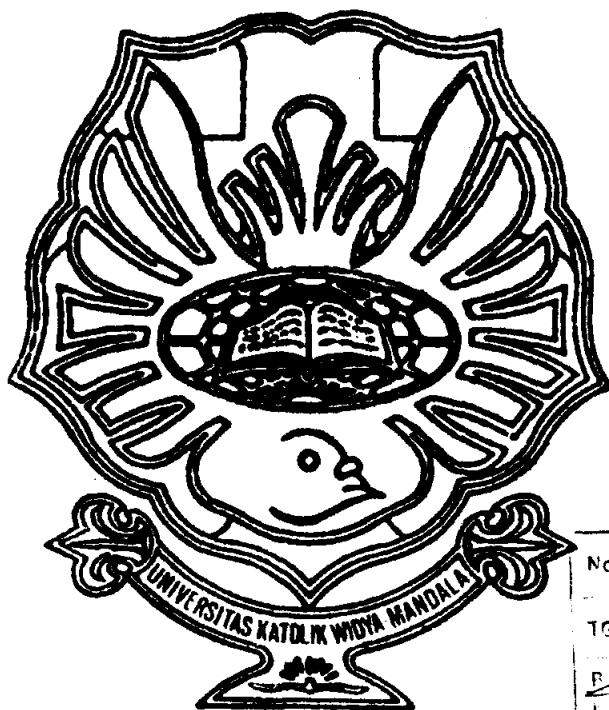


RITA

**PENGARUH ALUMINIUM HIDROOKSIDA
TERHADAP BIOAVAILABILITAS NAPROXEN**



No. INDUK	1572/96
TGL TERIMA	27. 5. 96
R.F.	
NO EKRU	FF
KCP. KE	Rit
	p-1
	(SATU)

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA
1995**

**PENGARUH ALUMINIUM HIDROOKSIDA
TERHADAP BIOAVAILABILITAS NAPROXEN**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Katolik Widya Mandala

Surabaya

1995

Oleh

R i t a

2443089018

Disetujui oleh

Ayah

DRA. UMI ATHIYAH, MS

Pembimbing I



Idah

IDAJANI HADINOTO, MS

Pembimbing II

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan yang Maha Esa atas Hikmat, Rahmat dan kasihNya yang melimpah selama penulis mengikuti pendidikan sehingga dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul: "Pengaruh Aluminium Hidroksida Terhadap Bioavailabilitas Naproxen".

Skripsi ini penulis susun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis menyadari bahwa usaha penyusunan skripsi ini tidak akan berhasil tanpa bantuan dan kerja sama dari pihak-pihak lain. Oleh karena itu penulis menyampaikan hormat dan mengucapkan terima kasih yang sebesar-sebesarnya kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini baik secara moril maupun material terutama kepada:

* Dra. Umi Athiyah, MS dan Dra. Idayani Hadinoto, MS selaku pembimbing I dan pembimbing II yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga, serta pikiran dalam membimbing, mengarahkan serta memberikan petunjuk yang amat berharga dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.

- * Dr. Irwan Setiabudi sebagai dokter penanggung jawab yang telah membantu memeriksakan kesehatan para sukarelawan dan menentukan sahnya sukarelawan.
- * Pimpinan Fakultas Farmasi yang telah memberikan persetujuan atas skripsi yang penulis ajukan, serta kepada seluruh staf pengajar yang telah mendidik serta membekali ilmu pengetahuan selama penulis berada di bangku kuliah.
- * Kedua orang tua yang telah memberikan dorongan, doa restu, serta biaya yang tidak ternilai kepada penulis dalam menyelesaikan studi dan skripsi ini.
- * Drs. Wongso Hartono, Apt, serta rekan-rekan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan bantuan dan dorongan hingga terselesaiannya skripsi ini.
- * Saudara Wayan, Anton, Askin, Alim dan Heri sebagai sukarelawan yang telah bersedia dan sudi membantu dalam pelaksanaan penelitian skripsi ini.

Akhir kata, penulis mempersembahkan skripsi ini kepada Almamater Fakultas farmasi Unika Widya Mandala dengan harapan skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya bagi ilmu kefarmasian.

Surabaya, 21 Juli 1995

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	x
BAB	
I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar belakang masalah	1
I.2. Rumusan masalah	3
I.3. Tujuan penelitian	3
I.4. Hipotesis	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1. Obat Antiinflamasi	5
II.1.1. Respon peradangan	5
II.1.2. Prostaglandin	5
II.1.3. Klasifikasi golongan obat anti inflamasi non steroid (NSAID)	8
II.1.4. Naproxen	9
II.1.4.1. Sifat fisika	9
II.1.4.2. Sifat kimia	9
II.1.4.4. Dosis	10
II.1.4.4. Farmakologi	10
II.1.4.5. Farmaceutik	10
II.1.4.6. Penggunaan dalam terapi	11
II.1.4.6.1. Indikasi	11
II.1.4.6.2. Efek samping	12
II.1.4.6.3. Kontra indikasi	12
II.2. Ulkus peptikum	13
II.2.1. Antasida	13

II.2.2. Aluminium Hidroksida Koloidal (Alukol)	14
II.2.2.1. Sifat fisika kimia	14
II.2.2.2. Efek farmakologi	14
II.2.2.3. Dosis	15
II.2.2.4. Indikasi	15
II.2.2.5. Kontra Indikasi	15
II.3. Bioavailabilitas	16
II.3.1. Cara-cara untuk menentukan Bioavailabilitas	17
II.3.2. Parameter bioavailabilitas ..	18
II.3.2.1. Luas daerah di bawah kurva (AUC)	18
II.3.2.2. Waktu mencapai kadar maksimum (tmaks) dan kadar maksimum dalam darah (Cmaks) .	19
II.3.2.3. Syarat penggunaan data darah	21
II.4. Metode HPLC/KCKT	21
II.4.1. Prinsip pemilihan pelarut dan parameteranya	25
II.4.2. Pemilihan pompa HPLC	27
II.4.3. Pemilihan sistem inlet	28
II.4.4. Pemilihan kolom	28
II.4.5. Pemilihan detektor	28
II.4.6. Pemilihan penyugihan data	29
II.5. Prinsip penetapan kadar Naproxen dalam darah berdasarkan prosedur asli	30
II.5.1. Prosedur ekstraksi	30
II.5.2. Kromatografi	30
III. BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN	32
III.1. Bahan-bahan	32
III.2. Alat-alat	32
III.3. Metode Penelitian	33
III.3.1. Rancangan percobaan	33
III.3.2. Protokol penelitian	34
III.3.3. Tahapan penelitian	35
III.3.3.1. Optimasi kondisi HPLC ...	35

III.3.3.1.1. Penentuan perbandingan fase gerak yang optimum	35
III.3.3.1.2. Penentuan panjang gelombang maksimum	36
III.3.3.2. Uji kualitatif dan kuantitatif tablet Naproxen ..	36
III.3.3.3. Pembuatan larutan baku induk Naproxen (500 ppm) ..	38
III.3.3.4. Pembuatan larutan baku kerja Naproxen	38
III.3.3.5. Pembuatan larutan baku kerja recovery	38
III.3.3.6. Pembuatan kurva baku Naproxen	39
III.3.3.7. Pembuatan kurva recovery	39
III.3.3.8. Ekstraksi bertingkat dengan dietil eter	39
III.3.3.9. Penentuan kadar Naproxen dalam plasma	40
III.4. Analisis data	41
 IV. HASIL PENELITIAN	43
V. PEMBAHASAN	75
VI. KESIMPULAN	79
VII. SARAN	80
ABSTRAK	81
DAFTAR PUSTAKA	82
LAMPIRAN	85

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
I. Perhitungan uji homogenitas dan rata-rata data berpasangan dari area bawah kurva (AUC)	85
II. Perhitungan uji homogenitas dan rata-rata data berpasangan dari waktu obat mencapai konsentrasi maksimum dalam darah (t_{maks})...	87
III. Perhitungan uji homogenitas dan rata-rata data berpasangan dari konsentrasi obat maksimum dalam darah (C_p_{maks})	89
IV. Distribusi t pada beberapa level probabilitas	91
V. Distribusi F pada beberapa level probabilitas	93
VI. Surat pernyataan persetujuan dari tiap-tiap sukarelawan	93
VII. Hasil pemeriksaan laboratorium dari tiap-tiap sukarelawan	103
VIII. Sertifikat analisis	108
IX. % Recovery yang didapat dari frekuensi ekstraksi yang berbeda,.....	110
X. % Recovery yang didapat dari waktu ekstraksi yang berbeda,.....	111

DAFTAR TABEL

TABEL	Halaman
I. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum berdasarkan luas area	46
II. Penentuan perbandingan fase gerak yang optimum berdasarkan luas area	46
III. Uji kualitatif tablet Naproxen berdasarkan waktu retensi	51
IV. Uji kuantitatif tablet Naproxen berdasarkan luas area	51
V. Hubungan konsentrasi Naproxen dengan luas area dalam fase gerak buffer fosfat 0,01 M pH 7,0 - Asetonitril (82,5 : 17,5) pada 229 nm	53
VI. Hubungan konsentrasi Naproxen dalam plasma dengan luas area dalam fase gerak buffer fosfat 0,01M pH7,0-Asetonitril (82,5:17,5) pada 229 nm	53
VII. Konsentrasi Naproxen dalam plasma dari sukarelawan I setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan tablet Alumini- um Hidroksida 500 mg	58
VIII. Konsentrasi Naproxen dalam plasma dari sukarelawan II setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan tablet Alumini- um Hidroksida 500 mg	62
IX. Konsentrasi Naproxen dalam plasma dari sukarelawan III setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan tablet Alumini- um Hidroksida 500 mg	64
X. Konsentrasi Naproxen dalam plasma dari sukarelawan IV setelah pemberian peroral	

tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan tablet Aluminium Hidroksida 500 mg	66
XI. Konsentrasi Naproxen dalam plasma dari sukarelawan V setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan tablet Aluminium Hidroksida 500 mg	68
XII. Konsentrasi Naproxen dalam plasma rata-rata dari para sukarelawan setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan tablet Aluminium Hidroksida 500 mg	70
XIII. Area bawah kurva kadar Naproxen dalam plasma - waktu dari para sukarelawan setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan tablet Aluminium Hidroksida 500 mg	72
XIV. Waktu Naproxen dalam plasma mencapai konsentrasi maksimum dari para sukarelawan setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan tablet Aluminium Hidroksida 500 mg	73
XV. Konsentrasi maksimum Naproxen dalam darah dari para sukarelawan setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan tablet Aluminium Hidroksida 500 mg	74

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR	Halaman
1. Biosintesa prostaglandin	6
2. Klasifikasi obat golongan NSAID	8
3. Metabolisme dari Naproxen	11
4. Grafik hubungan antara konsentrasi obat terhadap waktu	18
5. Susunan perangkat KCKT	24
6. Profil kromatogram dari larutan Naproxen 1 ppm pada perbandingan fase gerak 80,5:19,5, 81,5:18,5, 82,5:17,5, 83,5:16,5, 84,5:15,5..	47
7. Profil kromatogram dari larutan Naproxen 2 ppm pada perbandingan fase gerak 80,5:19,5, 81,5:18,5, 82,5:17,5, 83,5:16,5, 84,5:15,5..	48
8. Profil kromatogram dari larutan Naproxen 1 ppm pada panjang gelombang 227 nm, 228 nm, 229 nm, 230 nm, 231 nm	48
9. Profil kromatogram dari larutan Naproxen 2 ppm pada panjang gelombang 227 nm, 228 nm, 229 nm, 230 nm, 231 nm	50
10. Profil kromatogram dari larutan Naproxen 1 ppm dan 2 ppm dari bahan baku Naproxen dan tablet Naproxen	52
11. Grafik hubungan antara luas area dengan konsentrasi Naproxen (dengan pelarut Buffer Fosfat pH 7,0 0,01M -Asetonitril; 82,5:17,5 229 nm)	54
12. Profil kromatogram dari larutan Naproxen 0,5 ppm, 1,5 ppm, 2,0 ppm, 3,0 ppm, dalam fase gerak dapar fosfat 0,01 M pH 7,0 - Asetonitril (82,5:17,5) pada 229 nm	55
13. Profil kromatogram dari larutan Naproxen	

0,5 ppm dalam fase gerak dapar fosfat 0,01 M pH 7,0 Asetonitril (82,5:17,5) pada 228 nm	57
14. Grafik hubungan konsentrasi Naproxen dalam plasma dari sukarelawan I setelah pemberian peroral satu tablet Naproxen 250 mg dan satu tablet Naproxen secara bersama-sama dengan 1 tablet Aluminium Hidroksida 500 mg	59
15. Profil kromatogram kadar Naproxen dalam plasma dari sukarelawan I setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg pada waktu pengambilan sampel 15 menit, 30 menit, 45 menit, 60 menit, 90 menit, 120 menit, 180 menit dan 240 menit	60
16. Profil kromatogram kadar Naproxen dalam plasma dari sukarelawan I setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg kombinasi dengan tablet Aluminium Hidroksida 500 mg pada waktu pengambilan sampel 15 menit, 30 menit, 45 menit, 60 menit, 90 menit, 120 menit, 180 menit dan 240 menit	61
17. Grafik hubungan konsentrasi Naproxen dalam plasma dari sukarelawan II setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan 1 tablet Aluminium Hidroksida 500 mg	63
18. Grafik hubungan konsentrasi Naproxen dalam plasma dari sukarelawan III setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan 1 tablet Aluminium Hidroksida 500 mg	65
19. Grafik hubungan konsentrasi Naproxen dalam plasma dari sukarelawan IV setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan 1 tablet Aluminium Hidroksida 500 mg	67
20. Grafik hubungan konsentrasi Naproxen dalam plasma dari sukarelawan V setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan 1 tablet Aluminium Hidroksida 500 mg	69

21. Grafik hubungan konsentrasi Naproxen dalam plasma dari para sukarelawan setelah pemberian peroral tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen secara bersama-sama dengan 1 tablet Aluminium Hidroksida 500 mg 71



ABSTRAK

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui "Pengaruh Aluminium Hidroksida Terhadap Bioavailabilitas Naproxen."

Penelitian ini menggunakan subyek manusia sehat dengan tujuan untuk mengurangi pengaruh yang tidak diinginkan pada subyek di samping itu tidak mengubah bentuk sediaannya.

Metode penelitian yang digunakan adalah "Cross Over" di mana 5 orang sukarelawan secara bergantian mendapat tablet Naproxen 250 mg dan tablet Naproxen 250 mg bersamaan dengan tablet Aluminium Hidroksida 500 mg dengan jarak waktu pemberian selama 2 minggu. Pengambilan darah dilakukan pada menit-menit tertentu setelah pemberian obat.

Kadar obat dalam darah ditentukan dengan metode HPLC, dari kadar obat dalam darah yang didapat kemudian digunakan untuk menghitung parameter farmakokinetik yang meliputi K_a , AUC, t_{maks} , dan C_p maks.

Data dianalisis statistik dengan menggunakan uji-t berpasangan, bila didapatkan harga t hitung yang lebih besar daripada t tabel ($\alpha=0,05\%$, $db=n-2$) maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara tablet Naproxen yang digunakan secara tunggal dengan tablet Naproxen yang digunakan secara bersamaan dengan Aluminium Hidroksida.