

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Asam mefenamat merupakan obat anti inflamasi nonsteroid (AINS) yang banyak digunakan oleh para pemakai, namun senyawa ini juga memiliki efek samping yang merugikan bila dikonsumsi secara peroral seperti iritasi saluran cerna, mual, diare dan nyeri abdominal sehingga konsumen tidak dapat meneruskan penggunaannya (Siswandono dan Sukarjo, 2000). Berdasarkan hal tersebut dianggap perlu adanya suatu usaha untuk mengembangkan suatu produk yang dapat mengurangi efek samping dari obat dan diharapkan pasien dapat menggunakan obat tersebut tanpa adanya keluhan apapun. Salah satu usaha yang dapat dilakukan adalah dengan memformulasi obat tersebut dalam bentuk sediaan supositoria.

Supositoria merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi berbentuk padat yang digunakan melalui dubur, umumnya berbentuk torpedo dan meleleh pada suhu tubuh. Supositoria sangat berguna bagi pasien dengan kondisi yang tidak memungkinkan dengan terapi obat secara peroral, misalnya pada pasien muntah, mual, tidak sadar, anak-anak, orang tua yang sulit menelan dan selain itu juga dapat menghindari metabolisme obat di hati (Voigt, 1971).

Basis supositoria memiliki peranan penting dalam kecepatan pelepasan obat baik untuk sistemik maupun lokal. Kemungkinan adanya interaksi antara basis dengan zat aktif secara kimia dan atau fisika akan dapat mempengaruhi

stabilitas atau bioavailabilitas dari obat. PEG 400 merupakan salah satu jenis bahan pembawa yang sering digunakan sebagai bahan tambahan dalam suatu formulasi untuk meningkatkan pelarutan obat yang sukar larut. Bahan ini merupakan salah satu jenis polimer yang dapat membentuk kompleks polimer pada molekul organik apabila ditambahkan dalam formulasi untuk meningkatkan kecepatan pelarutan yang dapat membentuk kompleks dengan berbagai obat, PEG 400 apabila digunakan dengan PEG yang memiliki BM lebih tinggi seperti PEG 6000 akan menurunkan titik lebur dari PEG 6000, sehingga kombinasi PEG 400 dan PEG 6000 dapat digunakan sebagai basis supositoria dengan merubah konsentrasi dari kedua PEG agar titik lebur dan waktu larut sesuai dengan yang dipersyaratkan. Supositoria dengan menggunakan basis polietilenglikol memiliki beberapa keuntungan karena sifatnya yang inert, tidak mudah terhidrolisis, tidak membantu pertumbuhan jamur dan dapat dikombinasikan berdasarkan bobot molekulnya sehingga didapatkan suatu basis supositoria yang dikehendaki (Raymond, 2006). Berdasarkan hal tersebut maka dilakukan penelitian uji sifat fisik dan pelepasan asam mefenamat pada sediaan supositoria dengan menggunakan basis campuran antara PEG 400 dan PEG 6000.

### **B. Perumusan Masalah**

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi campuran PEG 400 dan PEG 6000 terhadap sifat fisik dan pelepasan asam mefenamat pada sediaan supositoria ?
2. Pada kombinasi campuran PEG 400 dan PEG 6000) berapa diperoleh formula yang terbaik ?

### **C. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui pengaruh kombinasi PEG 400 dan PEG 6000 terhadap sifat fisik dan pelepasan asam mefenamat pada sediaan supositoria serta mengetahui formula terbaik.

### **D. Tinjauan Pustaka**

#### **1. Supositoria**

Supositoria adalah sediaan padat yang digunakan melalui dubur, umumnya berbentuk torpedo, dapat melarut, melunak atau meleleh pada suhu tubuh (Anonim, 1979). Supositoria umumnya dimasukkan melalui rektum, vagina, kadang-kadang melalui saluran urin dan jarang melalui telinga dan hidung (Ansel, 1989).

Berat supositoria rektal untuk orang dewasa kira-kira 2 gram dan lonjong seperti torpedo, umumnya pemberian obat secara rektal adalah setengah sampai dua kali atau lebih dari dosis oral yang diberikan untuk semua obat, kecuali untuk obat yang sangat kuat. Penentuan rentang dosis tergantung pada avabilitas obat, khususnya dalam basis supositoria yang digunakan (Coben dan Lieberman, 1994), sedangkan supositoria untuk anak-anak beratnya kira-kira 1 gram dan ukurannya lebih kecil (Ansel, 1989). Dalam pembuatan sediaan supositoria, basis supositoria diharapkan memiliki sifat-sifat sebagai berikut meleleh pada suhu tubuh, melarut atau terdispersi dalam cairan rektum, tidak bersifat toksik, terutama tidak mengiritasi mukosa rektal. Memiliki sifat lunak jika diraba, secara fisiologis netral, artinya

mempunyai efek terapi bila tidak dimaksudkan untuk pengobatan misalnya sebagai pencahar, dapat mempertahankan konsistensinya pada waktu penyimpanan dan stabil pada waktu penyimpanan. Pada waktu pembuatan baik dengan cara pelelehan atau cetak tekan dapat berbentuk baik, tidak menempel pada cetakan, dapat campur dengan zat aktif yang ditambahkan. Dapat menyebabkan obat secara homogen bercampur dan tidak adanya sedimentasi. Dalam hal tertentu, mampu menyerap obat dalam larutan air. Pada penggunaan sistemik harus dapat membebaskan obat dengan cepat dan sebanyak mungkin untuk keperluan absorpsi. Jika dimaksudkan untuk aksi lokal, maka harus membebaskan obat secara lambat agar aksi dari supositoria aksinya lebih lama (Murrukmihadi, 1986).

Maksud utama pemberian supositoria rektal adalah untuk pengobatan konstipasi dan wasir, selain itu supositoria rektal juga diberikan untuk efek sistemik misalnya analgesik, antispasmodinamik, sedatif, obat penenang dan zat antibakteri (Coben dan Lieberman, 1994). Selain itu, pemberian supositoria rektal dimaksudkan untuk senyawa obat yang diabsorpsi sangat kecil di sistem gastrointestinal (GI), senyawa yang tidak stabil dan tidak aktif oleh pH atau aktivitas enzim dari lambung atau usus (Swarbrick dan Boylan, 2002). Terapi rektal lebih dipilih dibandingkan bentuk pemakaian lainnya dengan alasan, dalam hal ini dapat disebutkan antara lain cocok untuk pasien yang tidak memungkinkan penggunaan obat secara oral yang dikarenakan pasien memiliki masalah pada sistem gastrointestinal, pasien yang muntah, mual, pasien yang tidak memungkinkan menelan obat secara oral serta dapat

digunakan pada lansia maupun anak-anak dikarenakan pemakaiannya yang lebih mudah bila dibandingkan penggunaan secara oral (Tukker, 2002).

## **2. Basis Supositoria**

Agar supositoria dapat digunakan secara efektif, aman dan nyaman, basis supositoria harus memenuhi beberapa persyaratan sebagai berikut :

- a. Secara fisiologis netral (tidak menimbulkan rangsangan pada usus : hal ini dapat disebabkan oleh masa yang tidak fisiologis atau tengik, terlalu keras, juga oleh kasarnya bahan obat yang diracik),
- b. Secara kimia netral (tidak tak tersatukan dengan bahan obat),
- c. Interval yang sangat rendah antara titik lebur dan titik beku (dengan demikian pembekuan masa berlangsung dengan cepat dalam cetakan, kontraksibilitasnya baik, mencegah pendinginan mendadak dalam cetakan),
- d. Interval yang rendah antara titik lebur mengalir dengan titik lebur jernih (sangat penting artinya bagi kemantapan bentuk dan juga daya penyimpanan, khususnya pada suhu tinggi),
- e. Viskositas yang memadai (mampu mengurangi sedimentasi bahan tersuspensi, tingginya ketepatan takaran),
- f. Supositoria sebaiknya melebur dalam beberapa menit pada suhu tubuh atau melarut (persyaratan untuk kerja obat),
- g. Pembebasan dan resorpsi obat baik,

- h. Daya tahan dan daya penyimpanan yang baik (tanpa ketengikan, perwarnaan, pengerasan, kemantapan bentuk, daya patah yang baik dan stabilitas yang memadai dari bahan obat),
- i. Daya serap terhadap cairan lipofil dan hidrofil (Voigt, 1971),

Menurut sifat fisiknya basis supositoria dibagi menjadi :

- a. Basis berminyak atau berlemak

- 1). Lemak coklat

Lemak coklat merupakan basis supositoria yang paling banyak digunakan karena basis ini mempunyai sifat-sifat fisik yang memenuhi persyaratan ideal. Namun lemak coklat memiliki beberapa kelemahan yaitu dapat menjadi tengik, meleleh pada udara panas, menjadi cair bila bercampur dengan obat-obatan tertentu dan pemanasan yang terlalu lama, terisomerisasi dengan titik leleh yang terlalu rendah dan tidak dikehendaki (Coben dan Lieberman, 1994). Dengan kondisi penyimpanan yang tepat (kering, terlindung dari cahaya, bebas udara dan simpan dalam bentuk yang terpotong-potong, tidak sebagai bahan serutan) stabilitasnya dapat diperpanjang (Voigt, 1971).

- 2). Lemak keras (*Adeps solidus, Adeps neutralis*)

Lemak keras terdiri dari campuran mono-, di-, dan trigliserida asam-asam jenuh  $C_{10}H_{21}COOH$  sampai  $C_{10}H_{10}COOH$ . Produk semi sintesis ini, didominasi oleh asam laurat berwarna putih, mudah patah, tidak berbau, tidak berasa dan memiliki kecenderungan yang amat rendah untuk menjadi tengik (angka iod paling tinggi 3, angka iod untuk lemak

coklat 35-39). Pelepasan bahan dan resorpsinya minimal sama baiknya seperti lemak coklat (Voigt, 1971).

b. Basis yang larut dalam air dan basis yang bercampur dengan air

1). Basis gelatin gliserin

Basis ini paling sering digunakan pada supositoria vagina dengan efek setempat yang cukup lama dari unsur obatnya, lebih lambat melunak dan bercampur dengan cairan tubuh dari pada lemak coklat, cenderung menyerap uap air akibat sifat gliserin yang higroskopis sehingga harus dilindungi dari lembab agar terjaga bentuk dan konsistensinya. Keuntungan dari basis ini adalah melarut dengan cepat dalam rektum. Kerugiannya adalah dalam konsentrasi yang rendah merupakan media makanan yang baik untuk bakteri. Sediaan ini harus dibuat segar, disimpan dalam wadah tertutup rapat (Voigt, 1971).

2). Polietilenglikol

Nama lain dari basis ini adalah Carbowax, Carbowax Sentry, Lipoxol, Lutrol E dan Phenol E (Raymond, 2006). Polietilenglikol merupakan polimer dari etilen oksida dan air. Pemberian nomor menunjukkan berat molekul rata-rata dari masing-masing polimer. Polietilenglikol yang memiliki berat rata-rata 200, 400, dan 600 berupa cairan bening tidak berwarna dan yang memiliki berat molekul rata-rata lebih dari 1000 berupa lilin putih, padat, dan kepadatannya bertambah dengan bertambahnya berat molekul. Supositoria dengan PEG tidak melebur ketika terkena suhu tubuh, tetapi perlahan-lahan melarut dalam cairan tubuh. Oleh karena itu basis ini tidak perlu diformulasi supaya

melebur pada suhu tubuh. Bahan ini tidak hanya memungkinkan perlambatan pelepasan obat dari basisnya begitu supositoria dimasukkan, tetapi juga memberi kemungkinan yang tepat bagi penyimpanannya diluar lemari es dan tidak akan melunak bila terkena udara panas. Apabila supositoria dengan basis PEG tidak mengandung sedikitnya 20% air untuk mencegah rangsangan membran mukosa setelah dipakai, maka supositoria harus dicelupkan kedalam air sebelum dipakai. Cara ini mencegah ditariknya cairan dari jaringan tubuh setelah dimasukan (Ansel, 1989). Supositoria dengan menggunakan basis polietilenglikol memiliki beberapa keuntungan karena sifatnya yang inert, tidak mudah terhidrolisis, tidak membantu pertumbuhan jamur dan dapat dikombinasikan berdasarkan bobot molekulnya sehingga didapatkan suatu basis supositoria yang dikehendaki (Raymond, 2006).

- c. Basis-basis lainnya, umumnya mempunyai kombinasi dari bahan-bahan lipofilik dan hidrofilik.

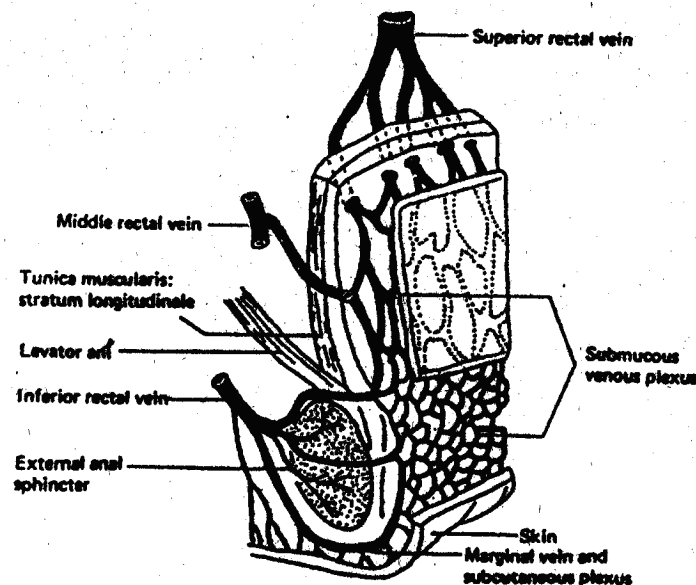
Basis yang termasuk kelompok ini adalah campuran bahan bersifat seperti lemak dan yang larut dalam air berbentuk emulsi, umumnya bertipe air dalam minyak atau mungkin dapat menyebar dalam cairan berair. Salah satu contohnya adalah polioksi 40 stearat. Bahan ini adalah campuran ester monostearat dan distearat dan polioksietilendiol dan glikol bebas. Bahan ini menyerupai lilin, putih kecoklatan, padat, dan larut dalam air, titik leleh antara 39-45°C. Basis ini mempunyai kemampuan menahan air atau larutan berair dan kadang-kadang digabungkan sebagai basis supositoria yang hidrofilik (Ansel, 1989).



### 3. Absorpsi obat lewat rektal

Absorpsi adalah proses yang lebih cepat dari pada proses difusi obat dari basis ke cairan rektum, difusi obat ke permukaan absorpsi mempunyai kecepatan terbatas pada absorpsi rektal.

Rektum merupakan bagian akhir dari saluran cerna yang terdiri atas dua bagian yaitu bagian superior yang cembung dan bagian inferior yang cekung. Panjang total rektum pada manusia dewasa rata-rata adalah 15-19 cm, 12-14 cm bagian pelvinal dan 5-6 cm bagian perineal. Rektum memiliki dua peran mekanik, yaitu sebagai tempat penampungan feses dan mendorongnya saat pengeluaran. Adanya mukosa memungkinkan terjadinya penyerapan yang tidak dapat diabaikan, hal ini menguntungkan pada pengobatan dengan supositoria (Aiache dan Devissaguet, 1993).



Gambar.1 Persediaan Darah di Daerah Rektal (Tukker, 2002)

Langkah-langkah absorpsi rektal melalui tiga tahap:

- a. Pelelehan bentuk sediaan karena temperatur tubuh,
- b. Difusi zat aktif dari basis yang meleleh dalam hal ini viskositas dan koefisien partisi sangat berpengaruh,
- c. Penetrasi zat aktif yang larut lewat sel epitel mukosa membran. Hal ini sangat tergantung dari sifat fisika-kimia zat aktif.

Absorpsi obat melalui rektal dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu :

- a. Faktor-faktor fisiologis
  - 1). Kandungan kolon

Absorpsi obat yang berefek sistemik lebih besar dan lebih banyak terjadi pada rektum yang kosong dari pada rektum yang digelembungkan oleh feses. Obat lebih mungkin berhubungan dengan permukaan rektum dan kolon yang mengabsorpsi saat tidak ada feses. Keadaan lain seperti gangguan kolon akibat pertumbuhan tumor dan dehidrasi jaringan dapat mempengaruhi kadar dan tingkat absorpsi dari rektum.

- 2). Jalur sirkulasi

Obat diabsorpsi melalui rektum tidak melalui sirkulasi portal, dengan demikian obat dimungkinkan untuk tidak dimetabolisme dalam hati, untuk memperoleh efek sistemik.

- 3). pH dan adanya kemampuan mendapar yang rendah cairan rektum

Cairan rektum memiliki pH 7,2-7,4 dan kemampuan memadat rendah, maka pH rektum mudah diubah dengan penambahan dapar yang sesuai dengan pH pembawa yang digunakan pada pembuatan supositoria,

sehingga dapat meningkatkan penyerapan sejumlah zat aktif (Florence dan Attwood, 1981).

b. Faktor-faktor fisika kimia dari obat dan basis

1). Kelarutan lemak-air

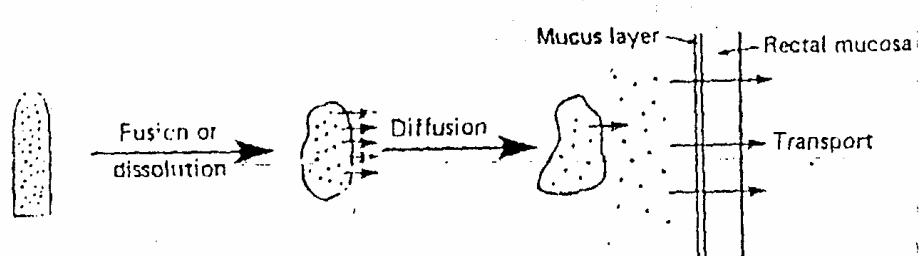
Koefisien partisi lemak-air suatu obat merupakan pertimbangan yang penting pada pemilihan basis supositoria dan dalamantisipasi pelepasan obat dari basis tersebut.

2). Ukuran partikel

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

3). Sifat basis

Basis harus dapat mencair, melunak atau melarut supaya melepaskan kandungan obatnya untuk diabsorpsi.



**Gambar. 2** Skema Absorpsi Rektal (Florence dan Attwood, 1981)

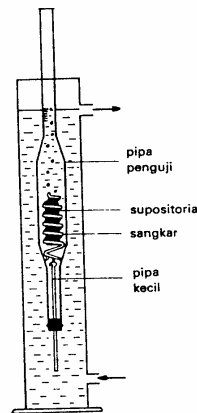
**4. Uji sifat fisik supositoria**

a. Pengawasan bobot dan volume

Jumlah bahan aktif dalam masing-masing supositoria tergantung pada konsentrasinya dalam massa tersebut, variasi volume antara cetakan mesin cetak baik dapat menjaga ruang volume masing-masing tidak lebih dari 2% harga yang diinginkan, variasi bobot antara supositoria bisa dikarenakan tidak sempurnanya penutupan cetakan dan pengerokan yang tidak merata.

b. Uji titik leleh

Uji kisaran meleleh makro adalah suatu ukuran waktu yang diperlukan supositoria untuk meleleh sempurna bila dicelupkan dalam penangas air dengan temperatur tetap ( $37^{\circ}\text{C}$ ).



**Gambar. 3** Penguji Lebur Supositoria–Erweka jenis SSP (Voigt, 1971)

c. Uji waktu leleh

Pada leburan supositoria tetesan-tetesan kecil berkumpul dalam bagian berskala yang sempit dari pipa penguji, sehingga waktu jalannya peristiwa melebur dapat ditentukan waktu leburnya, artinya orang mencatat waktu, dimana supositoria melebur tanpa sisa dan dengan demikian telah meninggalkan tempatnya (Voigt, 1971).

d. Uji kekerasan

Dirancang sebagai metode untuk mengukur kekerasan atau kerapuhan supositoria. Kekerasan yang dikehendaki dari masing-masing bentuk supositoria yang ditetapkan sebagai level yang menahan kekuatan (gaya) hancur yang disebabkan oleh berbagai tipe penanganan yaitu produksi, pengemasan, pengiriman dan pengangkutan dalam penggunaan untuk pasien (Coben dan Lieberman, 1994).

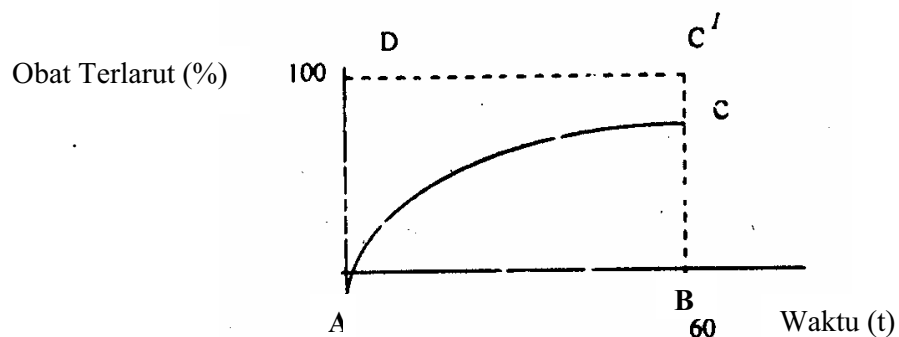
**5. Kecepatan pelarutan obat**

Disolusi didefinisikan sebagai proses melarut suatu zat kimia atau senyawa obat dari sediaan padat ke dalam suatu media tertentu. Sedangkan kecepatan disolusi adalah kecepatan melarutnya suatu zat kimia atau senyawa obat kedalam medium tertentu dari suatu padatan (Martin dkk., 1990).

Hasil kecepatan pelarutan suatu obat dapat diungkapkan melalui beberapa cara :

a. Metode Khan

*Dissolution Efficiency* (DE) merupakan luas daerah dibawah kurva dibagi luas daerah yang menggambarkan 100% obat terlarut dalam medium.



**Gambar 4. Kurva Hubungan % Obat Terlarut Terhadap Waktu**

Misalnya, dari grafik diatas perhitungan pelepasan zat aktif pada waktu 60 menit adalah  $DE_{60} = (\text{luas bidang ABC}) / (\text{luas bidang ABC'D}) \times 100\%$ . Karena bidang ABC bukanlah suatu segitiga, maka perhitungan luas bidang ABC dengan metode trapezoid. Secara matematis dapat dirumuskan sebagai berikut :

$$DE\% = \int_0^t \frac{Ydt}{Y_{100} \cdot t} \times 100\% \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan:

$\int_0^t Ydt$  = luas ABC, luas daerah dibawah 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

(Khan dan Rhodes, 1975)

#### b. Kecepatan pelarutan

Noyes dan Whitney merumuskan kecepatan pelarutan sebagai jumlah zat yang terlarut (Shargel dan Yu, 1988).

$$dC/dt = k.S (C_s - C) \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan :

$dC/dt$  = jumlah zat aktif yang terlarut tiap satuan waktu

k = konstanta kecepatan pelarutan

S = luas permukaan pelarutan

$C_s$  = kadar zat pada keadaan jenuh

C = kadar zat dalam medium pada saat t (waktu)

Penetapan pelepasan zat aktif secara *invitro* menggunakan cara disolusi dengan medium disolusi tertentu harus disesuaikan dengan pH cairan tubuh

dimana zat aktif tersebut diberikan. Disolusi obat secara *invitro* ditentukan oleh beberapa faktor (Shargel dan Yu, 1988) :

1). Sifat fisika kimia obat

Makin besar luas permukaan semakin besar kecepatan pelarutannya. Selain itu derajat kelarutan obat dalam air juga mempengaruhi kecepatan pelarutan, umumnya obat dalam bentuk garam yang terionisasi lebih mudah larut dalam air dari pada asam atau basa bebas.

2). Faktor formulasi

Berbagai bahan tambahan dalam produk obat juga dapat mempengaruhi kecepatan pelarutan, seperti natrium bikarbonat dapat mengubah pH media.

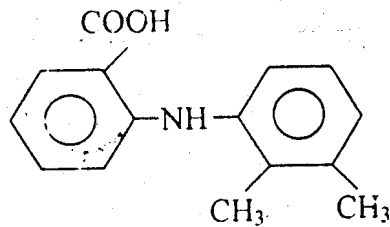
3). Faktor uji pelarutan *invitro*

Ada sejumlah faktor yang harus dipertimbangkan dalam melakukan uji pelarutan :

- a). Suhu. Semakin tinggi suhu media semakin banyak zat aktif yang terlarut.
- b). Media pelarutan. Tergantung dari sifat produk obat dan lokasi dalam saluran pencernaan dimana diperkirakan obat akan melarut.
- c). Peralatan disolusi yang digunakan. Macam dan tipe alat yang digunakan baik ukuran maupun bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan peningkatan pelarutan.
- d). Pengadukan. Tujuan dari pengadukan agar diperoleh homogenitas pada cairan dalam medium disolusi.

## 6. Pemerian Bahan

### a. Asam mefenamat



**Gambar 5. Struktur Asam Mefenamat (Depkes RI, 1995)**

Asam mefenamat mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_{15}H_{15}NO_2$  dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

Pemerian : serbuk hablur, putih atau hampir putih, melebur pada suhu lebih kurang  $230^{\circ}C$  disertai peruraian.

Kelarutan : larut dalam larutan alkali hidroksida, agak sukar larut dalam kloroform, sukar larut dalam etanol dan dalam methanol, praktis tidak larut dalam air (Anonim, 1995), pKa : 4,2, Koefisien Partisi : Log P (octanol/air) = 5,1 (Moffat dkk., 2004).

Farmakokinetik : T<sub>1/2</sub> eliminasi : 2-4 jam, protein binding : 99% dan obat 52% diekresikan melalui urin dan 20% diekresikan di feses.

Menurut *Biopharmaceutical Classification System* senyawa ini memiliki sifat kelarutan yang rendah dan daya tembus membran tinggi, kecepatan disolusi obat secara *invivo* besar jika dosis obat ditingkatkan ( Depkes RI, 2008). Asam mefenamat merupakan turunan dari Asam N-Arilantranilat yang berkhasiat sebagai antiradang untuk pengobatan rematik, dan mengurangi rasa nyeri yang ringan dan moderat terutama untuk menghilangkan rasa nyeri setelah operasi



gigi. Turunan ini menimbulkan efek samping iritasi saluran cerna, mual, diare, nyeri abdominal, anemia, agranulositosis, trombositopenia serta menimbulkan toksisitas hepatopoitik (Siswandono dan Sukarjo, 2000).

b. Polietilenglikol 6000

Polietilenglikol adalah polietilenglikol  $H(O-CH_2-CH_2)_n OH$  dimana harga  $n$  antara 158 dan 204.

Pemerian : serbuk licin putih atau potongan putih gading, praktis tidak berbau dan berasa.

Kelarutan : mudah larut dalam air, dalam etanol (95%) P dan dalam kloroform P, praktis tidak larut dalam eter P.

Bobot molekul rata-rata : 7300-9300, Kandungan Lembab : Sangat higroskopis walaupun higroskopis turun dengan meningkatnya bobot molekul, titik leleh : 55-63°C.

c. Polietilenglikol 400

Polietilenglikol 400 adalah polietilenglikol  $H(O-CH_2-CH_2)_n OH$  dimana harga  $n$  antara 8,2 dan 9,1.

Pemerian : cairan kental jernih, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna, bau khas lemah, agak higroskopik.

Kelarutan : larut dalam air, dalam etanol (95%) P, dalam aseton P, dalam glikol lain dan dalam hidrokarbon aromatik, praktis tidak larut dalam eter P dan dalam hidrokarbon alifatik (Anonim, 1979).

Bobot molekul rata-rata : 380-420, Kandungan Lembab : Sangat higroskopis walaupun higroskopis turun dengan meningkatnya bobot molekul, titik beku 4-8°C.

### **E. Landasan Teori**

Supositoria dengan menggunakan basis polietilenglikol memiliki beberapa keuntungan karena sifatnya yang inert, tidak mudah terhidrolisis, tidak membantu pertumbuhan jamur dan dapat dikombinasikan berdasarkan bobot molekulnya sehingga didapatkan suatu basis supositoria yang dikehendaki (Raymond, 2006). Polietilenglikol 400 merupakan salah satu jenis bahan pembawa yang sering digunakan sebagai bahan tambahan dalam suatu formulasi untuk meningkatkan kecepatan pelarutan obat yang sukar larut. Apabila ditambahkan dalam formulasi dapat meningkatkan kecepatan pelarutan obat yang sukar larut. Polietilenglikol 400 dan polietilenglikol 6000 merupakan basis yang larut air, sedangkan asam mefenamat praktis tidak larut dalam air. Basis PEG tersebut secara perlahan melarut dalam cairan tubuh dan akan segera melepaskan zat aktifnya. Asam mefenamat yang terlepas akan segera diabsorpsi oleh jaringan di sekitar tubuh, dengan demikian sediaan supositoria dengan formulasi tersebut dapat segera memberikan efek terapi karena antara basis dan zat aktif saling mendukung.

PEG 6000 mempunyai titik leleh 56°-63°C sehingga pada suhu kamar berada dalam bentuk padat sedangkan PEG 400 mempunyai titik lebur 4°-8°C dan pada suhu kamar berbentuk cairan. Penambahan PEG 400 akan

menurunkan titik leleh dan waktu melarutnya. Sujono (2003) mengemukakan bahwa kombinasi penambahan PEG 400 dan PEG 6000 berpengaruh terhadap uji sifat fisik meliputi waktu leleh, titik leleh dan kekerasan supositoria serta daya antibakteri kloramfenikol.

#### **F. Hipotesis**

Perbedaan campuran PEG 400 dan PEG 6000 akan mempengaruhi sifat fisik dan pelepasan asam mefenamat pada sediaan supositoria dan pada perbandingan tertentu diperoleh supositoria yang terbaik.