400 maka harga DE 60 juga semakin tinggi (*Pearson Correlation* bernilai positif) sedangkan apabila persen PEG 4000 semakin tinggi maka nilai DE 60 rendah (*Pearson Correlations* bernilai negatif). Dari analisis ini dapat dilihat juga bahwa apabila kekerasan suppositoria semakin tinggi maka nilai DE 60 semakin kecil

demikian juga semakin tinggi titik lebur dan semakin lama waktu melarutnya maka nilai DE 60 juga semakin kecil.

Saat pembuatan supositoria natrium salisilat juga mempunyai pengaruh pada efisiensi disolusi, misalnya pada saat penuangan ke dalam cetakan pada saat mendekati titik beku sehingga tidak akan terjadi lubang atau celah yang menyebabkan masuknya medium disolusi, air, yang akan memperluas kontak antar muka. Suhu disolusi $\pm 37^{\circ}\text{C}$ disesuaikan dengan suhu tubuh, agitasi atau pengadukan berpengaruh pada penyebaran zat aktif yang terlarut, pada viskositas apabila semakin kental masa supositoria maka waktu melarut semakin lama, kombinasi basis supositoria mempengaruhi kelarutan demikian juga dengan zat aktifnya.



untuk mendapatkan supositoria dengan kadar obat sesuai dosis yang diberikan.

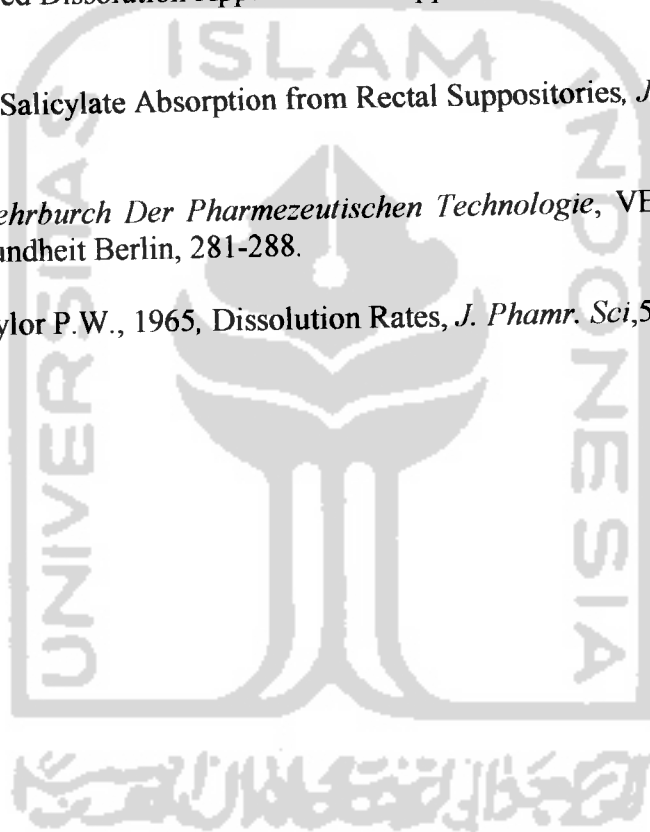
3. Penelitian selanjutnya tentang supositoria sebaiknya dengan menggunakan penetapan kadar untuk mengetahui apakah kadar zat aktifnya sesuai dengan dosis yang diberikan pada saat formulasi.



DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 424, 505-506.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 16, 511, 600.
- Ansel H.C, 1995, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Form*, Lea & Febiger Philadelphia, 339-352.
- Attwod , D., Florence. A. T., 1981, *Physicochemical Principle of Pharmacy*, Macmillan Press LTD, London, 399-400.
- Aulton, M.E., 1991, *Pharmaceutical Practice*, Medical Division of Longman Group United Kingdom, 135-143.
- Cooper and Gunn's, 1975, *Dispensing for Pharmaceutical Students*, Twelfth Edition, Edited By Carlos, S.J., The Pitman Press Great Britain, 232-252.
- Kellaway , I. W., Marriott, C., 1975, Correlation between Physical and Drug Release Characteristics of Polyethylene Glycol Suppositories, *J. Pharm. Sci*, 64, 1162-1165.
- Khan , K. A., Rhodes, C. T., 1975, The Concept of Dissolution Efficiency, *J. Pharm. Pharmac.*, 27, 48-49.
- Lachman . L., Liebermann. H.A., Kanig. J.L., 1986, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger Philadelphia, 1148-1151.
- Lowenthal, W., Borzelleca, JF., 1966, Drug Absorption from the Rectum I, *J. Pharm. Sci*, 54, 1791-1794.
- Martin A., Swarbick, J., Cammarata A., 1993, *Physical Pharmacy, Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Science*, Lea & Febiger Philadelphia, 827-832.
- Martindale, 1999, *The Complete Drug Reference*, Thirty second Edition, Edited By Kathleen Parfit, BSc, FR Phars., Pharmaceutical Press, USA, 85.

- Martindale, 1982, *The Extra Pharmacopeia*, Twenty eight Edition, the Pharmaceutical Press London, 279.
- Ratnasari, WR, 1987, Pengaruh Formulasi terhadap Pelepasan Natrium Salisilat dalam Sediaan Suppositoria, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Jogjakarta.
- Rosemann T.J., Liebermann. B.L., Nelson. K. G., Butler.S.S., 1981, Continuous Flow Bead – Bed Dissolution Apparatus for Suppositories, *J. Pharm. Sci*, 6, 646-650
- Parrot E.L., 1971, Salicylate Absorption from Rectal Suppositories, *J. Pharm. Sci*, 60, 867-872.
- Voigt R, 1984, *Lehrbuch Der Pharmazeutischen Technologie*, VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 281-288.
- Wurster, D.E., Taylor P.W., 1965, Dissolution Rates, *J. Phamr. Sci*, 54, 169 - 173





Lampiran 1. Hasil uji keseragaman bobot supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan PEG 4000 dan PEG 400

FORMULA 1

no	x1 (sebelum)	[d]	d2
1	3.532	0.0986	0.009722
2	3.336	0.0974	0.009487
3	3.458	0.0246	0.000605
4	3.598	0.1646	0.027093
5	3.345	0.0884	0.007815
6	3.413	0.0204	0.000416
7	3.451	0.0176	0.00031
8	3.416	0.0174	0.000303
9	3.44	0.0066	4.36E-05
10	3.345	0.0884	0.007815
Jml	34.334	0.624	0.063608

no	x2 (sesudah)	[d]	d2
1	3.002	0.0008	6.4E-07
2	3.002	0.0008	6.4E-07
3	3.005	0.0022	4.84E-06
4	3.001	0.0018	3.24E-06
5	3.002	0.0008	6.4E-07
6	3.003	0.0002	4E-08
7	3.003	0.0002	4E-08
8	3.003	0.0002	4E-08
9	3.005	0.0022	4.84E-06
10	3.002	0.0008	6.4E-07
Jml	30.028	0.01	1.56E-05

n = 10
 Jml x = 34.334
 x rata2 = 3.4334

SD = 0.084069
 CV = 2.448565 %

n = 10
 Jml x = 30.028
 x rata2 = 3.0028

SD = 0.001317
 CV = 0.043844 %

Lanjutan lampiran 1

FORMULA 2

no	x1 (sebelum)	[d]	d2
1	3.504	0.0347	0.001204
2	3.461	0.0083	6.89E-05
3	3.556	0.0867	0.007517
4	3.508	0.0387	0.001498
5	3.514	0.0447	0.001998
6	3.449	0.0203	0.000412
7	3.443	0.0263	0.000692
8	3.514	0.0447	0.001998
9	3.536	0.0667	0.004449
10	3.208	0.2613	0.068278
Jml	34.693	0.6324	0.088114

no	x2 (sesudah)	[d]	d2
1	3.001	0.0005	2.5E-07
2	3.002	0.0005	2.5E-07
3	3.002	0.0005	2.5E-07
4	3.004	0.0025	6.25E-06
5	3.003	0.0015	2.25E-06
6	3	0.0015	2.25E-06
7	3	0.0015	2.25E-06
8	3	0.0015	2.25E-06
9	3.001	0.0005	2.5E-07
10	3.002	0.0005	2.5E-07
Jml	30.015	0.011	1.65E-05

$$\begin{aligned} n &= 10 \\ \text{Jml } x &= 34.693 \\ x \text{ rata2} &= 3.4693 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{SD} &= 0.098947 \\ \text{CV} &= 2.852066\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} n &= 10 \\ \text{Jml } x &= 30.015 \\ x \text{ rata2} &= 3.0015 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{SD} &= 0.001354 \\ \text{CV} &= 0.045111\% \end{aligned}$$

Lanjutan lampiran 1

FORMULA 3

no	x1 (sebelum)	[d]	d2
1	3.556	0.1141	0.013019
2	3.497	0.0551	0.003036
3	3.492	0.0501	0.00251
4	3.398	0.0439	0.001927
5	3.433	0.0089	7.92E-05
6	3.45	0.0081	6.56E-05
7	3.499	0.0571	0.00326
8	3.282	0.1599	0.025568
9	3.44	0.0019	3.61E-06
10	3.372	0.0699	0.004886
Jml	34.419	0.569	0.054355

no	x2 (sesudah)	[d]	d2
1	3.004	1E-04	1E-08
2	3.003	0.0011	1.21E-06
3	3.005	0.0009	8.1E-07
4	3.003	0.0011	1.21E-06
5	3.004	1E-04	1E-08
6	3.004	1E-04	1E-08
7	3.005	0.0009	8.1E-07
8	3.008	0.0039	1.52E-05
9	3.003	0.0011	1.21E-06
10	3.002	0.0021	4.41E-06
Jml	30.041	0.0114	2.49E-05

$$\begin{aligned} n &= 10 \\ \text{Jml } x &= 34.419 \\ x \text{ rata2} &= 3.4419 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{SD} &= 0.077714 \\ \text{CV} &= 2.257875\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} n &= 10 \\ \text{Jml } x &= 30.041 \\ x \text{ rata2} &= 3.0041 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{SD} &= 0.001663 \\ \text{CV} &= 0.055369\% \end{aligned}$$

Lanjutan lampiran 1

FORMULA 4

no	x1 (sebelum)	[d]	d2
1	3.326	0.0217	0.000471
2	3.292	0.0557	0.003102
3	3.498	0.1503	0.02259
4	3.389	0.0413	0.001706
5	3.272	0.0757	0.00573
6	3.353	0.0053	2.81E-05
7	3.346	0.0017	2.89E-06
8	3.289	0.0587	0.003446
9	3.28	0.0677	0.004583
10	3.432	0.0843	0.007106
Jml	33.477	0.5624	0.048766

no	x2 (sesudah)	[d]	d2
1	3.007	0.0019	3.61E-06
2	3.008	0.0029	8.41E-06
3	3.008	0.0029	8.41E-06
4	3.004	0.0011	1.21E-06
5	3.002	0.0031	9.61E-06
6	3.003	0.0021	4.41E-06
7	3.004	0.0011	1.21E-06
8	3.007	0.0019	3.61E-06
9	3.005	0.0001	1E-08
10	3.003	0.0021	4.41E-06
Jml	30.051	0.0192	4.49E-05

$$\begin{aligned} n &= 10 \\ \text{Jml } x &= 33.477 \\ x \text{ rata2} &= 3.3477 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{SD} &= 0.07361 \\ \text{CV} &= 2.198828\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} n &= 10 \\ \text{Jml } x &= 30.051 \\ x \text{ rata2} &= 3.0051 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{SD} &= 0.002234 \\ \text{CV} &= 0.074326\% \end{aligned}$$

Lanjutan lampiran 1

FORMULA 5

no	x1 (sebelum)	[d]	d2
1	3.576	0.0025	6.25E-06
2	3.567	0.0065	4.22E-05
3	3.56	0.0135	0.000182
4	3.625	0.0515	0.002652
5	3.542	0.0315	0.000992
6	3.632	0.0585	0.003422
7	3.556	0.0175	0.000306
8	3.6	0.0265	0.000702
9	3.497	0.0765	0.005852
10	3.58	0.0065	4.22E-05
Jml	35.735	0.291	0.014201

no	x2 (sesudah)	[d]	d2
1	3.007	0.0022	4.84E-06
2	3.002	0.0028	7.84E-06
3	3.005	0.0002	4E-08
4	3.008	0.0032	1.02E-05
5	3.008	0.0032	1.02E-05
6	3.007	0.0022	4.84E-06
7	3.002	0.0028	7.84E-06
8	3.002	0.0028	7.84E-06
9	3.004	0.0008	6.4E-07
10	3.003	0.0018	3.24E-06
Jml	30.048	0.022	5.76E-05

$$\begin{aligned}
 n &= 10 \\
 \text{Jml } x &= 35.735 \\
 x \text{ rata2} &= 3.5735 \\
 \\
 SD &= 0.039722 \\
 CV &= 1.11157\%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 n &= 10 \\
 \text{Jml } x &= 30.048 \\
 x \text{ rata2} &= 3.0048 \\
 \\
 SD &= 0.00253 \\
 CV &= 0.084193\%
 \end{aligned}$$

Lampiran 2. Hasil uji kekerasan dan kerapuhan supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan PEG 4000 dan PEG 400

Formula I

Beban (kg)	Kekerasan (menit)
1,6	00.08:40
1,6	00.08:46
1,6	00.08:56
1,6	00.08:47
1,6	00.08:42

Formula II

Beban (kg)	Kekerasan (menit)
1,4	00.07:55
1,4	00.07:49
1,4	00.07:59
1,4	00.07:52
1,4	00.07:56

Formula III

Beban (kg)	Kekerasan (menit)
1,4	00.07:22
1,4	00.07:20
1,4	00.07:28
1,4	00.07:34
1,4	00.07:24

Lanjutan lampiran 2

Formula IV

Beban (kg)	Kekerasan (menit)
1,2	00.06:55
1,2	00.06:44
1,2	00.06:36
1,2	00.06:45
1,2	00.06:30

Formula V

Beban (kg)	Kekerasan (menit)
1,2	00.06:03
1,2	00.06:08
1,2	00.06.16
1,2	00.06:11
1,2	00.06:08

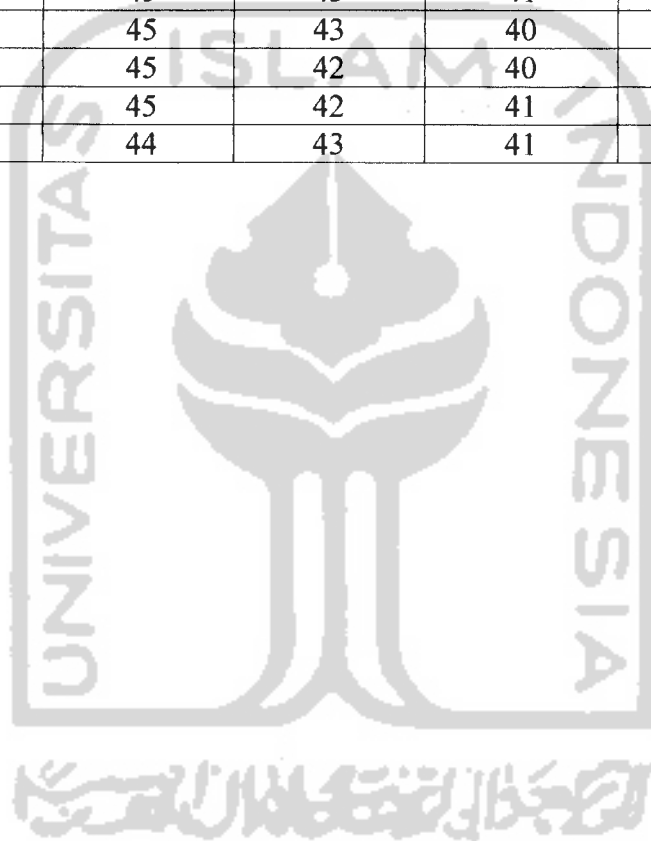
Lampiran 3. Hasil uji waktu melarut supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan PEG 4000 dan PEG 400.

Formula I (menit)	Formula II (menit)	Formula III (menit)	Formula IV (menit)	Formula V (menit)
00:45:32	00:42:32	00:41:19	00:38:53	00:37:08
00:44:37	00:43:12	00:40:18	00:38:37	00:36:08
00:46:56	00:42:06	00:40:18	00:38:35	00:37:54
00:44:06	00:42:19	00:41:23	00:38:25	00:37:13
00:44:12	00:43:52	00:40:35	00:39:08	00:37:27

Formula I (detik)	Formula II (detik)	Formula III (detik)	Formula IV (detik)	Formula V (detik)
2732	2552	2479	2333	2228
2677	2592	2418	2317	2168
2816	2526	2418	2315	2274
2646	2539	2483	2305	2233
2652	2632	2435	2348	2247

Lampiran 4. Hasil uji titik lebur supositoria natrium salisilat dengan berbagai perbandingan PEG 4000 dan PEG 400.

Formula I (°C)	Formula II (°C)	Formula III (°C)	Formula IV (°C)	Formula V (°C)
48	45	43	41	39
48	45	43	40	39
47	45	42	40	39
47	45	42	41	38
46	44	43	41	39



Lampiran 5. Scanning serapan maksimum natrium salisilat pada panjang gelombang
450 – 550 nm.

TEST SETUP
Survey Scan
Test Name
Measurement Mode
Start Wavelength
Stop Wavelength
Scan Speed
ID# (0=OFF)

10:09pm 11Aug04

Widi
Absorbance
475nm
575nm
Fast
1



X= 526 Y= 0.450

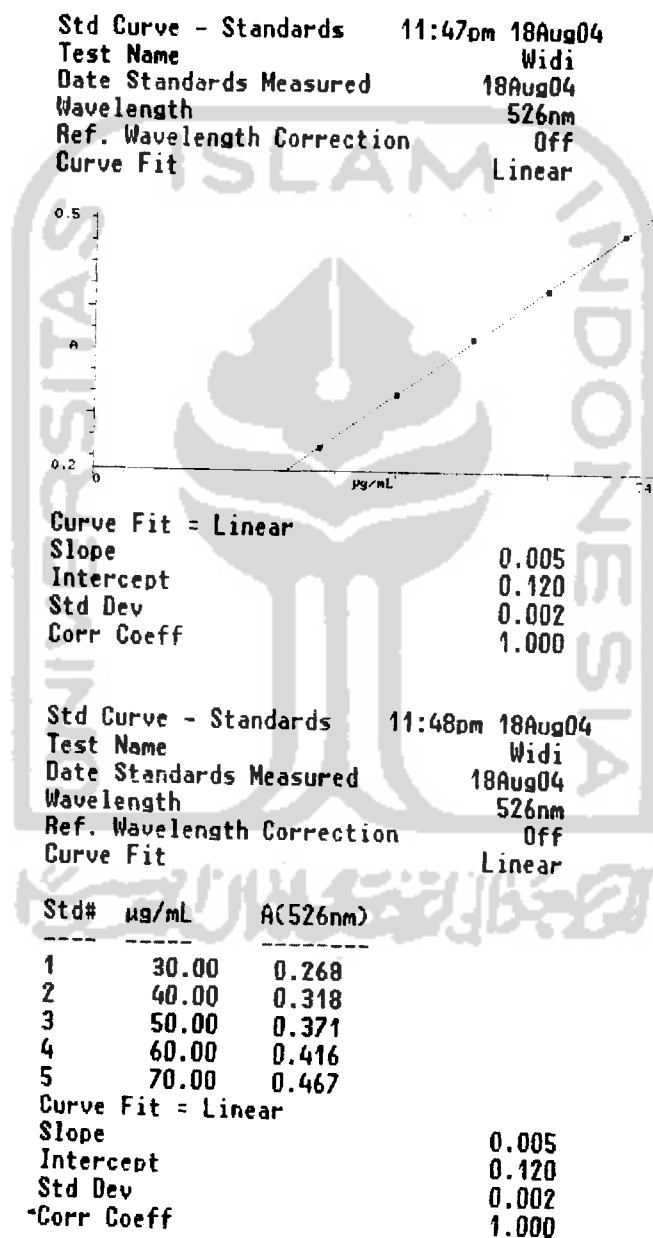
TEST SETUP
Survey Scan
Test Name
Measurement Mode
Start Wavelength
Stop Wavelength
Scan Speed
ID# (0=OFF)

10:10pm 11Aug04

Widi
Absorbance
475nm
575nm
Fast
1

Wavelength	Abs
475	0.348
478	0.360
481	0.370
484	0.379
487	0.388
490	0.396
493	0.404
496	0.412
499	0.419
502	0.425
505	0.431
508	0.436
511	0.440
514	0.444
517	0.446
520	0.448
523	0.450
526	0.450
529	0.450
532	0.449
535	0.448
538	0.445
541	0.443
544	0.440
547	0.436
550	0.432
553	0.427
556	0.422
559	0.416
562	0.410
565	0.404
568	0.397
571	0.389
574	0.381

Lampiran 7. Data absorbansi kurva baku natrium salisilat pada panjang gelombang 526 nm.



Lampiran 7. Data absorbansi supositoria natrium salisilat pada panjang gelombang

526 nm

Formula I

menit	Y1	P1	Y2	P2	Y3	P3	Y4	P4	Y5	P5
5	0.397	10	0.429	10	0.382	10	0.403	10	0.399	10
10	0.399	10	0.529	10	0.435	10	0.478	10	0.435	10
19	0.437	10	0.551	10	0.482	10	0.517	10	0.482	10
20	0.497	10	0.553	10	0.498	10	0.525	10	0.513	10
30	0.582	10	0.560	10	0.529	10	0.532	10	0.583	10
45	0.590	10	0.579	10	0.569	10	0.574	10	0.590	10
60	0.567	10	0.584	10	0.587	10	0.583	10	0.586	10

Formula II

menit	Y1	P1	Y2	P2	Y3	P3	Y4	P4	Y5	P5
5	0.411	10	0.418	10	0.436	10	0.391	10	0.401	10
10	0.412	10	0.432	10	0.444	10	0.430	10	0.418	10
19	0.456	10	0.526	10	0.486	10	0.534	10	0.442	10
20	0.542	10	0.534	10	0.509	10	0.553	10	0.528	10
30	0.586	10	0.568	10	0.550	10	0.586	10	0.536	10
45	0.594	10	0.602	10	0.591	10	0.609	10	0.584	10
60	0.600	10	0.598	10	0.594	10	0.596	10	0.611	10

Formula III

menit	Y1	P1	Y2	P2	Y3	P3	Y4	P4	Y5	P5
5	0.392	10	0.436	10	0.414	10	0.437	10	0.426	10
10	0.444	10	0.455	10	0.434	10	0.454	10	0.478	10
19	0.446	10	0.476	10	0.475	10	0.540	10	0.504	10
20	0.453	10	0.514	10	0.522	10	0.562	10	0.528	10
30	0.539	10	0.520	10	0.530	10	0.607	10	0.589	10
45	0.595	10	0.557	10	0.597	10	0.608	10	0.602	10
60	0.605	10	0.607	10	0.614	10	0.622	10	0.619	10

Lanjutan lampiran 7

Formula IV

menit	Y1	P1	Y2	P2	Y3	P3	Y4	P4	Y5	P5
5	0.442	10	0.428	10	0.438	10	0.451	10	0.423	10
10	0.445	10	0.480	10	0.460	10	0.481	10	0.479	10
19	0.462	10	0.517	10	0.465	10	0.490	10	0.488	10
20	0.470	10	0.556	10	0.505	10	0.498	10	0.528	10
30	0.514	10	0.579	10	0.546	10	0.552	10	0.582	10
45	0.563	10	0.623	10	0.594	10	0.589	10	0.621	10
60	0.639	10	0.616	10	0.631	10	0.615	10	0.632	10

Formula V

menit	Y1	P1	Y2	P2	Y3	P3	Y4	P4	Y5	P5
5	0.453	10	0.423	10	0.456	10	0.433	10	0.468	10
10	0.467	10	0.460	10	0.525	10	0.489	10	0.508	10
19	0.479	10	0.501	10	0.550	10	0.526	10	0.570	10
20	0.582	10	0.506	10	0.571	10	0.587	10	0.637	10
30	0.584	10	0.538	10	0.589	10	0.638	10	0.670	10
45	0.632	10	0.620	10	0.600	10	0.661	10	0.668	10
60	0.674	10	0.648	10	0.628	10	0.687	10	0.645	10



Lampiran 8. Contoh perhitungan kadar natrium salisilat terdisolusi.

Replikasi 5 (Formula V)

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.468	10	69.6	696	348	0	348	69.6
10	0.508	10	77.6	776	388	3.88	391.88	78.376
15	0.57	10	90	900	450	8.38	458.38	91.676
20	0.637	10	103.4	1034	517	13.55	530.55	106.11
30	0.67	10	110	1100	550	19.05	569.05	113.81
45	0.668	10	109.6	1096	548	24.53	572.53	114.506
60	0.645	10	105	1050	525	29.78	554.78	110.956

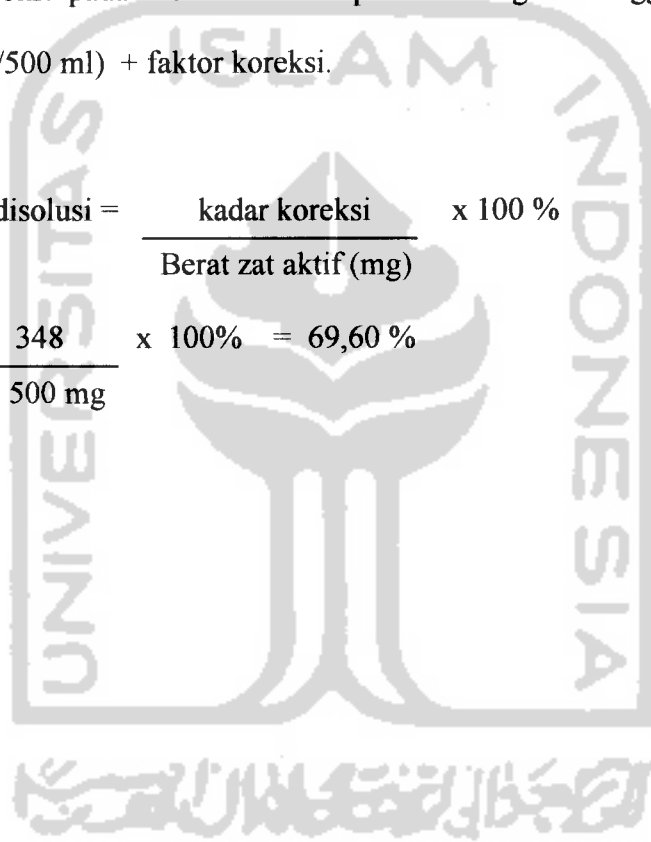
1. Kadar mg/1000 ml diperoleh dengan menggantikan serapan yang diperoleh pada pengukuran (A) kedalam persamaan kurva baku $y = bx + a$, yaitu $y = 0.005x + 0,120$. Serapan pada menit ke-5 adalah 0,468, sehingga akan didapatkan hasil 69,6 mg/1000 ml
2. Kadar mg/1000 ml x P = (kadar mg.1000 ml) x (P), pada menit ke-5 adalah 69,6 x 10 sehingga akan didapatkan hasil 696.
3. Kadar mg/500 ml = (kadar mg/ 1000 ml x P) x 500/1000,pada menit ke-5 adalah 696 x 0,5 sehingga diperoleh hasilnya adalah 348.

Lanjutan lampiran 8

4. Faktor koreksi untuk menit ke-5 adalah 0, sedangkan rumus faktor koreksi untuk menit selanjutnya adalah : $(5/500 \times \text{mg}/500 \text{ ml}) + \text{faktor koreksi sebelumnya}$.
5. Kadar koreksi pada menit ke=10 diperoleh dengan menggunakan rumus : $(\text{kadar mg}/500 \text{ ml}) + \text{faktor koreksi}$.

6. Persen terdisolusi = $\frac{\text{kadar koreksi}}{\text{Berat zat aktif (mg)}} \times 100 \%$

Contoh : $\frac{348}{500 \text{ mg}} \times 100\% = 69,60 \%$



Lampiran 9. Perhitungan kadar natrium salisilat hasil uji "DE 60" untuk formula I.

FORMULA 1

Y1

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/ 500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.397	10	55.4	554	277	0	277	55.4
10	0.399	10	55.8	558	279	2.79	281.79	56.358
15	0.437	10	63.4	634	317	5.96	322.96	64.592
20	0.497	10	75.4	754	377	9.73	386.73	77.346
30	0.582	10	92.4	924	462	14.35	476.35	95.27
45	0.59	10	94	940	470	19.05	489.05	97.81
60	0.567	10	89.4	894	447	23.52	470.52	94.104

Y2

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.429	10	61.8	618	309	0	309	61.8
10	0.529	10	81.8	818	409	4.09	413.09	82.618
15	0.551	10	86.2	862	431	8.4	439.4	87.88
20	0.553	10	86.6	866	433	12.73	445.73	89.146
30	0.56	10	88	880	440	17.13	457.13	91.426
45	0.579	10	91.8	918	459	21.72	480.72	96.144
60	0.584	10	92.8	928	464	26.36	490.36	98.072

Y3

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.382	10	52.4	524	262	0	262	52.4
10	0.435	10	63	630	315	3.15	318.15	63.63
15	0.482	10	72.4	724	362	6.77	368.77	73.754
20	0.498	10	75.6	756	378	10.55	388.55	77.71
30	0.529	10	81.8	818	409	14.64	423.64	84.728
45	0.569	10	89.8	898	449	19.13	468.13	93.626
60	0.587	10	93.4	934	467	23.8	490.8	98.16

lanjutan lampiran 9

Y4

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.403	10	56.6	566	283	0	283	56.6
10	0.478	10	71.6	716	358	3.58	361.58	72.316
15	0.517	10	79.4	794	397	7.55	404.55	80.91
20	0.525	10	81	810	405	11.6	416.6	83.32
30	0.532	10	82.4	824	412	15.72	427.72	85.544
45	0.574	10	90.8	908	454	20.26	474.26	94.852
60	0.583	10	92.6	926	463	24.89	487.89	97.578

Y5

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.399	10	55.8	558	279	0	279	55.8
10	0.435	10	63	630	315	3.15	318.15	63.63
15	0.482	10	72.4	724	362	6.77	368.77	73.754
20	0.513	10	78.6	786	393	10.7	403.7	80.74
30	0.583	10	92.6	926	463	15.33	478.33	95.666
45	0.59	10	94	940	470	20.03	490.03	98.006
60	0.586	10	93.2	932	466	24.69	490.69	98.138

Lampiran 10. Perhitungan kadar natrium salisilat hasil uji "DE 60" untuk formula I

FORMULA II

Y1

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.411	10	58.2	582	291	0	291	58.2
10	0.412	10	58.4	584	292	2.92	294.92	58.984
15	0.456	10	67.2	672	336	6.28	342.28	68.456
20	0.542	10	84.4	844	422	10.5	432.5	86.5
30	0.586	10	93.2	932	466	15.16	481.16	96.232
45	0.594	10	94.8	948	474	19.9	493.9	98.78
60	0.6	10	96	960	480	24.7	504.7	100.94

Y2

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.418	10	59.6	596	298	0	298	59.6
10	0.432	10	62.4	624	312	3.12	315.12	63.024
15	0.526	10	81.2	812	406	7.18	413.18	82.636
20	0.534	10	82.8	828	414	11.32	425.32	85.064
30	0.568	10	89.6	896	448	15.8	463.8	92.76
45	0.602	10	96.4	964	482	20.62	502.62	100.524
60	0.598	10	95.6	956	478	25.4	503.4	100.68

Y3

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.436	10	63.2	632	316	0	316	63.2
10	0.444	10	64.8	648	324	3.24	327.24	65.448
15	0.486	10	73.2	732	366	6.9	372.9	74.58
20	0.509	10	77.8	778	389	10.79	399.79	79.958
30	0.55	10	86	860	430	15.09	445.09	89.018
45	0.591	10	94.2	942	471	19.8	490.8	98.16
60	0.594	10	94.8	948	474	24.54	498.54	99.708

Lanjutan lampiran 10

Y4

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.391	10	54.2	542	271	0	271	54.2
10	0.43	10	62	620	310	3.1	313.1	62.62
15	0.472	10	70.4	704	352	6.62	358.62	71.724
20	0.538	10	83.6	836	418	10.8	428.8	85.76
30	0.586	10	93.2	932	466	15.46	481.46	96.292
45	0.609	10	97.8	978	489	20.35	509.35	101.87
60	0.596	10	95.2	952	476	25.11	501.11	100.222

Y5

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.401	10	56.2	562	281	0	281	56.2
10	0.418	10	59.6	596	298	2.98	300.98	60.196
15	0.442	10	64.4	644	322	6.2	328.2	65.64
20	0.528	10	81.6	816	408	10.28	418.28	83.656
30	0.536	10	83.2	832	416	14.44	430.44	86.088
45	0.584	10	92.8	928	464	19.08	483.08	96.616
60	0.611	10	98.2	982	491	23.99	514.99	102.998

Lampiran 11. Perhitungan kadar natrium salisilat hasil uji "DE 60" untuk formula III

FORMULA III

Y1

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.392	10	54.4	544	272	0	272	54.4
10	0.444	10	64.8	648	324	3.24	327.24	65.448
15	0.446	10	65.2	652	326	6.5	332.5	66.5
20	0.453	10	66.6	666	333	9.83	342.83	68.566
30	0.539	10	83.8	838	419	14.02	433.02	86.604
45	0.595	10	95	950	475	18.77	493.77	98.754
60	0.605	10	97	970	485	23.62	508.62	101.724

Y2

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.436	10	63.2	632	316	0	316	63.2
10	0.455	10	67	670	335	3.35	338.35	67.67
15	0.476	10	71.2	712	356	6.91	362.91	72.582
20	0.514	10	78.8	788	394	10.85	404.85	80.97
30	0.52	10	80	800	400	14.85	414.85	82.97
45	0.557	10	87.4	874	437	19.22	456.22	91.244
60	0.607	10	97.4	974	487	24.09	511.09	102.218

Y3

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.414	10	58.8	588	294	0	294	58.8
10	0.434	10	62.8	628	314	3.14	317.14	63.428
15	0.475	10	71	710	355	6.69	361.69	72.338
20	0.522	10	80.4	804	402	10.71	412.71	82.542
30	0.53	10	82	820	410	14.81	424.81	84.962
45	0.597	10	95.4	954	477	19.58	496.58	99.316
60	0.614	10	98.8	988	494	24.52	518.52	103.704

Lanjutan lampiran 11

Y4

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.437	10	63.4	634	317	0	317	63.4
10	0.454	10	66.8	668	334	3.34	337.34	67.468
15	0.54	10	84	840	420	7.54	427.54	85.508
20	0.562	10	88.4	884	442	11.96	453.96	90.792
30	0.607	10	97.4	974	487	16.83	503.83	100.766
45	0.608	10	97.6	976	488	21.71	509.71	101.942
60	0.622	10	100.4	1004	502	26.73	528.73	105.746

Y5

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.426	10	61.2	612	306	0	306	61.2
10	0.478	10	71.6	716	358	3.58	361.58	72.316
15	0.504	10	76.8	768	384	7.42	391.42	78.284
20	0.528	10	81.6	816	408	11.5	419.5	83.9
30	0.589	10	93.8	938	469	16.19	485.19	97.038
45	0.602	10	96.4	964	482	21.01	503.01	100.602
60	0.619	10	99.8	998	499	26	525	105

Lampiran 12. Perhitungan kadar natrium salisilat hasil uji "DE 60" untuk formula IV.

FORMULA IV

Y1

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.442	10	64.4	644	322	0	322	64.4
10	0.445	10	65	650	325	3.25	328.25	65.65
15	0.462	10	68.4	684	342	6.67	348.67	69.734
20	0.47	10	70	700	350	10.17	360.17	72.034
30	0.514	10	78.8	788	394	14.11	408.11	81.622
45	0.563	10	88.6	886	443	18.54	461.54	92.308
60	0.639	10	103.8	1038	519	23.73	542.73	108.546

Y2

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.428	10	61.6	616	308	0	308	61.6
10	0.48	10	72	720	360	3.6	363.6	72.72
15	0.517	10	79.4	794	397	7.57	404.57	80.914
20	0.556	10	87.2	872	436	11.93	447.93	89.586
30	0.579	10	91.8	918	459	16.52	475.52	95.104
45	0.623	10	100.6	1006	503	21.55	524.55	104.91
60	0.616	10	99.2	992	496	26.51	522.51	104.502

Y3

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.438	10	63.6	636	318	0	318	63.6
10	0.46	10	68	680	340	3.4	343.4	68.68
15	0.465	10	69	690	345	6.85	351.85	70.37
20	0.505	10	77	770	385	10.7	395.7	79.14
30	0.546	10	85.2	852	426	14.96	440.96	88.192
45	0.594	10	94.8	948	474	19.7	493.7	98.74
60	0.631	10	102.2	1022	511	24.81	535.81	107.162

Lanjutan lampiran 12

Y4

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.451	10	66.2	662	331	0	331	66.2
10	0.481	10	72.2	722	361	3.61	364.61	72.922
15	0.49	10	74	740	370	7.31	377.31	75.462
20	0.498	10	75.6	756	378	11.09	389.09	77.818
30	0.552	10	86.4	864	432	15.41	447.41	89.482
45	0.589	10	93.8	938	469	20.1	489.1	97.82
60	0.615	10	99	990	495	25.05	520.05	104.01

Y5

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.423	10	60.6	606	303	0	303	60.6
10	0.479	10	71.8	718	359	3.59	362.59	72.518
15	0.488	10	73.6	736	368	7.27	375.27	75.054
20	0.528	10	81.6	816	408	11.35	419.35	83.87
30	0.582	10	92.4	924	462	15.97	477.97	95.594
45	0.621	10	100.2	1002	501	20.98	521.98	104.396
60	0.632	10	102.4	1024	512	26.1	538.1	107.62

Lampiran 13. Perhitungan kadar natrium salisilat hasil uji "DE 60" untuk formula V

FORMULA V

Y1

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.453	10	66.6	666	333	0	333	66.6
10	0.467	10	69.4	694	347	3.47	350.47	70.094
15	0.479	10	71.8	718	359	7.06	366.06	73.212
20	0.582	10	92.4	924	462	11.68	473.68	94.736
30	0.584	10	92.8	928	464	16.32	480.32	96.064
45	0.632	10	102.4	1024	512	21.44	533.44	106.688
60	0.674	10	110.8	1108	554	26.98	580.98	116.196

Y2

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.423	10	60.6	606	303	0	303	60.6
10	0.46	10	68	680	340	3.4	343.4	68.68
15	0.501	10	76.2	762	381	7.21	388.21	77.642
20	0.506	10	77.2	772	386	11.07	397.07	79.414
30	0.538	10	83.6	836	418	15.25	433.25	86.65
45	0.62	10	100	1000	500	20.25	520.25	104.05
60	0.648	10	105.6	1056	528	25.53	553.53	110.706

Y3

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.456	10	67.2	672	336	0	336	67.2
10	0.525	10	81	810	405	4.05	409.05	81.81
15	0.55	10	86	860	430	8.35	438.35	87.67
20	0.571	10	90.2	902	451	12.86	463.86	92.772
30	0.589	10	93.8	938	469	17.55	486.55	97.31
45	0.6	10	96	960	480	22.35	502.35	100.47
60	0.628	10	101.6	1016	508	27.43	535.43	107.086

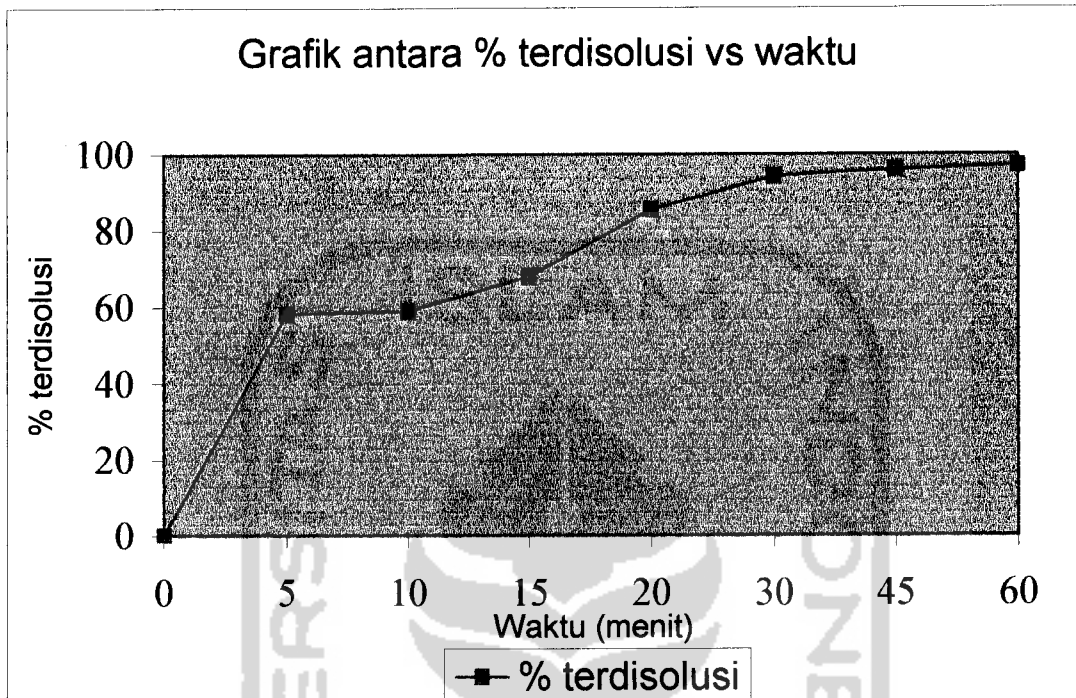
Lanjutan lampiran 13

Y4

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.433	10	62.6	626	313	0	313	62.6
10	0.489	10	73.8	738	369	3.69	372.69	74.538
15	0.526	10	81.2	812	406	7.75	413.75	82.75
20	0.587	10	93.4	934	467	12.42	479.42	95.884
30	0.638	10	103.6	1036	518	17.6	535.6	107.12
45	0.661	10	108.2	1082	541	23.01	564.01	112.802
60	0.687	10	113.4	1134	567	28.68	595.68	119.136

Y5

t (menit)	A	P	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P	mg/500 ml	F koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi
5	0.468	10	69.6	696	348	0	348	69.6
10	0.508	10	77.6	776	388	3.88	391.88	78.376
15	0.57	10	90	900	450	8.38	458.38	91.676
20	0.637	10	103.4	1034	517	13.55	530.55	106.11
30	0.67	10	110	1100	550	19.05	569.05	113.81
45	0.668	10	109.6	1096	548	24.53	572.53	114.506
60	0.645	10	105	1050	525	29.78	554.78	110.956

Lampiran 14. Contoh perhitungan AUC₆₀

$$\begin{aligned}
 L \text{ AUC total} &= \left\{ \frac{1}{2} (55.4 \times 5) \right\} + \left\{ \frac{1}{2} (55.4 + 56.358) \times 5 \right\} + \left\{ \frac{1}{2} (56.358 + \right. \\
 & \quad \left. 64.592) \times 5 \right\} + \left\{ \frac{1}{2} \times (64.592 + 77.346) \times 5 \right\} + \left\{ \frac{1}{2} \times (77.346 + \right. \\
 & \quad \left. 95.27) \times 10 \right\} + \left\{ \frac{1}{2} \times (95.27 + 97.81) \times 15 \right\} + \left\{ \frac{1}{2} \times (97.81 + \right. \\
 & \quad \left. 94.104) \times 15 \right\} \\
 &= 138.5 + 279.395 + 302.375 + 354.845 + 863.08 + 1448.1 + 1439.355 \\
 &= 4825.65
 \end{aligned}$$

$$\text{Perhitungan DE 60} = \frac{L \text{ AUC}}{\text{Waktu disolusi} \times 100} \times 100\%$$

Lanjutan lampiran 14

Contoh :

$$DE\ 60 = \frac{4825.65}{6000} \times 100\% = 80.4275$$

Harga AUC

	1	2	3	4	5	Rata-rata
Formula I	4825.65	5150.61	4731.435	4897.945	4973.42	4915.812
Formula II	5018.6	5086.74	4948.76	5069.285	4835.425	4991.762
Formula III	4772.775	4796.955	4921.44	5344.62	5197.755	5006.709
Formula IV	4758.165	5294.28	4994.015	5022.455	5237.9	5061.363
Formula V	5432.64	5104.385	5405.76	5743.12	5966.47	5530.475

Lampiran 15. Data perhitungan harga “DE 60”

	1	2	3	4	5	Rata-rata
FORMULA I	80.427	85.843	78.857	81.632	82.89	81.9298
FORMULA II	83.643	84.779	82.479	84.488	80.59	83.1958
FORMULA III	79.546	79.949	82.024	89.077	86.629	83.445
FORMULA IV	79.303	88.238	83.233	83.707	87.298	84.3558
FORMULA V	90.544	85.073	90.096	95.718	99.44	92.1742



Lampiran 16. Analisis variansi satu arah untuk uji kekerasan (menit) dengan menggunakan *SPSS 12.0 for Windows*.

Oneway

Descriptives

KEKERASAN									
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
15	5	8.4420	.07694	.03441	8.3465	8.5375	8.36	8.56	
25	5	7.5440	.03975	.01778	7.4946	7.5934	7.49	7.59	
35	5	7.2560	.05550	.02482	7.1871	7.3249	7.20	7.34	
45	5	6.4200	.09513	.04254	6.3019	6.5381	6.30	6.55	
55	5	6.0920	.04764	.02131	6.0328	6.1512	6.03	6.16	
Total	25	7.1508	.85459	.17092	6.7980	7.5036	6.03	8.56	

Test of Homogeneity of Variances

KEKERASAN				
Levene Statistic	df1	df2	Sig.	
1.198	4	20	.342	

ANOVA

KEKERASAN					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	17.440	4	4.360	995.433	.000
Within Groups	.088	20	.004		
Total	17.528	24			

Lanjutan lampiran 16

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: KEKERASAN

	(I) PERSEN_PEG400	(J) PERSEN_PEG400	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	15	25	.89800*	.04186	.000	.7727	1.0233
		35	1.18600*	.04186	.000	1.0607	1.3113
		45	2.02200*	.04186	.000	1.8967	2.1473
		55	2.35000*	.04186	.000	2.2247	2.4753
	25	15	-.89800*	.04186	.000	-1.0233	-.7727
		35	.28800*	.04186	.000	.1627	.4133
		45	1.12400*	.04186	.000	.9987	1.2493
		55	1.45200*	.04186	.000	1.3267	1.5773
	35	15	-1.18600*	.04186	.000	-1.3113	-1.0607
		25	-.28800*	.04186	.000	-.4133	-.1627
		45	.83600*	.04186	.000	.7107	.9613
		55	1.16400*	.04186	.000	1.0387	1.2893
	45	15	-2.02200*	.04186	.000	-2.1473	-1.8967
		25	-1.12400*	.04186	.000	-1.2493	-.9987
		35	-.83600*	.04186	.000	-.9613	-.7107
		55	.32800*	.04186	.000	.2027	.4533
	55	15	-2.35000*	.04186	.000	-2.4753	-2.2247
		25	-1.45200*	.04186	.000	-1.5773	-1.3267
		35	-1.16400*	.04186	.000	-1.2893	-1.0387
		45	-.32800*	.04186	.000	-.4533	-.2027
Bonferroni	15	25	.89800*	.04186	.000	.7660	1.0300
		35	1.18600*	.04186	.000	1.0540	1.3180
		45	2.02200*	.04186	.000	1.8900	2.1540
		55	2.35000*	.04186	.000	2.2180	2.4820
	25	15	-.89800*	.04186	.000	-1.0300	-.7660
		35	.28800*	.04186	.000	.1560	.4200
		45	1.12400*	.04186	.000	.9920	1.2560
		55	1.45200*	.04186	.000	1.3200	1.5840
	35	15	-1.18600*	.04186	.000	-1.3180	-1.0540
		25	-.28800*	.04186	.000	-.4200	-.1560
		45	.83600*	.04186	.000	.7040	.9680
		55	1.16400*	.04186	.000	1.0320	1.2960
	45	15	-2.02200*	.04186	.000	-2.1540	-1.8900
		25	-1.12400*	.04186	.000	-1.2560	-.9920
		35	-.83600*	.04186	.000	-.9680	-.7040
		55	.32800*	.04186	.000	.1960	.4600
	55	15	-2.35000*	.04186	.000	-2.4820	-2.2180
		25	-1.45200*	.04186	.000	-1.5840	-1.3200
		35	-1.16400*	.04186	.000	-1.2960	-1.0320
		45	-.32800*	.04186	.000	-.4600	-.1960

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lanjutan lampiran 16

Homogeneous Subsets

KEKERASAN

PERSEN PEG400	N	Subset for alpha = .05				
		1	2	3	4	5
Tukey HSD ^a 55	5	6.0920				
45	5		6.4200			
35	5			7.2560		
25	5				7.5440	
15	5					8.4420
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.



Lampiran 17. Analisis variansi satu arah untuk waktu melarut (menit) dengan menggunakan *SPSS 12.0 for Windows*.

Oneway

Descriptives

WKT_MELARUT

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
15	5	44.8860	1.06371	.47571	43.5652	46.2068	44.06	46.56
25	5	42.6420	.64150	.28689	41.8455	43.4385	42.06	43.52
35	5	40.6260	.53780	.24051	39.9582	41.2938	40.18	41.23
45	5	38.5160	.33088	.14797	38.1052	38.9268	38.25	39.08
55	5	37.0200	.55502	.24821	36.3308	37.7092	36.08	37.54
Total	25	40.7380	2.93699	.58740	39.5257	41.9503	36.08	46.56

Test of Homogeneity of Variances

WKT_MELARUT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.726	4	20	.058

ANOVA

WKT_MELARUT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	198.022	4	49.506	110.024	.000
Within Groups	8.999	20	.450		
Total	207.021	24			



Lanjutan lampiran 17

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: WKT_MELARUT

	(I) PERSEN_PEG400	(J) PERSEN_PEG400	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	15	25	2.24400*	.42424	.000	.9745	3.5135
		35	4.26000*	.42424	.000	2.9905	5.5295
		45	6.37000*	.42424	.000	5.1005	7.6395
		55	7.86600*	.42424	.000	6.5965	9.1355
	25	15	-2.24400*	.42424	.000	-3.5135	-.9745
		35	2.01600*	.42424	.001	.7465	3.2855
		45	4.12600*	.42424	.000	2.8565	5.3955
		55	5.62200*	.42424	.000	4.3525	6.8915
	35	15	-4.26000*	.42424	.000	-5.5295	-2.9905
		25	-2.01600*	.42424	.001	-3.2855	-.7465
		45	2.11000*	.42424	.001	.8405	3.3795
		55	3.60600*	.42424	.000	2.3365	4.8755
	45	15	-6.37000*	.42424	.000	-7.6395	-5.1005
		25	-4.12600*	.42424	.000	-5.3955	-2.8565
		35	-2.11000*	.42424	.001	-3.3795	-.8405
		55	1.49600*	.42424	.016	.2265	2.7655
	55	15	-7.86600*	.42424	.000	-9.1355	-6.5965
		25	-5.62200*	.42424	.000	-6.8915	-4.3525
		35	-3.60600*	.42424	.000	-4.8755	-2.3365
		45	-1.49600*	.42424	.016	-2.7655	-.2265
Bonferroni	15	25	2.24400*	.42424	.000	.9062	3.5818
		35	4.26000*	.42424	.000	2.9222	5.5978
		45	6.37000*	.42424	.000	5.0322	7.7078
		55	7.86600*	.42424	.000	6.5282	9.2038
	25	15	-2.24400*	.42424	.000	-3.5818	-.9062
		35	2.01600*	.42424	.001	.6782	3.3538
		45	4.12600*	.42424	.000	2.7882	5.4638
		55	5.62200*	.42424	.000	4.2842	6.9598
	35	15	-4.26000*	.42424	.000	-5.5978	-2.9222
		25	-2.01600*	.42424	.001	-3.3538	-.6782
		45	2.11000*	.42424	.001	.7722	3.4478
		55	3.60600*	.42424	.000	2.2682	4.9438
	45	15	-6.37000*	.42424	.000	-7.7078	-5.0322
		25	-4.12600*	.42424	.000	-5.4638	-2.7882
		35	-2.11000*	.42424	.001	-3.4478	-.7722
		55	1.49600*	.42424	.021	.1582	2.8338
	55	15	-7.86600*	.42424	.000	-9.2038	-6.5282
		25	-5.62200*	.42424	.000	-6.9598	-4.2842
		35	-3.60600*	.42424	.000	-4.9438	-2.2682
		45	-1.49600*	.42424	.021	-2.8338	-.1582

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lanjutan lampiran 17

Homogeneous Subsets

WKT_MELARUT

PERSEN PEG400	N	Subset for alpha = .05				
		1	2	3	4	5
Tukey HSD ^a	55	37.0200				
	45		38.5160			
	35			40.6260		
	25				42.6420	
	15					44.8860
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.



Lampiran 18. Analisis variansi satu arah untuk titik lebur ($^{\circ}$ C) dengan menggunakan

SPSS 12.0 for Windows.

Oneway

Descriptives

TITIK_LEBUR

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
15	5	47.00	.707	.316	46.12	47.88	46	48
25	5	44.80	.447	.200	44.24	45.36	44	45
35	5	42.60	.548	.245	41.92	43.28	42	43
45	5	40.60	.548	.245	39.92	41.28	40	41
55	5	38.80	.447	.200	38.24	39.36	38	39
Total	25	42.76	3.018	.604	41.51	44.01	38	48

Test of Homogeneity of Variances

TITIK_LEBUR

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.342	4	20	.846

ANOVA

TITIK_LEBUR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	212.560	4	53.140	177.133	.000
Within Groups	6.000	20	.300		
Total	218.560	24			

Lanjutan lampiran 18.

Post Hoc Tests**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: TITIK_LEBUR

		(I) PERSEN_PEG400	(J) PERSEN_PEG400	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	15	25	25	2.200*	.346	.000	1.16	3.24
			35	4.400*	.346	.000	3.36	5.44
			45	6.400*	.346	.000	5.36	7.44
			55	8.200*	.346	.000	7.16	9.24
	25	15	15	-2.200*	.346	.000	-3.24	-1.16
			35	2.200*	.346	.000	1.16	3.24
			45	4.200*	.346	.000	3.16	5.24
			55	6.000*	.346	.000	4.96	7.04
	35	15	15	-4.400*	.346	.000	-5.44	-3.36
			25	-2.200*	.346	.000	-3.24	-1.16
			45	2.000*	.346	.000	.96	3.04
			55	3.800*	.346	.000	2.76	4.84
	45	15	15	-6.400*	.346	.000	-7.44	-5.36
			25	-4.200*	.346	.000	-5.24	-3.16
			35	-2.000*	.346	.000	-3.04	-.96
			55	1.800*	.346	.000	.76	2.84
	55	15	15	-8.200*	.346	.000	-9.24	-7.16
			25	-6.000*	.346	.000	-7.04	-4.96
			35	-3.800*	.346	.000	-4.84	-2.76
			45	-1.800*	.346	.000	-2.84	-.76
Bonferroni	15	25	25	2.200*	.346	.000	1.11	3.29
			35	4.400*	.346	.000	3.31	5.49
			45	6.400*	.346	.000	5.31	7.49
			55	8.200*	.346	.000	7.11	9.29
	25	15	15	-2.200*	.346	.000	-3.29	-1.11
			35	2.200*	.346	.000	1.11	3.29
			45	4.200*	.346	.000	3.11	5.29
			55	6.000*	.346	.000	4.91	7.09
	35	15	15	-4.400*	.346	.000	-5.49	-3.31
			25	-2.200*	.346	.000	-3.29	-1.11
			45	2.000*	.346	.000	.91	3.09
			55	3.800*	.346	.000	2.71	4.89
	45	15	15	-6.400*	.346	.000	-7.49	-5.31
			25	-4.200*	.346	.000	-5.29	-3.11
			35	-2.000*	.346	.000	-3.09	-.91
			55	1.800*	.346	.000	.71	2.89
	55	15	15	-8.200*	.346	.000	-9.29	-7.11
			25	-6.000*	.346	.000	-7.09	-4.91
			35	-3.800*	.346	.000	-4.89	-2.71
			45	-1.800*	.346	.000	-2.89	-.71

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lanjutan lampiran 18

Homogeneous Subsets

TITIK_LEBUR

PERSEN_PEG400	N	Subset for alpha = .05				
		1	2	3	4	5
Tukey HSD ^a 55	5	38.80				
45	5		40.60			
35	5			42.60		
25	5				44.80	
15	5					47.00
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.



Lampiran 19. Analisis variansi satu arah untuk DE 60 dengan menggunakan SPSS

12.0 for Windows.

Oneway

Descriptives

DE60

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
15	5	81.92980	2.646900	1.183730	78.64324	85.21636	78.857	85.843
25	5	83.19580	1.708822	.764208	81.07402	85.31758	80.590	84.779
35	5	83.44500	4.221988	1.888131	78.20271	88.68729	79.546	89.077
45	5	84.35580	3.568628	1.595939	79.92476	88.78684	79.303	88.238
55	5	92.17440	5.540045	2.477584	85.29553	99.05327	85.073	99.441
Total	25	85.02016	5.081156	1.016231	82.92276	87.11756	78.857	99.441

Test of Homogeneity of Variances

DE60

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.243	4	20	.101

ANOVA

DE60

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	334.921	4	83.730	5.882	.003
Within Groups	284.714	20	14.236		
Total	619.636	24			

Lanjutan lampiran 19

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE60

	(I) PERSEN_PEG400	(J) PERSEN_PEG400	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	15	25	-1.266000	2.386270	.983	-8.40661	5.87461
		35	-1.515200	2.386270	.967	-8.65581	5.62541
		45	-2.426000	2.386270	.845	-9.56661	4.71461
		55	-10.244600*	2.386270	.003	-17.38521	-3.10399
	25	15	1.266000	2.386270	.983	-5.87461	8.40661
		35	-.249200	2.386270	1.000	-7.38981	6.89141
		45	-1.160000	2.386270	.988	-8.30061	5.98061
		55	-8.978600*	2.386270	.010	-16.11921	-1.83799
	35	15	1.515200	2.386270	.967	-5.62541	8.65581
		25	.249200	2.386270	1.000	-6.89141	7.38981
		45	-.910800	2.386270	.995	-8.05141	6.22981
		55	-8.729400*	2.386270	.012	-15.87001	-1.58879
	45	15	2.426000	2.386270	.845	-4.71461	9.56661
		25	1.160000	2.386270	.988	-5.98061	8.30061
		35	.910800	2.386270	.995	-6.22981	8.05141
		55	-7.818600*	2.386270	.028	-14.95921	-.67799
	55	15	10.244600*	2.386270	.003	3.10399	17.38521
		25	8.978600*	2.386270	.010	1.83799	16.11921
		35	8.729400*	2.386270	.012	1.58879	15.87001
		45	7.818600*	2.386270	.028	.67799	14.95921
Bonferroni	15	25	-1.266000	2.386270	1.000	-8.79086	6.25886
		35	-1.515200	2.386270	1.000	-9.04006	6.00966
		45	-2.426000	2.386270	1.000	-9.95086	5.09886
		55	-10.244600*	2.386270	.004	-17.76946	-2.71974
	25	15	1.266000	2.386270	1.000	-6.25886	8.79086
		35	-.249200	2.386270	1.000	-7.77406	7.27566
		45	-1.160000	2.386270	1.000	-8.68486	6.36486
		55	-8.978600*	2.386270	.012	-16.50346	-1.45374
	35	15	1.515200	2.386270	1.000	-6.00966	9.04006
		25	.249200	2.386270	1.000	-7.27566	7.77406
		45	-.910800	2.386270	1.000	-8.43566	6.61406
		55	-8.729400*	2.386270	.016	-16.25426	-1.20454
	45	15	2.426000	2.386270	1.000	-5.09886	9.95086
		25	1.160000	2.386270	1.000	-6.36486	8.68486
		35	.910800	2.386270	1.000	-6.61406	8.43566
		55	-7.818600*	2.386270	.038	-15.34346	-.29374
	55	15	10.244600*	2.386270	.004	2.71974	17.76946
		25	8.978600*	2.386270	.012	1.45374	16.50346
		35	8.729400*	2.386270	.016	1.20454	16.25426
		45	7.818600*	2.386270	.038	.29374	15.34346

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lanjutan lampiran 19

Homogeneous Subsets

DE60

PERSEN_PEG400	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
Tukey HSD ^a 15	5	81.92980	
25	5	83.19580	
35	5	83.44500	
45	5	84.35580	
55	5		92.17440
Sig.		.845	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

Lampiran 20. Analisis korelasi sifat fisik dan disolusi supositoria natrium salisilat menggunakan SPSS 12.0 for Windows.

Correlations

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
PERSEN_PEG400	35.0000	14.43376	25
PERSEN_PEG4000	65.0000	14.43376	25
KEKERASAN	7.1508	.85459	25
WKT_MELARUT	40.7380	2.93699	25
TITIK_LEBUR	42.7600	3.01773	25
DE_60	85.0200	5.08165	25

Correlations

		PERSEN_PEG400	PERSEN_PEG4000	KEKERASAN	WKT_MELARUT	TITIK_LEBUR	DE_60
PERSEN_PEG400	Pearson Correlation	1	-.1000**	-.984**	-.976**	-.985**	.615**
	Sig. (2-tailed)			.000	.000	.000	.001
	N	25	25	25	25	25	25
PERSEN_PEG4000	Pearson Correlation	-.1000**	1	.984**	.976**	.985**	-.615**
	Sig. (2-tailed)			.000	.000	.000	.001
	N	25	25	25	25	25	25
KEKERASAN	Pearson Correlation	-.984**	.984**	1	.971**	.970**	-.583**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000		.000	.000	.002
	N	25	25	25	25	25	25
WKT_MELARUT	Pearson Correlation	-.976**	.976**	.971**	1	.966**	-.572**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000		.000	.003
	N	25	25	25	25	25	25
TITIK_LEBUR	Pearson Correlation	-.985**	.985**	.970**	.966**	1	-.619**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000		.001
	N	25	25	25	25	25	25
DE_60	Pearson Correlation	.615**	-.615**	-.583**	-.572**	-.619**	1
	Sig. (2-tailed)	.001	.001	.002	.003	.001	
	N	25	25	25	25	25	25

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Certificate of Analysis

MERCK

<http://certificate.merck.de>

Date of print: 07.09.2003

1.0500/1.0250 Sodium salicylate GR for analysis
Batch K31S40601

	Test Value	
Assay (net, kinetic method, calculated on dried substance)	wt% 99.7	%
Identity (IR, reaction)	passed test	
Appearance of solution (10 %; water)	passed test	
Chloride (Cl ⁻)	max 0.002	%
Sulphate (SO ₄ ²⁻)	max 0.01	%
Heavy metals (as Pb)	max 0.001	%
Fe (iron)	max 0.001	%
Water	max 0.2	%

Test performed on: 07.09.2003

Method used: (D.M.V. 7777)

07.09.2003

11.12.2003

Dr. Andreas Lohy

responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without signature

SENO-JAPAN CHEMICAL CO., LTD.

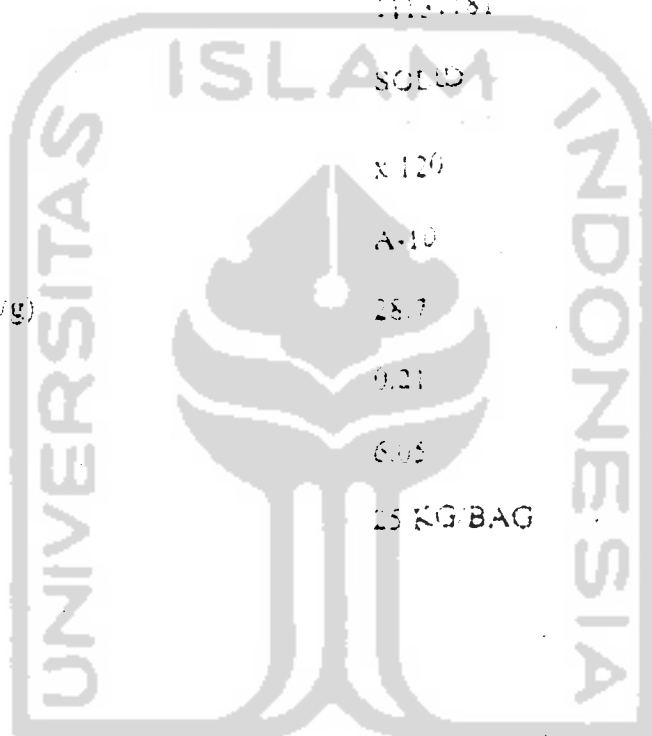
Petpus

CERTIFICATE OF ANALYSIS

SIC-2006-
1000



ITEM	SNOPOL PEG4000
LOT NO.	1113181
APPEARANCE	SOLID
PACKAGE NUMBER	X 120
Color (25%)	A-10
Hydroxyl Value (mg KOH/g)	28.7
Moisture(%)	0.21
PH (5% aq)	6.05
FIGURE	25 KG BAG



SENO-JAPAN CHEMICAL CO., LTD

C. C. Wu

WU CHUNG-CHEN
VICE DIRECTOR SALES DEPARTMENT