

Evaluasi pelepasan obat dari supositoria basis lemak: perbedaan antara metode disolusi intrinsik dan non-intrinsik

Evaluation of drug release from fatty based suppository: the difference between intrinsic and non-intrinsic dissolution methods

Marchaban

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Abstrak

Telah dilakukan penelitian tentang perbedaan antara metode disolusi intrinsik dan non-intrinsik untuk mengevaluasi pelepasan obat dari supositoria basis lemak. Penelitian dilakukan dengan cara membuat supositoria dengan basis lemak yang mengandung natrium salisilat sejumlah 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg dan 250 mg tiap supositoria, kemudian dilakukan uji disolusi terhadap supositoria tersebut dengan menggunakan alat uji disolusi intrinsik yang membatasi luas kontak muka antara supositoria dengan medium, dan alat uji disolusi non-intrinsik yang tidak membatasi luas kontak muka antara supositoria dengan medium. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan profil pelepasan obat dari supositoria apabila dievaluasi dengan menggunakan intrinsik dan non-intrinsik.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pelepasan obat yang diperoleh dengan metode non-intrinsik selalu menunjukkan harga yang lebih besar dibandingkan dengan metode intrinsik berapapun kadar obat yang terkandung di dalam supositoria, konsentrasi obat tidak menunjukkan hubungan yang proporsional dengan pelepasan obat walaupun menunjukkan tendensi pelepasan yang naik dengan naiknya konsentrasi obat.

Kata kunci : supositoria, disolusi

Abstract

Study on the difference of evaluation methods, namely intrinsic and non-intrinsic dissolution methods, on the drug release from fatty-based suppository has been performed. The study was done by producing the suppositories consisting of 50, 100, 150, 200 and 250 mg of sodium salicylate respectively. The drug release from the suppositories was then evaluated using intrinsic dissolution apparatus that limited the contact area of the suppository with the medium, and non-intrinsic that not limited its contact area. The aim of the study was to know the difference of the drug release profiles if they are evaluated using intrinsic and non-intrinsic dissolution methods.

The results showed that the drug release using non-intrinsic dissolution method was always higher than that of the intrinsic method at any drug concentration, the drug concentration has not showed proportional relationship with their release although the drug release tend to be higher as the concentration was higher.

Key words: suppository, dissolution

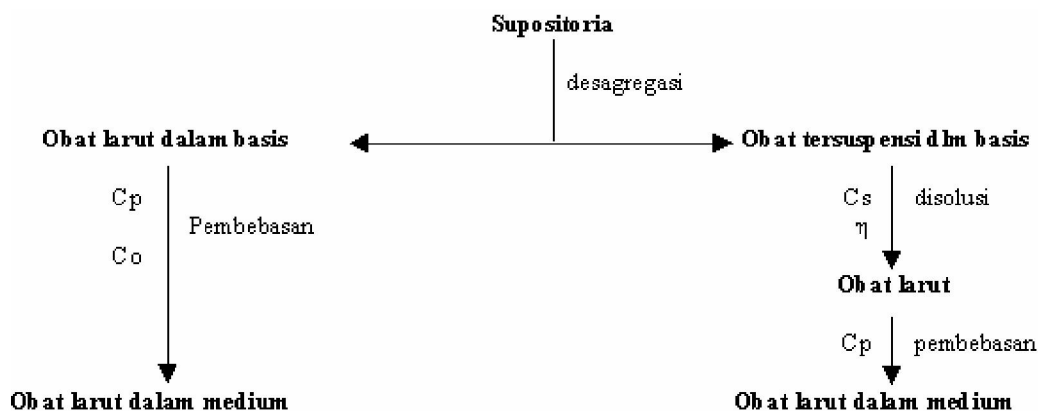
Pendahuluan

Sediaan obat bentuk supositoria mempunyai beberapa keuntungan karena dapat diberikan kepada orang yang karena alasan tertentu tidak dapat menggunakannya secara oral atau karena sifat obatnya yang tidak dapat diberikan secara oral. Supositoria juga dapat digunakan untuk pengobatan baik lokal maupun sistemik. Beberapa obat bahkan diabsorpsi lebih cepat dibandingkan dengan bila digunakan secara oral. Selain itu pengaruh sistem hepatic terhadap obat yang bersifat sistemik relatif lebih kecil dibandingkan dengan obat secara oral, dan besarnya pengaruh sistem hepatic tergantung dari kedalaman letak supositoria di dalam rektum (Blaey and Tukker, 1990). Dosis yang digunakan secara rektal tidak selalu sama dengan dosis yang digunakan secara oral, dan ini tergantung pada sifat kimia-fisika

akan tersuspensi di dalam basis supositoria yang telah meleleh. Oleh karena pengaruh koefisien pelarutan dan viskositas dari basis supositoria terjadi disolusi obat di dalam basis. Obat lalu terbebaskan ke dalam medium berair karena pengaruh koefisien partisi. Dengan proses ini obat siap untuk diabsorpsi oleh badan.

Bagi obat yang larut di dalam lemak, maka ketersediaan farmasetiknya dapat diterangkan sebagai berikut : setelah terjadi desagregasi supositoria obat berada dalam keadaan larut di dalam basis supositoria, kemudian karena pengaruh koefisien partisi dan konsentrasi awal obat, obat akan terbebaskan ke dalam medium berair sehingga siap untuk selanjutnya diabsorpsi oleh badan (Carb, 1980).

Kinetika pelepasan obat dari supositoria basis lemak dapat dijelaskan dalam skema sebagai berikut :



Keterangan :

C_o = konsentrasi awal

C_p = koefisien partisi (basis-medium)

C_s = koefisien pelarutan

η = viskositas (masa supositoria)

obat, koefisien partisi, kelarutan dari obatnya serta sifat fisika dari sediaan supositoria itu sendiri (Liebe, 1996)

Absorpsi obat dari supositoria banyak dipengaruhi faktor antara lain fisiologi anorektal, basis supositoria, pH pada tempat absorpsi, pKa obat, derajat ionisasi, dan kelarutan obat dalam lemak (Ansel *et al.*, 1995). Kinetika pelepasan zat aktif yang tidak larut dalam basis lemak dari supositoria pertamanya adalah terjadi desagregasi dari supositoria, kemudian obat yang terkandung di dalamnya

Kecepatan pelarutan dapat diartikan sebagai jumlah zat yang terlarut dalam medium tertentu sebagai fungsi waktu, dan dapat pula diartikan sebagai kecepatan larut bahan obat dari sediaan farmasi atau granul atau partikel sebagai hasil pecahnya bentuk sediaan obat tersebut setelah kontak dengan medium (Fudholi, 1982). Dalam hal supositoria setelah masanya meleleh pada suhu percobaan, maka kecepatan pelarutan dapat diartikan sebagai perpindahan masa (*mass transfer*) yaitu terlepasnya obat dari masa supositoria ke dalam

medium penerima. Noyes-Whitney memberikan persamaan tentang disolusi sebagai berikut :

$$\frac{dC}{dt} = k.C (C_s - C_t) \quad (1)$$

dimana :

$\frac{dC}{dt}$ = jumlah obat yang terlarut tiap satuan waktu

dt = waktu

k = tetapan kecepatan pelarutan

S = luas permukaan spesifik

C_s = kadar obat dalam keadaan jenuh

C_t = kadar obat dalam medium pada waktu t

Pelepasan obat dari masa supositoria yang telah meleleh dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain:

a. Kelarutan obat dalam basis.

Obat yang mempunyai kelarutan yang besar dalam basis akan mempunyai afinitas yang kuat pula terhadap basisnya, sehingga pelepasannya menjadi lebih sulit. Demikian pula sebaliknya apabila kelarutan obat dalam basisnya kecil (Higuchi, 1960)

b. Konsentrasi obat.

Konsentrasi awal dari obat dalam masa supositoria ikut menentukan kecepatan pelepasan obatnya. Secara umum apabila konsentrasi awal besar, maka pelepasannya akan lebih besar. Pelepasan kofein dari suatu basis salep (masa seperti supositoria pada suatu suhu percobaan) dengan basis polietilenglikol menunjukkan pelepasan terbesar pada konsentrasi 20 persen (Kislalioglu, 1980).

c. Koefisien difusi obat dalam basis.

Higuchi (1961) mengemukakan persamaan yang dapat menggambarkan pelepasan obat sebagai berikut:

$$Q = 2 A \sqrt{Dt/\Lambda} \quad (2)$$

Bila obat tersuspensi dalam basis, persamaannya sebagai berikut:

$$Q = \sqrt{Dt (2A - C_s) C_s} \quad (3)$$

dimana :

Q = jumlah obat yang terlepas

D = koefisien difusi obat dalam basis

A = konsentrasi awal obat

C_s = kelarutan obat dalam basis

t = waktu

Berbagai metode dapat dilakukan untuk mengungkapkan hasil kecepatan pelepasan obat dari basis, salah satu diantaranya adalah *Dissolution Efficiency* (DE). Metode ini dikemukakan oleh Khan (1975) yang dapat diartikan sebagai perbandingan luas daerah di bawah kurva kecepatan pelarutan dan daerah pada waktu yang sama yang menggambarkan 100 persen obat terlarut di dalam medium. Perhitungan luas daerah dibawah kurva dihitung dengan metode trapezoid (menghitung potongan-potongan trapezium). Secara matematik dapat dirumuskan sebagai berikut:

$$DE_t (\%) = \frac{\int_0^t y.dt}{y_{100}.t} \times 100 \% \quad (4)$$

Keterangan :

DE = *dissolution efficiency*

y.dt = luas bidang dibawah kurva pada waktu t

y₁₀₀.t = luas bidang pada kurva yang menunjukkan 100% obat yang terlarut pada waktu t

Sel difusi merupakan salah satu jenis alat untuk mengetahui pelepasan obat dari basis supositoria secara *in-vitro*. Sel difusi ini dapat untuk menetapkan kecepatan pelarutan intrinsik karena luas permukaan kontak antara masa supositoria dengan medium penerima selalu konstan seperti model dari Trublin, sedangkan alat yang lain yang dapat dipergunakan untuk menetapkan kecepatan pelarutan yang non-intrinsik karena luas kontak antara masa supositoria dan medium penerima tidak dapat dikontrol dan tidak dapat diketahui luasnya, serti model dari Huizinga (Denoel, 1971)

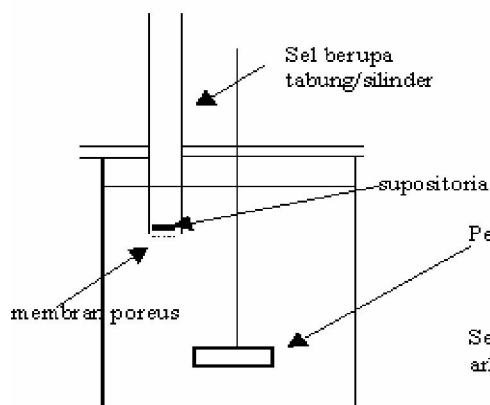
Metodologi

Bahan

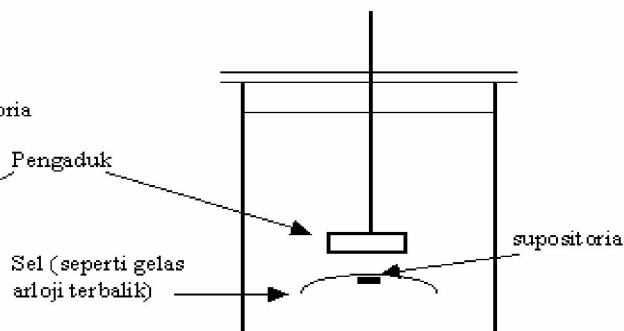
Natrium salisilat (BDH pro analisis), oleum cacao (kualitas farmasi), ferri klorida (pro analisis).

Alat

Alat uji pelepasan obat dari supositoria model Trublin yang dimodifikasi (untuk yang intrinsik), alat uji pelepasan obat dari supositoria model Huizinga yang dimodifikasi (untuk yang non-intrinsik), alat cetak supositoria, spektrofotometer Shimadzu UV-100-02, dan alat-alat gelas dan alat ukur lainnya.



Gambar 1. Alat model Trublin yang dimodifikasi



Gambar 2. Alat model Huizinga yang dimodifikasi

Jalan penelitian

1. Membuat formulasi supositoria dengan basis oleum cacao yang mengandung natrium salisilat tiap supositoria sebanyak 50, 100, 150, 200 dan 250 mg, yang masing - masing disebut formula I, II, III, IV dan V. Pembuatan dilakukan dengan cara melelehkan oleum cacao pada suhu $\pm 34^{\circ}\text{C}$ dan dijaga bentuk masa tidak sampai menjadi jernih (tetap keruh), kemudian ditambahkan natrium salisilat dan diaduk sampai homogen, lalu dituang ke dalam cetakan, didinginkan, agar memperoleh supositoria. Akhirnya dilakukan pemotongan pada pangkalnya sehingga beratnya 3,0 gram.
2. Uji kecepatan pelarutan terhadap tiap formula dengan menggunakan dua tipe alat berlainan (model Trublin untuk intrinsik dan model Huizinga untuk non-intrinsik). Cairan medium

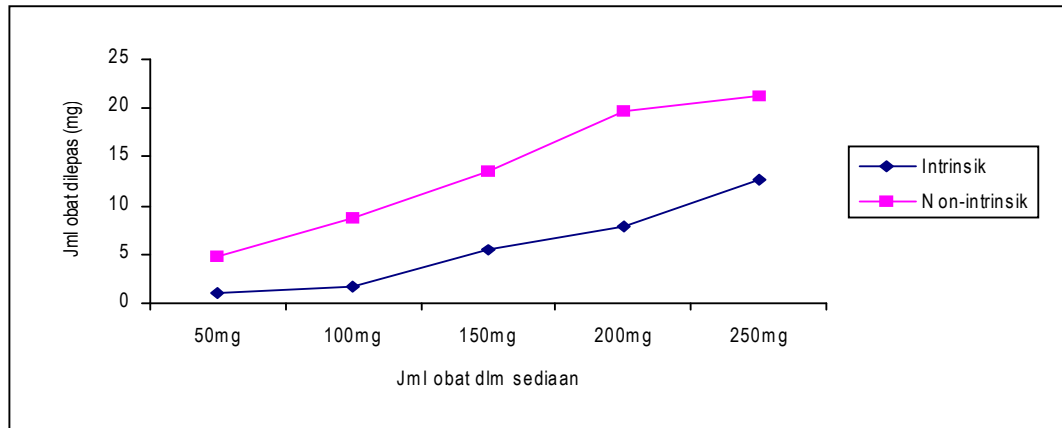
penerima yang digunakan adalah air bebas karbon dioksida sebanyak 500,0 ml dengan suhu $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$, diaduk dengan kecepatan 100 rotasi tiap menit. Contoh cairan medium diambil setiap menit ke 5, 10, 15, dan 20. Jumlah pengambilan cairan medium setiap kali adalah 5,0 ml. Kemudian kadar natrium salisilat yang terlarut dianalisis dengan dengan cara menambah larutan tersebut dengan larutan pereaksi ferri klorida 9% sebanyak 5 tetes, lalu diukur resapannya pada panjang gelombang 525 nm (sebelumnya dilakukan percobaan analisis pendahuluan, kurva baku, waktu pembacaan, dan lain-lainnya). Kadar obat yang dilepas dari masa supositoria ke dalam medium dihitung berdasarkan kurva baku yang telah dibuat, sedangkan hasil kecepatan pelepasan obat dinyatakan dalam DE_{20} (%).

Tabel I. Harga DE_{20} (%) dengan alat disolusi tipe intrinsik dan non-intrinsik

Jenis/tipe alat disolusi	Formula				
	I	II	III	IV	V
Intrinsik	$2,26 \pm 0,24$	$1,75 \pm 0,45$	$3,62 \pm 2,22$	$3,93 \pm 0,37$	$5,04 \pm 0,40$
Non-intrinsik	$9,58 \pm 0,27$	$8,79 \pm 0,81$	$9,02 \pm 0,45$	$9,86 \pm 0,59$	$8,49 \pm 0,36$

Keterangan:

- Formula dengan kadar natrium salisilat tiap unit supositoria: I=50 mg, II=100 mg, III=150 mg, IV=200 mg, V=250 mg.
- Angka disolusi adalah harga rerata dari 6 percobaan \pm deviasi standar



Gambar 3. Grafik jumlah pelepasan obat karena perbedaan kadar obat dalam sediaan supositoria

Hasil Dan Pembahasan

Hasil kecepatan pelepasan natrium salisilat dari supositoria dengan menggunakan alat disolusi tipe intrinsik dan non-intrinsik dapat dilihat pada Tabel I.

Pengaruh kadar natrium salisilat terhadap harga DE_{20} (%)

Harga DE_{20} (%) adalah kecepatan pelarutan natrium salisilat dari oleum cacao sebagai basis supositoria pada waktu 20 menit. Dalam penetapan harga DE ini sengaja tidak dipergunakan membran yang membatasi masa supositoria dengan cairan medium, baik untuk penetapan dengan menggunakan alat yang luas kontak muka antara masa supositoria dengan cairan mediumnya tetap (tipe intrinsik) maupun dengan alat yang luas kontak muka antara masa supositoria dengan cairan mediumnya tidak tetap (tipe non-intrinsik). Ini dimaksudkan agar faktor yang mempengaruhi pelepasan obat ke dalam cairan medium yang berasal dari membran dapat dieliminasi.

Kalau dilihat dari pengaruh kadar natrium salisilat dalam tiap unit sediaan supositoria maka baik yang menggunakan alat uji disolusi tipe intrinsik maupun alat uji disolusi tipe non-intrinsik maka perbedaan kadar tiap unit sediaan supositoria memberikan pengaruh pada harga DE_{20} (anova $\alpha = 0,05$; $F_o > F_{tabel}$) (Tabel I). Dengan demikian setiap perubahan kadar natrium salisilat dalam supositoria akan menunjukkan perbedaan harga DE_{20} yang dihasilkannya. Namun kalau diteruskan dengan uji Scheffe, maka pada penggunaan

alat uji disolusi tipe intrinsik kecuali formula III dan IV mempunyai perbedaan yang bermakna. Apabila hasil DE_{20} baik itu harga dengan alat uji disolusi tipe intrinsik maupun tipe non-intrinsik dianalisis secara grafik, maka kenaikan kadar dalam tiap unit supositoria tidak dapat menggambarkan pengaruh yang proporsional antara kadar dan harga DE_{20} . Ini lebih dikarenakan harga DE_{20} adalah dalam persen yang diperbandingkan terhadap harga 100 persennya. Namun apapun hasilnya kedua alat tersebut menunjukkan gambaran disolusi yang sama.

Pengaruh kadar natrium salisilat terhadap jumlah pelepasan obat

Apabila hasil pelepasan natrium salisilat tersebut dilihat dari jumlah obat yang dilepaskan ke dalam medium selama waktu 20 menit, maka akan terlihat jelas bahwa jumlah obat yang dilepas semakin naik seiring dengan naiknya kadar obat dalam tiap unit sediaan supositorianya (anova $\alpha = 0,05$; $F_o > F_{tabel}$) (Gambar 3). Demikian juga kalau dilanjutkan dengan uji Scheffe, hanya formula II terhadap formula III pada alat tipe disolusi intrinsik, dan hanya pada formula IV terhadap formula V pada alat tipe disolusi non-intrinsik yang perbedaannya tidak bermakna. Dengan demikian walaupun kadar obat dalam tiap unit sediaan supositoria dapat menaikkan jumlah obat yang dilepas ke dalam medium, namun jumlah pelepasan obat tersebut tidak selalu menaikkan efisiensinya.

Maka tergantung pada maksud penggunaan supositoria, apabila yang diinginkan

adalah jumlah obat yang siap ketersediaannya farmasetiknya agar mencapai kadar efektif minimalnya karena berhubungan dengan dosis obat maka yang dipilih adalah kadar yang lebih tinggi. Apabila kadar obat cukup yang berdosisi rendah karena kadar efektif minimalnya juga kecil dan efisiensi yang lebih diutamakan maka dipilih supositoria dengan kadar obat yang lebih rendah.

Pengaruh tipe alat disolusi terhadap jumlah pelepasan obat

Kalau diperbandingkan pelepasan natrium salisilat dari setiap formula, maka pada setiap jenis kadar obat dalam sediaan supositoria, pelepasan dengan tipe alat disolusi non-intrinsik selalu lebih besar. Ini disebabkan karena luas permukaan kontak antara basis supositoria yang meleleh dan cairan medium pada tipe alat disolusi non-intrinsik selalu lebih besar dibandingkan dengan tipe alat disolusi

intrinsik. Padahal transfer masa selalu dipengaruhi oleh luas kontak muka, makin luas kontak muka makin banyak masa yang ditransfer ke dalam medium.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian serta pembahasan dapat disimpulkan bahwa:

1. Konsentrasi obat dalam tiap unit sediaan supositoria tidak menunjukkan harga yang proporsional dengan harga DE_{20} .
2. Makin tinggi kadar obat dalam tiap unit sediaan supositoria, makin banyak obat dapat dilepas ke dalam medium penerima.
3. Alat tipe disolusi non-intrinsik memberikan hasil DE_{20} yang lebih besar dibandingkan dengan alat tipe disolusi intrinsik berapapun kadar obat yang terkandung di dalam unit sediaan supositoria

Daftar Pustaka

- Ansel, H.C., Popovich, N.G. and Allen, L.V., 1995, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*, Williams & Wilkins, Baltimore, p.424-442
- Blaey, C.F. and Tukker, F.F., 1990, Suppositories and Pessaries, in : Aulton, M.E., 1990, *Pharmaceutics, the Science of Dosage Forms Design*, ELBS, Hongkong, p.412-421
- Carb, G.B., 1980, Disponibilit e a partir des formes pharmaceutique solides destinees a la voie rectale : application a la capsule molle rectale, *Internat. Cong. Pharm. Techn.*, Paris
- Denoel, 1971, *Pharmacie Galenique*, Tome V, Press Univ. Liege, Liege
- Fudholi, A., 1982, Kontrol Kecepatan Pelarutan In-vitro, Permasalahan dan Alat, *Medika*, 8, p. 570-574
- Higuchi, T., 1960, Physical Chemical Analysis of Percutaneous Absorption Process from Crema and Ointment, *J. Soc. Cosm. Chem.*, 11, p. 85-97
- Higuchi, T., 1961, Rate of Release of Medicament from Ointment Base Containing Drug in Suspension, *J. Pharm. Sci.*, 50, p. 874-875
- Khan, K.A., 1975, The Concept of Dissolution Efficiency, *J. Pharm. Pharmacol.*, 27, p. 48-49
- Kislalioglu, S., 1980, In-vitro Release Properties of Caffeine I; Effect of Drug Concentration, *Internat. Cong. Pharm. Techn.*, Paris
- Liebe, D.C., 1996, Packaging in Pharmaceutical Dosage Forms, in: Banker, G.S. and Rhodes, C.T., 1996, *Modern Pharmaceutics*, 3rd ed. and expanded, Marcel Dekker Inc., New York, p. 716-717