

10. 181 9

**EFEK KOMBINASI SORBITOL DAN METILPARABEN TERHADAP  
FLOKULASI SUSPENSI SULFAMETOKSAZOL YANG  
MENGANDUNG POLISORBAT-80**

**OLEH  
MUINDAR  
93 03 183**



**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
1998**

SKRIPSI

OLEH  
MUINDAR  
93 03 183



PENGESAHAN	
Tanggal	7-4-2000
Disetujui	Fah. MIPA
Disetujui	1 lip
No. File	20040701
No. Klas	

JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
1998

**EFEK KOMBINASI SORBITOL DAN METILPARABEN TERHADAP  
FLOKULASI SUSPENSI SULFAMETOKSAZOL YANG  
MENGANDUNG POLISORBAT-80**

**OLEH  
MUINDAR  
93 03 183**

**Skripsi untuk melengkapi tugas dan  
Memenuhi syarat untuk memperoleh  
Gelar sarjana**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
1998**

***Kepada Ibu Dra. AIDAR RESSANG (Almarhumah)***  
***Semoga Amal Ibadah Ibu diterima di Sisi Allah SWT,***  
***Amin.***

EFEK KOMBINASI SORBITOL DAN METILPARABEN TERHADAP  
FLOKULASI SUSPENSI SULFAMETOKSAZOL YANG  
MENGANDUNG POLISORBAT-80

Disetujui oleh  
Pembimbing utama

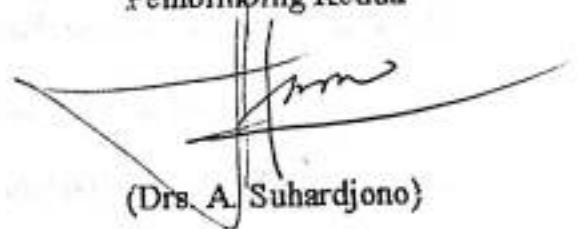


(Drs. Iskandar Sudirman)

Pembimbing Pertama

Dra. Aidar Ressang (Alm.)

Pembimbing Kedua



(Drs. A. Suhardjono)

Pada tanggal :      Pebruari 2000

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur kehadirat Allah, SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyusun dan menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak sedikit rintangan yang penulis hadapi, namun dengan segala daya dan upaya serta bantuan dari berbagai pihak akhirnya skripsi ini dapat penulis selesaikan.

Untuk itu, dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Bapak Drs. Iskandar Sudirman selaku pembimbing utama, Ibu Dra. Aidar Ressang (Almarhumah) selaku pembimbing pertama dan Bapak Drs. A. Suhardjono selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktunya selama ini untuk memberi petunjuk, menyumbangkan pikiran dan tenaga dalam membimbing penulis selama melakukan penelitian hingga selesainya skripsi ini.

Pada kesempatan ini pula tak lupa penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
2. Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
3. Bapak Presiden Direktur PT. Pharos Indonesia
4. Ibu Dra. Aliyah, MS selaku Penasehat Akademis penulis

5. Bapak / Ibu Kepala Laboratorium lingkup Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
6. Bapak / Ibu Dosen Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam khususnya Jurusan Farmasi
7. Seluruh Staf dan Karyawan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
8. Rekan-rekan mahasiswa khususnya kepada Angkatan '93 Farmasi

atas segala bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.

Rasa hormat dan sujud penulis tujukan kepada Ibunda dan Ayahanda serta seluruh saudara-saudaraku yang telah mengasuh dan mendidik penulis dengan penuh kasih sayang dan selalu memberikan doa restu sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan.

Demikian juga kepada rekan-rekan "The Palatta's Crew" serta teman-teman Asal Mula E 9 / 8 atas segala dorongan semangat dan doa restu yang diberikan.

Akhirnya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan tersebut, penulis mendoakan semoga Allah, SWT membalas-Nya. Semoga skripsi yang sederhana ini dapat bermanfaat untuk pengembangan Farmasi.

Ujung Pandang, November 1998

Penulis

## RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian tentang efek kombinasi konsentrasi sorbitol dan metilparaben terhadap flokulasi suspensi yang mengandung polisorbitat-80 sebagai pembasah. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan kombinasi konsentrasi sorbitol dan metilparaben yang menghasilkan suspensi sulfametoksazol yang relatif paling stabil.

Pada penelitian ini dirancang 6 suspensi sulfametoksazol yang dibuat dengan pembasah polisorbitat-80 0,2 % dan diflokulasikan menggunakan sorbitol dan metilparaben dengan konsentrasi yang divariasikan. Konsentrasi sorbitol yang digunakan 35% dan 50% sedangkan konsentrasi metilparaben adalah 0,15%; 0,25 %; 0,35 %. Sebagai pembandingan dibuat suspensi sulfametoksazol tanpa sorbitol dan metilparaben.

Evaluasi kestabilan fisika suspensi dilakukan dengan menghitung derajat flokulasi, kemudahan terdispersi kembali, volume sedimentasi dan ukuran partikel. Evaluasi ini dilakukan setelah suspensi diberi penyimpanan dipercepat yaitu pada siklus suhu 5° dan 35 °C berganti masing-masing 12 jam selama 10 siklus.

Hasil analisis statistika menggunakan rancangan faktorial dan uji perbandingan dua rata-rata menunjukkan bahwa penambahan sorbitol dan metilparaben memberikan pengaruh interaksi yang sangat nyata terhadap derajat flokulasi, kemudahan terdispersi kembali, volume sedimentasi maupun ukuran



partikel. Analisis lanjutan dengan uji Duncan serta uji Dunnett memperlihatkan bahwa suspensi sulfametoksazol yang mengandung sorbitol 50 % dan metilparaben 0,15 % merupakan suspensi yang relatif paling stabil.

## SUMMARY

A study concerning effect of sorbitol and methyl paraben combination on flocculation of sulphamethoxazole suspensions has been carried out. The aim of this study was to determine the sorbitol and methylparaben concentration which produced the most relatively stable sulphamethoxazole suspension.

Six sulphamethoxazole suspensions containing 0,2 % polysorbate-80 as wetting agent were prepared and flocculated using sorbitol and methyl paraben in various concentrations. The concentrations of sorbitol used were 35 % ; 50 % and methyl paraben were 0,15 % ; 0,25 % ; 0,35 %. A suspension without sorbitol and methyl paraben was prepared as blank.

The evaluation of physical stability suspension was conducted by calculating the degree of flocculation, sedimentation volume, ease of redispersion, and particle size. The physical stability were evaluated after stress conditioned at 5 °C and 35 °C alternately every 12 hours for 10 cycles.

The result of statistical analysis using factorial experimental design and comparing two mean value test showed that addition of sorbitol and methyl paraben and very significantly influenced the degree of flocculation, ease of redispersion, sedimentation volume and particle size. Duncan and Dunnett test showed that sulphamethoxazole suspension containing 50 % sorbitol and 0,15 % methyl paraben was the most relative

# DAFTAR ISI



	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH .....	v
RINGKASAN .....	vii
SUMMARY .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
BAB II POLA PENELITIAN .....	4
BAB III TINJAUAN PUSTAKA .....	6
III 1 Uraian Umum Suspensi .....	6
III 2 Bahan Pembasah .....	7
III 3 Sifat Antar Muka Partikel Tersuspensi .....	8
III 4 Formulasi Suspensi .....	11
III 5 Kondisi Dipercepat .....	12
III 6 Evaluasi Kestabilan Suspensi .....	13
III 6.1 Derajat Flokulasi .....	13
III 6.2 Kemudahan Terdispersi Kembali .....	13
III 6.3 Volume Sedimentasi .....	14
III 6.4 Ukuran Partikel .....	14
III 7 Uraian Bahan .....	14

# DAFTAR ISI



	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH .....	v
RINGKASAN .....	vii
SUMMARY .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
BAB II POLA PENELITIAN .....	4
BAB III TINJAUAN PUSTAKA .....	6
III 1 Uraian Umum Suspensi .....	6
III 2 Bahan Pembasah .....	7
III 3 Sifat Antar Muka Partikel Tersuspensi .....	8
III 4 Formulasi Suspensi .....	11
III 5 Kondisi Dipercepat .....	12
III 6 Evaluasi Kestabilan Suspensi .....	13
III 6.1 Derajat Flokulasi .....	13
III 6.2 Kemudahan Terdispersi Kembali .....	13
III 6.3 Volume Sedimentasi .....	14
III 6.4 Ukuran Partikel .....	14
III 7 Uraian Bahan .....	14

BAB IV PELAKSANAAN PENELITIAN .....	19
IV. 1 Pembuatan Rancangan Formula Suspensi Suifametoksazol ...	19
IV. 2 Penyediaan Alat dan Bahan .....	19
IV. 3 Pembuatan Suspensi .....	20
IV. 4 Evaluasi Kestabilan Fisika Suspensi .....	21
IV. 4. 1 Derajat Flokulasi .....	21
IV. 4. 2 Kemudahan Terdispersi Kembali .....	22
IV. 4. 3 Volume Sedimentasi .....	22
IV. 4. 4 Ukuran Partikel .....	22
IV. 5 Pengumpulan dan Analisis Data .....	23
IV. 6. Pembahasan Hasil .....	23
BAB V HASIL PENELITIAN .....	24
BAB VI PEMBAHASAN HASIL .....	26
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....	30
VII 1 Kesimpulan .....	30
VII 2 Saran .....	30
DAFTAR PUSTAKA .....	30

## DAFTAR GAMBAR

GAMBAR	Halaman
1. Kurva energi potensial untuk interaksi partikel pada suspensi .....	9
2. Agregat terbuka (flokula) .....	10
3. Agregat tertutup (koagula) .....	10
4. Bentuk dispersi (deagregasi) .....	11
5. Kurva Hubungan antara Derajat Flokulasi ( $\beta$ ) dengan Formula Sulfametoksazol .....	39
6. Kurva Hubungan antara Volume Sedimentasi (ml) dengan Formula Sulfametoksazol .....	40
7. Kurva Hubungan antara Kemudahan Terdispersi Kembali (detik) dengan Formula Sulfametoksazol .....	41
8. Kurva Hubungan antara Ukuran Partikel ( $\mu\text{m}$ ) dengan Formula Sulfametoksazol .....	42

## DAFTAR TABEL



### TABEL

### Halaman

I. Rancangan Formula Suspensi Sulfametoksazol dengan Pembasah Polisorbat-80 yang diflokulasikan menggunakan sorbitol dan Metilparaben dengan konsentrasi yang divariasikan .....	33
II. Data Derajat Flokulasi (b) Suspensi Sulfametoksazol setelah Penyimpanan dipercepat .....	34
III. Data Volume Sedimentasi (ml) Suspensi Sulfametoksazol setelah Penyimpanan dipercepat .....	35
IV. Data Kemudahan Terdispersi Kembali (detik) Suspensi Sulfametoksazol setelah penyimpanan dipercepat .....	36
V. Data Ukuran Partikel (m) Terdispersi Suspensi Sulfametoksazol setelah penyimpanan dipercepat .....	37
VI. Kisi-Kisi Data Pengamatan .....	38

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
A. ANALISIS STATISTIKA DATA DERAJAT FLOKULASI SUSPENSI SULFAMETOKSAZOL MENGGUNAKAN RANCANGAN FAKTORIAL 3 X 2 REPLIKASI 2 X .....	43
B. ANALISIS STATISTIKA DATA KEMUDAHAN TERDISPERSI KEMBALI (DETIK) SUSPENSI SULFAMETOKSAZOL MENGGUNAKAN RANCANGAN FAKTORIAL 3 X 2 REPLIKASI 2 X .....	48
C. ANALISIS STATISTIKA DATA VOLUME SEDIMENTASI (ml) SUSPENSI SULFAMETOKSAZOL MENGGUNAKAN RANCANGAN FAKTORIAL 3 X 2 REPLIKASI 2 X .....	52
D. ANALISIS STATISTIKA DATA PERUBAHAN UKURAN PARTIKEL ( $\mu$ ) SUSPENSI SULFAMETOKSAZOL MENGGUNAKAN RANCANGAN FAKTORIAL 3 X 2 REPLIKASI 2 X .....	56



# BAB I

## PENDAHULUAN

Suspensi merupakan sistem heterogen terdiri dari dua fase yaitu fase luar yang umumnya adalah cair dan fase terdispersi yang terdiri dari partikel padat tidak larut tetapi terdispersi ke seluruh fase luar. Fase terdispersi dapat merupakan partikel-partikel tunggal atau dapat merupakan partikel-partikel yang tersusun menyerupai jaring yang terbentuk karena interaksi antar partikel (1).

Suspensi dapat diformulasi melalui dua metode. Metode pertama menggunakan medium dispersi terstruktur untuk mencegah pengendapan, sedangkan metode kedua yang lebih luas digunakan melibatkan proses flokulasi yang menghasilkan endapan yang mudah didispersikan kembali sesaat sebelum pemakaian. Partikel-partikel pada suspensi terflokulasi saling melekat membentuk flokula yang apabila dibiarkan akan mengendap sebagai endapan yang volumenya besar dan berongga ("porous") sehingga mudah dikocok homogen. Jadi memungkinkan pemberian dosis yang seragam (2). Bahan-bahan yang biasa digunakan sebagai pemflokula adalah elektrolit anorganik, surfaktan ionik dan polimer hidrofilik (3).

Sulfametoksazol merupakan obat antimikroba golongan sulfonamid yang diabsorpsi dan dieliminasi dengan cepat dari tubuh (4), serta merupakan obat terbaik untuk pengobatan infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh organisme yang rentan (5). Kesulitan utama dalam memformulasikan sediaan cair sulfametoksazol karena

sulfametoksazol sangat sukar larut dalam air dan dispersinya dalam air mempunyai zeta potensial tinggi sehingga cenderung membentuk endapan yang keras ("caking") selama penyimpanan (6,7).

Penelitian Joel L. Zatz dkk. (8), menggunakan salisilamida dan butamben memperlihatkan bahwa suspensi senyawa tersebut yang mengandung polisorbit-80 sebagai pembasah merupakan suspensi terdeflokulasi yang dapat dibuat menjadi suspensi terflokulasi dengan penambahan sorbitol konsentrasi tinggi.

Metilparaben merupakan pengawet yang paling sering digunakan dalam sediaan farmasetik baik oral, parenteral, maupun topikal (3). Konsentrasi yang umum digunakan adalah 0,05 - 0,5 % (9). Pada keadaan tertentu pemilihan pengawet dapat mempengaruhi resistensi terhadap "caking" karena membentuk suspensi terflokulasi. Beberapa contoh suspensi yang mengandung surfaktan non ionik dimana pengawet berfungsi sebagai flokulan telah dibuat, tetapi tanpa penjelasan (8).

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas maka akan diteliti sejauh mana pengaruh penggunaan kombinasi sorbitol dan metilparaben terhadap kestabilan suspensi sulfametoksazol yang mengandung polisorbit-80 sebagai pembasah. Efek flokulasi ditentukan dengan membuat suspensi sulfametoksazol yang mengandung kombinasi sorbitol dan metilparaben dengan konsentrasi divariasikan. Sebagai pembanding dibuat suspensi sulfametoksazol yang tidak mengandung sorbitol dan metilparaben. Parameter kestabilan fisika suspensi yang dievaluasi adalah derajat flokulasi, waktu terdispersi, volume sedimentasi dan ukuran partikel setelah diberi penyimpanan dipercepat.

Penelitian ini dimaksudkan untuk pengembangan penggunaan kombinasi sorbitol dan metilparaben dalam pembuatan suspensi sulfametoksazol terflokulasi sehingga memungkinkan pemberian dosis yang lebih tepat, dengan hipotesis penelitian yaitu ada pengaruh penambahan kombinasi sorbitol dan metilparaben terhadap kestabilan suspensi sulfametoksazol yang mengandung polisorbit-80 sebagai pembasah. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan konsentrasi sorbitol dan metilparaben yang kombinasinya menghasilkan suspensi sulfametoksazol terflokulasi yang relatif paling stabil.

## BAB II POLA PENELITIAN



### **II.1 Pembuatan Rancangan Formula Suspensi Sulfametoksazol**

Dirancang 6 formula suspensi yang mengandung bahan obat sulfametoksazol, pembasah, pengaroma dan masing-masing mengandung sorbitol dan metilparaben dengan konsentrasi yang divariasikan. Dirancang pula suspensi pembanding tidak mengandung sorbitol dan metilparaben.

### **II.2 Penyediaan Alat dan Bahan**

Alat dan bahan untuk penentuan efek kombinasi sorbitol dan metilparaben terhadap flokulasi suspensi sulfametoksazol yang mengandung polisorbitat-80 sebagai pembasah disediakan sesuai keperluan penelitian.

### **II.3 Pembuatan Suspensi Sulfametoksazol**

Suspensi dibuat dengan metode dispersi menggunakan formulasi pembawa yang memudahkan padatan segera terbasahi dan terdispersi.

### **II.4 Evaluasi Kestabilan Fisika Suspensi**

Parameter kestabilan fisika suspensi yang dievaluasi adalah derajat flokulasi, kemudahan terdispersi kembali, volume sedimentasi dan ukuran partikel.

## **II.5 Pengumpulan dan Analisis Data**

Data dari pengukuran derajat flokulasi, kemudahan keterdispersi kembali, volume sedimentasi dikumpulkan kemudian ditabulasi dan dianalisis secara statistika menggunakan rancangan faktorial. Sedangkan data ukuran partikel dianalisis dengan uji kesamaan dua rata-rata.

## **II.6 Pembahasan Hasil**

Hasil analisis data yang telah diolah secara statistika kemudian dibahas.

## **II.7 Pengambilan Kesimpulan**

Berdasarkan pembahasan maka akan disimpulkan ada tidaknya efek flokulasi dari kombinasi sorbitol dan metilparaben terhadap suspensi sulfametoksazol yang mengandung polisorbit-80 sebagai pembasah. Selanjutnya disimpulkan konsentrasi sorbitol dan metilparaben yang kombinasinya menghasilkan suspensi sulfametoksazol yang relatif paling stabil.

## BAB III

### TINJAUAN PUSTAKA

#### **III.1 Uraian Umum Suspensi**

Suspensi adalah sediaan yang mengandung bahan obat padat dalam bentuk halus dan tidak larut, terdispersi dalam cairan pembawa. Zat yang terdispersi harus halus dan tidak boleh cepat mengendap. Jika dikocok perlahan-lahan, endapan harus segera terdispersi kembali. Dapat mengandung zat tambahan untuk menjamin stabilitas suspensi. Kekentalan suspensi tidak boleh terlalu tinggi agar sediaan mudah dikocok dan dituang (11). Suspensi untuk pengobatan dapat diformulasi untuk penggunaan oral, topikal dan parenteral (3).

Hampir semua sistem suspensi memisah pada waktu ditinggalkan. Oleh karena itu, tujuan utama dalam pembuatan suspensi bukannya meniadakan pemisahan itu, tetapi yang diusahakan adalah menurunkan kecepatan pengendapan dan untuk memungkinkan kemudahan tersuspensinya kembali padatan yang telah mengendap.

Suspensi yang baik harus tetap homogen sekurang-kurangnya dalam waktu yang diperlukan untuk pengambilan dan pemakaian dosis yang dibutuhkan setelah pengocokan wadahnya (1).

Suspensi menghasilkan dispersi yang lebih baik dalam saluran pencernaan daripada bentuk sediaan tablet karena partikelnya kecil terdistribusi

merata antara 1 – 50 mikron. Umumnya kandungan bahan padatan dalam suspensi oral 250 – 500 mg tiap satu sendok teh (3).

### **III.2 Bahan Pembasah**

Dispersi awal serbuk yang tidak larut dalam pembawanya merupakan langkah penting dan membutuhkan perhatian dalam proses pembuatan suspensi. Serbuk, khususnya dalam pembuatan skala besar kadang-kadang ditambahkan dengan menaburkan pada permukaan pembawa. Seringkali sukar untuk mendispersikan serbuk karena adanya lapisan udara, lemak dan kontaminan lainnya. Serbuk tidak mudah terbasahi walaupun mempunyai berat jenis yang tinggi dan akan terapung pada permukaan cairan. Serbuk halus khususnya dapat mengalami efek tersebut walaupun didesak masuk ke dalam medium pendispersi karena adanya udara yang tersekap (12).

Bahan pembasah adalah bahan aktif permukaan (surfaktan) yang meniadakan udara yang teradsorpsi pada permukaan padatan sehingga mempermudah kontak antara partikel padatan dengan cairan pembawa sehingga partikel terbasahi (3). Mekanisme aksi surfaktan diperkirakan melibatkan adsorpsi rantai hidrokarbon yang lebih disukai oleh permukaan hidrofobik dengan bagian polar surfaktan diarahkan ke fase air (1).

Salah satu bahan pembasah yang sering digunakan adalah polisorbitat-80 yang merupakan ester oleat dari sorbitol yang mengandung kira-kira 20 unit oksietilen. Sebagai bahan aktif permukaan, polisorbitat-80 dapat digunakan

secara internal dan luas digunakan dalam bidang farmasi sebagai bahan pengemulsi, penambah kelarutan dan pendispersi (3).



### III.3 Sifat Antar Muka Partikel Tersuspensi

Gaya diperlukan untuk memperkecil ukuran partikel dan mendispersikannya ke dalam medium pendispersi. Luas permukaan yang besar berhubungan dengan energi bebas permukaan menyebabkan sistem menjadi tidak stabil secara termodinamik, sehingga partikel cenderung menyatu kembali untuk mengurangi luas permukaan dan menurunkan energi bebas permukaan (13).

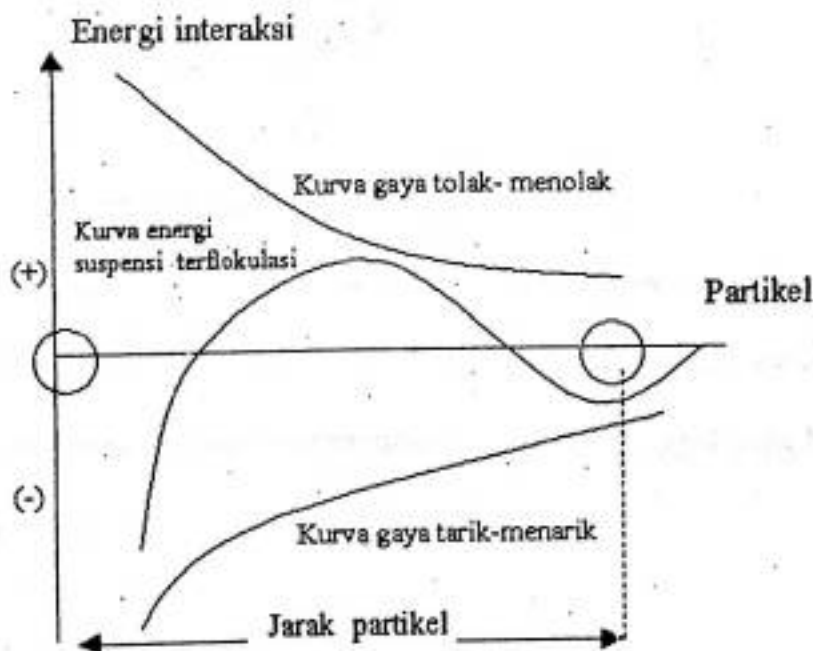
Suspensi terdeflokulasi mengendap membentuk struktur tertutup rapat dengan volume sedimentasi sangat rendah sehingga sukar didispersikan kembali, sedangkan suspensi terflokulasi mengendap membentuk endapan yang volumenya besar sehingga mudah didispersikan kembali (12).

Kecenderungan partikel untuk membentuk agregat tergantung pada gaya tarik dan gaya tolak antar partikel. Jika gaya tolak cukup kuat, partikel tetap terdispersi (1). Pada keadaan tertentu partikel-partikel dapat saling melekat dengan gaya yang lebih kuat membentuk suatu gumpalan (agregat) (13).

Energi potensial dari dua partikel sebagai fungsi dari jarak pemisahan partikel diperlihatkan pada gambar 1. Sesuai dengan gambar, kurva menunjukkan gaya tarik menarik, gaya tolak menolak, gaya bersih yang



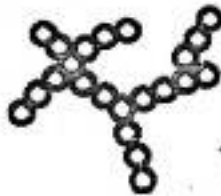
mempunyai satu puncak dan dua minimal. Bila gaya tolak menolak tinggi, tahanan potensial juga tinggi maka penyatuan partikel-partikel tidak terjadi. Pada sistem terdeflokulasi bila pengendapan sempurna partikel-partikel membentuk susunan yang tertutup rapat dengan partikel yang lebih kecil mengisi celah antara partikel-partikel yang lebih besar. Partikel tersebut membentuk endapan yang sangat rendah dan perlahan-lahan saling menekan oleh gaya berat partikel di atasnya, energi tahanan mengatasi sehingga partikel bersentuhan rapat satu sama lain. Untuk mensuspensikan dan mendispesikan kembali partikel-partikel ini energi tahanan yang tinggi harus diatasi. Hal ini tidak mudah dicapai dengan pengocokan, partikel cenderung tetap saling tarik-menarik dengan kuat membentuk 'cake' yang keras.



Gambar. 1 Kurva energi potensial untuk interaksi partikel pada suspensi

Bila partikel-partikel terflokulasi, energi tahanan masih cukup tinggi untuk mengatasi sehingga pendekatan partikel terletak pada energi minimum kedua dimana jarak pemisahan sekitar 1000 - 2000 Å. Jarak ini cukup untuk membentuk struktur flokula yang longgar (13).

Suspensi dapat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik morfologi agregat. Pada agregat terbuka atau flokula, partikel-partikel membentuk jaring terbuka dengan struktur yang kaku dan segera mengendap membentuk sedimen yang tinggi serta mudah didispersikan kembali karena partikel-partikelnya merupakan agregat tunggal yang cukup jauh antara satu dengan lainnya sehingga mencegah 'caking'.



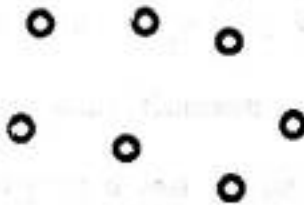
Gambar 2. Agregat terbuka (flokula)

Agregat tertutup atau koagula, agregatnya tidak mudah didispersikan kembali. Karena afinitas dari film permukaan antar satu agregat dengan yang lainnya sehingga cenderung membentuk agregat tunggal yang besar pada waktu mengendap.



Gambar 3. Agregat tertutup (koagula)

Suspensi dengan bentuk deagregasi atau bentuk dispersi, partikel-partikelnya terdispersi sebagai partikel tunggal. Tipe suspensi seperti ini mengendap perlahan-lahan membentuk sedimen yang paling rendah bila dibandingkan dengan tipe agregat terbuka dan tertutup. Karena permukaan partikel sangat rapat pada waktu sedimentasi, maka mempunyai kecenderungan yang tinggi untuk terjadinya 'caking' melalui pembentukan jembatan kristal yang ekstensif (1).



Gambar 4. Bentuk dispersi (deagregasi)

#### III.4 Formulasi Suspensi

Pendekatan yang umum digunakan pada pembuatan suspensi yang stabil secara fisika ada dua yaitu penggunaan pembawa berstruktur untuk mempertahankan partikel-partikel yang terdeflokulasi pada suspensi dan penggunaan prinsip flokulasi untuk menghasilkan flokula yang meskipun cepat mengendap tetapi dapat disuspensikan kembali dengan mudah dengan sedikit pengocokan (12).

Pembawa berstruktur sifat alirannya pseudoplastik dan plastik. Mekanisme kerja pembawa berstruktur adalah dengan menjerat partikel (umumnya partikel terdeflokulasi) sehingga idealnya tidak terjadi pengendapan.

Pada kenyataannya pengendapan biasanya terjadi. Sifat 'shear thinning' pembawa ini memudahkan pembentukan kembali dispersi yang homogen pada saat dikocok (12).

Jika serbuk telah terbasahi dan terdispersi selanjutnya diperlukan untuk menghasilkan flokulasi terkontrol yang dapat mencegah pembentukan endapan yang keras dan sukar didispersikan kembali (12).

Garam-garam elektrolit, polimer dan dispersi koloidal dapat berfungsi sebagai flokulan pada konsentrasi rendah, khususnya pada suspensi yang mengandung partikel bermuatan. Konsentrasi tinggi dari poliol juga dapat memflokulasikan suspensi yang dibuat dengan pembasah nonionik. Percobaan yang terbatas menunjukkan bahwa flokulasi suspensi yang dibuat dengan surfaktan nonionik oleh poliol berhubungan dengan dehidrasi dari gugus polioksietilen surfaktan. Sorbitol merupakan poliol terpilih karena tidak menaikkan kelarutan obat sebagaimana terjadi pada poliol lainnya. Dehidrasi surfaktan dapat dipengaruhi oleh pengawet seperti metilparaben sehingga pada keadaan tertentu pengawet dapat mempengaruhi resistensi terhadap pembentukan 'cake' (8).

### **III.5 Kondisi Dipercepat**

Metode yang cepat dan sensitif tidak tersedia untuk penentuan ketidakstabilan sediaan, karena itu diperlukan uji penyimpanan yang dipercepat untuk meningkatkan kecepatan proses ketidakstabilan.

Kondisi dipercepat yang biasa digunakan adalah untuk mengevaluasi kestabilan adalah penyimpanan pada berbagai periode waktu pada suhu yang lebih tinggi dari normal. Suatu cara yang khusus berguna untuk penentuan kestabilan adalah dengan penyimpanan atau siklus antara dua suhu yaitu yang dilakukan pada suhu 4° dan 45°C. Tipe siklus ini mendekati kondisi penyimpanan yang realistis (1). Siklus penyimpanan lainnya yaitu siklus suhu -5° dan 40°C bergantian masing-masing 24 jam selama 24 siklus, dan siklus pada suhu 5° dan 35° C masing-masing 12 jam selama 10 siklus (10).

### III.6 Evaluasi Kestabilan Suspensi

#### III.6.1 Derajat Flokulasi (4,12)

Derajat flokulasi ( $\beta$ ) merupakan parameter yang lebih baik dalam membandingkan sistem terdeflokulasi karena menghubungkan volume sedimentasi pada suspensi terflokulasi ( $F$ ) dengan volume sedimentasi suspensi terdeflokulasi ( $F_{\infty}$ ).

$$\beta = F / F_{\infty}$$

$$\text{atau } \beta = V_u / V_{\infty}$$

dimana nilai  $\beta$  yang lebih besar menunjukkan suspensi yang lebih baik.

#### III.6.2 Kemudahan Terdispersi Kembali (1)

Karena kemudahan terdispersi kembali merupakan salah satu pertimbangan dalam penilaian suatu suspensi, maka parameter ini paling

umum digunakan dalam evaluasi kestabilan suspensi. Agar parameter ini lebih kuantitatif, dapat digunakan pengocok mekanik.

### III.6.3 Volume Sedimentasi

Volume sedimentasi (F) adalah perbandingan volume akhir sedimen ( $V_u$ ) dengan volume awal dari suspensi total yaitu volume suspensi setelah pembuatan ( $V_o$ )(1,12).

$$F = V_u / V_o$$

Suspensi dengan volume sedimen (F) yang lebih besar merupakan suspensi yang lebih baik (8).

### III.6.4 Ukuran Partikel

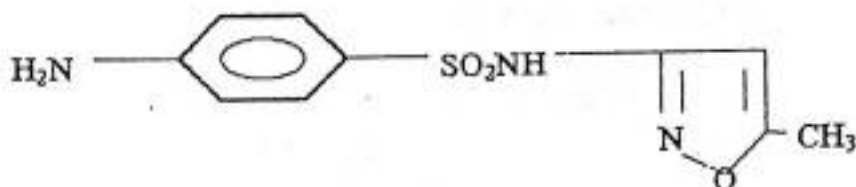
Siklus membekukan-mencairkan menunjang pertumbuhan partikel dan dapat menunjukkan kemungkinan keadaan setelah penyimpanan yang lama pada suhu kamar. Ukuran partikel perlu dievaluasi karena ukuran dan distribusi ukuran partikel tersuspensi akan mempengaruhi derajat flokulasi (1,14).

## III.7 Uraian Bahan

### III.7.1 Sulfametoksazol

Sinonim : Benzenesulfonamide, N<sup>1</sup>-(5-metil-3-Isoksazolil)  
Sulfanilamida, Sulfametoksazolium, Sulfisomezole.

Rumus bangun:



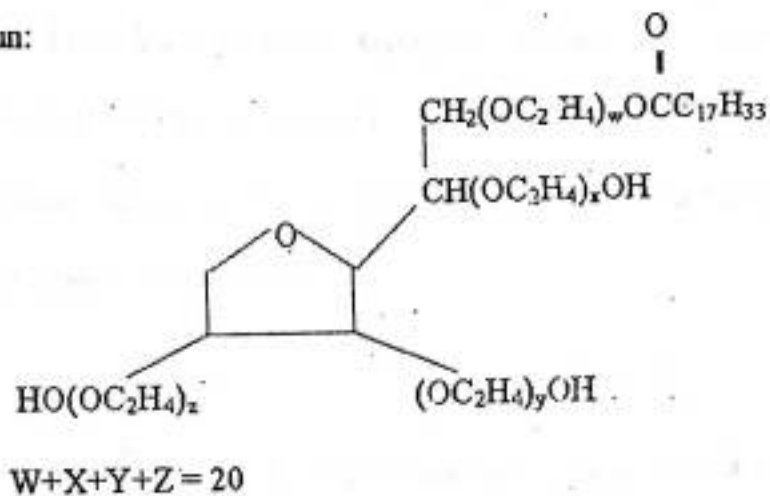
Rumus molekul: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

Serbuk kristalin, putih sampai hampir putih, praktis tidak berbau dan stabil di udara; melebur antara 168° dan 172°C. Larut 1 g dalam 3400 ml air, 50 ml alkohol, 1000 ml kloroform atau eter. Larut dalam larutan alkali hidroksida. Filtrat dari larutan 5 % dalam air bebas karbondioksida mempunyai pH 4 - 5 (6). Terikat pada protein plasma kira-kira 68% sehingga merupakan obat terbaik pada pengobatan infeksi saluran kencing yang disebabkan oleh organisme yang rentan, khususnya oleh *Escherichia coli* (5). Dosis penggunaan oral dewasa mula-mula 2 g diikuti dosis pemeliharaan 1 g, 2 -3 kali sehari. Dosis Lazim anak-anak 15 mg/Kg BB sekali dan 30 mg/Kg BB sehari (1).

### III.7.2 Polisorbat-80

Sinonim : Polysorbato-80; Sorbimacrogol oleat 300; polyoxyethylene (20) sorbitan monooleat; Polysorbitanum 80 oleinatum.

Rumus bangun:



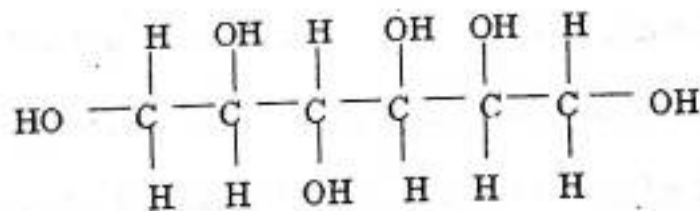
Rumus molekul:  $C_{64}H_{124}O_{26}$

Berupa cairan kental seperti minyak, bersifat nonionik, jernih, kuning, mudah larut dalam air, dalam etanol (95%)P, dalam etil asetat P dan dalam metanol P, sukar larut dalam parafin cair P dan dalam minyak biji kapas P(11), pH larutan 6 - 8. Digunakan sebagai emulgator dan pembersih (3).

### III.7.3 Sorbitol

Sinonim: D-glucitol; sionin; Sorbo

Rumus bangun:



Rumus molekul:  $C_6H_{14}O_6$

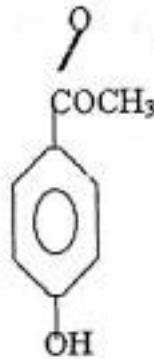


Berupa serbuk, butiran atau kepingan, putih, rasa manis dan higroskopik. Sangat mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol (95%)P, dalam metanol dan dalam asam asetat (11). Sorbitol digunakan sebagai flokulan (7) dan sebagai pemanis (5).

#### III.7.4 Metilparaben

Sinonim: Methyl paraben; Methyl parasept; Benzoic acid, 4-hydroxy-methyl ester; Nipagin.

Rumus bangun:



Rumus molekul:  $C_8H_8O_3$

Berupa kristal putih atau tak berwarna, serbuk kristal, tidak berbau atau serbuk kristal putih, tidak berbau atau berbau lemah dan rasa agak membakar. Larut dalam 500 bagian air, dalam 20 bagian air mendidih, 3 ml alkohol, 10 ml eter, agak larut dalam benzen dan larut dalam aseton, gliserin, minyak dan lemak. Digunakan sebagai pengawet (5,11), dan flokulan (8).

### III.7.5 Minyak Jeruk

Sinonim: Orange oil; Oleum aurantii; Sweet orange oil; Essence of orange; Essence of Portugal.

Minyak jeruk diperoleh dari kulit segar jeruk manis *Citrus sinensis*. Berupa cairan berwarna kuning, orange, coklat kekuningan dengan bau dan rasa khas jeruk. Larut 1 dalam 7 bagian alkohol (90%) dan sangat larut dalam asam asetat glasial. Minyak jeruk digunakan sebagai bahan pengaroma (6).

## BAB IV

### PELAKSANAAN PENELITIAN

#### III.1 Pembuatan Rancangan Formula Suspensi Sulfametoksazol

Dirancang 6 formula suspensi yang masing-masing mengandung bahan obat sulfametoksazol 10 g, polisorbit-80 sebanyak 0,2% sebagai pembasah, pengaroma minyak jeruk 0,3% serta kombinasi sorbitol dan metilparaben sebagai pemflokula dengan konsentrasi yang berbeda-beda yaitu sorbitol 35%, 50% dan metilparaben 0,15%; 0,25%; 0,35% dengan air suling sebagai medium pendispersi. Dirancang pula dua suspensi pembanding yang tidak mengandung sorbitol dan metilparaben.

#### III.2 Penyediaan Alat dan Bahan

##### III.2.1 Alat-alat yang digunakan:

1. Gelas piala 250 ml, 500 ml
2. Gelas ukur 25 ml, 50 ml, 100 ml
3. Tangas air
4. Timbangan analitik (Sartorius)
5. Mikroskop
6. Mikrometer okuler
7. Mikrometer obyektif
8. Inkubator (WTC Binder)

9. "Stop watch"
10. Lemari pendingin (National NR-125 EA)
11. Tabung sentrifus
12. Sentrifus
13. Pengocok elektrik
14. Alat-alat lainnya: batang pengaduk, pipet, sikat tabung, gelas penutup, gelas obyek, vial.

### III.2.2 Bahan-bahan yang digunakan:

1. Sulfametoksazol
2. Polisorbat-80
3. Metilparaben
4. Sorbitol
5. Minyak jeruk
6. Air suling

### III.3 Pembuatan Suspensi

Contoh cara pembuatan suspensi sulfametoksazol yang mengandung sorbitol 35% dan metilparaben 0,15% (formula I) adalah sebagai berikut:

1. Masing-masing bahan yang akan digunakan ditimbang dan diukur sesuai keperluan.
2. Metilparaben 0,375 g dilarutkan dalam 25 ml air suling panas.
3. Polisorbat-80 0,5 g dilarutkan ke dalam larutan metilparaben.

4. Sulfametoksazol 25 g digerus dalam lumpang kemudian ditambahkan larutan No. 3 sambil terus digerus hingga semua partikel padatan terbasahi.
5. Sorbitol 87,5 g dilarutkan dalam 150 ml air suling.
6. Larutan sorbitol ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam dispersi sulfametoksazol sambil terus digerus.
7. Selanjutnya ditambahkan minyak jeruk 0,3 g dan volume suspensi dicukupkan hingga 100 ml dalam gelas ukur, kemudian dihomogenkan pada erlenmeyer.

Suspensi pembanding tanpa sorbitol dan metilparaben dibuat dengan cara yang sama.

### III.4 Evaluasi Kestabilan Fisika Suspensi

#### III.4.1 Derajat Flokulasi

Suspensi yang mengandung sorbitol dan metilparaben dan suspensi pembanding masing-masing sebanyak 15 ml dimasukkan ke dalam tabung sentrifus 15 ml dan diamati volume sedimennya setelah siklus kesepuluh penyimpanan dipercepat yaitu penyimpanan pada siklus suhu 5° dan 35 °C bergantian masing-masing 12 jam selama 10 siklus. Suspensi terdeflokulasi diperoleh dengan cara suspensi pembanding disentrifugasi hingga sedimennya minimal. Derajat flokulasi dihitung dengan membandingkan volume sedimen suspensi terflokulasi terhadap volume sedimen suspensi terdeflokulasi.

#### III.4.2 Kemudahan Terdispersi Kembali

Suspensi yang mengandung sorbitol dan metilparaben maupun suspensi pembanding masing-masing sebanyak 50 ml dimasukkan ke dalam botol 100 ml dan kecepatan terdispersi diamati setelah pengocokan dengan pengocok elektrik. Pengamatan dilakukan setelah siklus kesepuluh penyimpanan dipercepat. Waktu untuk terdispersinya seluruh sedimen dihitung.

#### III.4.3 Volume Sedimentasi

Suspensi yang mengandung sorbitol dan metilparaben maupun suspensi pembanding masing-masing sebanyak 25 ml dimasukkan ke dalam gelas ukur 25 ml, kemudian diamati volume sedimennya setelah penyimpanan dipercepat. Volume sedimen dihitung dengan membandingkan volume akhir sedimen terhadap volume awal dari suspensi total.

#### III.4.4 Ukuran Partikel

Suspensi yang mengandung sorbitol dan metilparaben maupun suspensi pembanding masing-masing sebanyak 10 ml dimasukkan ke dalam vial 15 ml. Pengamatan perubahan ukuran partikel dilakukan dengan meneteskan suspensi pada gelas obyektif kemudian ditutup dengan gelas penutup. Setelah itu ukuran partikel ditentukan menggunakan mikroskop pada perbesaran 10 X 10 dan dicari

perbandingan skala mikrometer okuler dan mikrometer obyektif. Pengamatan ini dilakukan setelah suspensi diberi penyimpanan dipercepat.

### III.5 Pengumpulan dan Analisis Data

Data hasil evaluasi kestabilan dikumpulkan dan ditabulasi kemudian data derajat flokulasi, kemudahan terdispersi kembali, volume sedimentasi dianalisis statistika dengan rancangan percobaan faktorial sedangkan data ukuran partikel dianalisis statistika dengan uji perbandingan dua rata-rata.

### III.6 Pembahasan Hasil

Hasil analisis data yang telah diolah secara statistika kemudian dibahas.

## BAB V

### HASIL PENELITIAN

Pengujian terhadap kestabilan fisika suspensi sulfametoksazol yang diflokulasikan menggunakan kombinasi sorbitol dan metilparaben maupun suspensi pembanding setelah diberi penyimpanan dipercepat pada siklus suhu 5° dan 35 °C bergantian masing-masing 12 jam selama sepuluh siklus memberikan hasil sebagai berikut :

#### V.1 Derajat Flokulasi ( $\beta$ )

Derajat flokulasi paling besar adalah pada suspensi IV yaitu 2,08, sedangkan suspensi I memperlihatkan derajat flokulasi paling kecil yaitu 1,15.

Hasil yang lengkap dapat dilihat pada tabel II.

#### V.2 Kemudahan Terdispersi Kembali

Suspensi IV memperlihatkan waktu paling singkat untuk terdispersi kembali yaitu 41,18 detik sedangkan suspensi VII (pembanding) memerlukan waktu paling lama yaitu 916, 51 detik.

Hasil yang lengkap dapat dilihat pada tabel III.

#### V.3 Volume Sedimentasi (F)

Volume sedimentasi paling besar adalah pada suspensi IV yaitu 0,27 ml sedangkan volume sedimentasi paling kecil diperlihatkan oleh suspensi VII (pembanding) yaitu 0,10 ml.

Hasil yang lengkap dapat dilihat pada tabel IV.



#### V.4 Ukuran Partikel

Ukuran partikel pada suspensi IV adalah yang paling besar yaitu 86,84  $\mu$  dan ukuran partikel yang paling kecil diperlihatkan oleh suspensi VII (pembanding) yaitu 28,44  $\mu$ .

Hasil yang lengkap dapat dilihat pada tabel V.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Hasil analisis statistika menggunakan rancangan percobaan faktorial terhadap data derajat flokulasi ( $\beta$ ), kemudahan terdispersi kembali, dan volume sedimentasi (F) serta hasil analisis statistika menggunakan uji kesamaan dua rata-rata terhadap data ukuran partikel dari suspensi pembanding maupun suspensi sulfametoksazol yang diflokulasikan menggunakan sorbitol dan metilparaben memperlihatkan bahwa :

1. Penambahan sorbitol memberikan pengaruh yang sangat nyata pada data derajat flokulasi, kemudahan terdispersi kembali, volume sedimentasi, dan ukuran partikel. Hal ini dapat dilihat dari nilai F hitung yang lebih besar dari pada nilai F tabel, serta nilai  $t'$  yang lebih besar dari nilai pembanding rata-rata pada taraf 1 %.
2. Penambahan metilparaben memperlihatkan perbedaan yang sangat nyata pada data kemudahan terdispersi kembali dan ukuran partikel, tapi tidak menunjukkan pengaruh pada data volume sedimentasi dan derajat flokulasi.
3. Interaksi sorbitol dan metilparaben memperlihatkan pengaruh yang sangat nyata pada data derajat flokulasi, kemudahan terdispersi kembali, volume sedimentasi maupun ukuran partikel.

Analisis lanjutan yaitu analisis antar perlakuan pada data derajat flokulasi menggunakan uji Duncan serta analisis antara suspensi pembanding dengan susper

lainnya pada data kemudahan terdispersi kembali serta data volume sedimentasi menggunakan uji Dunnett menunjukkan bahwa suspensi yang mengandung sorbitol 50 % dan metilparaben 0,15 % adalah suspensi yang relatif paling stabil.

Gambar 6 memperlihatkan bahwa suspensi pembanding yang tidak mengandung sorbitol dan metilparaben mempunyai volume sedimentasi yang paling rendah yaitu 0,10 ml karena merupakan suspensi terdeflokulasi (8). Penambahan sorbitol dan metilparaben menyebabkan kenaikan volume sedimentasi. Hal ini menunjukkan sifat suspensi sulfametoksazol berubah dari deflokulasi menjadi suspensi terflokulasi (8). Pada konsentrasi sorbitol 35 % variasi konsentrasi metilparaben 0,15 % ; 0,25 % ; 0,35 % (pada suspensi I sampai III) menyebabkan kenaikan volume sedimentasi hal ini menunjukkan penambahan metilparaben dapat meningkatkan efek dehidrasi polisorbitat-80 oleh sorbitol. Dehidrasi atau rantai polioksietilen polisorbitat-80 menyebabkan menyebabkan gaya tolak-menolak antar partikel menjadi sangat kecil sehingga gaya tarik-menarik menjadi dominan (8). Pada suspensi terflokulasi energi tahanan masih cukup besar untuk mengatasi pendekatan antar partikel pada jarak pemisahan sekitar 1000 - 2000 Å yang cukup untuk membentuk flukola yang longgar (13) sehingga volume sedimentasi menjadi lebih besar. Pada konsentrasi sorbitol (50%) volume sedimentasi semakin bertambah tetapi penambahan metilparaben (pada suspensi IV - VI) malah menyebabkan penurunan volume sedimentasi. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh efek dehidrasi yang semakin besar sehingga gaya tarik-menarik antar partikel menjadi lebih dominan dan volume sedimentasi yang diamati menjadi lebih rendah. Suspensi yang mengandung

sorbitol 50 % dan metilparaben 0,15 % memperlihatkan volume sedimentasi yang paling tinggi yaitu 0,27 ml dan secara statistika mempunyai beda mutlak yang paling besar terhadap suspensi pembanding.

Gambar 5 memperlihatkan hubungan antara derajat flokulasi dengan variasi konsentrasi sorbitol dan metilparaben formulasi suspensi. Sesuai dengan teori bahwa volume sedimentasi mempengaruhi derajat flokulasi suspensi (13), sehingga suspensi yang mengandung sorbitol 50 % dan metilparaben 0,15 % juga menunjukkan derajat flokulasi yang paling besar yaitu 2,08 yang secara statistika menunjukkan perbedaan yang sangat signifikan terhadap perlakuan lainnya, sehingga merupakan suspensi yang paling baik (5).

Gambar 7 memperlihatkan bahwa suspensi pembanding memerlukan waktu yang paling lama untuk terdispersi kembali yaitu 916,51 detik, hal ini disebabkan karena suspensi pembanding merupakan suspensi terdeflokulasi dengan volume sedimentasi yang paling rendah sehingga cenderung untuk membentuk 'cake' selama penyimpanan yang sukar didispersikan kembali yaitu 41,18 detik karena suspensi ini mempunyai derajat flokulasi yang paling baik sehingga endapan yang terbentuk merupakan flokula yang paling longgar yang mudah didispersikan kembali (1). Berdasarkan analisis statistika suspensi IV mempunyai beda mutlak yang paling besar terhadap suspensi pembanding.

Variasi konsentrasi sorbitol dan metilparaben pada suspensi juga menyebabkan kenaikan rata-rata ukuran partikel (lihat Gambar 8). Suspensi

pembanding menunjukkan rata-rata ukuran partikel paling kecil yaitu  $28,44 \mu$ . Hal ini disebabkan karena suspensi pembanding yang merupakan suspensi terdeflokulasi partikel-partikel terdispersi sebagai partikel tunggal sedangkan suspensi I - IV yang diflokulasikan menggunakan sorbitol dan metilparaben partikel-partikelnya saling berinteraksi membentuk flokula (1), sehingga ukuran partikelnya menjadi lebih besar. Suspensi IV memperlihatkan rata-rata ukuran partikel yang paling besar yaitu  $86,64 \mu$  dan secara statistika menunjukkan selisih perlakuan yang paling besar dengan suspensi pembanding.

pembanding menunjukkan rata-rata ukuran partikel paling kecil yaitu  $28,44 \mu$ . Hal ini disebabkan karena suspensi pembanding yang merupakan suspensi terdeflokulasi partikel-partikel terdispersi sebagai partikel tunggal sedangkan suspensi I - IV yang diflokulasikan menggunakan sorbitol dan metilparaben partikel-partikelnya saling berinteraksi membentuk flokula (1), sehingga ukuran partikelnya menjadi lebih besar. Suspensi IV memperlihatkan rata-rata ukuran partikel yang paling besar yaitu  $86,64 \mu$  dan secara statistika menunjukkan selisih perlakuan yang paling besar dengan suspensi pembanding.

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### VII.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis statistika dan pembahasan terhadap data derajat flokulasi, kemudahan terdispersi kembali, volume sedimentasi dan ukuran partikel maka dapat disimpulkan sebagai berikut :

Penggunaan kombinasi sorbitol dan metilparaben menghasilkan efek flokulasi yang sangat nyata pada suspensi sulfametoksazol yang dibuat dengan menggunakan pembasah polisorbitat-80 dan menghasilkan suspensi yang relatif lebih stabil dibandingkan dengan suspensi sulfametoksazol tanpa sorbitol dan metilparaben. Sorbitol 50 % dan metilparaben 0,15 % merupakan kombinasi yang menghasilkan flokulasi yang paling baik dan merupakan suspensi yang relatif paling stabil pada penelitian ini.

#### VII.2 Saran

Disarankan untuk melakukan penelitian tentang efek flokulasi kombinasi sorbitol 50 % dan metilparaben 0,15 % pada bahan obat padatan yang sukar terbasahi lainnya dengan menggunakan polisorbitat-80 0,2 % sebagai pembasah.

## DAFTAR PUSTAKA



1. Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (eds), (1986), "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Third edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 479
2. Parrott, E.L., (1970), "Pharmaceutical Technology", Fundamental Pharmaceutics, Burgess Publishing Company, Minneapolis, 343, 363
3. Zatz, J.L., Schnitzer, L., Sarpotdar, P., (1979), "Flocculation of Sulphamerazine Suspensions by A Cationic Polymer", J. Pharm. Sci. Vol. 50, 1491
4. Gilman, A.G., et al, (eds), (1990), "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", Pergamon Press, Inc., New York, 1040-1050
5. Gennaro, A.R., et al, (1990), "Remington's Pharmaceutical Sciences", Eighteenth edition, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 118
6. Reynold, J.E.F., (ed), (1989), "Martindale The Extra Pharmacopoeia", Twentieth edition, The Pharmaceutical Press, London, 306
7. Haines, B.A., Martin, A.N., (1961), "Interfacial Properties of Powdered Material", J. Pharm. Sci. Vol. 50, 755
8. Zatz, J.L., Lee, R.Y., (1987), "Flocculation of Suspensions Containing Nonionic Surfactants by Sorbitol", J. Pharm. Sci. Vol 76, 157
9. Boylan, J.C., et al, (1986), "Handbook of Pharmaceutical Excipients", The American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain, Washington, 185



10. Banker, G.S., Rhodes, C.T., (1979), "Modern Pharmaceutics", Volume 7, Marcel Dekker, Inc., New York, 347-349
11. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, (1979), "Farmakope Indonesia", Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 32, 378, 567, 954, 990
12. Hiestand, E. N., (1964), "Theory of Coarse Suspension Formulation", J. Pharm Sci. Vol. 53, 1-12
13. Martin, A., (1993), "Physical Pharmacy", Fourth Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, London, 477-482
14. Tempio, J. S., dan Zats, J. L., (1980), "Flocculation Effect of Xanthan Gum in Pharmaceutical Suspension", J. Pharm. Sci. Vol. 69, 1209-1210
15. Gaspersz, V., (1991), "Metode Perancangan Percobaan", CV. Armico Bandung, 105, 180.
16. Sudjana, (1989), "Metode Statistika", Edisi Kelim, PT. Tarsito, Bandung, 225