

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Analgesik adalah obat yang dapat mengurangi atau menghilangkan nyeri tanpa mempengaruhi kesadaran. Analgesik dibagi menjadi dua golongan, yaitu analgesik opioid misalnya morfin dan kodein, sedangkan golongan non-opioid misalnya aspirin, asetosal dan ibuprofen (Tjay dan Rahardja, 2007). Ibuprofen merupakan obat golongan analgesik non-opioid yang bekerja sebagai analgesik, antiinflamasi dan antipiretik biasanya digolongkan sebagai obat NSAID (*Non Steroid Antiinflammatory Drugs*) (Tjay dan Rahardja, 2007).

Ibuprofen diabsorpsi dengan cepat dalam saluran cerna, kadar serum tertinggi terjadi dalam 1 sampai 2 jam setelah pemberian oral dengan waktu paro 1,8 sampai 2 jam dan dosis 400 mg (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Rute pemberian dan bentuk sediaan memiliki peranan penting dalam keberhasilan terapi karena dapat mempengaruhi onset kerja serta efek samping yang ditimbulkan suatu obat. Ibuprofen dipasarkan tersedia dalam bentuk sediaan tablet, suspensi oral, kapsul, tablet kunyah, serbuk, larutan injeksi dan suppositoria. Ibuprofen oral merupakan penyebab potensial dari pendarahan saluran pencernaan dan meningkatkan ulkus lambung (Bushra dan Aslam, 2010), untuk menghindari efek samping tersebut dapat diatasi dengan penggunaan sediaan ibuprofen suppositoria.

Suppositoria merupakan sediaan padat dalam berbagai bobot dan

bentuk yang diberikan melalui rektal, vagina maupun uretra. Umumnya meleleh, melunak atau melarut pada suhu tubuh. Suppositoria dapat bertindak sebagai pelindung jaringan setempat, pembawa zat terapeutik yang bersifat lokal maupun sistemik (Depkes, 2014).

Basis suppositoria memiliki peranan penting dalam kecepatan pelepasan obat baik sistemik maupun lokal, adanya interaksi antara basis dan zat aktif dapat mempengaruhi stabilitas atau bioavailabilitas obat, salah satu basis suppositoria yang digunakan adalah oleum cacao dan polietilenglikol (PEG). PEG mempunyai titik lebur 35-63° C, tidak meleleh pada suhu tubuh akan tetapi melarut dalam cairan sekresi tubuh (Syamsuni, 2006).

Semua sediaan obat harus memenuhi berbagai persyaratan uji salah satu syarat pengujian sediaan suppositoria adalah uji fisik yaitu uji terhadap titik lebur, kerapuhan, waktu hancur dan homogenitas serta uji disolusi. Menurut Farmakope Indonesia Edisi V (2014), disolusi sediaan suspensi oral dan sediaan tablet ibuprofen dengan media 900 ml dapar fosfat pH 7,2 menggunakan alat tipe 2 (dayung) dengan kecepatan 50 rpm selama 60 menit. Toleransi dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Menurut Farmakope Edisi IV (1995), penentuan kadar ibuprofen menggunakan spektrofotometri inframerah, spektrofotometri ultraviolet, kromatografi lapis tipis dan kromatografi cair kinerja tinggi dengan Baku Pembanding Farmakope Indonesia (BPFID). Menurut Farmakope Indonesia edisi V (2014), penentuan kadar ibuprofen dapat dilakukan secara KCKT menggunakan fase gerak campuran air dengan asam fosfat P hingga pH 2,5 dan asetonitril P

dengan perbandingan 1340:680 v/v, laju alir kurang dari 2ml/ menit, fase diam dengan kolom 4 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1 dengan detektor 214 nm, suhu kolom dipertahankan pada $30^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$.

Penelitian uji disolusi perbandingan formulasi ibuprofen sudah pernah dilakukan dengan penggunaan basis yang berbeda yaitu basis larut air (*hydrous* dan *anhydrous* PEG) dan basis lemak (suppocire AML, cacao butter, witepsol E-75, witepsol H-15, novata DE-75, Suppocire AM) akan tetapi digunakan spektrofotometri untuk analisis dan hasilnya basis PEG lebih bagus dibanding basis lemak (El-basier dan El-majri, 2016). Pada penelitian lain penggunaan KCKT sudah pernah dilakukan pada analisis ibuprofen akan tetapi dilakukan pada sediaan suspensi menghasilkan penelitian yang sesuai dengan persyaratan Farmakope Indonesia (Alfi, 2016). Uji disolusi suppositoria menggunakan KCKT pernah dilakukan dengan zat aktif meloxicam x dan meloxicam suppositoria y hasilnya tidak ada perbedaan laju disolusi yang signifikan (Sunarti dkk., 2013).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dilakukan penelitian uji disolusi suppositoria ibuprofen menggunakan instrumen Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT).

B. Perumusan Masalah

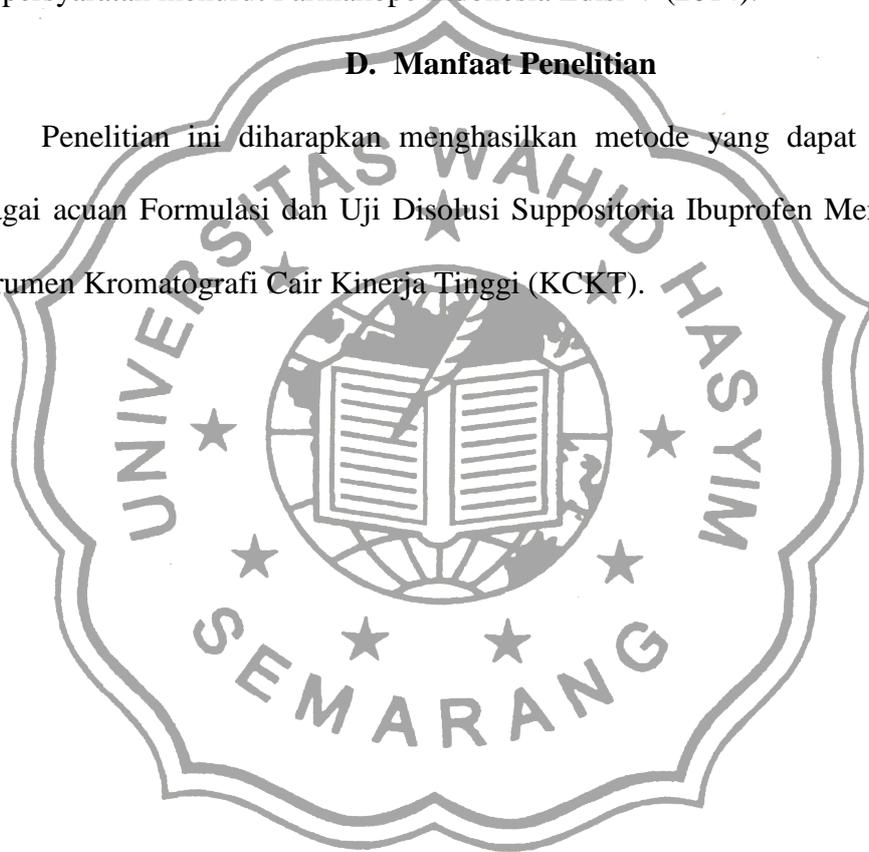
1. Apakah karakteristik fisik suppositoria ibuprofen memenuhi persyaratan?
2. Apakah uji disolusi dan penetapan kadar menggunakan KCKT dapat dilakukan pada suppositoria ibuprofen?
3. Apakah kadar zat ibuprofen dalam suppositoria ibuprofen sesuai dengan persyaratan menurut Farmakope Indonesia Edisi V?

C. Tujuan Penelitian

1. Melakukan uji karakteristik fisik suppositoria ibuprofen.
2. Mengetahui apakah uji disolusi dan penetapan kadar menggunakan KCKT dapat dilakukan pada formulasi ibuprofen dalam sediaan suppositoria.
3. Mengetahui kadar ibuprofen dalam suppositoria ibuprofen memenuhi persyaratan menurut Farmakope Indonesia Edisi V (2014).

D. Manfaat Penelitian

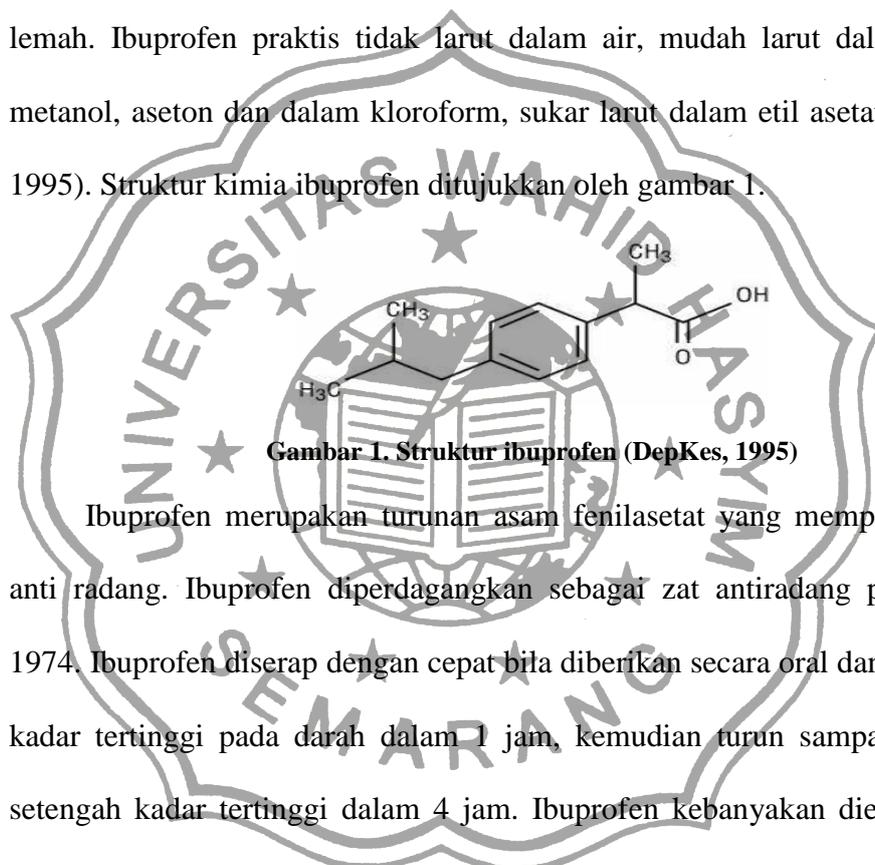
Penelitian ini diharapkan menghasilkan metode yang dapat digunakan sebagai acuan Formulasi dan Uji Disolusi Suppositoria Ibuprofen Menggunakan Instrumen Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT).



E. Tinjauan Pustaka

1. Ibuprofen

Ibuprofen mempunyai rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ dengan berat molekul 206,28 dengan nama kimia 2-(p-isobutilfenil) asam propionat [15687-27-1]. Ibuprofen berbentuk serbuk hablur, putih, hingga hampir putih, berbau khas lemah. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam etanol, metanol, aseton dan dalam kloroform, sukar larut dalam etil asetat (DepKes, 1995). Struktur kimia ibuprofen ditunjukkan oleh gambar 1.



Gambar 1. Struktur ibuprofen (DepKes, 1995)

Ibuprofen merupakan turunan asam fenilasetat yang mempunyai efek anti radang. Ibuprofen diperdagangkan sebagai zat antiradang pada tahun 1974. Ibuprofen diserap dengan cepat bila diberikan secara oral dan mencapai kadar tertinggi pada darah dalam 1 jam, kemudian turun sampai kira-kira setengah kadar tertinggi dalam 4 jam. Ibuprofen kebanyakan diekskresikan dalam urin sebagai zat yang tak berubah dan metabolit oksidatif yang tak aktif. Pengekskresian sempurna 24 jam setelah dosis terakhir. Ibuprofen bekerja mirip dengan zat antiradang nonsteroid lain yang bersifat asam yaitu berkaitan dengan penghambatan pembentukan prostaglandin (Foye, 1996).

Ibuprofen mempunyai gugus α -metil pada bagian asam asetat yang mengakibatkan peningkatan potensi. Aktivitas antiradang ada pada isomer (S-

(+), hubungan ini bersifat umum pada seluruh deret asam ariasetat. Isomer-isomer tersebut yang merupakan inhibitor prostaglandin yang lebih kuat (Foye, 1996).

2. Suppositoria

Suppositoria menurut Farmakope Indonesia edisi IV adalah sediaan padat dalam berbagai bobot dan bentuk, yang diberikan melalui rektum, vagina, atau uretra, umumnya meleleh, melunak, atau melarut pada suhu tubuh. Suppositoria dapat bertindak sebagai pelindung jaringan setempat dan sebagai pembawa zat terapeutik yang bersifat lokal atau sistemik (Syamsuni, 2006).

Suppositoria akan melebur, melunak atau melarut dan memberikan efek lokal atau sistemik (Ansel, 1989). Tujuan utama pemberian suppositoria rektal adalah untuk pengobatan konstipasi dan wasir. Selain itu suppositoria rektal juga diberikan untuk efek sistemik, misalnya analgesik, sedatif, penenang dan zat antibakteri. Suppositoria juga digunakan untuk efek sistemik dalam kondisi di mana pemberian obat secara oral tidak akan ditahan atau diabsorpsi secara tepat, seperti pada keadaan mual atau muntah yang hebat atau pada *paralitis ileus* (Lachman dkk., 1994).

Terapi rektal mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan dengan bentuk sediaan lain, misalnya peroral, dalam hal ini antara lain: tidak merusak lambung, tanpa rasa yang tidak enak (kemualan), mudah digunakan terutama saat pasien tidak sadar, sulit menelan dan sebagainya. Jika injeksi

menyebabkan rasa nyeri pada pasien , suppositoria umumnya tidak menimbulkan rasa sakit (Voight, 1984).

Bahan dasar suppositoria berperan penting pada pelepasan obat yang dikandung dan tersedianya obat untuk diabsorpsi agar menghasilkan efek sistemik maupun lokal. Persyaratan basis suppositoria adalah basis yang selalu padat dalam suhu ruangan tetapi melunak, melarut atau melebur dengan mudah pada suhu tubuh sehingga obat yang dikandung sepenuhnya didapat segera setelah dimasukkan (Ansel, 1989).

Pemilihan basis suppositoria harus dipertimbangkan sebelum formulasi, basis manapun yang harus digunakan obat harus terdispersi secara homogen didalamnya, obat juga harus dapat dilepaskan dengan laju yang dikehendaki pada cairan tubuh yang encer disekitar suppositoria (Lachman,1994). Basis suppositoria terbagi dalam beberapa golongan diantaranya adalah lemak dan masa jenis lemak, termasuk lemak coklat yang bersifat netral akan tetapi mudah tengik dan mudah rusak dengan adanya sejumlah kecil air, selain itu ada pula basis masa melebur suhu tinggi yang larut air yaitu polietilenglikol (PEG). PEG melebur jauh diatas suhu tubuh sehingga harus larut dalam cairan usus (Voight, 1984).

PEG pada rentang bobot molekul 200-600 berbentuk cairan, bobot molekul 1000 ke atas berbentuk padat pada suhu kamar (Rowe, 2009). Contoh campuran PEG yang sering digunakan adalah PEG 4000 dan PEG 400, berikut pemerian PEG 4000 dan PEG 400:

a. PEG 4000

Polietilen glikol adalah suatu polimer tambahan dari etilen oksida dan air. Memiliki pemerian serbuk licin putih atau potongan putih kuning gading, praktis tidak berbau tidak berasa. Kelarutan mudah larut dalam air, dalam etanol (95%) P dalam kloroform P, praktis tidak larut dalam eter P (DepKes, 1979). PEG 4000 mempunyai titik lebur pada suhu 50-58°C (Rowe dkk., 2009)

b. PEG 400

Polietilen glikol mempunyai BM 380 sampai 420 yang merupakan polimer dari etilen oksida dan air, dinyatakan dengan rumus molekul $H(O-CH_2CH_2)_n OH$ harga rata-rata n antara 8,2 dan 9,1. Berbentuk cairan kental jernih tidak berwarna atau praktis tidak berwarna, bau khas lemah, agak higroskopis. Mampu Larut dalam air, dalam etanol dalam aseton dalam glikol lain dan dalam hidrokarbon aromatik praktis tidak larut dalam eter dan dalam hidrokarbon alifatik (Depkes, 2014). PEG 400 memiliki titik beku 4-8°C (Rowe dkk., 2009)

3. Uji Disolusi

Lepasnya suatu obat dari sistem pemberian meliputi faktor difusi dan faktor disolusi. Disolusi adalah ketika suatu tablet atau obat lainnya dimasukkan dalam beker berisi air atau masuk dalam saluran cerna (saluran gastrointestinal). Obat tersebut mulai masuk dalam larutan dari bentuk padatnya (Martin, 1993).

Disolusi mengacu pada proses ketika fase padat masuk kelarutan. Obat melarut partikel padat memisah dan molekul demi molekul bercampur dengan cairan tersebut. Pengertian disolusi sendiri adalah proses ketika molekul obat dibebaskan dari fase padatan masuk ke fase larutan (Sinko, 2006)

Uji disolusi dilakukan secara rutin untuk memprediksi kerja obat hasil formulasi atau bagaimana kerja obat dalam tubuh pasien, bentuk sediaan obat yang dapat diuji dengan disolusi adalah oral padat, sediaan perrektal atau suppositoria, sediaan pulmoneri untuk paru-paru, pelepasan obat yang dimodifikasi, sediaan semi padat seperti krim dan transdermal (Sinko, 2006).

Monografi disolusi dalam farmakope dirancang untuk prosedur pengawasan mutu atau evaluasi produk obat dari batch ke batch. Kesamaan karakteristik disolusi suatu produk yang berbeda mengimplikasikan bahwa produk ini memiliki kinerja yang serupa dalam tubuh manusia (Sinko, 2006)

Metode-metode yang paling umum digunakan untuk mengevaluasi disolusi muncul pertama kali dalam USP edisi 13 pada awal tahun 1970-an. Metode ini dikenal dengan metode keranjang (metode I) dan metode dayung (metode II) USP dan disebut sebagai sistem tertutup karena medium disolusi bervolume tetap (Sinko, 2006).

4. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) atau HPLC (*High Performance Liquid chromatography*) yang dikembangkan pada akhir tahun 1960-an awal dan akhir tahun 1970-an yang digunakan secara luas untuk analisis dan pemurnian senyawa tertentu dalam sampel pada sejumlah bidang, antara lain farmasi lingkungan, bioteknologi dan industri makanan (Gandjar dan Rohman, 2013).

Kegunaan umum KCKT adalah untuk memisahkan sejumlah senyawa organik, anorganik ataupun senyawa biologis, analisis ketidakmurnian (*impurities*) dan analisis senyawa yang tidak mudah menguap (nonvolatil). KCKT sering digunakan untuk menetapkan kadar senyawa seperti asam amino, protein cairan fisiologis, menentukan kadar senyawa senyawa aktif obat dan lain-lain. (Gandjar dan Rohman, 2013).

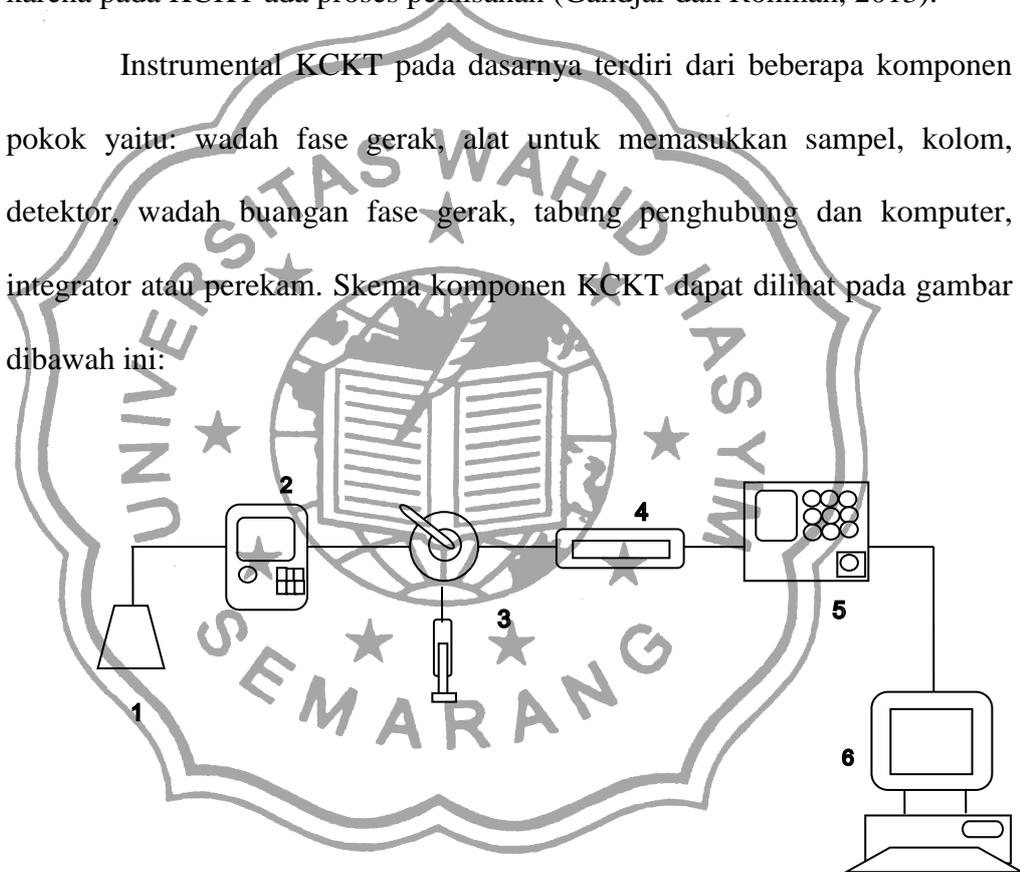
KCKT dapat memisahkan senyawa dengan efisiensi yang tinggi karena didukung oleh kemajuan teknologi kolom, sistem pompa tekanan tinggi, detektor yang sensitif dan beragam. KCKT mampu menganalisis secara kualitatif maupun kuantitatif berbagai cuplikan, baik komponen tunggal maupun campuran. (DepKes RI, 1995).

KCKT secara umum digunakan untuk analisis kuantitatif senyawa obat dalam sediaan farmasetika (Gandjar dan Rohman, 2013). Metode KCKT mempunyai kelebihan memisahkan molekul-molekul dari suatu campuran, kecepatan analisis dan kepekaan tinggi, mudah dalam pelaksanaannya, dapat dihindari terjadinya dekomposisi/ kerusakan bahan yang dianalisis, resolusi

yang baik, dapat digunakan bermacam macam detektor, dan kolom dapat digunakan kembali serta mudah melakukan perolehan kembali (Putra, 2004).

Keterbatasan metode KCKT adalah jika sampelnya sangat kompleks, maka sulit diperoleh resolusi yang baik. Metode KCKT dimungkinkan untuk penentuan banyak senyawa obat secara bersama-sama karena pada KCKT ada proses pemisahan (Gandjar dan Rohman, 2013).

Instrumental KCKT pada dasarnya terdiri dari beberapa komponen pokok yaitu: wadah fase gerak, alat untuk memasukkan sampel, kolom, detektor, wadah buangan fase gerak, tabung penghubung dan komputer, integrator atau perekam. Skema komponen KCKT dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 2. Komponen KCKT

Keterangan:

- a. *Eluent* (wadah fase gerak)
- b. Pompa
- c. Injektor
- d. Kolom
- e. Detektor
- f. Pengolah data

F. Landasan Teori

Ibuprofen sering digunakan dengan frekuensi berulang dalam sehari, penggunaan dosis berlebih dalam jangka panjang mengakibatkan efek samping ibuprofen yang dapat meningkatkan gangguan saluran cerna (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2007). Sediaan suppositoria dipilih berdasarkan pada kemampuannya mengurangi efek samping ibuprofen yang dapat menyebabkan gangguan pencernaan ketika digunakan secara oral (Voight, 1984).

Penelitian Trianggani dkk., (2017) telah melakukan uji disolusi suppositoria ibuprofen dengan alat uji disolusi tipe I yaitu keranjang atau basket. Media yang digunakan adalah 250 ml dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,1$ pada suhu $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$ dengan kecepatan 50 rpm menggunakan basis oleum cacao dan dengan penambahan dekstrosa sebagai pembawa hasilnya dapat meningkatkan profil disolusi.

Selain itu penelitian oleh El-majri dan El-baseir (2016), tentang formulasi suppositoria ibuprofen menggunakan basis larut air (*hydrous* PEG dan *anhydrous* PEG) dan basis lemak telah dilakukan uji disolusi menggunakan spektrofotometri menunjukkan pelepasan ibuprofen dari basis larut air lebih tinggi atau lebih bagus dibanding menggunakan basis lemak. Campuran basis PEG menambah pelepasan obat dari suppositoria.

Penelitian yang dilakukan Sophi dkk., (2003) tentang penetapan kadar ibuprofen dengan menggunakan metode KCKT. Fase diam yang digunakan C_{18} dan fase gerak yang digunakan adalah asetonitril:dapar fosfat pH 4,5

(75:25 v/v) dengan penambahan natrium heksan sulfonat 0,075%, laju alir 0,5mL/menit dan panjang gelombang deteksi 215nm dengan hasil memenuhi persyaratan. Penelitian Alfi (2016) menetapkan kadar ibuprofen dalam sediaan suspensi dengan metode KCKT menggunakan fase diam C₁₈ dan fase gerak campuran metanol dan air (70:30 v/v) dengan laju alir 1 mL/menit. Menghasilkan penelitian yang sesuai dengan persyaratan Farmakope Indonesia.

Validasi metode KCKT penetapan kadar ibuprofen dan diphenhydramin HCL dengan metode KCKT menggunakan fase diam C₁₈ dan fase gerak campuran asam asetat glasial dan asetonitril (54:46 v/v) dengan deteksi UV 263 nm menghasilkan metode yang akurat, presisi, linier dan spesifik (Geddk., 2011). Penelitian yang dilakukan susanti dkk., (2014) penetapan kadar tablet ibuprofen menggunakan fase terbalik dengan kolom CLC ODS dengan fase gerak asetonitril:buffer fosfat (35:65 v/v), laju alir 0,8 mL/menit menghasilkan kadar yang memenuhi persyaratan.

Uji disolusi dan penetapan kadar meloxicam suppositoria x dan y menggunakan KCKT telah dilakukan pada suhu 37°C±0,5 °C menggunakan dapar fosfat pH 7,5 menunjukkan profil disolusi yang tidak berbeda secara signifikan dari suppositoria x dan suppositoria y (Sunarti dkk. 2013).

G. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori, hipotesis yang dapat diajukan dalam penelitian ini adalah:

1. Suppositoria ibuprofen memenuhi persyaratan karakteristik fisik yang sesuai dengan persyaratan.
2. Uji disolusi dan penetapan kadar menggunakan KCKT dapat dilakukan dalam sediaan suppositoria.
3. Kadar zat aktif ibuprofen terlarut dalam sediaan suppositoria sesuai dengan persyaratan Farmakope Indonesia edisi V (2014).

