

Karakteristik Fisik dan *Displacement Value* Suppositoria Neomisin Sulfat berbasis PEG

Alasen Sembiring Milala, Aditya Trias Pradana,
dan Andrew Pierce Boehe

ABSTRACT: *Physical characteristic and the Displacement Value of Neomycin sulfate in suppository with various composition of PEG 400-4000 as it carrier has been studied. Displacement Value has been determined to adjust the weight of suppositories that varies due to the density difference among drug substance and its carriers. The method used in the determination of Displacement Value is the Moody method. Beside the displacement value, we have also evaluated the physical characteristic of suppository that has been produced, such as weight uniformity, hardness, macro and micro melting point and liquefaction ability. The results shows that all measurements meet the requirements and the Displacement Value of Neomycin sulfate obtained from Moody method, was 0.96.*

Keywords : *Suppository, Displacement Value, Neomycin sulfate*

ABSTRAK: Telah dilakukan penelitian mengenai penentuan karakteristik fisik dan *Displacement Value* Neomisin sulfat di dalam formulasi suppositoria dengan berbagai perbandingan PEG 400 – 4000 sebagai pembawa. *Displacement Value* ditentukan untuk penyesuaian bobot suppositoria yang nilainya bervariasi karena besarnya densitas bahan aktif yang berbeda dari densitas pembawa. Metode yang digunakan dalam penentuan *Displacement Value* ini adalah metode *Moody*. Evaluasi yang dilakukan antara lain uji keseragaman bobot, uji kekerasan, uji titik leleh makro dan mikro, dan uji kemampuan mencair. Hasil uji keseragaman bobot, uji kekerasan, uji titik leleh makro, mikro, dan uji mencair memenuhi persyaratan suppositoria. Dari hasil yang diperoleh dengan metode *Moody*, *Displacement Value* Neomisin sulfat adalah 0,96.

Kata kunci: Suppositoria, Displacement Value, Neomisin sulfat

Fakultas Farmasi
Universitas Surabaya

Korespondensi:

Alasen Sembiring Milala
Email : alasen2004@yahoo.com

PENDAHULUAN

Suppositoria merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi yang mempunyai beberapa keunggulan, yaitu bahan aktif tidak mengalami *hepatic first pass effect*, dapat memberikan efek lokal dan sistemik, dapat digunakan untuk pasien yang tidak sadar dan tidak dapat menelan, serta dapat terhindar dari iritasi saluran pencernaan, menutupi rasa dan bau yang tidak enak (2).

Polietilenglikol (PEG) memiliki daya serap air tinggi, melarut pada cairan rektal dan tidak memiliki efek samping. Sedangkan Oleum cacao adalah suatu lemak padat yang berasal dari biji tanaman *Theobroma cacao*, melunak pada suhu tubuh dan tidak menyebabkan iritasi. Baik PEG maupun Oleum cacao mudah mencair saat dipanaskan dan cepat membeku saat didinginkan, stabil pada temperatur ruangan dan mudah bercampur dengan bahan obat (3,4).

Pada pembuatan sediaan suppositoria perlu diawali dengan penentuan *Displacement Value*. *Displacement Value* adalah sejumlah bobot dari bahan-bahan obat yang menggantikan satu bagian dari basis (3). *Displacement Value* ini berguna untuk menyetarakan jumlah obat dengan densitas basis suppositoria, sehingga jumlah bahan aktif obat yang tersedia dalam setiap suppositoria dapat diperkirakan. Jika jumlah bahan aktif obat cukup besar, maka volume material harus diperhitungkan dan jumlah sesungguhnya basis yang diperlukan untuk mengisi cetakan menjadi sangat penting (10). Tidak semua bahan obat dengan basis tertentu memiliki *Displacement Value*. Penentuan *displacement value* diazepam telah dilakukan dengan beberapa basis berbeda. *Displacement value* diazepam dengan basis 10% beeswax dan 90% Thebroma oil adalah senilai 0,88, sedangkan dengan gelatin-gliserin-air dan PEG 1540-gliserin-air berturut-turut senilai 1,04 dan 0,98. Perbedaan *displacement value* tersebut menjadi pertimbangan dalam penimbangan bahan dan pemenuhan volume suppositoria (8). Suppositoria paracetamol dengan basis kombinasi trigliserida memiliki *displacement value* 1,4

dan 1,46. Sementara dengan basis suppositoria ester dan basis suppositoria ampifilik berturut-turut nilai *displacement value*-nya adalah 1,4 dan 1,43. Nilai ini selanjutnya digunakan dalam perhitungan jumlah basis yang ditambahkan dalam formulasi (9).

METODE PENELITIAN

Bahan

Neomisin sulfat p.g (Shanghai Demo Bio-tech co., Ltd, Shanghai, China) merupakan bahan aktif yang digunakan dan dibentuk suppositoria dengan bahan tambahan PEG 400 p.g dan PEG 4000 p.g (Pan Asia Chemical Corp, Taipei, Taiwan). Untuk memudahkan suppositoria dikeluarkan dari cetakan ditambahkan parafin liquidium p.g (Bratachem, Surabaya, Indonesia) yang akan melumuri dinding cetakan.

Alat

Timbangan Analitik (Digital) tipe "Sartorius" BP 10 (Sartorius, Gottingen, Germany), Penangas air "Memmert" seri W 200 (Memmert GmbH, Buchenbach, German), *Fisher Johns Melting Point Apparatus* (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA), Cetakan suppositoria nirkarat (Surabaya, Indonesia), Mortirdan stamper, *Erweka Suppository Hardness Tester* (Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany), dan *Erweka Suppository Liquefaction Tester* (Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany).

Metode Kerja

1. Formulasi Suppositoria

Neomisin sulfat dosis 250 mg diformulasikan dengan basis campuran PEG 400 : 4000 = 40% : 60%. Untuk sepuluh suppositoria, 2500 mg Neomisin sulfat digerus hingga halus. PEG 400 dan 4000 ditimbang berturut-turut 11000 mg dan 16500 mg, lalu dimasukkan dalam cawan dan dipanaskan pada *waterbath*. Mortir dihangatkan dengan pemberian air panas, dan selanjutnya Neomisin sulfat dimasukkan ke mortir hangat tersebut. Setelah itu, kedua PEG yang telah meleleh terse-

but dimasukkan ke mortir hangat sambil diaduk dan digerus, dicampur semuanya hingga homogen. Hasil campuran homogen yang diperoleh lalu dituang kedalam cetakan yang tersedia. Cetakan kemudian didiamkan di suhu ruangan selama 15 menit, lalu dimasukkan ke dalam lemari es dan dijaga tetap 5°C selama 15 menit. Selanjutnya, cetakan dipindahkan ke *freezer* -2°C dan didiamkan selama 30 menit. Cetakan dikeluarkan dan didiamkan 10 menit di suhu ruangan. Suppositoria yang telah terbentuk dikeluarkan dari cetakan, kemudian ditimbang bobotnya dan dibungkus dengan aluminium foil, lalu dimasukkan ke dalam wadah. Proses pembuatan akan menghasilkan 10 sediaan suppositoria.

2. Analisis hasil

Pengujian karakter fisik suppositoria yang dilakukan meliputi pengamatan organoleptis, keseragaman bobot, uji kekerasan, penentuan waktu dan suhu leleh serta waktu lebur.

2.1. Organoleptik

Pengujian organoleptik dilakukan dengan menggunakan panca indera untuk mengetahui bentuk, warna, rasa dan bau suppositoria.

2.2. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot suppositoria dilakukan dengan cara menimbang satu per satu bobot suppositoria hingga sebanyak 10 buah. Penyimpangan bobot suppositoria yang terbentuk tidak melebihi persyaratan (6), dimana nilainya tidak lebih dari 5%.

2.3. Kekerasan

Pengujian kekerasan suppositoria diawali dengan pendiaman suppositoria pada suhu pengamatan $25 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$. Suppositoria ditempatkan secara tegak dengan bagian runcing menghadap keatas, pada *sample holder*. Pintu kaca ditutup dan selanjutnya bantalan digeser sehingga batang pemberat dalam posisi menggantung bersamaan dengan pencatatan waktu. Penambahan beban dengan berat masing-masing 200 gram dilakukan setiap 1 menit. Pencatatan waktu dihentikan saat sup-

positoria hancur. Penentuan kekerasan diawali dengan memberi beban menggunakan batang pemberat sebelum ditambah beban yaitu 600 gram (7). Jika waktu yang dibutuhkan oleh suppositoria untuk hancur, setelah penambahan beban terakhir kurang dari atau sama dengan 20 detik maka beban terakhir tidak diperhitungkan. Jika dibutuhkan waktu antara 20 sampai 40 detik, maka beban terakhir dihitung 100 gram saja. Sementara jika waktu yang dibutuhkan lebih dari 40 detik, maka beban terakhir dihitung penuh yaitu 200 gram.

2.4. Waktu leleh

Pengujian titik leleh makro dan mikro dilakukan untuk menentukan waktu dan suhu yang diperlukan suppositoria untuk meleleh sempurna. Pengujian titik leleh makro untuk mendapatkan waktu leleh diawali dengan membenamkan seluruh suppositoria dalam *waterbath* dengan suhu konstan (37°C). Diukur waktu yang diperlukan oleh suppositoria untuk meleleh atau terdispersi ke dalam air. Pengujian titik leleh mikro menggunakan *Fisher Johns Melting Point Apparatus*. Pengujian diawali dengan meletakkan sejumlah kecil suppositoria yang telah digerus halus dan homogen lalu dimasukkan ke dalam *cover glass*. Suhu diamati saat suppositoria mulai meleleh sampai meleleh seluruhnya. Titik leleh suppositoria yang diperoleh tidak melebihi 37°C .

2.5. Waktu mencair

Waktu mencair suppositoria ditentukan dengan *Erweka Suppository Liquefaction Tester*. Suppositoria dimasukkan ke dalam tabung yang ditahan ketat dalam sebuah sangkar (*spiral glass*), dalam sebuah pipa penguji berskala, yang ditempatkan dalam sebuah mantel gelas yang dialiri air hangat suhu 37°C , melalui sebuah pipa kecil gelas yang sekaligus mencegah jatuhnya suppositoria dari sangkarnya, kemudian diamati waktu suppositoria mulai mencair sampai mencair seluruhnya.

2.6. *Displacement value*

Pengujian *displacement value* dilakukan de-

ngan penimbangan bobot suppositoria pada timbangan analitik Sartorius BP 10 dengan dan tanpa bahan aktif sesuai (1, 3, 5) menggunakan perbandingan bobot obat dalam suppositoria dengan bobot basis yang tergantikan oleh bahan aktif. Perhitungan *displacement value* dengan metode Moody dilakukan dengan perbandingan bobot bahan aktif dalam suppositoria dengan bobot basis yang tergantikan

oleh bahan aktif. Untuk memperoleh hasil perlu dilakukan pengukuran bobot rata-rata suppositoria tanpa bahan aktif, bobot rata-rata suppositoria dengan bahan aktif, bobot basis dalam suppositoria, bobot bahan aktif dalam suppositoria, bobot basis yang tergantikan oleh bahan aktif dan besarnya 1 g basis yang tergantikan oleh bahan aktif yang menggambarkan nilai *displacement value*.

$$\text{Displacement Value} = \frac{\text{bobot obat dalam suppositoria}}{\text{bobot basis yang tergantikan oleh bahan aktif}}$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan organoleptis suppositoria Neomisin sulfat dengan basis PEG 400 dan 4000 diperoleh bentuk suppositoria yang berbentuk torpedo berwarna putih. Sebelum dilakukan penelitian lebih awal dilakukan kalibrasi cetakan suppositoria untuk melihat variasi tiap lubang cetakan ketika terisi material. Bobot rata-rata suppositoria dengan basis PEG yaitu $2,94 \text{ g} \pm 0,0241$.

Pengujian karakteristik fisik suppositoria yang lain meliputi keseragaman bobot, uji kekerasan, uji titik leleh makro, uji titik leleh mikro dan uji mencair. Uji keseragaman bobot suppositoria menurut [6] yaitu bobot tiap suppositoria tidak boleh menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-rata suppositoria. Hasilnya bobot suppositoria Neomisin sulfat dengan basis PEG untuk replikasi I – III tidak menyimpang lebih dari 5% sehingga

memenuhi persyaratan dan bobot sediaan yang dihasilkan relatif seragam.

Kekerasan suppositoria diuji dengan menggunakan alat *Erweka Suppository Hardness Tester*. Menurut [11] bahwa kekerasan suppositoria tidak kurang dari 1,8 – 2,0 kg. Data yang diperoleh untuk suppositoria Neomisin sulfat replikasi I, II, III dengan rata-rata 1,87 kg sehingga dapat disimpulkan bahwa kekerasan suppositoria yang dihasilkan telah cukup ideal.

Titik leleh makro suppositoria umumnya tidak boleh lebih dari 37°C [7], dan waktu yang diperlukan untuk meleleh sampai meleleh seluruhnya adalah kurang dari 30 menit. Suppositoria Neomisin sulfat dengan basis PEG replikasi I, II dan III member gambaran titik leleh yang baik dengan rata-rata 17,63 menit. Sedangkan pengujian titik leleh mikro suppositoria Neomisin sulfat – PEG rata – rata senilai $36,67^{\circ}\text{C}$, dimana titik

Tabel 1. Hasil pengujian karakteristik fisik dan *displacement value*

Replikasi	Keseragaman Bobot Suppositoria (Bobot \pm SD)	Kekerasan Suppositoria (kg)	Waktu Leleh Suppositoria (menit)	Suhu Leleh Suppositoria ($^{\circ}\text{C}$)	Waktu Lebur Suppositoria (menit)	Displacement Value
1	$2,92 \pm 0,04$	1,8	16,13	35,0	20,20	0,93
2	$2,93 \pm 0,04$	1,8	18,40	38,0	19,20	0,98
3	$2,93 \pm 0,04$	2,0	18,37	37,0	17,40	0,96

leleh mikro menggunakan basis PEG umumnya tidak lebih dari 37°C (7).

Penentuan waktu mencair yang dilakukan dengan menggunakan alat *Erweka Suppository Liquefaction Tester* menunjukkan bahwa suppositoria Neomisin sulfat-PEG mencair sempurna setelah rata-rata 18,93 menit. Waktu yang dicapai telah memenuhi persyaratan dimana mencair tidak lebih dari 30 menit untuk basis PEG (11).

Selanjutnya dilakukan perhitungan *Displacement Value* dengan menggunakan metode Moody. Hasil perhitungan *Displacement Value* dengan metode Moody untuk Neomisin sulfat dengan basis PEG 400 (40%) dan 4000 (60%) adalah diperoleh nilai rata-rata 0,96. Penentuan *displacement value* penting dalam proses produksi terutama produksi massal. Bahan aktif dengan *displacement value* tersebut akan menggantikan bobot basis 0,96 bagian. Basis Polybase yang akan dibentuk suppositoria dengan sumatriptan 25mg, harus mempertimbangkan nilai *displace-*

ment value. Sumatriptan memiliki *displacement value* 0,92, sehingga Polybase yang akan ditambahkan untuk melengkapi bobot suppositoria 2,5 gram harus diperhitungkan kembali (12).

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan, diketahui bahwa suppositoria Neomisin sulfat memiliki karakteristik fisika yang sesuai dengan persyaratan. Terkait perhitungan *Displacement Value* dengan bahan aktif Neomisin sulfat dengan menggunakan basis PEG, maka dapat disimpulkan bahwa *Displacement Value* Neomisin sulfat basis PEG 400 (40%) dan 4000 (60%) dengan metode Moody adalah 0,96.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat dilakukan perhitungan *Displacement Value* terhadap bahan aktif Neomisin sulfat menggunakan kombinasi basis yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen LV, 2000, *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 2000, 4, (5) : 291-293.
- Gilman AG, *The Pharmacological Basic of Therapeutics*, 10th edition, USA, 2001 : 5-20.
- Moody, M.M., *Suppositories and Pessaries* in Winfield AJ, Richards RME, *Pharmaceutical Practise*, 2nd Edition, International Edition, Churchill, Livingston, 1998 : 170-176.
- Reynolds, Martindale, *The Complete Drug Reference*, 34th Edition, The Pharmaceutical Press, London, 2005 : 45 - 46, 1093.
- Lund, W (editor), *The Pharmaceutical Codex* 12th edition, Pharmaceutical Press, London, 1994: 1039-1041.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Jakarta, 1995 : 16-17, 135-136, 449-450, 508, 1087-1088, 1193.
- Lachman, L, Lieberman, H. A., Kanig, J. L, *Teori dan Praktek Farmasi Industri III*, Universitas Indonesia, Jakarta, 1994 : 1147-119.
- Kamal B.A., Iraqi J. *Pharm. Sci.*, Vol 16 (2). University of Baghdad, Iraq, 2007 : 21-27.
- Ranjita, S., In Vitro Release of Paracetamol from Suppocire Suppositories: Role of Additives. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Science*, 2010, 8 (1): 57-71.
- Agoes, G., *Sediaan Farmasi Likuida - Semisolida (SFI-7)*. Penerbit ITB, Bandung, 2012: 344-371.
- Lieberman AH, *Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems*, 2nd Edition, New York, 1994: 243.
- Desai, H.D., Shirley, K.L., Penzak, S.R., Strom, J.G., Hon, Y.Y., Spratlin, V., Jann, M.W., *Pharmacokinetics in Healthy Volunteers of Sumatriptan 25 mg Oral Tablet Versus 25 mg Extemporaneous Suppository*. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 2008, 7 (6) : 481-484.