

**PENGARUH CAMPURAN BASIS PEG 6000 DAN PEG 400
TERHADAP SIFAT FISIK DAN PELEPASAN OBAT
PARASETAMOL PADA SEDIAAN SUPPOSITORIA**

SKRIPSI



Oleh :

VYTA DWI ARYANTI

No. Mhs. 99 613 244

NIRM 990051012807120239

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

JOGJAKARTA

2003

**PENGARUH CAMPURAN BASIS PEG 6000 DAN PEG 400
TERHADAP SIFAT FISIK DAN PELEPASAN OBAT
PARASETAMOL PADA SEDIAAN SUPPOSITORIA**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Sains (S.Si)
Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Jogjakarta



Oleh :

VYTA DWI ARYANTI

No. Mhs. 99 613 244

NIRM 990051012807120239

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

JOGJAKARTA

2003

HALAMAN PENGESAHAN

Berjudul

**PENGARUH CAMPURAN BASIS PEG 6000 DAN PEG 400 TERHADAP SIFAT
FISIK DAN PELEPASAN OBAT PARASETAMOL PADA SEDIAAN
SUPPOSITORIA**

Disusun Oleh :

VYTA DWI ARYANTI
No. Mhs. 99 613 244
NIRM 990051012807120239

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi Jurusan Farmasi

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

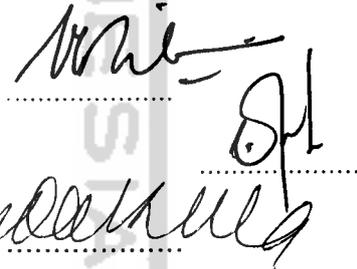
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 25 Desember 2003

Penguji

1. Dra. Mimiiek Murrukmiyadi. SU,Apt
2. T. N. Saifullah. M. Si, Apt
3. Endang Darmawan. S. Si.,Apt

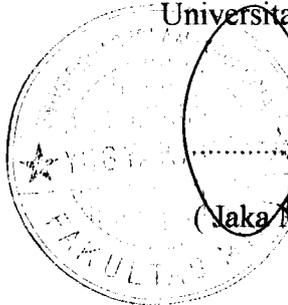
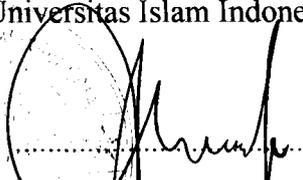
Tanda Tangan



Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



(Naka Nugraha, M.Si)

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu perguruan Tinggi dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis diajukan dalam naskah ini dan diterbitkan dalam pustaka.

Jogyakarta, Nopember 2003

Penulis

Vyta Dwi Aryanti



Skripsi ini ku persembahkan untuk :

Allah swt atas segala rahmatnya yang telah mewujudkan sesuatu yang tak

mungkin menjadi mungkin

Ayah dan bunda atas kasih sayang dan doa disetiap sujudnya

Kakak dan adikku atas kasih sayang, perhatian dan dukungannya

Kekasih yang tulus menyayangiku...



Setiap langkah yang kita lakukan punya kesempatan berbuat salah, oleh karena itu jangan takut dalam menentukan pilihan. Dan berdoalah supaya pilihan kita adalah pilihan yang terbaik

Untuk mewujudkan tidak mungkin menjadi mungkin, berani mencoba...

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum wr.wb

Puji dan syukur bagi Allah swt atas berkat dan rahmatnya penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi berjudul “ PENGARUH FORMULASI BASIS PEG 6000 DAN PEG 400 TERHADAP SIFAT FISIS DAN PELEPASAN OBAT PARASETAMOL PADA SEDIAAN SUPPOSITORIA “

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Sains (S Si) program studi ilmu Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta

Dalam penulisan skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan berbagai pihak untuk itu tidak lupa penulis ucapkan terima kasih kepada :

1. Dra. Mimiék Murrukmihadi. SU, Apt selaku dosen pembimbing I dan Endang Darmawan.S.Si, Apt selaku dosen pembimbing II yang telah memberi arahan dan bimbingan selama penelitian hingga penyusunan skripsi selesai.
2. Bapak T.N Saifullah.M.Si, Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan dan masukan untuk kesempurnaan skripsi ini.
3. Dekan Fakultas MIPA yang telah memberi kesempatan dan fasilitas untuk menempuh pendidikan di FMIPA UII.
4. Ketua Jurusan dan segenap dosen Farmasi yang telah memberikan bekal pengetahuan sampai menyelesaikan studi.

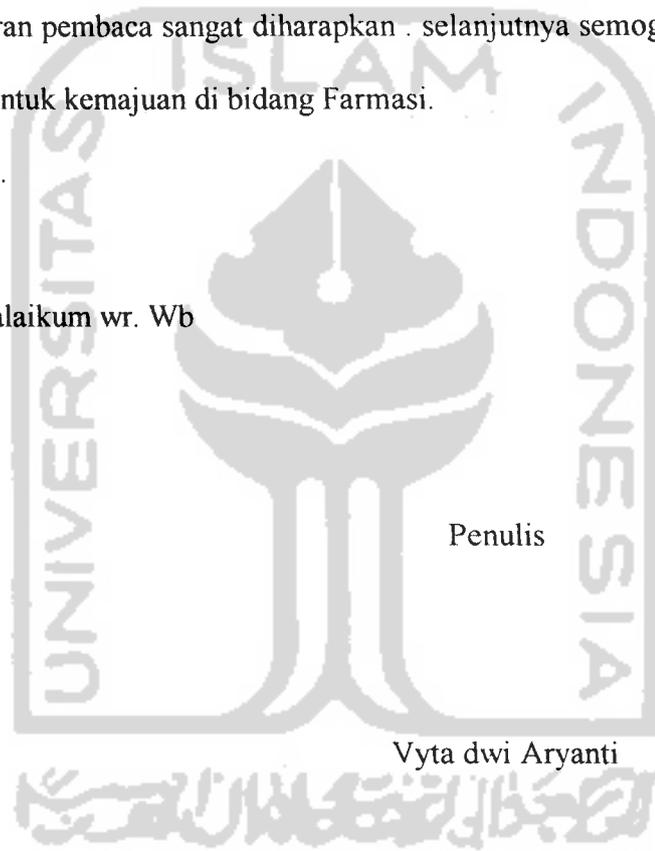


5. Staf dan karyawan laboratorium Teknologi Farmasi atas kerja sama dan bantuan selama penelitian
6. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas bantuan dan dorongan dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna oleh karena itu kritik dan saran pembaca sangat diharapkan . selanjutnya semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk kemajuan di bidang Farmasi.

Terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr. Wb



Penulis

Vyta dwi Aryanti

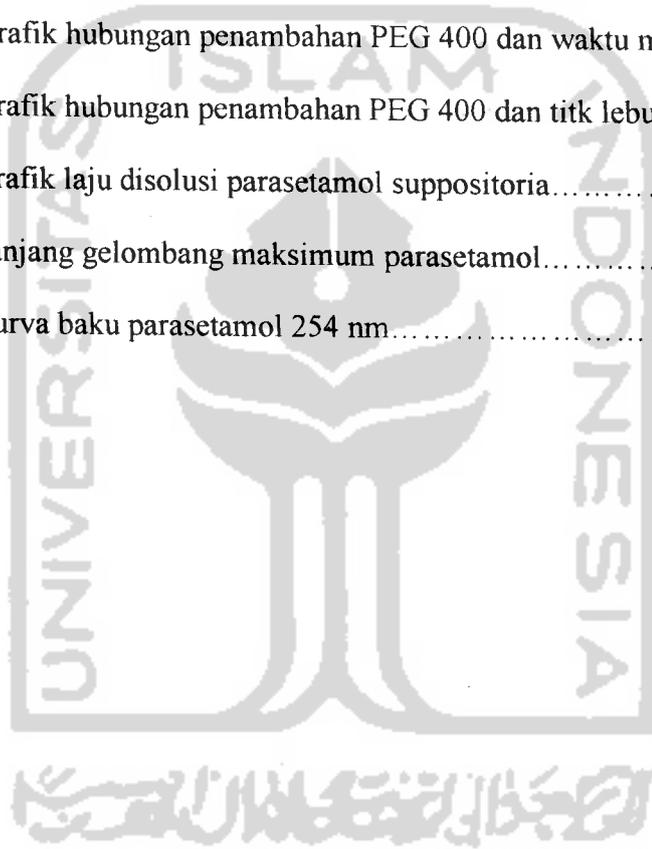
DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
INTISARI	xi
ABSTRAK	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang masalah	1
B. Perumusan masalah	2
C. Tujuan penelitian	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
A. TINJAUAN PUSTAKA	3
1. Suppositoria	3
2. Basis suppositoria	6
3. Absorpsi sediaan suppositoria	12
4. Disolusi in vitro	15
5. Parasetamol	18

B. LANDASAN TEORI	20
C. HIPOTESIS	21
BAB III. CARA PENELITIAN.....	22
ALAT DAN BAHAN	22
JALANNYA PENELITIAN	22
1. Pengujian waktu melarut	26
2. Pengujian titik lebur	27
3. Pembuatan suppositoria.....	22
4. penentuan panjang gelombang maksimum	24
5. penentuan kurva baku	24
6. Uji Disolusi.....	25
C. ANALISIS HASIL	28
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	29
1. Uji sifat fisik suppositoria	29
A. Uji waktu melarut	29
B. Uji titik lebur.	31
2. Uji disolusi.	33
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	41
A. KESIMPULAN	41
B. SARAN	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	44

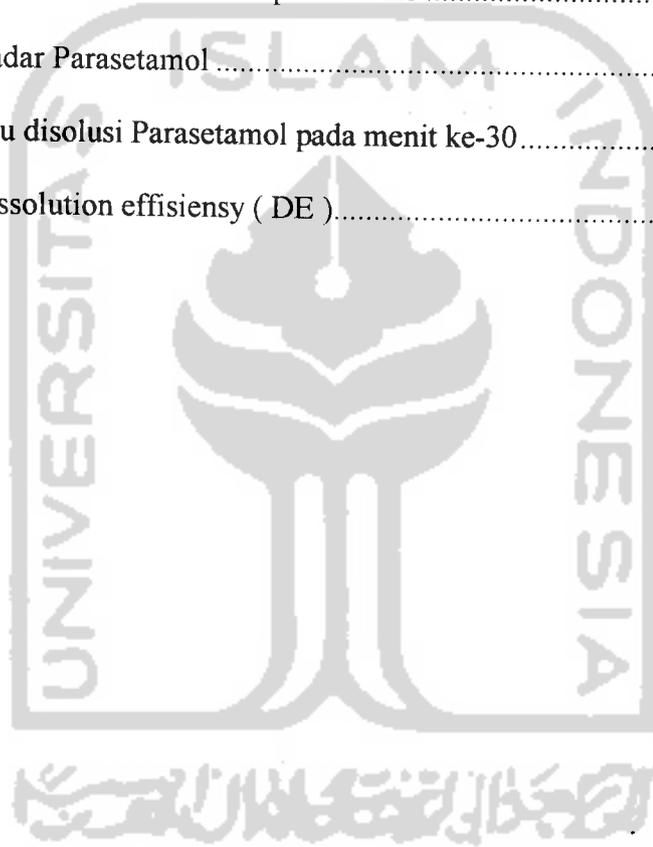
DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Parasetamol.....	19
Gambar 2. Alat uji waktu melarut.....	24
Gambar 3. Alat uji titik lebur.....	25
Gambar 4. Alat uji disolusi.....	27
Gambar 5. Grafik hubungan penambahan PEG 400 dan waktu melarut.....	30
Gambar 6. Grafik hubungan penambahan PEG 400 dan titik lebur.....	33
Gambar 7. Grafik laju disolusi parasetamol suppositoria.....	38
Gambar 8. Panjang gelombang maksimum parasetamol.....	44
Gambar 9. Kurva baku parasetamol 254 nm.....	45



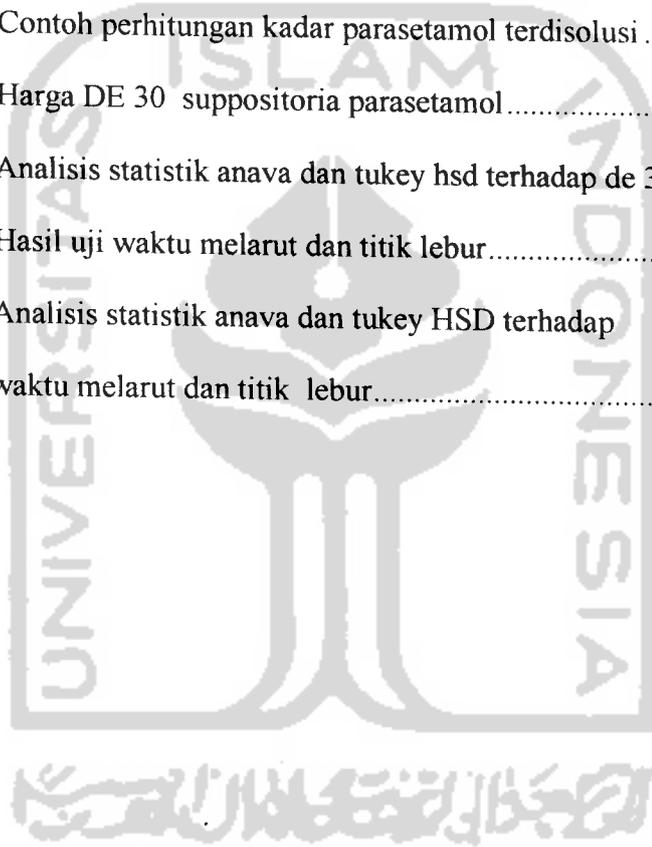
DAFTAR TABEL

TABEL I.	Formula Supositoria.....	23
TABEL II	Waktu melarut supositoria parasetamol.....	29
TABEL III.	Titik lebur supositoria parasetamol.....	33
TABEL IV.	Absorbansi kurva baku parasetamo.....	35
TABEL V.	Kadar Parasetamol.....	37
TABEL VI.	Laju disolusi Parasetamol pada menit ke-30.....	38
TABEL VII.	Dissolution effisiensiy (DE).....	39



DAFTAR LAMPIRAN

lampiran 1. Panjang gelombang maksimum parasetamol.....	44
lampiran 2. Kurva baku parasetamol.....	45
lampiran 3. Serapan sampel uji disolusi untuk waktu sampling 5, 10, 15, 20 dan 30.....	46
lampiran 4. Contoh perhitungan kadar parasetamol terdisolusi.....	49
lampiran 5. Harga DE 30 suppositoria parasetamol.....	51
lampiran 6. Analisis statistik anava dan tukey hsd terhadap de 30.....	52
lampiran 7. Hasil uji waktu melarut dan titik lebur.....	54
lampiran 8. Analisis statistik anava dan tukey HSD terhadap waktu melarut dan titik lebur.....	55



INTISARI

Supositoria adalah sediaan padat dalam berbagai bobot dan bentuk yang diberikan melalui rectal, vaginal dan uretra. Umumnya meleleh, melunak, dan melarut pada suhu tubuh.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh campuran basis supositoria larut air PEG 400 dan PEG 6000 terhadap sifat fisik dan pelepasan obat parasetamol pada sediaan supositoria. Supositoria dengan menggunakan persentase campuran PEG 6000 dan PEG 400 yang berbeda diuji waktu melarut, titik lebur dan disolusinya.

Hasil uji waktu melarut lima formula menunjukkan rentang waktu antara 45 menit sampai 68 menit dan hasil uji titik lebur menunjukkan rentang antara 70° sampai 84°. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan medium air. Persen terdisolusi pada menit 30 5 formula dengan perbandingan PEG 400 : PEG 6000 pada formula A (20 : 80) 77,414, Formula B (25 : 75) 78,971, Formula C (20 : 80) 88,248, Formula D (35 : 65) 92,228, formula E (40 : 60) 92,968.

Data sifat fisik dan disolusi yang diperoleh selanjutnya dianalisa statistik. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kecepatan melarut, penurunan titik lebur dan peningkatan laju disolusi dengan presentase penambahan PEG 400 yang semakin besar. Formula E dengan perbandingan (PEG 400 : PEG 6000) 40 : 60 memberikan laju disolusi yang paling baik. Jika dibandingkan secara umum formula dengan perbandingan PEG 400 dan PEG 6000 yang berbeda, perbedaannya cukup signifikan.

Kata kunci : supositoria, PEG 6000, PEG 400, parasetamol.

ABSTRACT

Suppository is a solid set aside in many various weights and forms that given through out rectal, vaginal, and urethra. Commonly it drip, softening, and become dissolved at body temperature. This research aim to know influence of basic alloy of suppository soluble water both PEG 400 and PEG 6000 about physical feature and paracetamol medicine discharge in suppository set aside. Suppository using by alloy percentage both PEG 600 and PEG 400 in different dissolved, melting point, and dissolution time. The result of dissolved time experiment, five formula showed that range time about 45' to 86' and the result of melting point time have a range about 70° C to 84° C. The dissolution experiment conducted by use the water medium. The percent was dissolution at time 30 formula five with comparison PEG 400 : PEG 6000 in score formula A (20 : 80) 77,414, formula B (25 : 75) 78,971, formula C (30 : 70) 88,248, formula D (35 : 65) 92,228, formula E (40 : 60) 92,968. Data of physical feature and dissolution such as obtained then analysed by statistical measuring. The result of this research showed that there is increasing of dissolved speed and decreasing of melting point and rate dissolution with the percentage increment the greater PEG 400. Comparison of formula E (PEG 400 : PEG 6000) 40 : 60 giving a better rate dissolution, in general comparison the comparison formula with differ PEG 400 and PEG 6000 have an adequate significance difference.

Key Words: Suppository, PEG 6000, PEG 400, Paracetamol

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kemajuan bidang farmasi terutama obat-obatan semakin meningkat sejalan dengan meningkatnya kemajuan ilmu dan teknologi. Berbagai bentuk sediaan farmasi telah dibuat sedemikian rupa untuk berbagai kondisi pasien.

Salah satu bentuk sediaan adalah sediaan suppositoria yang diperuntukkan bagi penderita dengan kondisi yang tidak memungkinkan untuk menggunakan obat melalui oral misalnya pada pasien yang sering muntah, mual, tidak sadar, atau pada anak-anak serta orang tua yang kesulitan menelan (Voight, 1995). Suppositoria juga dapat menghindari metabolisme obat dalam hati.

Obat-obat dapat diberikan dalam bentuk suppositoria baik untuk efek lokal maupun efek sistemik. Aksi tersebut tergantung pada sifat obat, konsentrasinya dan laju absorpsi. Maksud utama pemberian suppositoria rektal adalah untuk pengobatan konstipasi dan wasir. Selain itu suppositoria rektal juga diberikan untuk efek sistemik. Berbagai macam obat digunakan misalnya analgetik, antipasmolik, sedatif obat penenang dan zat antibakteri (Lachman dkk, 1994).

Di dalam tubuh obat akan diabsorpsi dalam keadaan terlarut, oleh karena itu obat harus dilepaskan terlebih dahulu dari bahan pembawa kemudian larut dalam cairan tubuh. Kecepatan pelarutan obat di samping dipengaruhi oleh sifat

fisika kimia obat dan faktor formulasi sediaan obat juga dipengaruhi oleh faktor fisiologis tubuh

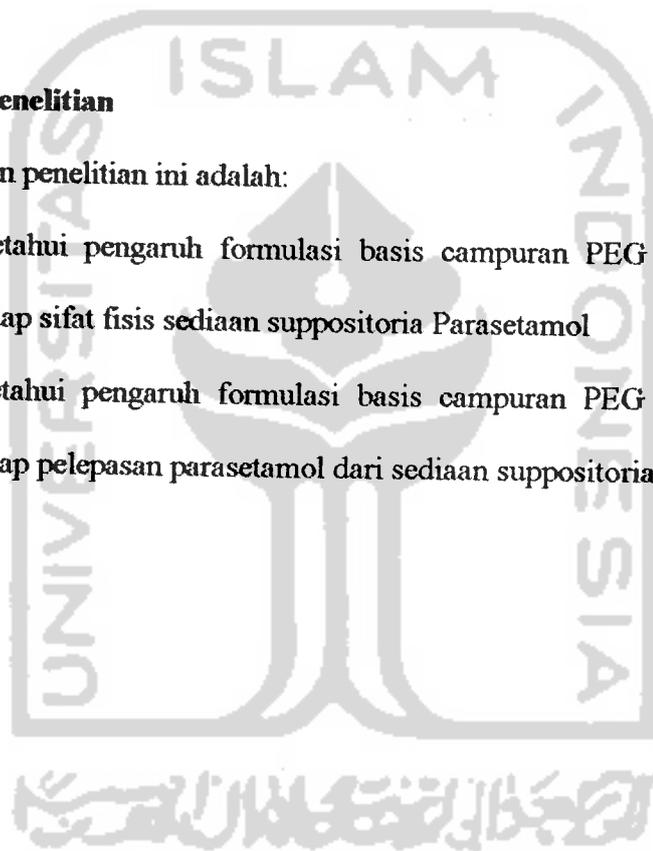
B. Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh campuran basis suppositoria PEG 400 dan PEG 6000 terhadap sifat fisis dan pelepasan obat parasetamol pada sediaan suppositoria.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh formulasi basis campuran PEG 6000 dan PEG 400 terhadap sifat fisis sediaan suppositoria Parasetamol
2. Mengetahui pengaruh formulasi basis campuran PEG 6000 dan PEG 400 terhadap pelepasan parasetamol dari sediaan suppositoria



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Suppositoria

Suppositoria adalah sediaan padat dalam berbagai bobot dan bentuk yang diberikan melalui rektal, vaginal atau uretra. Umumnya meleleh, melunak dan melarut pada suhu tubuh (Anonim, 1995).

Suppositoria rektal dan uretral biasanya menggunakan pembawa yang meleleh, melunak atau melarut pada temperatur tubuh, sedangkan suppositoria vaginal, kadang-kadang disebut pessanes juga dibuat sebagai tablet kompresi yang hancur dalam cairan tubuh (Lachman dkk, 1994). Bahan dasar yang sering digunakan adalah lemak coklat (*oleum cacao*), *polietilenglikol* atau lemak tengkawang (*oleum shoreal*) atau *gelatin* (Anief, 1991).

Pemakaian obat melalui rektal mempunyai keuntungan dibanding pemakaian oral atau pemakaian lainnya. Keuntungan tersebut antara lain: (Voight, 1995)

1. Tidak merusak lambung
2. Tanpa rasa tidak enak, misalnya mual
3. Mudah dipakai, bahkan pada saat pasien tidak sadarkan diri dan sulit menelan
4. Dapat digunakan untuk penyembuhan pada anak-anak
5. Pemakaian suppositoria pada umumnya tidak menimbulkan rasa sakit
6. Dapat menghindari kerusakan obat oleh pengaruh pH atau aktivitas enzimatik

7. Untuk beberapa obat tertentu, absorpsi dari rektal dapat lebih cepat daripada absorpsi dari lambung dan usus
8. Durasi lebih lama

Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa beberapa obat yang diberikan per rektal diabsorpsi lebih cepat daripada diberikan per oral (Murukmihadi, 1986).

Sediaan suppositoria digunakan untuk pengobatan lokal atau sistemik. Suppositoria yang memberikan efek pengobatan lokal misalnya untuk pengobatan penyakit wasir, sedangkan yang memberikan efek sistemik adalah suppositoria untuk pengobatan antirematik, jantung, peredaran darah, penenang analgetik, pengobatan asma dan sebagai antibakteri (Voight, 1995).

Berat suppositoria rektal untuk orang dewasa rata-rata 2-3 gram dan biasanya lonjong seperti torpedo. Suppositoria untuk anak-anak beratnya 1 gram dan ukurannya lebih kecil. Berat suppositoria vaginal kira-kira 3-5 gram dan biasanya dicairkan dalam wadah berbentuk bulat atau bulat telur. Suppositoria uretral kadang-kadang disebut bougi berbentuk pensil dan meruncing pada salah satu ujungnya. Suppositoria uretral untuk laki-laki beratnya kira-kira 4 gram dan panjangnya 100-150 mm, sedangkan untuk wanita beratnya 2 gram dengan panjang 60-70 mm (Lachman dkk, 1994).

Suppositoria dengan bentuk torpedo mempunyai keuntungan yaitu bila bagian yang besar masuk melalui otot penutup dubur maka suppositoria akan tertarik masuk dengan sendirinya (Anief, 1987).

Suppositoria dengan aksi lokal dibedakan menjadi pengaruh mekanik dan aksi topikal. Pengaruh mekanik misalnya pada suppositoria laktatif. Mekanisme kerjanya didasarkan pada: (Murukmihadi, 1986)

- a. Adanya benda asing pada rektum akan mendorong eksitasi mekanik mukosa.
- b. Suppositoria yang sangat higroskopis dengan basis gliserin/gelatin atau natrium stearat/gliserin reaksinya didasarkan atas osmosis karena suppositoria menyerap banyak air dalam rektum sehingga menaikkan eksitasi.

Aksi topikal suppositoria dilakukan terhadap mukosa dengan bermacam-macam substansi antara lain vasokonstriktor anti inflamasi pada hemoroid dan anthelmentiasis intestinal (Murukmihadi, 1986).

Aksi sistemik atau menyeluruh walaupun tidak bisa seratus persen menghindari pengaruh hepatic namun untuk beberapa obat dapat mempunyai aksi lebih cepat daripada per oral bahkan ada yang sama cepatnya dengan per parenteral (Murukmihadi, 1986).

Belum ada kesepakatan pendapat mengenai hubungan antara dosis obat yang diberikan melalui oral dengan melalui rektal. Ada pendapat yang menyatakan bahwa dosis obat yang digunakan melalui rektal harus lebih besar daripada melalui oral. Pendapat lain menyatakan bahwa dosis suppositoria harus ditentukan sendiri, sebab tergantung juga pada macam basisnya dan sifat fisika kimia obat yang diberikan. Pada prakteknya, dosis rektal berkisar antara 0,5 sampai 2 kali dosis oral (Mugiyarti, 1991).

2. Basis Suppositoria

Basis suppositoria mempunyai peranan penting dalam pelepasan dan absorpsi obatnya. Syarat utama basis suppositoria adalah tetap padat pada suhu kamar tetapi lunak, lebur atau larut dengan cepat pada suhu tubuh (Lachman dkk, 1994).

Basis suppositoria yang ideal harus memenuhi syarat-syarat tertentu antara lain: (Lachman dkk, 1994)

- a. Telah mencapai keseimbangan kristalinitas yang sebagian besar komponen meleleh pada temperatur rektal 36°C
 - b. Secara keseluruhan basis tidak toksik dan tidak mengiritasi pada jaringan yang peka dan jaringan yang meradang
 - c. Dapat bercampur dengan berbagai jenis obat
 - d. Basis suppositoria tersebut mempunyai bentuk metastabil
 - e. Basis suppositoria tersebut menyusut secukupnya pada pendinginan sehingga dapat dilepaskan dari cetakan tanpa menggunakan pelumas cetakan
 - f. Angka air yang tinggi, maksudnya persentase air yang tinggi dapat dimasukkan di dalamnya
 - g. Basis suppositoria itu stabil dalam penyimpanan
 - h. Dapat dibuat dengan mencetak dengan tangan, mesin, kompresi atau ekstrusi.
- Jika basis tersebut berlemak, basis suppositoria mempunyai persyaratan tambahan sebagai berikut: (Lachman dkk, 1994)
- i. "Angka asam" di bawah 0,2
 - j. "Angka penyabunan" berkisar dari 200-245

- k. "Angka iod" kurang dari 7
- l. Interval antara titik leleh dan titik memadat kecil.

Macam-macam basis suppositoria yaitu: (Lacman dkk, 1994)

- a. Basis lemak, sebagai contoh yaitu oleum cacao dan adeps lanae

Penggunaan oleum cacao dalam formulasi basis suppositoria mempunyai beberapa keuntungan antara lain tidak berbahaya, lunak, tidak reaktif serta meleleh pada temperatur tubuh (Lachman dkk, 1994). Lemak coklat (oleum cacao) bersifat netral secara kimia dan fisiologis dan banyak digunakan mengingat daerah leburnya antara 31°C - 34°C (Voight, 1995).

Kerugian penggunaan oleum cacao adalah bahwa lemak coklat seperti semua lemak alami dapat menjadi tengik. Kondisi penyimpanan yang tepat, misalnya menggunakan tempat yang kering, dingin, terlindung dari cahaya, bebas udara dan disimpan dalam bentuk terpotong-potong dan tidak sebagai barang serutan, stabilitasnya dapat diperpanjang (Voight, 1995).

Bahan-bahan seperti fenol dan kloralhidrat cenderung menurunkan titik lebur dari oleum cacao sewaktu bercampur dengan bahan tersebut. Jika titik lebur menurun dan tidak mungkin lagi dijadikan suppositoria yang padat dengan oleum cacao sebagai basis tunggal, maka bahan pengeras seperti lilin setil ester ($\pm 20\%$) atau malam tawon ($\pm 4\%$) dapat dilebur dengan oleum cacao untuk mengimbangi pengaruh pelunakan dari bahan yang ditambahkan. Akan tetapi penambahan bahan pengeras tidak boleh berlebihan sehingga dapat mengganggu pelelehan basis suppositoria

begitu dimasukkan ke dalam tubuh, bahan malam ini juga tidak boleh mengganggu efek terapi dan mengubah khasiat dan produknya (Ansel, 1989).

- b. Basis teremulsi, sebagai contoh emulgator o/w, emulgator w/o dan autoemulsi
- c. Basis yang larut dalam air, sebagai contoh yaitu campuran polietilenglikol dan campuran gliserin-gelatin.

Pada penggunaan basis yang larut dalam air atau dapat bercampur dengan air, yang sering digunakan adalah gelatin gliserin dan basis polietilenglikol. Basis gelatin gliserin lebih lambat melunak dan bercampur dengan cairan tubuh, oleh karena itu waktu pelepasan bahan obatnya lama (Ansel, 1989).

Basis gelatin gliserin cenderung menyerap uap air, akibat sifat gelatin gliserin yang higroskopis maka basis ini harus dilindungi dari udara lembab supaya terjaga bentuk dan konsistensi suppositoria. Selain itu sifat gelatin gliserin yang higroskopis ini menunjukkan pengaruh dehidrasi dan iritasi terhadap jaringan pada waktu penggunaannya. Adanya air dalam formula suppositoria akan mengurangi kerjanya, tetapi jika perlu suppositoria boleh dibasahi dengan air dari membran mukosa dan merangsang jaringan tubuh.

PEG merupakan polimer etilen oksida dan air, dibuat dengan panjang rantai bermacam-macam. Terdapat dalam berbagai macam bobot molekul, diantaranya PEG 200, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 3350, 4000,

6000. Pemberian nomor menunjukkan berat molekul rata-rata dari masing-masing polimernya. PEG dengan berat molekul rata-rata 200, 400, dan 600 berupa cairan bening tidak berwarna sedangkan yang mempunyai berat molekul rata-rata lebih dari 1000 berupa lilin putih, padat dan kepadatannya bertambah dengan bertambahnya berat molekul. Dengan mengkombinasikannya dalam berbagai macam perbandingan akan diperoleh hasil yang memuaskan baik kekerasan maupun kecepatan pelarutannya. Jumlah cairan rektum yang sedikit dan luas permukaan suppositoria yang kecil menyebabkan waktu yang dibutuhkan untuk proses pelarutan menjadi lama, dengan demikian onset dan aksi terapeutiknya akan lambat tetapi efek durasinya lama (Ansel, 1989).

Dari hasil penelitian secara invitro mengenai kecepatan pelepasan prednisolon dari berbagai macam basis PEG menunjukkan bahwa semakin besar berat molekul PEG menghasilkan kecepatan pelepasan prednisolon yang semakin lama. Pencampuran dua macam PEG dengan prosentase PEG berbobot molekul tinggi lebih banyak akan menurunkan kecepatan pelepasan salisilat. Perbedaan kecepatan pelarutan obat dari berbagai basis PEG, kemungkinan disebabkan oleh perbedaan sifat fisika kimia PEG. Sedangkan obatnya sendiri mempunyai efek yang kecil terhadap kecepatan pelarutannya (Khasanah, 1988).

Pada penggunaan basis lain umumnya merupakan kombinasi dari bahan-bahan lipofilik dan hidrofilik. Polioksil 40 stearat adalah campuran ester monostearat dan distearat dari polioksietilendiol dan glikol bebas,

panjang polimer rata-rata sebanding dengan 40 unit oksietilen. Umumnya mempunyai titik leleh antara 39⁰C dan 45⁰C (Ansel, 1989).

Berbagai sifat basis suppositoria dapat mempengaruhi absorpsi obat. Bahan pembantu dalam formula juga dapat mempengaruhi absorpsi obat melalui perubahan sifat rheologis dari basis tersebut pada temperatur kamar atau dengan mempengaruhi disolusi obat dalam media bentuk sediaan obat tersebut (Lachman dkk, 1994).

Spesifikasi untuk basis suppositoria biasanya meliputi (Lachman dkk, 1994)

- a. Asal dan komposisi kimia. Uraian singkat komposisi basis mengungkapkan sumber asal dan susunan kimia.
- b. Kisaran titik leleh. karakter titik leleh dinyatakan sebagai kisaran yang menunjukkan temperatur bahwa basis mulai meleleh dan di mana basis meleleh seluruhnya.
- c. *Solid Fat Index* (SFI). Dari grafik prosentase zat padat terhadap temperatur dapat ditentukan kisaran pemadatan dan kisaran leleh basa-basa lemak juga sifat leleh, rasa pada permukaan dan kekerasan basis.
- d. Angka hidroksil. Angka hidroksil merupakan suatu ukuran posisi yang tidak diesterifikasi pada molekul-molekul gliserida dan mencerminkan kandungan monogliserida dan digliserida asam lemak. Angka ini menunjukkan miligram KOH yang akan menetralisasi asam asetat yang digunakan untuk mengasetilasi 1 gram lemak.

- e. Titik memadat. Harga ini meramalkan waktu yang dibutuhkan oleh basis untuk menjadi padat jika basis tersebut didiamkan dalam cetakan.
- f. Angka penyabunan. Angka ini menunjukkan tipe gliserida dan jumlah gliserida yang ada. Ditunjukkan dengan jumlah miligram KOH yang diperlukan untuk menetralkan asam-asam bebas dan saponifikasi ester-ester yang dikandung dalam 1 gram lemak.
- g. Angka Iod. Angka ini menunjukkan banyaknya gram Iod yang bereaksi dengan 100 gram lemak atau bahan lain yang tidak jenuh. Peruraian yang disebabkan oleh lembab, asam-asam dan oksigen meningkat dengan harga Iod yang tinggi.
- h. Angka air. Merupakan jumlah gram air yang dapat dimasukkan dalam 100 gram lemak. Angka air ini meningkat dengan adanya penambahan zat aktif permukaan, monogliserida dan pengemulsi lain.
- i. Angka asam. Harga ini menunjukkan jumlah miligram KOH yang diperlukan untuk menetralkan asam bebas dalam 1 gram zat. Angka asam yang rendah atau tidak adanya asam penting untuk basis suppositoria yang baik. Asam-asam bebas dapat bereaksi dengan bahan lain dalam formulasi dan juga dapat menyebabkan iritasi jika bersentuhan dengan membran mukosa (Lachman dkk, 1994)

3. Absorpsi Sediaan Suppositoria

Berbagai penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa beberapa obat yang diberikan per rektal diabsorpsi lebih cepat daripada diberikan per oral

(Murukmihadi, 1986).

Pemberian sediaan suppositoria melalui rektal ditempatkan dengan baik pada mukosa rektal yang berfungsi sebagai membran Lipoid normal. Pada daerah rektal, pH berkisar antara 7,2-7,4. jika digunakan untuk pengobatan topikal, formulasi suppositoria dapat mempengaruhi pelepasan obat (Florence dan Attwood, 1981).

Kinetika pembebasan zat aktif dari sediaan suppositoria rektal pertamanya adalah peleburan atau deagregasi kemudian zat aktif akan didapatkan berada dalam keadaan tersuspensi. Adanya proses disolusi yang dipengaruhi oleh kadar jenuh zat aktif dan viscositas maka zat aktif akan berada dalam keadaan terdispersi dan oleh pengaruh koefisien partisi maka zat aktif akan dibebaskan sehingga siap untuk diabsorpsi (Lackman dkk, 1994).

Langkah-langkah absorpsi rektal meliputi tiga tahap: (Murukmihadi, 1986)

1. Pelelehan bentuk sediaan karena temperatur badan
2. Difusi zat aktif dari basis yang meleleh, dalam hal ini viscositas dan koefisien partisi sangat berpengaruh Penetrasi zat aktif yang larut lewat sel epitel mukosa membran. Hal ini sangat tergantung dari sifat fisika kimia zat aktif.

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi obat dalam rektum pada pemberian obat dalam bentuk suppositoria dapat dibagi dalam dua kelompok besar yaitu faktor fisiologi dan faktor fisika kimia obat dan bahan dasarnya (Ansel, 1989).

Faktor fisiologi yang mempengaruhi absorpsi obat dalam rektum adalah (Ansel, 1989)

a. Kandungan Kolon

Bila diinginkan efek sistemik suppositoria yang mengandung obat absorpsi yang lebih besar lebih banyak terjadi pada rektum yang kosong daripada rektum yang digelembungkan oleh feses. Keadaan lainnya seperti gangguan kolon akibat pertumbuhan tumor dan dehidrasi jaringan dapat mempengaruhi kadar dan tingkat absorpsi obat dari rektum.

b. Jalur Sirkulasi

Obat yang diabsorpsi melalui rektum tidak melalui sirkulasi portal, dengan demikian obat dimungkinkan untuk tidak dimetabolisme dalam hati untuk memperoleh efek sistemik. Pembuluh hemoroidae bagian bawah yang mengelilingi kolon menerima obat yang diabsorpsi lalu mulai mengedarkannya ke seluruh tubuh tanpa melalui hati.

c. pH dan tidak adanya kemampuan mendapar cairan rektum

Cairan rektum pada dasarnya terletak antara PH 7-8 dan kemampuan mendapat air tidak ada, maka bentuk obat yang digunakan lazimnya secara kimia tidak berubah oleh lingkungan rektum.

Faktor-faktor fisika kimia obat dan basis meliputi: (Ansel, 1989)

a. Kelarutan lemak-air

Koefisien partisi lemak-air suatu obat merupakan pertimbangan yang penting pada pemilihan basis suppositoria dan dalam antisipasi pelepasan obat dari basis tersebut.

b. Ukuran partikel

Obat dalam suppositoria yang tidak larut maka ukuran partikelnya akan



mempengaruhi jumlah obat yang dilepas dan melarut untuk absorpsi. Semakin kecil ukuran partikel semakin mudah melarut dan lebih besar kemungkinan untuk dapat lebih cepat diabsorpsi.

c. Sifat basis

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

Absorpsi obat pada rektum antara lain dipengaruhi oleh jumlah obat dalam bentuk terabsorpsi pada ruang rektum. Bila basis tidak teremulsi dipengaruhi oleh daerah kontak antara massa melebur dan mukosa rektal. Penambahan surfaktan dapat meningkatkan kemampuan massa melebur untuk menyebar dan cenderung meningkatkan absorpsi (Florence dan Attwood, 1981).

Pelepasan zat aktif dari basis suppositoria dapat diteliti secara *in vivo* dan *in vitro*. Beberapa cara penetapan *in vivo* misalnya: (Murukmihadi, 1986)

- a. Suatu detérminasi yang biasanya dilakukan pada kelinci dengan mengamati respon biologik. Misalnya saja karena pemberian obat dengan bermacam-macam basis suppositoria (Metode Charonat) atau waktu latent sebelum terlihat adanya efek fisiologik (Metode Neuwald).
- b. Determinasi pada manusia, yaitu jumlah obat atau zat aktif dalam plasma setelah pemberian obat dalam suppositoria dengan bermacam-macam basis

suppositoria atau determinasi obat dalam organ-organ tertentu dengan menggunakan obat yang ditandai senyawa radioaktif.

Cara penetapan *in vivo* antara lain menggunakan metode difusi pada gelose. Dalam metode ini menggunakan piring petri yang diberi media untuk pembiakan bakteri tertentu sebagai standar. Suppositoria yang berisi obat antibakteri dengan bermacam-macam basis dipotong-potong. Dengan metode ini dapat diketahui absorpsi obat tersebut (Murukmihadi, 1986).

3. Disolusi obat *in vitro*

Disolusi didefinisikan sebagai proses dimana suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Dalam sistem biologik pelarutan obat dalam media aqueous merupakan suatu bagian penting sebelum kondisi absorpsi sistemik. (Shargel dan Yu, 1985)

Dalam penentuan kecepatan disolusi dari bentuk sediaan padat terlibat berbagai macam proses disolusi yang melibatkan zat murni. Karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi ke dalam sediaan, proses pengembangan, proses disintegrasi dan deagregasi sediaan merupakan sebagian dari faktor yang mempengaruhi karakteristik disolusi obat dari sediaan. (Wagner, 1971).

Bila ditinjau secara *in vitro*, absorpsi bahan obat yang sukar larut dalam air dapat digambarkan dengan kecepatan pelarutan bahan obat tersebut dalam medium tertentu. Umumnya untuk obat-obat yang sukar larut, semakin tinggi

kecepatan pelarutannya maka akan semakin tinggi pula absorpsi bahan obat tersebut (Wurster dan Taylor, 1965)

Studi pelarutan dapat ditinjau dari tiga tahap pembuatan obat, yaitu (Aiache, 1993) :

- a. Studi pelarutan senyawa murni / zat aktif (*Intrinsic Dissolution Rate*) dalam satu atau lebih cairan pengujian untuk melihat masalah yang dapat ditimbulkan oleh pemakaian komponen baru atau untuk memilih satu di antara pilihan molekul zat aktif.
- b. Studi pelarutan berbagai sediaan yang mengandung zat aktif yang sama (*Apparent Dissolution Rate*), dimaksudkan untuk menentukan dalam batas-batas tertentu sediaan mana yang terbaik. Dalam hal ini dilakukan sejumlah penelitian untuk mencari hubungan antara laju pelarutan dan laju penyerapan.
- c. Kontrol kinetik pelarutan dilakukan dalam suatu rangkaian control kualitas untuk memastikan fabrikasi yang baik dari suatu *lot*. Pengujian tersebut dapat memberikan banyak masukan dibandingkan dengan pengujian waktu hancur yang sedwerhana.

Uji pelarutan (Disolusi) *in vitro* mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu media aqueous dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk obat. Ada sejumlah faktor yang harus dipertimbangkan bila melakukan suatu uji disolusi (Shargel dan Yu, 1988)

Pertama, ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan tingkat pelarutan. Sebagai contoh, wadah dapat mempunyai rentang ukuran dari beberapa millimeter sampai beberapa liter. Bentuk wadah dapat mempunyai alas bulat atau

datar, sehingga dalam percobaan yang berbeda sediaan obat dapat berada dalam posisi yang berbeda. Untuk mengamati kemaknaan pelarutan dari obat-obat yang sangat tidak larut dalam air mungkin perlu menggunakan suatu wadah yang berkapasitas sangat besar.

Pertimbangan kedua adalah jumlah pengadukan dan sifat pengaduk. Kecepatan pengadukan harus dikendalikan, dan spesifikasi yang membedakan antar produk obat. Suhu media pelarutan juga harus dikendalikan dan variasi suhu harus dihindarkan. Sebagian besar uji disolusi dilakukan pada suhu 37 °C.

Sifat media juga akan mempengaruhi uji disolusi. Kelarutan maupun jumlah obat dalam bentuk sediaan harus dipertimbangkan. Media disolusi hendaknya tidak jenuh dengan obat. Dalam uji seperti itu biasanya digunakan suatu volume media yang lebih besar daripada jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat secara sempurna. Media mana yang terbaik merupakan suatu persoalan yang diperdebatkan (Shargel dan Yu, 1988)

Rancangan alat disolusi, bersama factor-faktor yang digambarkan di atas mempunyai pengaruh pada hasil uji disolusi. Tidak satupun alat atau uji yang dapat digunakan untuk seluruh produk obat. Tiap produk obat harus diuji secara individual dengan uji disolusi yang memberikan korelasi yang paling baik dengan bioavailabilitas in vivo (Shargel dan Yu, 1985).

Biasanya laporan uji disolusi akan menyatakan suatu prosentasi tertentu dari jumlah obat yang tertera dalam label obat yang harus melarut dalam suatu selang waktu tertentu. Dalam praktek, dalam jumlah absolut obat yang satu dengan yang lain dapat bervariasi (Shargel dan Yu, 1988).

Pengungkapan hasil uji kecepatan disolusi :

- a. Metode klasik. Kecepatan disolusi ditunjukkan dengan jumlah zat aktif terdisolusi pada waktu tertentu
- b. Metode efisiensi disolusi (*Dissolution efficiency*)

Khan mengemukakan cara perhitungan dengan metode efisiensi disolusi. Efisiensi disolusi adalah perbandingan antara luas daerah di bawah kurva pada waktu tertentu dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan 100 % zat terlarut pada waktu yang sama.

Keuntungan menggunakan metode efisiensi disolusi adalah :

- a. Metode DE dapat menggambarkan semua titik pada kurva kecepatan disolusi secara in vitro.
- b. Metode ini identik dengan pengungkapan data percobaan secara in vitro.

5 Parasetamol

Parasetamol merupakan senyawa para aminofen yang berfungsi sebagai analgetik-antipiretik. Nama lain dari parasetamol antara lain acetaminophen, acetophenum, p-acetamidofenol, N-acetyl-parammofenol, p-hydroxyacetanilide (Ganiswara, 1995).

Parasetamol mempunyai rumus formula $C_8H_9NO_2$ dengan struktur molekul seperti sebagai berikut: (Swinyard, 1990)



Gambar1. Struktur molekul parasetamol (Anonim, 1995)

Parasetamol merupakan serbuk putih, tidak berbau, rasa agak pahit, meleleh pada suhu kurang lebih 170°C , PH 5,3-6,5, Pka 9,51. Satu gram larut dalam 70 ml air, 20 ml air hangat, 10 ml alkohol, 50 ml kloroform, 40 ml gliserin dan praktis tidak larut dalam eter (Anonim, 1995).

Parasetamol adalah metabolit fenasetin dengan efek analgetik yang sama dan telah digunakan pertama kali oleh Van Mering dalam dunia pengobatan pada tahun 1893 dan populer sejak tahun 1949 (Ansel, 1996). Efek analgetik parasetamol dan fenasetin serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Keduanya menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga juga berdasarkan efek sentral seperti salisilat. Efek anti inflamasi parasetamol dan fenasetin sangat lemah, oleh karena itu parasetamol dan fenasetin tidak digunakan sebagai antirematik (Ganiswara, 1995).

Pada saat ini penggunaan parasetamol sangat luas dan dianggap lebih aman daripada turunan salisilat dan fenasetin. Pemakaian parasetamol meningkat setelah dibatasinya pemakaian fenasetin karena fenasetin dapat menyebabkan methemoglobinia dan kerusakan ginjal pada dosis terapi.. Sedangkan turunan salisilat dapat menyebabkan gangguan pencernaan karena sifat iritasi, di samping itu parasetamol dapat menggantikan asetosal karena tidak menyebabkan pendarahan lambung dan tidak mempengaruhi proses penggumpalan darah..

Sebagai analgetika parasetamol tidak diberikan terlalu lama karena kemungkinan menimbulkan nefropati analgetik. Jika dosis terapi tidak memberikan manfaat, biasanya dosis besar tidak menolong (Ganiswara, 1995).

B. LANDASAN TEORI

Suppositoria merupakan sediaan obat yang diberikan melalui rectal vaginal dan uretra. Suppositoria mempunyai keuntungan karena tidak merusak lambung tanpa rasa tidak enak, mudah di pakai dan dapat digunakan pada keadaan yang tidak memungkinkan misalnya pingsan dan pada umumnya penggunaan suppositoria tidak menimbulkan rasa sakit.

Basis suppositoria mempunyai peranan penting dalam pelepasan dan absorpsi obatnya. Untuk mendapatkan syarat suppositoria yang tetap padat pada suhu kamar tetapi lunak, lebur atau larut pada suhu tubuh diperlukan basis suppositoria yang sesuai. PEG merupakan basis suppositoria larut air. Suppositoria dengan PEG tidak lebur ketika terkena suhu tubuh tetapi perlahan-lahan melarut dalam melepaskan obatnya. PEG dengan bobot molekul rata-rata diatas 1000 mempunyai bobot molekul tinggi dan kepadatannya bertambah dengan bertambahnya bobot molekul. PEG dengan bobot molekul rata-rata di bawah 1000 merupakan cairan bening tak berwarna dan dapat menurunkan kepadatan PEG dengan bobot molekul tinggi dengan mengkombinasikannya. Macam- macam kombinasi PEG bias di gabung dengan cara melebur memakai dua jenis atau lebih PEG untuk mendapatkan basis suppositoria yang diinginkan konsistensi dan sifat khasnya.

C. HIPOTESIS

Basis suppositoria larut dalam air campuran PEG 400 dan PEG 6000 dalam berbagai perbandingan akan berpengaruh pada sifat fisik suppositoria Parasetamol dan pelepasan obatnya.



BAB III

CARA PENELITIAN

A. Alat dan Bahan yang digunakan

1. Alat

- a. Timbangan listrik (Dragon 204)
- b. Pencetak suppositoria terbuka (12 suppositoria)
- c. Spektrofotometer (Genesis 10 uv)
- d. Lemari pendingin (Sharp)
- e. Alat uji waktu melarut (Erweka jenis SPP)
- f. Alat uji titik lebur (pipa “U” dengan diameter 0,8 cm)
- g. Alat uji disolusi DT 708 Erweka

2. Bahan

- a. Parasetamol (kualitas farmasi)
- b. Polietilenglikol 400 (kualitas farmasi)
- c. Polietilenglikol 6000 (kualitas farmasi)
- d. Parafin Liquidum (kualitas farmasi)

B. Jalannya penelitian

1. Pembuatan Suppositoria

Tiap suppositoria beratnya ± 3 gram.

Formula untuk satu suppositoria :

Tabel I. Formula suppositoria (untuk 1 suppositoria)

Basis suppositoria	Formula				
	A	B	C	D	E
Parasetamol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
PEG 6000	2,36	2,21	2,07	1,92	1,77
PEG 400	0,59	0,74	0,89	1,03	1,18

Perbandingan basis PEG 6000 dan PEG 400 dalam persen adalah sebagai berikut: (A) 80:20 (B) 75:25 (C) 70:30 (D) 65:35 (E) 60:40

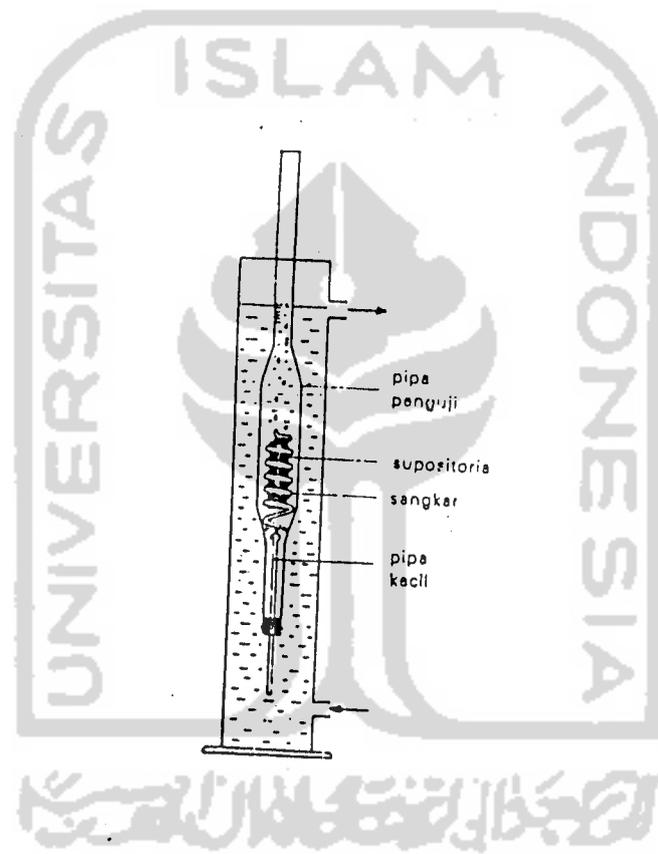
Cara pembuatan:

- a. Cawan porselin diletakkan diatas penangas air
- b. PEG 6000 dan PEG 400 (penimbangan dilebihkan 1/3-nya) dimasukkan dalam cawan porselin, diaduk sampai meleleh
- c. Parasetamol yang telah digerus halus (penimbangan dilebihkan 1/3-nya) ditambahkan dalam campuran basis, diaduk sampai homogen
- d. Cetakan suppositoria diolesi dengan parafin liquidum secukupnya
- e. Setelah terbentuk massa suppositoria, dituangkan dalam cetakan suppositoria
- f. Didinginkan dalam almari pendingin.

2.. Pengujian Waktu Melarut

Suppositoria yang akan ditentukan waktu melarutnya dimasukkan ke dalam bagian spiral dari alat penetapan waktu melarut suppositoria dan

batang kaca diatur sehingga tepat menyentuh suppositoria. Bagian alat tersebut dimasukkan ke dalam tabung yang dilengkapi dengan air mengalir pada suhu 37°C dengan mengatur posisi sedemikian rupa sehingga sejajar dengan permukaan luarnya. Pencatatan waktu dimulai pada saat air menyentuh suppositoria hingga semua fraksi suppositoria hilang dari spiral kaca.



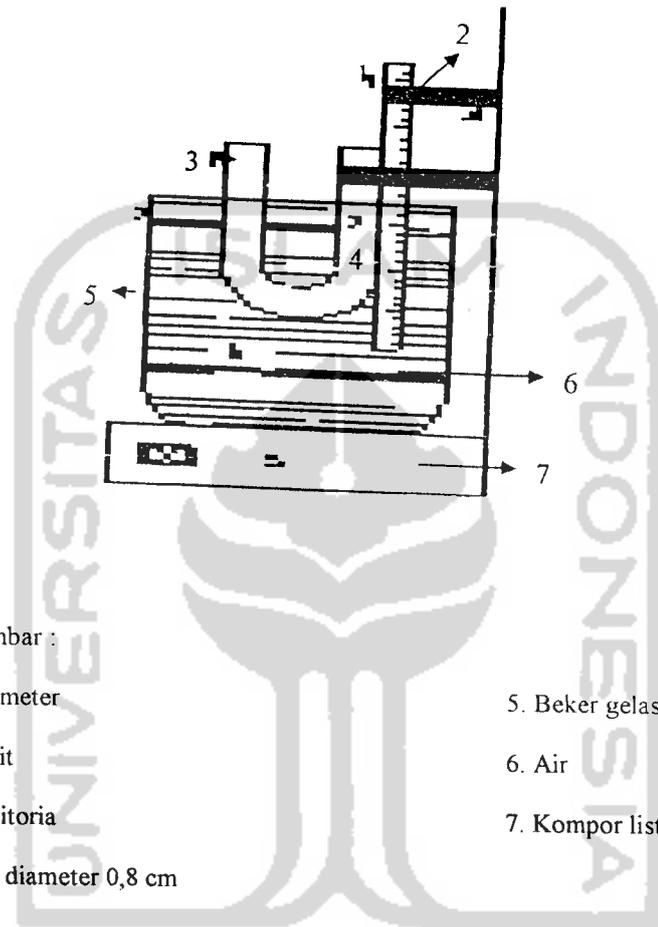
Gambar 2. Alat uji waktu melarut (Voight, 1994)

3. Pengujian Titik Lebur

Titik lebur suppositoria diukur menggunakan pipa “U” dengan diameter 0,8 cm yang dimasukkan dalam beker glass berisi air, dengan



pemanasan menggunakan kompor listrik. Temperatur pada saat massa suppositoria di dalam pipa "U" mulai turun dicatat sebagai titik leburnya.



Keterangan gambar :

- | | |
|---------------------------|-------------------|
| 1. Termometer | 5. Beker gelas |
| 2. Penjepit | 6. Air |
| 3. suppositoria | 7. Kompor listrik |
| 4. Pipa U diameter 0,8 cm | |

Gambar 3. Alat uji titik lebur (Voight, 1994)

4. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum parasetamol

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dilakukan terhadap parasetamol dengan air. Ditimbang seksama 75 mg parasetamol di tambah 25 ml NaOH dan 50 ml air, kemudian diencerkan dengan air sampai 100 ml. Dari 100 ml di ambil 5 ml dan di encerkan sampai 50 ml.

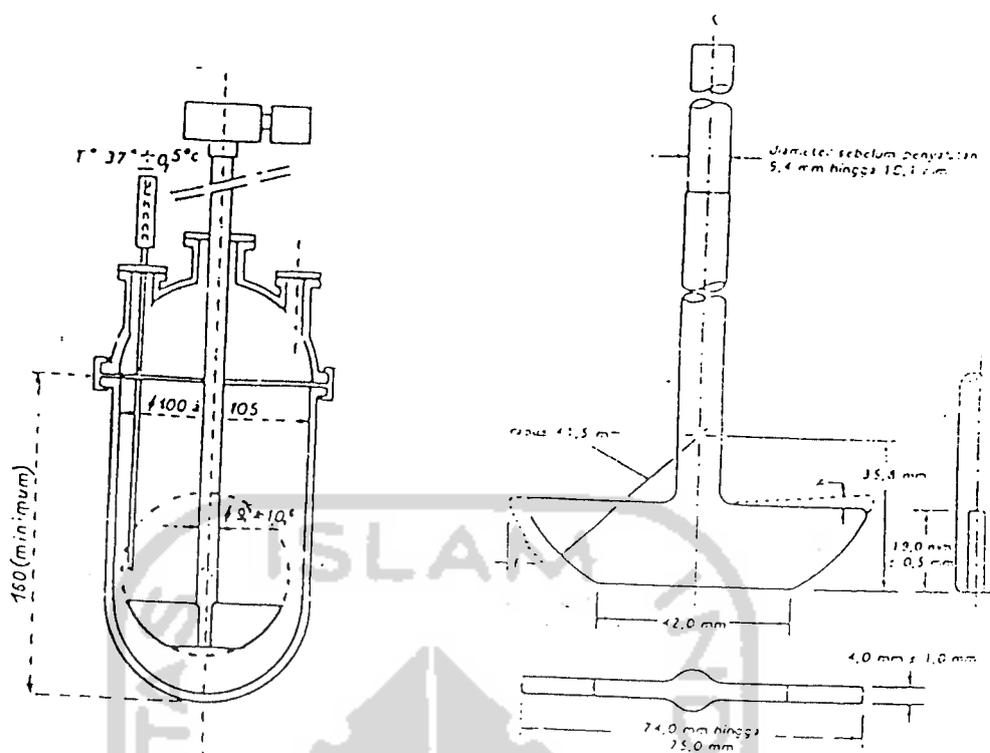
Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada kisaran panjang gelombang 200- 300 nm. Panjang gelombang yang memberikan serapan maksimum merupakan panjang gelombang maksimum.

5. Pembuatan kurva baku

Ditimbang seksama 75,00 mg parasetamol di tambah 25 ml NaOH dan 50 ml air, kemudian diencerkan dengan air sampai 100,00 ml. Dari larutan parasetamol air tersebut di buat larutan seri dengan kadar 1 mg/ml, 2 mg/ml, 2,5 mg/ml, 3 mg/ml, 3,5 mg/ml, 4 mg/ml. Resapan di baca dengan spektrofotometer pada panjang gelombang serapan maksimumnya, selanjutnya dibuat persamaan garisnya.. Serapan yang terbaca berada dalam rentang 0,2 – 0,8.

6. Uji Disolusi 5 macam formula 500 mg/suppositoria

Sebagai medium disolusi digunakan aquades yang diisikan ke dalam tabung disolusi sebanyak 900 ml pada suhu $37 \pm 0,5$ °C. Suppositoria dimasukkan pada masing- masing tabung disolusi, kemudian jalankan alat uji disolusi selama 30 menit. Pengambilan sample 5 ml dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 20 dan 30. setiap pengambilan sampel diganti dengan media disolusi dengan volume dan suhu yang sama. Kemudian ditetapkan kadarnya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang serapan maksimum.



Gambar 4. : Alat uji Disolusi metode *padlle* dan pengaduk *padlanya*
(Anonim, 1995)

C. Analisis hasil

Pada uji waktu melarut dan uji titik lebur dicatat waktu melarut dan titik leburnya di analisis dengan regresi linier.

Pada uji disolusi diamati kadar parasetamol terlarut dengan menggunakan spektrofotometer UV.

Analisis statistik dilakukan terhadap DE(*Dissolution effisience*) dari 5 formula sediaan suppositoria 500mg/suppositoria. DE menyatakan perbandingan antara luas daerah di bawah kurva pelarutan dalam waktu t terhadap luas daerah persegi empat yang membatasi ordinat 100% dan absis t. Untuk membandingkan variansi dari semua produk serua formula dilakukan

analisis ANOVA satu jalan dengan kepercayaan 95%, sedangkan untuk mengetahui produk mana yang menunjukkan perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*, dalam hal ini digunakan Tuckey HSD (*Honestly Significant Difference*)



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Uji sifat fisik Suppositoria

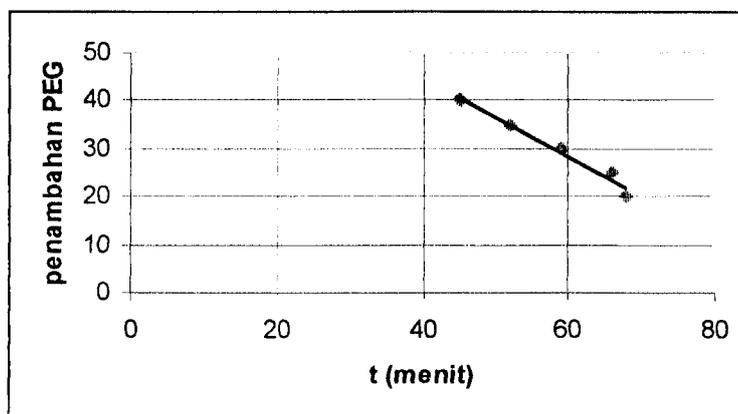
1. Uji waktu melarut

Uji sifat fisik meneliti kestabilan bentuk obat dan merupakan bagian yang mempengaruhi pelepasan zat aktif. Uji waktu melarut ini penting dilakukan karena merupakan salah satu komponen dalam pengendalian kualitas sediaan dan untuk mengetahui berapa lama sediaan obat melarutkan sebuah zat aktif dalam sediaan.

Hasil uji waktu melarut 5 formula suppositoria Parasetamol menunjukkan rentang waktu dari 39 menit sampai 1 jam 10 menit seperti pada tabel II :

Tabel II. Waktu melarut suppositoria parasetamol dengan berbagai perbandingan PEG 400 dan PEG 6000 (N=4)

Formula (PEG 400:6000)	Waktu melarut (menit) X ± SD
A (20 : 80)	68 ± 2,16
B (25 : 75)	66 ± 2,63
C (30 : 70)	59 ± 4,03
D (35 : 65)	60 ± 4,55
E (40 : 60)	45 ± 4,99



Gambar 5. Grafik hubungan penambahan PEG 400 dan waktu melarut

Data yang di dapatkan dari perhitungan penambahan PEG 400 versus waktu melarut dibuat persamaan regresi linier yang dapat menggambarkan hubungan antara penambahan PEG 400 dan waktu melarut tersebut. Persamaan yang didapat adalah $y = 94 x - 1,2$ dengan harga koefisien korelasi 0,986. Harga koefisien korelasi ini lebih besar dari r tabel yaitu 0,8. Harga r hitung lebih besar dari r tabel menunjukkan adanya korelasi antara penambahan PEG 400 dan waktu melarut

Dari tabel II diketahui bahwa dengan penambahan PEG 400 yang semakin besar maka waktu melarutnya semakin turun. PEG 400 merupakan basis suppositoria larut air yang mempunyai bobot molekul jauh lebih rendah dibanding dengan PEG 6000. Sehingga dengan penambahan PEG 400 akan menurunkan kepadatan PEG 6000. Dengan menurunnya kepadatan PEG 6000 suppositoria lebih cepat melarut. Semakin besar penambahan PEG 400 waktu melarut suppositoria semakin turun.

Pada formula E waktu melarutnya relative lebih cepat dibanding dengan keempat formula yang lain. Hal ini karena persen penambahan PEG 400 pada

formula E paling besar sehingga kemampuan menurunkan kepadatan PEG 6000 semakin besar. Dengan menurunnya kepadatan PEG 6000 suppositoria semakin cepat melarut. Formula E dengan penambahan PEG 400 terbesar mempunyai waktu melarut terendah dan formula A dengan persentase penambahan PEG 400 paling kecil mempunyai waktu melarut terlama di banding dengan formula yang lain

Waktu melarut suppositoria basis larut air (PEG) tidak dipengaruhi oleh titik lebur suppositoria tetapi dipengaruhi oleh medium dimana suppositoria melarut. Untuk melepaskan obatnya suppositoria dengan basiss larut air dengan cara melarut dalam medium dimana suppositoria melarut (medium air)

Analisis statistic untuk waktu melarut digunakan analisis varian satu jalan. Jika terdapat perbedaan yang signifikan diteruskan dengan uji Tukey HSD. Hasil analisis anava didapatkan bahwa waktu melarut kelima formula berbeda bermakna atau signifikan. Analisis anava dilanjutkan dengan uji Tukey HSD. Dari hasil uji Tukey HSD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada kelima formula, yaitu perbedaan formula 1 dengan formula 2, formula 3, formula 4 dan formula 5. Data ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara formula dengan penambahan PEG 400 yang berbeda. Hal tersebut dapat diartikan bahwa dengan penambahan PEG 400 dapat menurunkan waktu melarut suppositoria.

2. Uji titik lebur

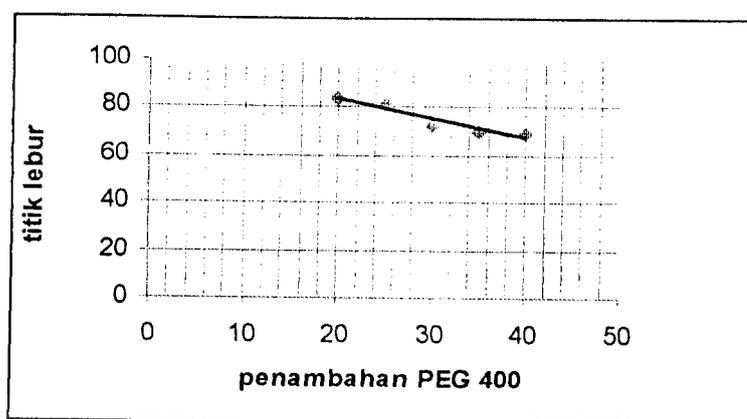
Uji titik lebur suppositoria ini menggunakan pipa U dengan diameter 0,8 cm

yang di masukkan dalam beker glass berisi air dengan menggunakan kompor listrik. Temperatur pada saat massa suppositoria dalam pipa U mulai turun di catat sebagai titik leburnya.

Hasil uji titik lebur 5 formula sediaan suppositoria Parasetamol menunjukkan titik lebur dari 71 °C sampai 97 °C. Titik lebur antara ke-5 Formula berbeda – beda tergantung dari prosentase campuran basis PEG 6000 dan PEG 400. PEG merupakan polimer oksida dan air, pemberian nomor menunjukkan berat molekul rata-rata dari masing- masing polimernya. PEG dengan berat molekul rata- rata 200, 400, dan 600 berupa cairan bening tidak berwarna dan PEG dengan berat molekul rata- rata lebih dari 1000 berupa lilin putih , padat dan kepadatannya bertambah dengan bertambahnya berat molekul. PEG 6000 mempunyai berat molekul rata- rata yang tinggi dan pada sediaan suppositoria ini menyebabkan titik leburnya tinggi sehingga dengan prosentase penambahan PEG 400 yang besar maka titik lebur suppositoria akan semakin rendah seperti pada tabel III :

Tabel III. Titik lebur suppositoria parasetamol (°C) N=4

Formula (PEG 400 : PEG 6000)	Titik Lebur (°C)
A (20 : 80)	84 ± 6,68
B (25 : 75)	81 ± 3,56
C (30 : 70)	72 ± 2,99
D (35 : 65)	70 ± 6,06
E (40 : 60)	69 ± 2,65



Gambar 6. Grafik hubungan penambahan PEG 400 dan titik lebur

Data yang di dapatkan dari perhitungan penambahan PEG 400 versus titik lebur dibuat persamaan regresi linier yang dapat menggambarkan hubungan antara penambahan PEG 400 dan titik lebur tersebut. Persamaan yang didapat adalah $y = -99,94x - 27,928$ dengan harga koefisien korelasi 0,989. Harga koefisien korelasi ini lebih besar dari r tabel yaitu 0,8. Harga r hitung lebih besar dari r tabel menunjukkan adanya korelasi antara penambahan PEG 400 dan titik lebur.

Pada analisis statistik untuk titik lebur digunakan analisis varian satu jalan (one way ANOVA) terhadap titik leburnya. Jika terdapat perbedaan yang signifikan diteruskan dengan post hoc Tukey HSD dengan interval kepercayaan 95 % . Dari analisis Tukey HSD diketahui formula A dan formula B berbeda bermakna atau signifikan terhadap formula E.

Dari hasil kedua uji diatas memperlihatkan bahwa semakin besar persentase penambahan PEG 400 mengakibatkan penurunan titik lebur dan waktu melarut supositoria. Hal ini disebabkan PEG 400 menurunkan kepadatan supositoria sehingga akan menurunkan titik lebur dan mempercepat waktu melarutnya.

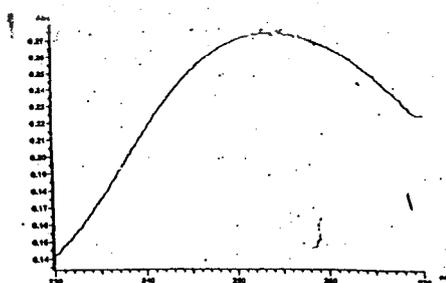
B. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

. Panjang gelombang serapan maksimum adalah panjang gelombang dimana terjadi eksitasi elektronik yang memberikan absorban yang maksimum. Panjang gelombang serapan maksimum Parasetamol diperoleh pada 254 nm.

Alasan dilakukan pengukuran panjang gelombang maksimum adalah : (Mulja dan Suherman, 1995) :

1. Perubahan serapan untuk setiap satuan kadar adalah paling besar pada panjang gelombang serapan maksimum, sehingga akan diperoleh kepekaan analisis yang maksimum pula.
2. Sekitar panjang gelombang serapan maksimum bentuk pita (kurva) serapan adalah datar atau perubahan serapan dengan perubahan panjang gelombang yang kecil akan minimum sehingga hukum Lambert Beer akan dipenuhi dengan baik.

Sehingga dengan mengukur pada panjang gelombang maksimum akan di peroleh kepekaan analisis yang maksimal dan perubahan panjang gelombang yang minimum. Penentuan panjang gelombang parasetamol dilakukan dengan menggunakan media air, dari penelitian didapatkan panjang gelombang serapan maksimum sebesar 254 nm



Gambar 7 Grafik panjang gelombang serapan maksimum parasetamol.

C. Kuva baku parasetamol

Kurva baku diperlukan untuk menentukan kadar suatu senyawa dari larutan yang belum diketahui kadarnya. Kurva baku dibuat dari larutan baku kerja parasetamol yang diamati dengan spektrofotometer pada panjang gelombang serapan maksimum yaitu pada 254 nm. Seri konsentrasi yang digunakan adalah 1, 2, 2,5, 3, 3,5, 4 $\mu\text{g/ml}$. Diamati absorbansi dari masing-masing konsentrasi seperti pada table IV :

Tabel IV. Absorbansi kurva baku Parasetamol pada panjang gelombang 254 nm

kadar (mg/ml)	Absorbansi
1	0,168
2	0,385
2,5	0,475
3	0,593
3,5	0,690
4	0,786

Data yang didapatkan dari perhitungan konsentrasi versus absorbansi dibuat persamaan kurva baku yang dapat menggambarkan hubungan antara konsentrasi dan absorbansi tersebut. Persamaan kurva baku yang di dapat adalah $Y = 0,207x - 0,035$ dengan harga koefisien korelasi (r) = 0,999. Harga koefisien korelasi ini lebih besar dari r tabel yaitu 0,8. Harga r hitung yang lebih besar dari r

tabel menunjukkan adanya korelasi antara konsentrasi dan nilai absorpsi larutan Parasetamol.

D. Uji Disolusi

Disolusi merupakan proses dimana suatu zat masuk dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Dalam sistem biologi pelarutan obat dalam media aqueous merupakan suatu bagian penting sebelum kondisi absorpsi sistemik. Uji disolusi mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu media dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk obat. (Shargel dan Yu, 1985)

Disolusi merupakan suatu proses melarutnya zat aktif dari sediaan obat. Apabila proses disolusi suatu obat cepat, maka laju absorpsi obat tergantung pada kesanggupannya menembus membrane. Tetapi jika laju disolusi dari partikel lambat, maka proses disolusi itu sendiri akan menjadi factor penentu proses absorpsi. (Ansel, 1993)

Beberapa factor yang harus dipertimbangkan dalam disolusi adalah ukuran dan bentuk wadah, dimana ukuran dan bentuk dapat mempengaruhi laju tingkat pelarutan, selain itu jumlah pengadukan dan sifat pengadukan juga berpengaruh, suhu media juga harus dikendalikan dan variasi suhu harus dihindarkan dan juga sifat media pelarutan.

Pada penelitian ini menggunakan alat disolusi metode *paddle*, menggunakan wadah yang mempunyai alas bulat dengan kapasitas 1000 ml. Pengaduk yang digunakan adalah pengaduk metoda *paddle* dengan kecepatan

pengadukan 50 rpm. Suhu medium diatur pada $37 \pm 0,5$ °C, untuk mengkondisikan dengan suhu tubuh, sebagai media pelarut digunakan air dengan volume 900 ml.

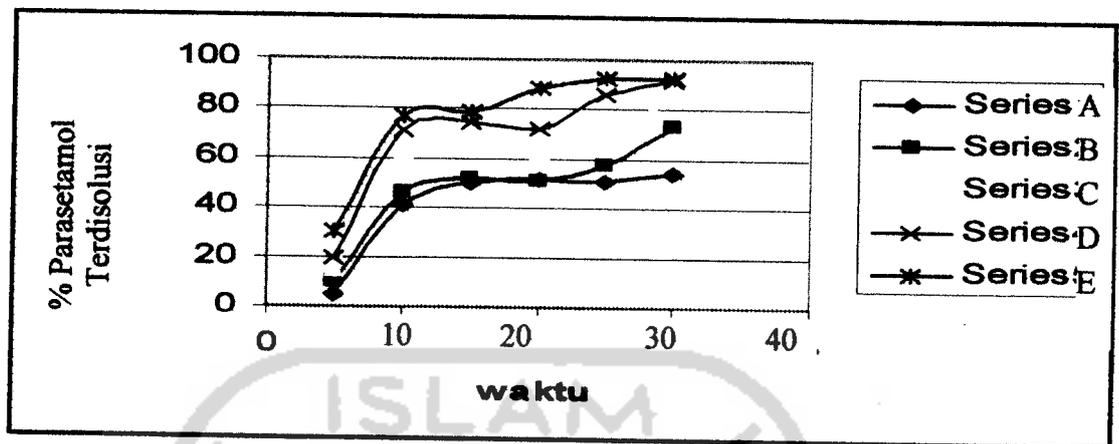
Pada uji disolusi untuk mengetahui Parasetamol yang terlarut dengan mengukur absorbansi dari masing-masing waktu sampling pada spektrofotometer UV- VIS pada panjang gelombang serapan maksimum. Absorbansi meningkat sebanding dengan bertambahnya waktu sediaan suppositoria tersebut terdisolusi dan tercapai absorbansi tertinggi ketika seluruh suppositoria terlarut dalam medium. Dari absorbansi tersebut dapat diketahui laju disolusi dari kelima formula tersebut.

Laju disolusi untuk kelima formula sediaan suppositoria Parasetamol basis larut air campuran PEG 6000 dan PEG 400 dapat dilihat pada table V :

Tabel V. Kadar parasetamol

Formula	waktu				
	5	10	15	20	30
A	41,272	46,153	62,123	71,618	77,414
B	49,809	51,747	63,699	74,237	78,971
C	51,733	50,848	62,432	72,407	88,248
D	50,636	57,124	73,251	85,844	92,228
E	53,843	72,686	83,496	91,538	92,968

Dari data tersebut dibuat profil laju disolusinya dapat dilihat pada gambar



Gambar 7. Grafik laju disolusi suppositoria parasetamol

Perbedaan laju disolusi suppositoria pada kelima formula tersebut dipengaruhi oleh penggunaan basis larut air dengan prosentase yang berbeda. PEG 6000 merupakan basis suppositoria berwujud padat dan menyebabkan pelepasan obat pada suppositoria relative lama sehingga dengan penambahan PEG 400 mempercepat pelepasan obat pada suppositoria. Pada formula E penambahan PEG 400 paling besar dibanding dengan ke empat formula lainnya sehingga pelepasan obatnya pun paling cepat

Dari banyaknya parasetamol yang terdisolusi dapat diketahui harga DE (*Dissolution efficiency*) dari kelima formula tersebut. *Dissolution efficiency* menyatakan perbandingan antara luas daerah di bawah kurva pelarutan dalam waktu t terhadap luas daerah persegi empat yang membatasi ordinat 100 % dan absis t (Aiache, 1993)

Table VII. *Dissclution efficiency* (DE 30) dari 5 formula sediaan suppositoriaparasetamol

Formula (PEG 400 : PEG 6000)	DE 30 $X \pm SD$
A (20 : 80)	77,414 \pm 1,761
B (25 : 75)	78,971 \pm 0,458
C (30 : 70)	88,248 \pm 1,297
D (35 : 65)	92,228 \pm 2,420
E (40 : 60)	92,968 \pm 1,833

Data pada tabel menunjukkan bahwa terjadi peningkatan persentase parasetamol yang terdisolusi dari formula-formula dengan penambahan PEG 400 yang semakin besar. Formula E jika dibandingkan dengan keempat formula yang lain, dengan penambahan PEG 400 terbesar mempunyai persentase disolusi yang cukup baik. Hal ini dapat terjadi karena penambahan PEG 400 dapat menurunkan kepadatan supositoria sehingga akan mempercepat waktu melarut dan mempercepat pelepasan obatnya. Semakin besar penambahan PEG 400 semakin cepat pula supositoria melepaskan obatnya.

Untuk analisis statistik digunakan analisis varian satu jalan (*one-way ANOVA*) terhadap Efisiensi Disolusi karena hanya melibatkan satu peubah bebas. Hasil analisis statistic *test of homogeneity of variances* terhadap DE 30 diperoleh informasi bahwa data mempunyai varian yang sama atau data terdistribusi normal sehingga berlaku asumsi untuk ANOVA. Dari uji anava diketahui bahwa kelima formula berbeda bermakana atau signifikan. Anava kemudian dilanjutkan dengan

Post hoc yaitu Tukey HSD (*Honestly significant Difference*) dengan interval kepercayaan 95 % (0,05) untuk menunjukkan tingkat kemaknaan perbedaan antara dua produk.

Tabel VIII. Data hasil uji Tukey HSD harga DE 30

Formula	Formula	Signifikasi	Makna
Formula 1	Formula 2	0,064	Tidak bermakna
	Formula 3	0,012	Bermakna
	Formula 4	0,000	Bermakna
	Formula 5	0,000	Bermakna
Formula 2	Formula 3	0,897	Tidak bermakna
	Formula 4	0,000	Bermakna
	Formula 5	0,000	Bermakna
Formula 3	Formula 4	0,000	Bermakna
	Formula 5	0,000	Bermakna
Formula 4	Formula 5	0,001	Bermakna

Dari data hasil uji tukey pada tabel VIII, menunjukkan perbedaan yang bermakna antara formula 1 dengan formula 3, formula 4 dan formula 5.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Dengan persentase penambahan PEG 400 yang semakin besar pada sediaan suppositoria basis larut dalam air campuran PEG 6000 dan PEG 400 menurunkan waktu melarut dan titik leburnya
2. Dengan persentase penambahan PEG 400 yang semakin besar pada sediaan suppositoria meningkatkan pelepasan obat parasetamol pada basis larut air campuran PEG 6000 dan PEG 400. Formula E dengan perbandingan PEG 400 dan PEG 6000 (40 : 60) memberikan laju disolusi yang paling baik. Jika di bandingkan secara umum formula dengan perbandingan PEG 400 dan PEG 6000 yang berbeda, perbedaannya cukup signifikan.

B. SARAN

1. Disarankan untuk penelitian lebih lanjut untuk melakukan uji analgetik mengenai efek farmakologinya.
2. Perlu penelitian mengenai formulasi basis PEG 6000 dan PEG 400 dengan persentase yang berbeda atau dengan menggunakan basis suppositoria larut air yang lain.
3. Perlu penelitian mengenai formulasi basis PEG 6000 dan PEG 400 dengan bahan obat yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M, 1991, *Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktik*, 214-216, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia Edisi III*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia edisi IV*, 1083-1084, Departemen Kesehatan RI, Jakarta
- Ansel, HC, 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, edisi 2, 1147-1196, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Edisi IV, UI Press, Jakarta.
- Attwood D dan Florence AT, 1981, *Phisicochemical Prinsiples of Pharmacy*, 11-12, Mac Million Publised LTD, London, hal 12 dan 13.
- Foye, O Wilhan 1995, *Prinsip - Prinsip Kimia Medisinal*, 865-867, Gajah Mada University press, Jogjakarta
- Ganiswara, 1995, *Farmakologi dan Terapi*, edisi IV, 214-215, Fakultas Kedokteran, Univerasitas Indonesia.
- Khasanah, 1988, Pengaruh Komposisi Basis PEG terhadap Kecepatan Pelarutan Suppositoria Teofilin, *Skripsi* Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Noviandi, Yudi, 1998, *Peningkatan Kecepatan disolusi intrinsic Propifenazon melalui pembentukan Dispersi padat dengan Parasetamol*, *Skripsi* Fakultas Farmasi, UGM.
- Lachman, Herbert A, 1989, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, 576-598, UI press, Jakarta
- Murukmihadi, M, 1986, Suppositoria Natrium Salisilat dengan Basis Lemak dan Basis Larut dalam Air, *Thesis* Fakultas Pasca Sarjana UGM, Yogyakarta.

Sastroharmidjojo, 1991, *Spektroskopi*, edisi II, 571-512, Liberty, Jogjakarta

Shagel dan Yu, 1998, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, 100, 167-169, 181-189, diterjemahkan oleh Dr. Fasich, Apt dan Dra. Siti Sjamsiah, Apt, edisi II, Airlangga University press, Surabaya.

Siswondo dan Soekarjo, B , 1995, *Kimia Medisinal*, 453, Airlangga University press, Surabaya.

Syukri, Y, 2002, *Biofarmasetika*, 31-61, UII press, Jogjakarta.

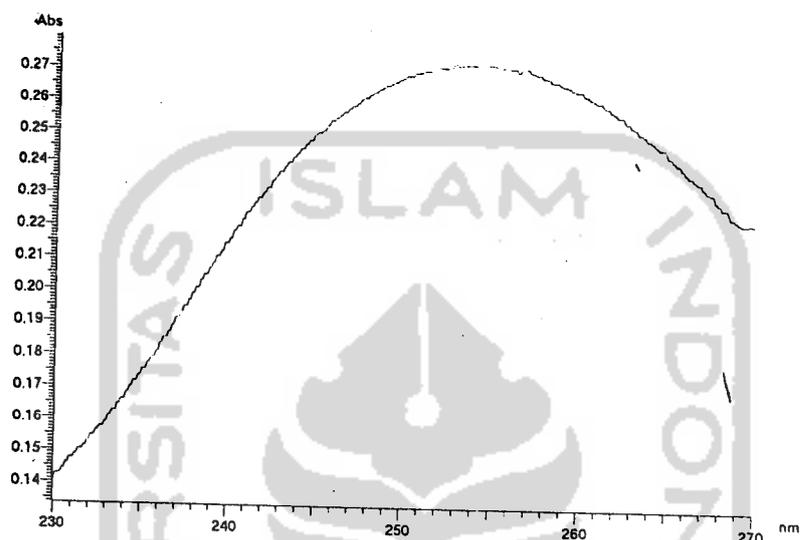
Voight, R. 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi* , 281-305, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.



Lampiran 1

PANJANG GELOMBANG MAKSIMUM PARASETAMOL

Report Date: 12:00:31, 08/21/2003



Instrument Parameters
 Measurement Type: Wavelength Scan
 Data Mode: Abs
 Starting Wavelength: 270.0 nm
 Ending Wavelength: 230.0 nm
 Scan Speed: 800 nm/min
 Sampling Interval: 0.1 nm
 Slit Width: 2 nm
 Lamp Change: 340.0 nm
 Baseline Correction: System
 Response: Fast
 Path Length: 10.0 mm

Peak Integration
 Method: Rectangular
 Sensitivity: 1
 Threshold: 0.0100

Peak #	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs nm)	Valley (nm)	Valley (Abs)
1	270.0	254.9	230.0	0.272	9.568	230.0	0.140

Data Points	nm	Abs	nm	Abs	nm	Abs	nm	Abs
270.0	0.223	269.0	0.224	268.0	0.229	267.0	0.234	
266.0	0.239	265.0	0.244	264.0	0.249	263.0	0.253	
262.0	0.258	261.0	0.261	260.0	0.264	259.0	0.266	
258.0	0.269	257.0	0.271	256.0	0.271	255.0	0.272	
254.0	0.272	253.0	0.272	252.0	0.271	251.0	0.270	
250.0	0.258	249.0	0.265	248.0	0.262	247.0	0.259	
246.0	0.254	245.0	0.250	244.0	0.244	243.0	0.238	
242.0	0.231	241.0	0.225	240.0	0.215	239.0	0.207	
238.0	0.199	237.0	0.192	236.0	0.184	235.0	0.176	
234.0	0.165	233.0	0.159	232.0	0.153	231.0	0.148	

Gambar 8 panjang gelombang maksimum parasetamol

Lampiran 2

KURVA BAKU PARASETAMOL

Std Curve - Standards 11:52pm 13Sep03
 Test Name -----
 Date Standards Measured 13Sep03
 Wavelength 254nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear

Std#	C	A(254nm)
1	1.000	0.168
2	2.000	0.385
3	2.500	0.475
4	3.000	0.593
5	3.500	0.690
6	4.000	0.786

Curve Fit = Linear
 Slope 0.207
 Intercept -0.035
 Std Dev 0.007
 Corr Coeff 1.000

Std Curve - Standards 11:53pm 13Sep03
 Test Name -----
 Date Standards Measured 13Sep03
 Wavelength 254nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear



Curve Fit = Linear
 Slope 0.207
 Intercept -0.035
 Std Dev 0.007
 Corr Coeff 1.000

Gambar 9. kurva baku parasetamol pada 254 nm

Lampiran 3

Serapan sampel untuk waktu sampling 5, 10, 15, 20, 30, 45 dan 60 pada uji disolusi

5 formula sediaan suppositoria

Formula I

waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	pengenceran
5	0,236	16,7x	0,231	16,7x	0,264	16,7x	0,266	16,7x
10	0,243	16,7x	0,289	16,7x	0,248	16,7x	0,345	16,7x
15	0,432	16,7x	0,343	16,7x	0,427	16,7x	0,356	16,7x
20	0,442	16,7x	0,455	16,7x	0,373	16,7x	0,440	16,7x
30	0,476	16,7x	0,461	16,7x	0,503	16,7x	0,519	16,7x

Formula 2

waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	pengenceran
5	0,312	16,7x	0,297	16,7x	0,315	16,7x	0,308	16,7x
10	0,317	16,7x	0,303	16,7x	0,347	16,7x	0,311	16,7x
15	0,417	16,7x	0,416	16,7x	0,383	16,7x	0,382	16,7x
20	0,468	16,7x	0,458	16,7x	0,477	16,7x	0,477	16,7x
30	0,504	16,7x	0,507	16,7x	0,481	16,7x	0,507	16,7x

Lampiran 3 (Lanjutan)

Formula 3

waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	pengenceran
5	0,302	16,7x	0,278	16,7x	0,336	16,7x	0,369	16,7x
10	0,310	16,7x	0,312	16,7x	0,304	16,7x	0,327	16,7x
15	0,373	16,7x	0,417	16,7x	0,390	16,7x	0,384	16,7x
20	0,439	16,7x	0,470	16,7x	0,467	16,7x	0,446	16,7x
30	0,499	20x	0,494	16,7x	0,481	20x	0,472	20x

Formula 4

waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	pengenceran
5	0,344	16,7x	0,346	16,7x	0,305	16,7x	0,359	16,7x
10	0,349	16,7x	0,373	16,7x	0,332	16,7x	0,372	16,7x
15	0,453	16,7x	0,514	16,7x	0,455	16,7x	0,467	16,7x
20	0,492	16,7x	0,574	16,7x	0,572	16,7x	0,548	16,7x
30	0,579	16,7x	0,604	16,7x	0,582	16,7x	0,601	16,7x

Lampiran 3 (Lanjutan)

Formula 5

waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	pengenceran
5	0,344	16,7x	0,375	16,7x	0,316	16,7x	0,308	16,7x
10	0,464	16,7x	0,498	16,7x	0,487	16,7x	0,404	16,7x
15	0,533	16,7x	0,557	16,7x	0,527	16,7x	0,523	16,7x
20	0,550	16,7x	0,597	16,7x	0,577	16,7x	0,625	16,7x
30	0,523	20x	0,589	16,7x	0,447	20x	0,574	16,7x

Lampiran 4

Contoh perhitungan kadar parasetamol terdisolusi hasil uji disolusi

Parasetamol 500 mg/ suppositoria

waktu (menit)	A	pengenceran	Kadar parasetamol terdisolusi					
			Mg/100ml	Mg/100x pengenceran	Mg/900ml	Faktor koreksi	Setelah koreksi	%terdis olusi
5	0,236	16,7x	1,309	21,860	196,743	0,000	196,743	39,349
10	0,243	16,7x	1,343	22,428	201,853	1,093	202,946	40,589
15	0,432	16,7x	2,256	37,675	339,077	2,214	341,291	68,258
20	0,442	16,7x	2,304	38,477	346,291	4,098	350,389	70,078
30	0,476	16,7x	2,468	41,216	370,940	6,022	376,96	75,392
45	0,499	16,7x	2,579	43,069	387,624	8,083	395,707	79,141
60	0,490	16,7x	2,536	42,351	381,161	10,236	391,397	78,279

1. Kadar mg/900ml diperoleh dengan memasukkan serapan yang diperoleh pada persamaan garis lurus x 9 karena kurva baku dalam mg/100ml
2. Pengambilan medium tiap selang waktu sebanyak 5 ml, kemudian di ganti dengan medium disolusi yang baru dengan volumedan suhu yang sama sehingga tiap pengambilan terjadi pengurangan konsentrasi dalam medium dapat dianggap tetap maka kionsentrasi medium disolusi yang diambil tersebut dijadikan faktor koreksi. Faktor ini di jumlahkan dengan konsentrasi yang di dapatkan pada pengukuran selanjutnya.

Faktor koreksi pada menit ke-10 = $5\text{ml}/900\text{ml} \times 196,743 = 1,093$

Lampiran 4 (Lanjutan)

3. Persentase parasetamol terdisolusi dihitung berdasarkan perbandingan kadar parasetamol terdisolusi dengan kadar awal parasetamol

Persentase parasetamol terdisolusi pada menit ke-5 adalah :

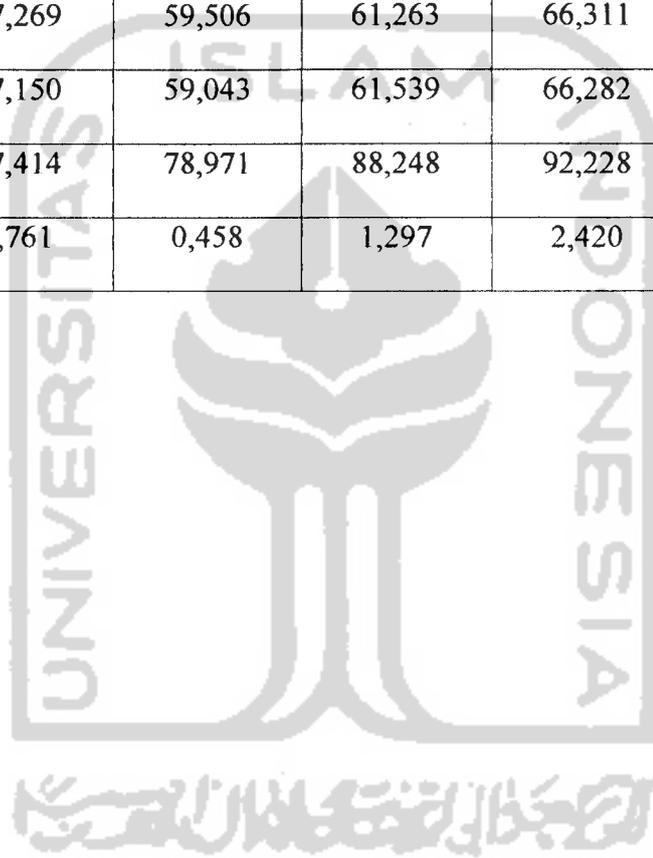
$$196,743 / 500 \times 100\% = 39,349$$



lampiran 5

ED 30

Replikasi	ED 30 dari 5 formulasuppositoria parasetamol				
	A	B	C	D	E
1	54,784	59,751	59,620	64,913	73,145
2	53,724	58,728	58,842	70,498	76,049
3	57,269	59,506	61,263	66,311	72,682
4	57,150	59,043	61,539	66,282	71,822
mean	77,414	78,971	88,248	92,228	92,968
SD	1,761	0,458	1,297	2,420	1,833



lampiran 6

Analisis statistik Anava DE 30

DE 30

Descriptives
FORMULA

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	4	55.73175	1.76105	.88052	52.92953	58.53397	53.724	57.269
2	4	59.25700	.45887	.22943	58.52684	59.98716	58.728	59.751
3	4	60.31600	1.29739	.64869	58.25157	62.38043	58.842	61.539
4	4	67.00100	2.42087	1.21043	63.14886	70.85314	64.913	70.498
5	4	73.42450	1.83352	.91676	70.50695	76.34205	71.822	76.049
Total	20	63.14605	6.63763	1.48422	60.03954	66.25256	53.724	76.049

Test of Homogeneity of Variances
FORMULA

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.714	4	15	.199

ANOVA
FORMULA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	794.452	4	198.613	69.848	.000
Within Groups	42.652	15	2.843		
Total	837.104	19			

Analisis ANAVA

1. Hipotesis

Ho : kelima formula rata-rata adalah identik

Hi : kelima formula tidak identik



lampiran 6 (lanjutan)

2. Pengambilan keputusan

Jika probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Jika probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

Terlihat bahwa nilai probabilitas 0,000. karena probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak atau rata-rata ED 30 kelima formula tersebut memang berbeda nyata.

Multiple Comparisons
Dependent Variable: FORMULA
Tukey HSD

(I) ED	(J) ED	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-3.52525	1.19237	.064	-7.20723	.15673
	3	-4.58425	1.19237	.012	-8.26623	-.90227
	4	-11.26925	1.19237	.000	-14.95123	-7.58727
	5	-17.69275	1.19237	.000	-21.37473	-14.01077
2	1	3.52525	1.19237	.064	-.15673	7.20723
	3	-1.05900	1.19237	.897	-4.74098	2.62298
	4	-7.74400	1.19237	.000	-11.42598	-4.06202
	5	-14.16750	1.19237	.000	-17.84948	-10.48552
3	1	4.58425	1.19237	.012	.90227	8.26623
	2	1.05900	1.19237	.897	-2.62298	4.74098
	4	-6.68500	1.19237	.000	-10.36698	-3.00302
	5	-13.10850	1.19237	.000	-16.79048	-9.42652
4	1	11.26925	1.19237	.000	7.58727	14.95123
	2	7.74400	1.19237	.000	4.06202	11.42598
	3	6.68500	1.19237	.000	3.00302	10.36698
	5	-6.42350	1.19237	.001	-10.10548	-2.74152
5	1	17.69275	1.19237	.000	14.01077	21.37473
	2	14.16750	1.19237	.000	10.48552	17.84948
	3	13.10850	1.19237	.000	9.42652	16.79048
	4	6.42350	1.19237	.001	2.74152	10.10548

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

lampiran 7

Hasil uji waktu melarut dan titik lebur**A. Waktu melarut**

Replikasi	Waktu melarut . (detik)				
	A	B	C	D	E
1	4200	3960	3480	2940	2340
2	4080	4080	4320	3180	2700
3	3960	3840	3300	2880	3000
4	4140	3900	3840	3480	2940
Mean	4080	3960	3540	3120	2700
SD	2,16	2,63	4,03	4,55	4,99

B. Titik lebur

Replikasi	Titik Lebur				
	A	B	C	D	E
1	92 °C	81 °C	76 °C	62 °C	63 °C
2	79 °C	79 °C	69 °C	69 °C	69 °C
3	78 °C	83 °C	71 °C	73 °C	68 °C
4	87 °C	78 °C	71 °C	76 °C	65 °C
Mean	84	81	72	70	66
SD	3,42	4,56	2,99	4,97	2,64

lampiran 8

Analisis statistik ANAVA satu jalan dan Tukey HSD terhadap waktu melebur dan titik

lebur

Descriptives
WAKTU

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	4	68.00	2.16	1.08	64.56	71.44	65	70
2	4	66.25	2.63	1.31	62.07	70.43	64	70
3	4	59.75	4.03	2.02	53.34	66.16	55	64
4	4	52.00	4.55	2.27	44.77	59.23	48	58
5	4	45.75	4.99	2.50	37.81	53.69	39	50
Total	20	58.35	9.31	2.08	53.99	62.71	39	70

Test of Homogeneity of Variances
WAKTU

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.249	4	15	.333

ANOVA
WAKTU

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1426.300	4	356.575	24.284	.000
Within Groups	220.250	15	14.683		
Total	1646.550	19			

Analisis ANAVA

!. Hipotesis

Ho : Kelima formula rata-rata populasi identik

Hi : Kelima formula rata-rata populasi tidak identik

lampiran 8 (lanjutan)

2. Pengambilan keputusan

Jika probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Jika probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

Terlihat bahwa nilai probabilitas 0,000. Karena probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak atau rata-rata waktu melarut kelima formula tersebut memang berbeda nyata.

Multiple Comparisons
Dependent Variable: WAKTU
Tukey HSD

(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	1.75	2.71	.965	-6.62	10.12
	3	8.25	2.71	.054	-.12	16.62
	4	16.00	2.71	.000	7.63	24.37
	5	22.25	2.71	.000	13.88	30.62
2	1	-1.75	2.71	.965	-10.12	6.62
	3	6.50	2.71	.169	-1.87	14.87
	4	14.25	2.71	.001	5.88	22.62
	5	20.50	2.71	.000	12.13	28.87
3	1	-8.25	2.71	.054	-16.62	.12
	2	-6.50	2.71	.169	-14.87	1.87
	4	7.75	2.71	.076	-.62	16.12
	5	14.00	2.71	.001	5.63	22.37
4	1	-16.00	2.71	.000	-24.37	-7.63
	2	-14.25	2.71	.001	-22.62	-5.88
	3	-7.75	2.71	.076	-16.12	.62
	5	6.25	2.71	.196	-2.12	14.62
5	1	-22.25	2.71	.000	-30.62	-13.88
	2	-20.50	2.71	.000	-28.87	-12.13
	3	-14.00	2.71	.001	-22.37	-5.63
	4	-6.25	2.71	.196	-14.62	2.12

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

lampiran 8 (lanjutan)

Descriptives
T.LEBUR

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	4	83.50	3.42	1.71	78.06	88.94	79	87
2	4	81.00	3.56	1.78	75.34	86.66	78	86
3	4	71.75	2.99	1.49	67.00	76.50	69	76
4	4	69.00	4.97	2.48	61.10	76.90	62	73
5	4	66.50	2.65	1.32	62.29	70.71	63	69
Total	20	74.35	7.59	1.70	70.80	77.90	62	87

Test of Homogeneity of Variances
T.LEBUR

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.337	4	15	.849

ANOVA
T.LEBUR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	899.800	4	224.950	17.326	.000
Within Groups	194.750	15	12.983		
Total	1094.550	19			

Analisis ANAVA

1. Hipotesis

Ho : kelima formula adalah identik

Hi : Kelima formula tidak identik

lampiran 8 (lanjutan)

2. Pengambilan keputusan

Jika probabilitas $> 0,05$ maka H_0 ditolak

Jika probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan

Terlihat bahwa nilai probabilitas 0,000. Karena probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak atau rata-rata titik lebur kelima formula tersebut memang berbeda nyata.

Multiple Comparisons
Dependent Variable: T.LEBUR
Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	3.00	3.32	.891	-7.24	13.24
	3	12.25	3.32	.016	2.01	22.49
	4	14.00	3.32	.006	3.76	24.24
	5	17.50	3.32	.001	7.26	27.74
2	1	-3.00	3.32	.891	-13.24	7.24
	3	9.25	3.32	.086	-.99	19.49
	4	11.00	3.32	.032	.76	21.24
	5	14.50	3.32	.004	4.26	24.74
3	1	-12.25	3.32	.016	-22.49	-2.01
	2	-9.25	3.32	.086	-19.49	.99
	4	1.75	3.32	.983	-8.49	11.99
	5	5.25	3.32	.529	-4.99	15.49
4	1	-14.00	3.32	.006	-24.24	-3.76
	2	-11.00	3.32	.032	-21.24	-.76
	3	-1.75	3.32	.983	-11.99	8.49
	5	3.50	3.32	.826	-6.74	13.74
5	1	-17.50	3.32	.001	-27.74	-7.26
	2	-14.50	3.32	.004	-24.74	-4.26
	3	-5.25	3.32	.529	-15.49	4.99
	4	-3.50	3.32	.826	-13.74	6.74

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