

**PENGARUH KOMBINASI BASIS POLIETILENGLIKOL 1000 DAN  
POLIETILENGLIKOL 4000 TERHADAP SIFAT FISIK DAN PELEPASAN  
SALISILAMIDA PADA SEDIAAN SUPOSITORIA**

**SKRIPSI**



Oleh:

**RAHMAWATI  
K100040161**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
2008**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

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

Salisilamida merupakan golongan obat anti inflamasi nonsteroid yang berkhasiat sebagai analgetik-antipiretik, senyawa ini memiliki efek samping terhadap saluran cerna antara lain dispepsia, iritasi mukosa lambung dan diare (Wilmana, 1995). Untuk menghindari efek samping tersebut dapat diatasi dengan memformulasikan salisilamida dalam sediaan supositoria. Penggunaan supositoria mempunyai keuntungan dibanding sediaan oral salah satunya tidak mengiritasi lambung, tidak menyebabkan rasa tidak enak (mual), dapat digunakan pada pasien yang sulit menelan obat dan tidak sadarkan diri (Tukker, 2002).

Pelepasan obat dari basis merupakan faktor penting dalam keberhasilan terapi dengan menggunakan sediaan supositoria. Di dalam tubuh obat akan diabsorpsi dalam keadaan terdispersi, karena itu obat harus dilepaskan dari bahan pembawa kemudian larut dalam cairan tubuh. Kecepatan pelarutan obat dipengaruhi oleh formulasi sediaan sediaan obatnya yaitu kadar zat aktif, basis dan cara pembuatannya (Voigt,1971).

Basis supositoria yang digunakan adalah polyetilenglikol (PEG) yang merupakan basis larut air. Sifat PEG yang larut air mendukung dengan sifat salisilamid yang sukar larut dalam air, di mana PEG perlahan-lahan larut dalam cairan tubuh dan melepaskan salisilamida untuk diabsorpsi oleh jaringan-jaringan tubuh dan segera memberikan efek terapi. PEG mempunyai beberapa keuntungan antara lain secara fisiologi inert, tidak terhidrolisis, tidak mendukung pertumbuhan jamur, mempunyai beberapa macam berat molekul sehingga didapat

suatu basis yang dikehendaki (Raymond, 2006). PEG 1000 mempunyai titik lebur 37-40°C sehingga pada suhu kamar berbentuk cair, sedangkan PEG 4000 mempunyai titik lebur 50-58°C dan pada suhu kamar berbentuk padat. Penambahan PEG 1000 ke dalam basis supositoria PEG 4000 dapat menurunkan titik lebur supositoria dan menurunkan waktu melarutnya (Ansel, 1989), karena itu maka pada penelitian ini digunakan kombinasi antara PEG 1000 dan PEG 4000 untuk mengetahui pengaruhnya terhadap sifat fisik dan pelepasan salisilamida dari sediaan supositoria.

## **B. Perumusan Masalah**

Bagaimanakah pengaruh berbagai formula basis campuran PEG 1000 dan PEG 4000 terhadap sifat fisik (titik lebur, waktu melarut dan kekerasan) dan pelepasan salisilamida serta mengetahui formula supositoria salisilamida terbaik dengan basis.

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh berbagai formula basis campuran PEG 1000 dan PEG 4000 terhadap sifat fisik (titik lebur, waktu melarut dan kekerasan) dan pelepasan supositoria salisilamida serta mengetahui formula supositoria salisilamida terbaik dengan basis.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Supositoria**

#### **a. Pengertian**

Supositoria adalah sediaan padat yang biasa digunakan melalui dubur, umumnya berbentuk torpedo, dapat melarut, melunak, atau meleleh pada suhu tubuh (Anonim, 1995). Bentuk dan ukurannya harus sedemikian rupa sehingga

dengan mudah dapat dimasukkan ke dalam lubang atau celah yang diinginkan tanpa menimbulkan kejanggalkan dalam pengelembungan begitu masuk dan harus bertahan untuk suatu waktu dan suhu tertentu. Supositoria untuk rektum umumnya dimasukkan dengan jari tangan, tetapi untuk vagina khususnya tablet vagina yang dibuat dengan cara kompresi dapat dimasukkan lebih jauh ke dalam saluran vagina dengan bantuan alat khusus (Ansel, 1989).

#### **b. Bentuk Supositoria**

Supositoria dengan bentuk torpedo mempunyai beberapa keuntungan yaitu bila bagian yang besar masuk melalui otot penutup dubur, maka bagian supositoria akan masuk dengan sendirinya (Coben dan Lieberman, 1994). Berat supositoria rektal untuk orang dewasa kira-kira 3 gram dan biasanya 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).

Beberapa supositoria untuk rektum diantaranya ada yang berbentuk seperti peluru, torpedo atau jari-jari kecil, tergantung kepada jenis bobot jenis bahan obat dan basis yang digunakan. Sedangkan supositoria untuk anak-anak beratnya kira-kira 1 gram dan ukurannya lebih kecil (Ansel, 1989). Berat supositoria vaginal kira-kira 3 sampai 5,0 gram dan biasanya dicairkan dalam wadah berbentuk bulat atau bulat telur, atau di kompresi dengan suatu mesin cetak tablet dalam bentuk kerucut yang di modifikasi. Supositoria uretral, kadang-kadang disebut juga bougi, berbentuk pensil dan meruncing pada salah satu ujungnya. Supositoria uretral yang digunakan untuk laki-laki beratnya kira-kira 4

gram dan panjangnya 100 sampai 150 mm, untuk wanita, berat masing-masing supositoria 2 gram dan biasanya mempunyai panjang 60 sampai 75 mm (Coben dan Lieberman, 1994).

## **2. Basis Supositoria**

Agar supositoria dapat digunakan secara efektif, aman dan nyaman, maka basis supositoria harus memenuhi beberapa persyaratan sebagai berikut (Voigt, 1971) :

- 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) Tanpa alotropisme (modifikasi yang tidak stabil),
- d) 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),
- e) 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),
- f) Viskositas yang memadai (mampu mengurangi sedimentasi bahan tersuspensi, tingginya ketepatan takaran),
- g) Supositoria sebaiknya melebur dalam beberapa menit pada suhu tubuh atau melarut (persyaratan untuk kerja obat),
- h) Pembebasan dan resorpsi obat baik,
- i) Daya tahan dan daya penyimpanan yang baik (tanpa ketengikan, perwarnaan, pengerasan, kemantapan bentuk, daya patah yang baik dan stabilitas yang memadai dari bahan obat),

j) Daya serap terhadap cairan lipofil dan hidrofil.

Menurut sifat fisiknya basis supositoria dibagi menjadi :

a. Lemak

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). Lemak coklat sebagai lemak tumbuhan diperoleh dari pengepresan biji masak tanpa bungkus dan telah disangrai dari *Theobroma cacao*. Lemak coklat bersifat netral secara kimia dan fisiologis serta banyak digunakan karena daerah leburnya 31-34°C, dan pada suhu kamar, bentuk lemak coklat bagus (Voigt, 1971)

Lemak coklat merupakan campuran trigliserida. Sekitar 78% adalah gliserol-1-palmitat-2-oleat-3-stearat, gliserol-1,3-distearat-2-oleat dan gliserol-1,3-dipalmitat-2-oleat, dan sisanya adalah komposisi berbagai campuran trigliserida.

2). Lemak keras.

Lemak keras banyak dimuat dalam farmakope -farmakope sebagai masa supositoria yang telah mendekati sifat ideal basis supositoria. Lemak keras terdiri dari mono-, di- dan trigliserida asam-asam jenuh  $C_{10}H_{21}COOH$  sampai  $C_{10}H_{10}COOH$ . Lemak keras merupakan produk semi sintesis yang didominasi

oleh asam laurat berwarna putih, mudah patah, tidak berbau, tidak berasa, dan mempunyai kecenderungan yang sangat rendah untuk menjadi untuk menjadi tengik (angka iod paling tinggi 3, angka iod untuk lemak coklat 35-39). Harga viskositas leburan lemak coklat terletak sedikit lebih tinggi daripada lemak keras. Massanya tidak larut air, melebur pada suhu 33,5-35,5°C. Interval antara titik lebur dan titik bekunya lebih rendah daripada lemak coklat (Voigt, 1971).

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

3). Basis gelatin gliserin

Basis gelatin gliserin ini paling sering digunakan dalam Supositoria vagina dimana yang diharapkan efek setempat yang cukup lama dari unsur obatnya. Basis gelatin gliserin lebih lambat melunak dan bercampur dengan cairan tubuh dari pada oleum cacao dan oleh karena itu waktu pelepasan obatnya lebih lama. Oleh karena basis gelatin gliserin cenderung menyerap uap air, akibat sifat gliserin yang higroskopis, maka basis ini harus dilindungi dari lembab, supaya terjaga bentuk dan konsistensi supositorianya. Adanya air dalam formula supositoria akan mengurangi kerjanya, tetapi jika perlu supositoria boleh dibasahi dengan air sebelum pemakaiannya, untuk mengurangi kecenderungan basis tersebut menarik air dari membran mukosa dan merangsang jaringan tubuh (Ansel, 1989). Keuntungan dari basis ini adalah melarut dengan cepat dalam rektum. Kerugiannya adalah bahwa supositoria (basis gliserin-gelatin) khusus dengan konsentrasi yang rendah merupakan media makanan yang baik untuk bakteri. Sediaan ini harus dibuat segar, di simpan dalam wadah tertutup rapat (Voigt, 1971).

#### 4). Polietilenglikol (PEG)

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

Supositoria dengan PEG tidak melebur ketika terkena suhu tubuh, tetapi perlahan-lahan melarut dalam cairan tubuh. Oleh sebab itu basis tidak perlu diformulasi agar melebur pada suhu tubuh. Jadi mungkin untuk menyiapkan supositoria dengan campuran PEG yang mempunyai titik lebur lebih tinggi daripada suhu tubuh. Bahan ini bukan saja tidak memungkinkan perlambatan obat dari basisnya begitu supositoria di masukkan, tetapi juga memberi kemungkinan yang tepat bagi penyimpanannya di luar lemari pendingin dan tidak melunak bila terkena udara panas. Kepadatannya pun memungkinkan untuk dimasukkan pada waktu pemakaian secara perlahan-lahan tanpa akan melebur pada jari yang memasukkannya (seperti pada supositoria dengan basis oleum cacao). Karena tidak melebur pada suhu tubuh, tetapi bercampur dengan sekret dari mukosa pada waktu melarut, supositoria dengan basis PEG tidak akan bocor dari lubang



masuknya, seperti yang terjadi pada suppositoria dengan basis oleum cacao. Jika supositoria tidak mengandung sedikitnya 20% air untuk mencegah rangsangan membran mukosa setelah dipakai, maka suppositoria tersebut harus dicelupkan ke dalam air sebelum digunakan, ini mencegah ditariknya cairan dari jaringan tubuh setelah dimasukkan dan terjadi rasa menyengat (Ansel, 1989).

5). Basis-basis lainnya, umumnya mempunyai kombinasi dari bahan-bahan lipofilik dan hidropobik.

Basis yang termasuk kelompok ini adalah campuran bahan bersifat seperti lemak dan yang larut dalam air. Bahan-bahan ini diantaranya 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. Panjang polimer rata-rata sebanding dengan 40 unit oksietilen. Bahan ini menyerupai lilin, putih kecoklatan, padat, dan larut dalam air, titik leleh antara  $39^{\circ}$ - $45^{\circ}$ C. Basis ini mempunyai kemampuan menahan air atau larutan berair dan kadang-kadang digabungkan sebagai basis supositoria yang hidropilik (Ansel, 1989).

### **3. Pelepasan Obat Dari Basis**

Pelepasan obat didefinisikan sebagai proses melarut suatu zat kimia atau senyawa obat dari sediaan padat kedalam suatu media tertentu. Sedangkan kecepatan disolusi adalah kecepatan melarutnya suatu zat kimia atau senyawa obat kedalam medium tertentu dari suatu padatan (Martin dkk, 1993).

Untuk mendapatkan efek dari suatu obat baik efek lokal maupun efek sistemik terlebih dahulu zat aktif harus terlepas basisnya. Faktor yang mempengaruhi pelepasan obat:

- a. Suhu peleburan
- b. Laju pencairan dan peleburan pada supositoria dengan bahan pembawa berlemak
- c. Laju pelarutan pada supositoria dengan bahan pembawa larut air
- d. Kemampuan penampakan leburan pembawa (Aiache, 1993).

Untuk mengetahui pelepasan zat aktif dari basis supositoria dapat diteliti secara *in vivo* dan *in vitro*. Untuk mendapatkan hasil percobaan *in vivo* yang terkendali dengan baik, maka cara pemberian per rektum tidak boleh dianggap sebagai cara pengganti rutin untuk pemberian suatu obat. Bila zat aktif diserap dengan baik pada pemberian per oral, maka tidak dapat dipastikan bahwa obat akan diserap dengan cara yang sama setelah pemberian per rektum (Wagner, 1971).

Beberapa cara penetapan *in vivo* misalnya (Murrukmihadi, 1986) :

- a. Determinasi yang biasanya dilakukan pada kelinci dengan mengamati respon biologik, misalnya saja karena pemberian obat dengan bermacam-macam basis-basis supositoria (metode Charnat) atau waktu latent sebelum terlihat adanya efek fisiologis (metode Neuwald).
- b. Determinasi pada manusia, yaitu sejumlah obat atau zat aktif dalam plasma setelah pemberian obat dengan supositoria dengan bermacam-macam basis supositoria atau determinasi obat dalam organ-organ tertentu dengan menggunakan obat yang ditandai senyawa radioaktif.

Cara penetapan *in vitro* dengan menggunakan metode difusi pada gelose, metode disolusi dalam air 37°C serta dengan cara dianalisa menggunakan membran *cellophane* semi permeabel. Dalam metode difusi pada pada gelose menggunakan piring petri yang diberi media untuk pembiakan bakteri tertentu sebagai standar. Suppositoria yang berisi obat anti bakteri yang bermacam-macam basis dipotong-potong, dengan metode ini dapat diketahui absorpsi obat tersebut (Murrukmihadi, 1986).

Cara pelepasan zat aktif secara *in vitro* menggunakan cara disolusi dengan medium disolusi tertentu yang disesuaikan dengan pH cairan tubuh dimana tempat zat aktif tersebut diberikan. Zat aktif yang terlarut pada medium disolusi diperiksa absorpsinya menggunakan spektrofotometer uv, selanjutnya dihitung persen dari zat obat yang terlarut.

Pada laju pelarutan obat secara *in vitro* ditentukan oleh beberapa faktor antara lain sifat fisika kimia obat, faktor formulasi, faktor uji pelarutan *in vitro*.

a. Sifat fisika kimia obat

Sifat fisika dan kimia partikel obat umumnya mempunyai pengaruh yang besar pada kinetika pelarutan. Luas permukaan efektif obat dapat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel. Karena pelarutan terjadi pada permukaan *solute*, makin besar luas permukaan makin cepat laju pelarutan. Bentuk geometrik partikel juga dapat mempengaruhi luas permukaan dan lama pelarutan permukaan berubah secara konstan (Shargel dan Yu, 1988).

b. Faktor formulasi

Berbagai bahan tambahan dalam bentuk obat juga mempengaruhi kinetika pelarutan obat dengan mengubah media tempat obat melarut atau bereaksi dengan

obat itu sendiri (Shargel dan Yu, 1988). Beberapa jenis bahan tambahan seperti natrium bikarbonat dapat mengubah pH media. Untuk obat yang bersifat asam dalam bentuk padat seperti aspirin, atau suatu media alkali yang berdekatan dengan obat asam akan menyebabkan obat melarut secara cepat dengan membentuk suatu asam garam yang larut dalam air. Proses ini disebut pelarutan dalam suatu media reaktif. Obat dalam bentuk padat dapat melarut secara cepat dalam suatu pelarut yang reaktif yang mengelilingi partikel padat. Namun selama molekul obat terlarut terdifusi keluar kebagian besar pelarut, maka obat dapat mengendap kembali dari larutan dengan ukuran partikel sangat kecil (Shargel dan Yu, 1988).

c. Faktor Uji Pelarutan *in vitro*

Uji pelarutan *in vitro* mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu media air dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk obat. Ada beberapa faktor yang harus dipertimbangkan bila melakukan uji pelarutan, yaitu:

1). Suhu

Umumnya semakin tinggi suhu media akan semakin banyak zat aktif yang terlarut. Kenaikan kelarutan akan memberikan kenaikan gradien konsentrasi sehingga menghasilkan kecepatan disolusi.

2). Media pelarutan.

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

3). Peralatan disolusi yang digunakan.

Macam dan tipe alat yang digunakan baik ukuran maupun bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan peningkatan pelarutan (Shargel dan Yu, 1988).

4). Pengadukan.

Tujuan dari pengadukan agar diperoleh homogenitas pada cairan dalam medium disolusi. Pada uji pelarutan obat akan kecepatan pengadukan akan menurunkan tebal *stagnan layer* sehingga mengakibatkan pelarutan obat akan semakin cepat (Shargel dan Yu, 1988).

Ada beberapa cara yang dapat digunakan untuk mengungkapkan hasil kecepatan pelarutan dari suatu zat atau sediaan obat antara lain :

a. Metode Klasik (Wagner, 1971).

Metode ini menunjukkan jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu t. Metode ini dapat menghitung konstanta kecepatan pelarutan (k) sebagai berikut :

$$\frac{\ln 100(W_{\infty} - W)}{W_{\infty}} = A - Kt \dots \dots \dots (1)$$

- Keterangan :
- $W_{\infty}$  = berat zat padat tertinggi yang dapat larut
  - $W$  = berat zat padat yang terlarut pada waktu tertentu
  - $A$  = tetapan yang mengandung faktor-faktor kelarutan, luas spesifik, tetapan kecepatan.
  - $K$  = konstanta kecepatan pelarutan
  - $t$  = waktu

b. Metode Khan (Khan dan Rhodes, 1975).

*Dissolution Efficiency* (DE) merupakan perbandingan luas daerah dibawah kurva kecepatan pelarutan dan daerah pada waktu yang sama, menggambarkan

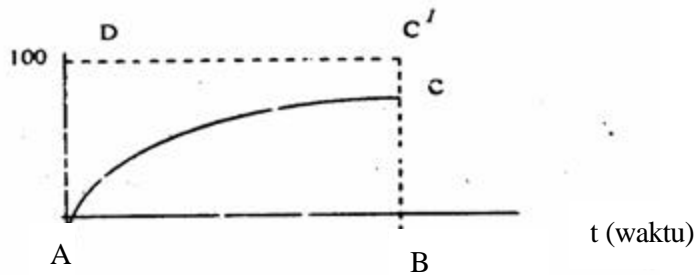
100% obat terlarut dalam medium (metode Khan). Kecepatan pelepasan obat merupakan nilai yang menunjukkan jumlah obat yang terlepas tiap satuan waktu. Nilai ini dapat dijadikan sebagai salah satu parameter untuk menyatakan keberhasilan pelepasan obat secara *in vitro*. Metode ini dikenal sebagai konsep *Dissolution Efficiency* (DE) yang dirumuskan:

$$DE \% = \int_0^t \frac{Ydt}{Y_{100}t} \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan :

$\int_0^t Ydt$  = Luas ABC, luas daerah kurva disolusi zat aktif dalam waktu t

$Y_{100}t$  = Luas ABC'D yang menunjukkan semua zat aktif yang terlarut dalam waktu t



**Gambar 1. Kurva Hubungan % Obat Terlarut Terhadap Waktu (Khan dan Rhodes, 1975)**

c. Kecepatan pelarutan (Shargel dan Yu, 1988 )

Noyes dan Whitney merumuskan kecepatan pelarutan sebagai jumlah zat yang terlarut dari bentuk sediaannya sedalam medium sehingga fungsi waktu dan diungkapkan kedalam rumus sebagai berikut

$$dC/dt = k.S (C_s - C) \dots\dots\dots (3)$$

Keterangan:

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

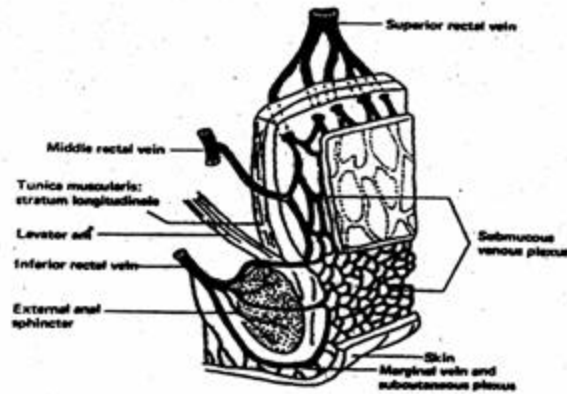
k	= konstanta kecepatan pelarutan
S	= luas permukaan pelarutan
C <sub>s</sub>	= kadar zat pada keadaan jenuh
C	= kadar zat dalam medium pada saat t (waktu)

#### **4. Absorpsi Obat**

Kinetika pembebasan zat aktif dari sediaan rektal pertama-tama adalah peleburan atau degradasi, kemudian zat aktif akan didapat berupa suspensi. Adanya proses disolusi yang dipengaruhi oleh kadar jenuh zat aktif dan aktifitas maka zat aktif akan berada dalam keadaan terdispersi. Maka zat aktif akan dibebaskan sehingga siap untuk diabsorpsi.

Absorpsi adalah proses yang lebih cepat daripada proses difusi obat dari basis ke cairan rektum, difusi obat ke permukaan absorpsi mempunyai kecepatan terbatas pada absorpsi rektal (Murrukmihadi, 1986).

Rektum merupakan bagian akhir dari saluran cerna yang terdiri atas dua bagian yaitu 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, 1993).



**Gambar 2. Rektal Manusia (Florence dan Attwood, 1988)**

Penyerapan zat aktif dari supositoria di rektum dapat terjadi dengan tiga cara (Aiache, 1993) :

- a. Lewat pembuluh darah secara langsung,
- b. Lewat pembuluh getah bening, dan
- c. Lewat pembuluh darah secara tidak langsung melalui hati.

Pemberian sediaan supositoria di tempatkan dengan baik pada mukosa rektum, pH berkisar antara 7,2-7,4 jika digunakan untuk penggunaan topikal, formulasi supositoria mempengaruhi pelepasan obat (Florence dan Attwood, 1988). Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi obat dalam rektum pada pemberian obat dalam bentuk supositoria dapat di bagi menjadi dua kelompok besar yaitu faktor fisiologi dan faktor fisika-kimia obat dan bahan dasarnya (Ansel, 1989).

- a. Faktor fisiologis
  - 1). Kandungan kolon

Absorpsi obat yang berefek sistemik lebih besar dan lebih banyak terjadi pada rektum yang kosong daripada rektum yang digelembungkan oleh feses.



Ternyata obat lebih mungkin berhubungan dengan permukaan rektum dan kolon yang mengabsorpsi dimana tidak ada feses.

## 2). Jalur sirkulasi

Obat yang diabsorpsi melalui rektum tidak seperti obat yang diabsorpsi setelah pemberian secara oral, tidak melalui sirkulasi portal sewaktu perjalanan pertamanya dalam sirkulasi yang lazim. Cara tersebut memungkinkan obat untuk tidak dihancurkan di dalam hati untuk memperoleh efek sistemik. Pembuluh hemoroid bagian bawah mengelilingi kolon menerima obat yang diabsorpsi dan mengedarkannya keseluruh tubuh tanpa melalui hati.

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

Cairan rektum pada dasarnya terletak antara 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, 1988).

## b. Faktor fisika kimia dari obat dan basis

### 1. Kelarutan obat

Pelepasan obat tergantung dari koefisien partisi lipid air dari obat, artinya obat yang sangat larut didalam basis lipid dan kadarnya rendah mempunyai tendensi kecil untuk difusi didalam cairan rektal, namun untuk obat yang sedikit larut dalam basis lipid dan kadarnya tinggi akan segera masuk kedalam cairan rektal. Semakin banyak obat yang terkandung dalam basis semakin banyak obat yang mungkin dilepas untuk diabsorpsi dalam tubuh.

## 2. Kadar obat dalam basis

Apabila kadar obat dalam cairan rektal naik maka absorpsi obat akan menjadi cepat dan kecepatan absorpsi makin tinggi bagi bentuk obat yang tak terdisosiasi. Jika konsentrasi obat pada lumen usus halus berada dalam jumlah tertentu yang berbeda dengan obat tersebut, maka kadar yang diabsorpsi tidak diubah oleh penambahan konsentrasi obat.

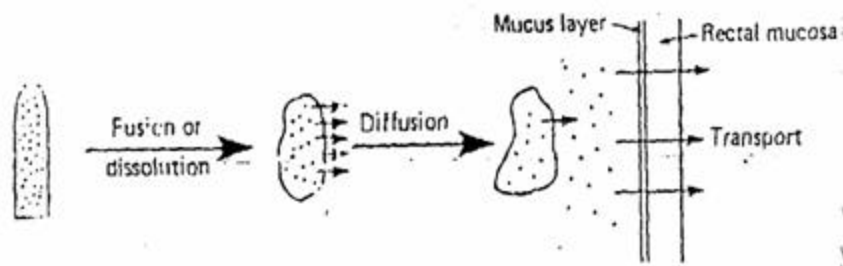
## 3. Ukuran partikel

Ukuran partikel akan mempengaruhi kecepatan larut dalam obat kecairan rektal apabila kelarutan obat dalam air terbatas, dan tersuspensi di dalam basis supositoria. Semakin kecil ukuran partikel, semakin mudah melarut dan lebih besar kemungkinannya untuk dapat lebih cepat terabsorpsi.

## 4. Sifat basis

Basis harus dapat mencair, melunak atau melarut supaya melepaskan kandungan obatnya untuk diabsorpsi. Apabila terjadi interaksi obat-basis maka absorpsi obat dapat terganggu. Bila basis mengiritasi membran rektum maka akan mendorong respon kolon untuk buang air besar sehingga memungkinkan pelepasan dan absorpsi obat (Ansel, 1989).

Absorpsi obat pada rektum antara lain dipengaruhi jumlah obat dalam bentuk terabsorpsi pada ruang rektum. Jika basis yang tidak teremulsi, dipengaruhi oleh daerah kontak antara masa melebur dan mukosa rektal. Penambahan surfaktan dapat meningkatkan kemampuan masa melebur untuk menyebar dan cenderung meningkatkan absorpsi (Florence dan Attwood, 1988).



**Gambar 3. Skema Absorpsi Rektal (Florence dan Attwood,1988)**

## 5. Uji sifat fisik supositoria

Uji sifat fisik supositoria dapat dilakukan beberapa tahapan yaitu :

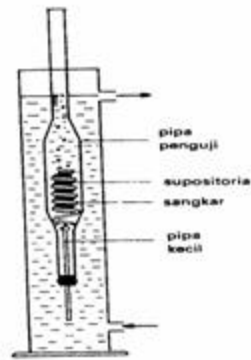
### a. Keseragaman bobot

Jumlah bahan aktif dalam masing-masing supositoria tergantung pada :

- 1). Konsentrasinya dalam massa tersebut,
- 2). Volume ruang cetakan,
- 3). Bobot jenis basis tersebut,
- 4). Variasi bobot antara supositoria karena tidak konsistensinya proses pembuatan, misalnya tidak sempurnanya penutupan cetakan, pengerokan yang tidak merata. Variasi dalam bobot sebaiknya tidak lebih dari  $\pm 5\%$  (Lachman dkk, 1994).

### b. Uji titik lebur

Uji ini disebut juga kisaran meleleh makro, dan Uji ini merupakan suatu ukuran waktu yang diperlukan supositoria untuk meleleh sempurna bila dicelupkan dalam penangas air dengan temperatur tetap ( $37^{\circ}\text{C}$ ). Alat yang biasa digunakan untuk mengukur kisaran leleh sempurna dari supositoria adalah alat Disintegrasi USP (Coben dan Lieberman, 1994).



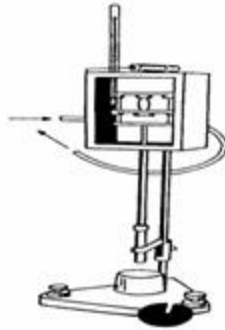
**Gambar 4. Alat Uji Lebur Supositoria–Erweka jenis SSP (Voigt, 1971)**

c. Uji waktu melarut

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

d. Uji kekerasan

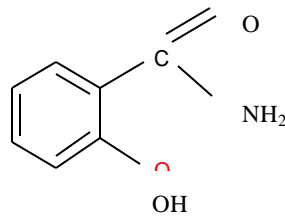
Dirancang sebagai metode untuk mengukur kekerasan atau kerapuhan supositoria. Supositoria dengan bentuk-bentuk yang berbeda mempunyai titik hancur yang berbeda pula. Titik hancur yang dikehendaki dari masing-masing bentuk supositoria yang beranekaragam ini ditetapkan sebagai level yang menahan kekuatan (gaya) hancur yang disebabkan oleh berbagai tipe penanganan, yaitu produksi, pengemasan, pengiriman dan pe ngangkutan dalam penggunaan untuk pasien (Coben dan Lieberman, 1994).



**Gambar 5. Alat Uji Kekerasan Suppositoria-Erweka jenis SBT (Voigt, 1971)**

## 7. Pemerian Bahan

### a. Salisilamida



**Gambar 6. Struktur Salisilamida (Anonim, 1995)**

Salisilamida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_7H_7NO_2$ , dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian : serbuk hablur, putih, praktis tidak berbau.

Kelarutan : sukar larut dalam air dan dalam kloroform, larut dalam etanol dan dalam propilen glikol, mudah larut dalam eter dan dalam larutan basa (Anonim, 1995).

Stabilitas : nilai pka salisilamida 8,2, koefisien partisi log P (octanol/air) adalah 1,3 (Gerald, 2005)

### b. Polietilenglikol 1000

Polietilenglikol 1000 adalah polietilenglikol  $H(O-CH_2-CH_2)_n OH$ , harga n antara 20 dan 25.

Pemerian : Massa seperti salep, putih atau hampir putih

Kelarutan : Mudah larut dalam air, dalam etanol (95%) P dan dalam kloroform P, praktis tidak larut dalam eter P (Anonim, 1979).

c. Polietilenglikol 4000

Polietilenglikol 4000 adalah polietilenglikol  $H(O-CH_2-CH_2)_n OH$ , harga n antara 68 dan 84.

Pemerian : serbuk licin putih atau potong putih kuning gading, praktis tidak berbau, tidak berasa.

Kelarutan : mudah larut dalam air, dalam etanol (95%) P dan dalam kloroform P, praktis tidak larut dalam eter P (Anonim, 1979).

### **E. Landasan Teori**

Salah satu bentuk sediaan farmasi yang hingga saat ini masih sedikit sekali penggunaan dibandingkan bentuk sediaan farmasi yang lainnya adalah supositoria. Keuntungan penggunaan supositoria yaitu pada pasien yang tidak memungkinkan penggunaan obat secara oral dikarenakan pasien mengalami muntah, mual, pasien yang tidak memungkinkan menelan obat secara oral dan dapat digunakan pada lansia maupun anak-anak (Tukker, 2002). Selain itu supositoria rektal dimaksudkan untuk senyawa obat yang diabsorpsi sangat kecil di sistem gastrointestinal, senyawa yang tidak stabil dan tidak aktif oleh pH atau aktivitas enzim dari lambung atau usus (Swarbrick dan Boylan, 2002). pemberian secara rektal juga dapat digunakan pada saat pasien tidak sadarkan diri dan tidak menimbulkan rasa sakit bagi sediaan penggunaan obat secara injeksi (Voigt, 1971).

Supositoria merupakan sediaan padat dengan berbagai bobot dan bentuk yang diberikan melalui rektal, vagina atau uretra. Umumnya meleleh, melunak

atau melarut pada suhu tubuh. Basis supositoria yang biasa digunakan oleum cacao atau polietilenglikol. Penggunaan basis polietilenglikol mempunyai beberapa keuntungan, salah satunya karena polietilenglikol mempunyai banyak jenisnya maka dapat dipilih campuran polietilenglikol sesuai sifat supositoria yang dikehendaki. Polietilenglikol 4000 mempunyai titik lebur 50°-58°C sehingga pada suhu kamar berada dalam bentuk padat, sedangkan polietilenglikol 1000 mempunyai titik lebur 37°-40°C dan pada suhu kamar berbentuk cair. Penambahan polietilenglikol 1000 kedalam basis supositoria polietilenglikol 4000 akan dapat menurunkan titik lebur supositoria dan juga dapat menurunkan waktu melarutnya. Perbedaan formulasi basis polietilenglikol 1000 dan polietilenglikol 4000 dengan konsentrasi yang berbeda dapat memberikan pengaruh terhadap sifat fisik supositoria (titik lebur, waktu melarut dan kekerasan supositoria) dan pelepasannya zat aktifnya.

#### **F. Hipotesis**

Perbedaan persentasi komponen campuran PEG 1000 dan PEG 4000 sebagai basis supositoria berpengaruh terhadap sifat fisik (titik lebur, waktu melarut dan kekerasan) dan pelepasan salisilamida serta pada perbandingan tertentu diperoleh supositoria yang terbaik