

Pengaruh Ukuran Partikel Terhadap Solubilisasi Metronidazol dengan Menggunakan Brij 35

Febriyenti¹, Auzal Halim¹, Nelvianti²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

²Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Perintis, Padang, Indonesia

Abstract

A Study has been done on the effect correlation effect of particle size on solubilization of metronidazol using brij 35 in water solvent. Surface tension method using Torsion Balance Type OS White. Inst. Co. Ltd and refraction method using Refractometer ABBE were done for determination of CMC (Critical Micelle Concentration) values of surfactans with Brij 35. Size of metronidazol particle was reduced by milling process with various duration 0 hour, 1 hour, 6 hours and 12 hours using Ball Mills "The Pascall Engineering". Result showed that concentration of metronidazol in solubilization was 11,0888 mg/ml, 10,6470 mg/ml, 10,4431 mg/ml and 10,0890 mg/ml respectively at various milling period of 1 hour, 6 hour, 12 hour and without milling. Metronidazol after milling for 1 hour showed better solubilization than without milling with further. The Solubilization of metronidazol decreased with an increase in milling time. The Results at various time of milling process of 1 hour, 6 hours, 12 hours and without miliing. Process found the solubilization of metronidazol concentration were 11,0888 mg/ml, 10,6470 mg/ml, 10,4431 mg/ml and 10,0890 mg/ml. Keywords : Solubilization, Metronidazol, Brij 35, milling

Diterima : Maret 2012, disetujui untuk diterbitkan : April 2013

Pendahuluan

Obat yang digunakan secara oral adalah obat yang di telan walaupun ada juga yang di larutkan dalam mulut seperti tablet isap, buccal. Tujuan penggunaan obat melalui oral terutama adalah untuk memperoleh efek sistemik (Anief, 2000). Bahan obat pada umumnya adalah senyawa organik yang memiliki kelarutan yang kecil dalam pelarut air (Voigt, 1994, Aneif, 1997). Oleh karena itu kelarutan bahan obat dalam konsentrasi tinggi menjadi persyaratan utama untuk memperoleh kerja terapeutik yang optimal. Salah satu bahan obat yang kelarutannya kecil adalah metronidazol yaitu 1:100 dalam air, sehingga dikawatirkan formula dalam bentuk sediaan cair tidak mencapai konsentrasi terapi yang diinginkan. Dalam perdagangan sediaan metronidazol terdapat dalam bentuk sirup, contoh dalam bentuk sirup adalah metrolet sirup (Mc. Evoy, 1995, Depkes RI, 1979).

Untuk mendapatkan larutan dari suatu zat yang sukar larut selain mengatur ukuran partikel perlu juga memakai surfaktan, yang berfungsi sebagai pembasah, pengemulsi, pensolubilisasi, detergen dan anti busa. Oleh sebab itu sangat menarik untuk memvariasikan ukuran partikel untuk diformulasi dalam bentuk sistem dispersi cair koloid (solubilisasi). Di antara surfaktan yang dapat digunakan sebagai pensolubilisasi adalah surfaktan non ionik, salah satunya adalah brij 35 yang stabil dalam suasana asam maupun basa dan bersifat netral dalam air (Martin and Cook, 1961, Halim, 1991, Attwood and Florence, 1985).

Solubilisasi adalah proses melarutnya suatu substans atau bahan padat, cair atau gas melalui perantaraan misel yang dibentuk oleh surfaktan dalam pelarut (Rosen, 1978). Solubilisasi dikatakan juga sebagai suatu proses perbaikan kelarutan dimana suatu surfaktan mempunyai kemampuan untuk menghasilkan suatu larutan yang jernih yang mengandung sejumlah zat-zat yang secara biasa

tidak larut atau agak sukar larut dalam air (Voigt, 1994, Halim et al., 1997). Konsentrasi surfaktan dimana ia membentuk misel dikenal sebagai konsentrasi misel kritis atau "critical micelle concentration" (CMC) (Martin et al., 1983, Lachman et al., 1986).

Pada penelitian ini dilihat pengaruh ukuran partikel metronidazol terhadap proses solubilisasi menggunakan brij 35. Untuk memperoleh hasil dan data dari solubilisasi metronidazol dalam air dapat ditentukan dengan menghitung konsentrasi metronidazol yang tersolubilisasi dengan menggunakan Spektrofotometer Ultraviolet-Visibel.

Metode Penelitian

Penggerusan metronidazol selama 1 jam, 6 jam, 12 jam

Digunakan Ball mills dengan tiga variasi bola penggerus. Volume bola penggerus dibuat 30% dari volume ruang penggerus. Lama penggerusan masing-masing 1 jam, 6 jam dan 12 jam dengan berat metronidazol yang sama.

Penentuan distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel ditentukan dengan mikroskop yang dilengkapi oculomikrometer. Mikrometer sebelum digunakan dikalibrasi terlebih dahulu. Sejumlah kecil metronidazol disuspensikan dalam paraffin cair, kemudian diteteskan pada objek glass, tutup dengan cover glass dan diamati dibawah mikroskop sebanyak seribu partikel. Partikel dikelompokkan pada ukuran-ukuran tertentu, kemudian masing-masing kelompok ditentukan jumlahnya. Lakukan hal ini pada Metronidazol yang digerus selama 1 jam, 6 jam, 12 jam dan tanpa penggerusan.

Penentuan harga CMC larutan brij-35 dengan berbagai metoda

Metoda tegangan permukaan

Tegangan permukaan surfaktan ditentukan dengan menggunakan alat Torsion Balance tipe "OS" pada suhu kamar. Dibuat larutan Brij-35 dengan konsentrasi 0,01 mg/ml, 0,02 mg/ml, 0,03 mg/ml, 0,04 mg/ml, 0,05 mg/ml, 0,06 mg/ml, 0,07 mg/ml, 0,08 mg/ml, 0,09 mg/ml, 0,1 mg/ml. Lalu diukur tegangan permukaan larutan.

Metoda Indeks Bias

Larutan surfaktan dibuat dengan konsentrasi 0,01 mg/ml, 0,02 mg/ml, 0,03 mg/ml, 0,04 mg/ml, 0,05 mg/ml, 0,06 mg/ml, 0,07 mg/ml, 0,08 mg/ml, 0,09 mg/ml, 0,1 mg/ml pada suhu kamar. Larutan surfaktan yang akan diperiksa ini diteteskan ke dalam lubang tepi prisma alat refraktometer. Mikrometer diputar perlahan-lahan sampai pada medan penglihatan di teleskop, batas antara gelap terang berada pada titik potong kedua garis halus yang bersilangan. Kemudian dibaca skala yang tertera pada alat.

Penentuan daya pensolubilisasi brij-35 terhadap solubilisasi metronidazol pada CMC, diatas CMC dan di bawah CMC

Dibuat larutan brij-35 dengan konsentrasi 0,02 mg/ml, 0,03 mg/ml, 0,04 mg/ml, 0,05 mg/ml, 0,06 mg/ml. Dua gram metronidazol ditambahkan ke dalam 100 ml larutan surfaktan. Aduk dengan magnetik stirrer. Saring dengan kertas saring Whatman No 42. Pipet larutan ini sebanyak 1 ml dan diencerkan dalam labu ukur 100 ml. Larutan ini dipipet lagi sebanyak 5 ml dan diencerkan dalam labu ukur 100 ml. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang maksimum (319,5 nm). Lakukan hal yang sama pada metronidazol yang telah digerus selama 1 jam, 6 jam, 12 jam.

Hasil dan Pembahasan

Pada penggerusan metronidazol digunakan ball mills, yang terdiri dari trommel (silinder) porselen dan bola penggiling dari material yang sama. Dengan alat ini akan didapat hasil penggerusan yang sangat halus. Derajat kehalusan yang dikehendaki dapat dicapai melalui pengaturan kecepatan pemutaran mesin dan lama penggerusan. Pada putaran lambat maka proses penggerusan terjadi melalui gesekan bola-bola penggiling satu sama lain dan dengan dinding trommel. Untuk mendapatkan efek penggerusan yang optimum dilakukan dengan kecepatan putar 75 % dari kecepatan putar kritis. Kecepatan putar kritis adalah kecepatan putaran maksimum dari mesin yang masih dapat bekerja menghaluskan material, yang dapat dihitung dengan rumus :

$$U_k = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{2g}{D_T}} = 0,159 \sqrt{\frac{2g}{D_T}} \text{ (menit) (Halim, 1991)}$$

Pada penggerusan metronidazol dengan variasi waktu 0 jam, 1 jam, 6 jam dan 12 jam maka didapatkan ukuran partikel yang lebih kecil. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 1, 2, 3, 4. Ukuran partikel metronidazol tanpa penggerusan, penggerusan 1 jam, 6 jam dan 12 jam adalah berturut-turut 44,54 µm, 30,75 µm, 19,51 µm dan 7,40 µm.

Tabel 1. Distribusi ukuran partikel metronidazol tanpa penggerusan

No	Ukuran partikel (µ m)	Diameter partikel (µ m)	Jumlah partikel (n)	Frekuensi (%)	Frekuensi kumulatif (%)	nd (µ m)
1	0 - 6,5	3,25	37	3,7	3,7	120,25
2	6,5 - 13	9,75	64	6,4	10,1	624,00
3	13 - 19,5	16,25	80	8,0	18,1	1.300,00
4	19,5 - 26	22,75	187	18,7	36,8	4.254,25
5	26 - 32,5	29,25	84	8,4	45,2	2.457,00
6	32,5 - 39	35,75	102	10,2	55,4	3.646,50
7	39 - 45,5	42,25	67	6,7	62,1	2.830,75
8	45,5 - 52	48,75	65	6,5	68,6	3.168,75
9	52 - 58,5	55,25	25	2,5	71,1	1.381,25
10	58,5 - 65	61,75	53	5,3	76,4	3.272,75
11	65 - 71,5	68,25	20	2,0	78,4	1.365,00
12	71,5 - 78	74,75	34	3,4	81,8	2.541,50
13	78 - 84,5	81,25	40	4,0	85,8	3.250,00
14	84,5 - 91	87,75	37	3,7	89,5	3.246,75
15	91 - 97,5	94,25	24	2,4	91,9	2.262,00
16	97,5 - 104	100,75	32	3,2	95,1	3.224,00
17	104 - 110,5	107,25	16	1,6	96,7	1.716,00
18	110,5 - 117	113,75	17	1,7	98,4	1.933,75
19	117 - 123,5	120,25	12	1,2	99,6	1.443,00
20	123,5 - 130	126,75	4	0,4	100	507,00
			1000			44.544,50

$$\bar{d} = \frac{\sum nd}{\sum n}$$

$$\bar{d} = \frac{44544,5}{1000} = 44,5445 \mu\text{m}$$

Tabel 2. Distribusi ukuran partikel metronidazol pada penggerusan 1 jam

No	Ukuran partikel (µ m)	Diameter partikel (µ m)	Jumlah partikel (n)	Frekuensi (%)	Frekuensi kumulatif (%)	nd (µ m)
1	0 - 6,5	3,25	130	13,0	13	422,50
2	6,5 - 13	9,75	145	14,5	27,5	1.413,75
3	13 - 19,5	16,25	192	19,2	46,7	3.120,00
4	19,5 - 26	22,75	82	8,2	54,9	1.865,50
5	26 - 32,5	29,25	76	7,6	62,5	2.223,00
6	32,5 - 39	35,75	91	9,1	71,6	3.253,25
7	39 - 45,5	42,25	53	5,3	76,9	2.239,25
8	45,5 - 52	48,75	45	4,5	81,4	2.193,75
9	52 - 58,5	55,25	47	4,7	86,1	2.596,75
10	58,5 - 65	61,75	25	2,5	88,6	1.543,75
11	65 - 71,5	68,25	22	2,2	90,8	1.501,50
12	71,5 - 78	74,75	15	1,5	92,3	1.121,25
13	78 - 84,5	81,25	21	2,1	94,4	1.706,25
14	84,5 - 91	87,75	16	1,6	96,0	1.404,00
15	91 - 97,5	94,25	12	1,2	97,2	1.131,00
16	97,5 - 104	100,75	9	0,9	98,1	906,75
17	104 - 110,5	107,25	11	1,1	99,2	1.179,75
18	110,5 - 117	113,75	5	0,5	99,7	568,75
19	117 - 123,5	120,25	3	0,3	100,0	360,75
			1000			30.751,50

$$\bar{d} = \frac{\sum nd}{\sum n}$$

$$\bar{d} = \frac{30751,5}{1000} = 30,7515 \mu\text{m}$$

Tabel 3. Distribusi ukuran partikel metronidazol pada penggerusan 6 jam

No	Ukuran partikel (µ m)	Diameter partikel (µ m)	Jumlah partikel (n)	Frekuensi (%)	Frekuensi kumulatif (%)	nd (µ m)
1	0 - 6,5	3,25	155	15,5	15,5	503,75
2	6,5 - 13	9,75	251	25,1	40,6	2.447,25
3	13 - 19,5	16,25	227	22,7	63,3	3.688,75
4	19,5 - 26	22,75	99	9,9	73,2	2.252,25
5	26 - 32,5	29,25	85	8,5	81,7	2.486,25
6	32,5 - 39	35,75	80	8,0	89,7	2.860,00
7	39 - 45,5	42,25	51	5,1	94,8	2.154,75
8	45,5 - 52	48,75	16	1,6	96,4	780,00
9	52 - 58,5	55,25	18	1,8	98,2	994,50
10	58,5 - 65	61,75	4	0,4	98,6	247,00
11	65 - 71,5	68,25	5	0,5	99,1	341,25
12	71,5 - 78	74,75	2	0,2	99,3	149,50
13	78 - 84,5	81,25	3	0,3	99,6	243,75
14	84,5 - 91	87,75	2	0,2	99,8	175,50
15	91 - 97,5	94,25	2	0,2	100,0	188,50
			1000			19.513,00

$$\bar{d} = \frac{\sum nd}{\sum n}$$

$$\bar{d} = \frac{19513}{1000} = 19,513 \mu\text{m}$$

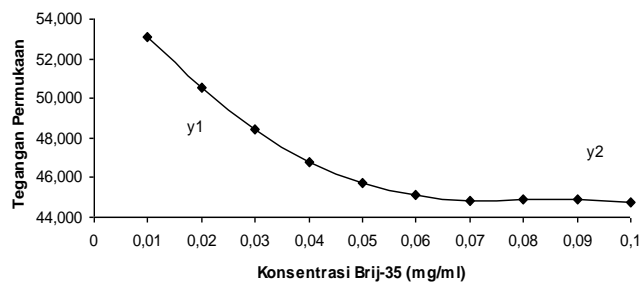
Tabel 4. Distribusi ukuran partikel metronidazol pada pengrusan 12 jam

No	Ukuran partikel (µ m)	Diameter partikel (µ m)	Jumlah partikel (n)	Frekuensi (%)	Frekuensi kumulatif (%)	nd (µ m)
1	0 - 6,5	3,25	626	62,6	62,6	2.034,50
2	6,5 - 13	9,75	181	18,1	80,7	1.764,75
3	13 - 19,5	16,25	140	14,0	94,7	2.275,00
4	19,5 - 26	22,75	36	3,6	98,3	819,00
5	26 - 32,5	29,25	15	1,5	99,8	438,75
6	32,5 - 39	35,75	2	0,2	100,0	71,50
			1000			7.403,50

$$\bar{d} = \frac{\sum nd}{\sum n}$$

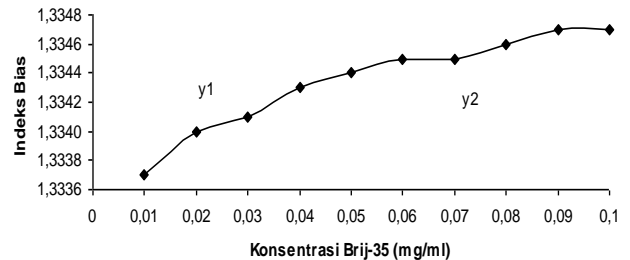
$$\bar{d} = \frac{7403,5}{1000} = 7,4035 \mu\text{m}$$

Dari beberapa konsentasi brij 35 dalam air suling maka didapatkan harga CMC dengan metoda tegangan permukaan dengan menggunakan alat Torsion Balance yaitu 0,0448 mg/ml, sedangkan dengan metoda indeks bias didapatkan nilai CMC dari Brij 35 yaitu 0,0432 mg/ml. Hasilnya dapat dilihat pada gambar 1 dan 2.



Gambar 1. Kurva hubungan antara konsentrasi brij 35 dengan tegangan permukaan.

Keterangan : $y_1 = 54,955 - 210,3x$
 $y_2 = 46,284 - 16,671x$



Gambar 2. Kurva hubungan antara konsentrasi brij 35 dengan indeks bias.

Keterangan : $y_1 = 1,33355 + 0,019x$
 $y_2 = 1,3341 + 0,00628x$

Surfaktan mampu meningkatkan kelarutan bahan obat setelah membentuk misel yaitu setelah nilai CMC-nya tercapai (Lim and Chen, 1974). Untuk menentukan harga CMC dari surfaktan digunakan metoda tegangan permukaan dan metoda indeks bias (Rosen, 1978, Halim et al., 1997). Pada metoda tegangan permukaan digunakan metoda cincin dengan menggunakan alat Torsion Balance. Prinsip dari metoda ini adalah gaya yang dibutuhkan untuk memisahkan (mengangkat) cincin platina iridium yang dicelupkan pada permukaan atau antar muka adalah berbanding lurus dengan tegangan muka atau tegangan antar muka (Martin et al., 1983, Lachman et al., 1986). Menentukan nilai CMC dengan metoda tegangan permukaan didasarkan bahwa tegangan permukaan dari larutan surfaktan akan turun secara cepat dengan meningkatnya konsentrasi sampai pada titik CMC, bila konstan terus ditingkatkan setelah CMC tercapai maka tegangan permukaan tidak akan turun lagi. Pada gambar 1 dapat dilihat, kurva mula-mula turun secara cepat dan kemudian konstan. Kemudian dibuat dua persamaan garis lurus sehingga didapatkan nilai CMC yang sesuai dengan titik potong kedua garis tersebut. Beberapa literatur menyatakan bahwa setelah tercapainya titik CMC tegangan permukaan masih akan turun sedikit, kemudian naik dan selanjutnya akan konstan. Hal ini disebabkan karena pembentukan misel berjalan sangat cepat, sehingga pada awalnya tidak saja molekul-molekul surfaktan di dalam sistem yang beragregasi tapi juga molekul surfaktan pada permukaan sistem. Sementara ada daerah

permukaan yang tidak ditempati oleh molekul surfaktan yang menyebabkan tegangan permukaan kembali naik, setelah posisi ini ditempati lagi maka tidak akan ada lagi penurunan tegangan permukaan (Halim et al., 1997, Halim et al., 1996).

Pada metoda indeks bias ditentukan dengan menggunakan Refraktometer ABBE. Hal ini diterangkan oleh Klevens, bila indeks bias sebagai ordinat dan konsentrasi surfaktan sebagai absis maka akan diperoleh dua garis lurus yang berpotongan pada CMC seperti terlihat pada gambar 2. Ini didasarkan bahwa pada saat tercapai titik CMC maka pembentukan misel akan berlangsung sangat cepat sehingga akan terjadi perubahan sifat-sifat fisika seperti perubahan kerapatan larutan surfaktan yang jauh berbeda jika dibandingkan dengan sebelum mencapai titik CMC. Ini menyebabkan terjadinya perubahan indeks bias (Rosen, 1978, Martin et al., 1983). Dengan menggunakan dua metoda ini didapatkan harga CMC yang tidak jauh berbeda yaitu 0,0448 mg/ml dengan metoda tegangan permukaan dan 0,0432 mg/ml dengan metoda indeks bias.

Hasil uji kelarutan metronidazol dengan menggunakan Brij 35 di bawah CMC, pada CMC dan di atas CMC masing-masing 2 konsentrasi dengan perbedaan ukuran partikel terjadi penurunan konsentrasi metronidazol (Tabel 5).

Tabel 5. Data kelarutan metronidazol dengan dan tanpa penggerusan di bawah CMC, pada CMC dan di atas CMC dari brij 35 pada suhu kamar.

Konsentrasi surfaktan	Konsentrasi Metronidazol (mg/ml)			
	tanpa penggerusan	penggerusan 1 jam	penggerusan 6 jam	penggerusan 12 jam
0,02	10,9499	10,5251	10,0594	10,4021
0,03	11,8165	10,6140	9,8009	10,4602
0,04*	10,0890	11,0888	10,6470	10,4431
0,05	11,5751	11,6673	10,8577	9,7314
0,06	10,8372	9,1985	9,6084	10,6606

*) Menyatakan harga CMC

Terlihat bahwa pada daerah CMC kadar metronidazol tanpa penggerusan yang terlarut terlihat lebih rendah dibandingkan dengan kadar metronidazol yang digerus. Suatu hal yang menarik terlihat bahwa metronidazol yang digerus selama 12 jam, ternyata kelarutannya lebih kecil dibandingkan dengan yang digerus selama 6 dan 1 jam. Hal ini membuktikan bahwa makin lama proses penggerusan partikel metronidazol makin halus tetapi

bersamaan dengan itu terjadi proses agregasi (Halim et al., 1997).

Kesimpulan

Diameter rata-rata partikel metronidazol tanpa penggerusan, penggerusan 1 jam, 6 jam dan 12 jam dengan menggunakan ball mill adalah berturut-turut 44,54 μm , 30,75 μm , 19,51 μm , 7,40 μm .

Konsentrasi metronidazol tanpa penggerusan, penggerusan 1 jam, 6 jam, 12 jam yang tersolubilisasi adalah berturut-turut 10,0890 mg/ml, 11,0888 mg/ml, 10,647 mg/ml, 10,4431 mg/ml. Penggerusan metronidazol 1 jam solubilitasnya lebih baik dibandingkan dengan metronidazol tanpa penggerusan selanjutnya makin lama penggerusan, metronidazol tersolubilisasi makin sedikit.

Daftar Pustaka

- Anief, M, 2000, *Farmasetika*, Penerbit Gajah Mada University Press, Yogyakarta
- Anief, M, 1997, *Apa yang perlu diketahui tentang obat*, Penerbit Gajah Mada University Press, Yogyakarta
- Attwood, P. and A.T, Florence, 1985, *Surfaktan System*, Chapman and Hall, London and New York
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta
- Halim, A, V. Hosiana, L. Elfita, 1997, "Pengaruh Pemakaian Propilenglikol dan NaCl terhadap Solubilisasi Kofein dalam Larutan Air-Brij-35", *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, Vol 2, No 2, Padang, 64-67
- Halim, A, M. Malik, D. Permata, 1996, "Pengaruh Surfaktan Terhadap Solubilisasi Kofein", *Jurnal Penelitian Andalas*, No. 21/Tahun VIII/1996, Universitas Andalas, Padang, 134-140
- Halim, A, 1991, *Teknologi Partikel*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas, Padang
- Lachman, L. H.A. Lieberman and J.L. Kanig, 1986, *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed, Lea and Febiger, Philadelphia

- Lim, J.K, and C.C. Chen, 1974, "Effect of Selected Surfaktan, above and below the CMC, on Aspirin Solubility", *J. Pharm. Sci*, 63, 559-562
- Martin, A.N, J. Swabrick and Cammarata, 1983, *Physical Pharmacy*, 3th Ed, Lea and Febiger, Philadelphia
- Martin, E.W and F.E.Cook, 1961, *Remington's Practice of Pharmacy*, 12th Ed, Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania
- Mc. Evoy, G.K,1995, *Drug Information AHFS*, The American of Health System Pharmacist Inc, Bethesda
- Rosen, J.M, 1978, *Surfactan and Interfacial Phenomena*, A. Willey Interscience Publication, New York
- Voigt, R, 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta