

UJI PENGARUH SURFAKTAN TWEEN 80 DAN SPAN 80 TERHADAP SOLUBILISASI DEKSTROMETORFAN HIDROBROMIDA

Rina Wahyuni ²⁾ Auzal Halim ¹⁾, Rina Trifarmila ²⁾

¹⁾Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang

²⁾Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

ABSTRACT

The solubilization of dextromethorphan hydrobromide using Tween 80 and Span 80 has been studied. CMC's value of Tween 80 and Span 80 are determined by surface tension method using Du Nouy Tensiometer and refractive index method using ABBE refractometer. The solubility of dextromethorphan hydrobromide using Tween 80 and Span 80 was evaluated at concentrations below the CMC point, above the CMC point and at CMC point. CMC's value of Tween 80 and Span 80 respectively are 5,9 $\mu\text{g/mL}$ and 6,3 $\mu\text{g/mL}$. The solubility of dextromethorphan hydrobromide using Tween 80 was greater than Span 80 at concentration above the CMC's value.

Keywords : *Solubilitation, Surfactan, Tween 80, Span 80*

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang solubilisasi dekstrometorfan hidrobromida menggunakan Tween 80 dan Span 80. Nilai CMC dari Tween 80 dan Span 80 ini ditentukan dengan metoda tegangan permukaan yaitu menggunakan Du Nouy Tensiometer dan metoda indeks bias yaitu menggunakan Refraktometer ABBE. Kelarutan dekstrometorfan hidrobromida diteliti dengan menggunakan Tween 80 dan Span 80 pada konsentrasi di bawah titik CMC, pada titik CMC dan di atas titik CMC. Nilai CMC dari Tween 80 dan Span 80 berturut – turut adalah 5,9 $\mu\text{g/mL}$ dan 6,3 $\mu\text{g/mL}$. Kelarutan dekstrometorfan hidrobromida dengan Tween 80 lebih besar dibanding dengan Span 80 pada konsentrasi surfaktan di atas nilai CMC.

Kata Kunci : *Solubilisasi, Surfactan, Tween 80, Span 80*

PENDAHULUAN

Suatu sifat fisika kimia yang penting dari suatu zat obat adalah kelarutan, terutama kelarutan sistem dalam air. Jika kelarutan dari zat obat kurang dari yang diinginkan, pertimbangan harus diberikan untuk memperbaiki kelarutannya (Ansel, 1989). Kelarutan dari suatu senyawa bergantung pada sifat fisika dan kimia zat terlarut dan pelarut, juga bergantung pada temperatur, tekanan, pH larutan dan untuk jumlah yang lebih kecil, serta bergantung pada hal terbaginya zat terlarut (Martin, *et al.*,1993).

Solubilisasi didefinisikan sebagai jumlah maksimum suatu zat yang benar-benar dapat dilarutkan dalam sejumlah tertentu pelarut. Untuk meningkatkan kelarutan suatu zat dalam air dapat dilakukan dengan beberapa cara antara lain dengan

pembentukan garam, pembentukan kompleks, peningkatan suhu, mengurangi ukuran partikel atau menambahkan surfaktan (Augustin & Brewster, 2007).

Surfaktan adalah zat-zat yang mengabsorpsi pada permukaan atau antar muka untuk mengurangi tegangan permukaan atau mengurangi tegangan antar muka suatu cairan. Karena sifatnya yang menurunkan tegangan permukaan, surfaktan dapat digunakan sebagai bahan pembasah atau *wetting agent*, bahan pengemulsi atau *emulsifying agent* dan bahan pelarut atau *solubilizing agent* (Ansel, 1989).

Fenomena antarmuka dalam farmasi dan kedokteran adalah faktor-faktor yang berarti mempengaruhi adsorpsi obat pada bahan pembantu padat dalam bentuk sediaan, penetrasi (penembusan) molekul melalui

membran biologis, pembentukan dan kestabilan emulsi, dan dispersi dari partikel yang tidak larut dalam media cair untuk membentuk suspensi (Martin, *et al.*, 2008).

Dekstrometorfan HBr (d-3-metoksi-N-metilmorfinan) adalah derivat dari morfin sintetik yang bekerja sentral dengan meningkatkan ambang rangsang reflek batuk dan memiliki kelarutan agak sukar larut dalam air. Karena Dekstrometorfan salah satu obat yang kelarutannya agak sukar larut dalam air maka diperlukan surfaktan untuk meningkatkan kelarutan (Tjay & Rahardja, 2007)

Maka dari itu pada penelitian ini dilakukan uji pengaruh surfaktan span 80 dan tween 80 terhadap solubilisasi Dekstrometorfan HBr. Tujuan penelitian ini untuk membandingkan dan mengevaluasi tween 80 dan span 80 yang dapat mempengaruhi solubilisasi Dekstrometorfan HBr.

METODE PENELITIAN

a. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis (*Shimadzu Uvmini 1240*), *magnetic stirrer*, timbangan analitik (*Shimadzu AUX220[®]*), refraktometer ABBE (*Atago[®]*), Du Nouy tensiometer (*WEIC No 0187096 F[®]*), pH meter (*Hanna[®]*), Viskometer Stormer (*VS-DG[®]*), gelas ukur, labu ukur, erlenmeyer, pipet tetes, beaker glass, spatel, pipet ukur, piknometer dan alat-alat laboratorium lainnya.

Dekstrometorfan HBr (*Indofarma*), Tween 80 (*Bratako*), Span 80 (*PT. Equipment Pharmacy*), Asan klorida 0,1 N dan Aqua destilasi

b. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum Dekstrometorfan HBr

Sebanyak 100 mg dekstrometorfan HBr ditimbang seksama, masukkan ke dalam labu ukur 100 mL, lalu tambahkan aquadest. Dicukupkan sampai tanda batas, kocok homogen. Larutan induk dipipet 10 mL dimasukkan ke dalam labu 25 mL diencerkan dengan aquadest sampai tanda batas, kocok homogen. Sehingga diperoleh larutan dekstrometorfan HBr dengan konsentrasi 400 µg/mL. Kemudian dipipet lagi 3 mL dimasukan kedalam labu 25 mL ditambahkan dengan aquadest sampai tanda batas. Sehingga diperoleh larutan dekstrometorfan HBr dengan konsentrasi 48 µg/mL. Larutan diukur absorbannya dengan spektrofotometer UV panjang gelombang 200 – 400nm.

Pembuatan Kurva Kalibrasi Dekstrometorfan HBr

Sebanyak 100 mg dekstrometorfan HBr ditimbang seksama, masukkan ke dalam labu ukur 100 mL, lalu tambahkan aquadest sampai tanda batas, kemudian kocok sampai homogen. Diperoleh larutan induk dengan konsentrasi 1000 µg/mL . dari larutan induk dibuat larutan dengan konsentrasi 400 µg/mL. Dari larutan induk tersebut dibuat seri larutan dengan konsentrasi 48 µg/mL, 64 µg/ml, 80 µg/mL, 96 µg/mL, dan 112 µg/ml dengan cara pipet larutan induk masing – masing sebanyak 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL dan 7 mL. Masukkan ke dalam labu ukur 25 mL, aquadest sampai tanda batas. Larutan diukur absorbannya pada panjang gelombang 280 nm. Lalu dibuat kurva kalibrasi dengan menghubungkan antara serapan zat dengan konsentrasi, kemudian ditentukan persamaan regresinya.

Penentuan waktu larut Dekstrometorfan HBr

Sebanyak 2g dekstrometorfan HBr ditimbang seksama, masukkan kedalam labu ukur 100 mL, dicukupkan volumenya dengan aquadest hingga tanda batas. Pindahkan

larutan kedalam erlenmeyer bertutup dan diaduk dengan Magnetic Stirrer dengan kecepatan pada skala 3. Setelah 5 menit, pengadukan dihentikan dan larutan dipipet sebanyak 5 mL, diganti dengan aquadest 5 mL, larutan yang dipipet ini disaring, dan hasil saringan dipipet lagi 1 mL dan diencerkan dengan pelarut dalam labu ukur 100 mL, lalu pipet lagi 2 mL dan diencerkan dengan pelarut 10 mL. Kemudian diukur serapan Dekstrometorfan HBr dan dihitung kadar Dekstrometorfan HBr yang terlarut pada panjang gelombang maksimum. Demikian seterusnya dilakukan untuk lama pengadukan 10, 15, 20, 25, 30, 35 dan 40 menit.

c. Penentuan Nilai CMC Surfaktan

Metode Tegangan Permukaan

1. Tegangan Permukaan Tween 80

Nilai CMC ini ditentukan dengan cara menimbang Tween 80 sebanyak 100 mg, kemudian dilarutkan dengan aquadest dalam labu ukur 100 mL, volumenya dicukupkan hingga tanda batas. Didapatkan konsentrasi larutan induk 1000 mg/mL. Larutan induk ini dipipet sebanyak 10 mL, masukkan kedalam labu ukur 100 mL, lalu cukupkan dengan aquadest sampai tanda batas. Kemudian dibuat larutan dengan konsentrasi masing-masing larutan 2,3,4,5,6,7,8,9,10 dan 11 µg/mL. Kemudian diukur tegangan permukaannya menggunakan Du Nouy Tensiometer. Untuk masing-masing konsentrasi dilakukan pengukuran sebanyak 5 kali.

2. Tegangan Permukaan Span 80

Nilai CMC ini ditentukan dengan cara menimbang span 80 sebanyak 100 mg, kemudian dilarutkan dengan aquadest dalam labu ukur 100 mL, volumenya dicukupkan hingga tanda batas.

Didapatkan konsentrasi larutan induk 1000 mg/mL. Larutan induk ini dipipet sebanyak 10 mL, masukkan kedalam labu ukur 100 mL, lalu cukupkan dengan aquadest sampai tanda batas. Kemudian dibuat larutan dengan konsentrasi masing-masing larutan 2,3,4,5,6,7,8,9,10 dan 11 µg/mL. Kemudian diukur tegangan permukaannya menggunakan Du Nouy Tensiometer. Untuk masing-masing konsentrasi dilakukan pengukuran sebanyak 5 kali.

Dari harga tegangan permukaan yang didapat, dibuat kurva kalibrasi hubungan konsentrasi surfaktan dan tegangan permukaan sehingga didapat dua persamaan garis lurus yang berpotongan. Titik perpotongan tersebut merupakan nilai CMC. Dihitung dengan rumus :

$$F = \frac{\gamma}{2L} \times FK$$

Ket : F = tenaga yang dibutuhkan untuk merubah lapisan film

γ = tegangan permukaan

L = panjang bagian yang dapat bergerak

FK= faktor koreksi

Standarisasi alat (kalibrasi alat), biasanya dikalibrasi dengan aqua bidest dengan tegangan muka (γ) = 72,9 dyne pada 20°C. Apabila diukur tegangan muka air bukan 72,9 dyne, melainkan 69,5 dyne, maka faktor koreksi adalah $72,9/69,5 = 1,05$

Metode Indeks Bias

1. Indek Bias Tween 80

Penentuan nilai CMC dengan metode indeks bias diteliti dengan cara membuat larutan surfaktan Tween 80 dengan cara menimbang Tween 80 sebanyak 100 mg, kemudian dilarutkan dengan aquadest dalam labu 100 mL, volumenya dicukupkan hingga tanda batas. Didapatkan konsentrasi 1000 µg/mL. dari larutan induk dibuat larutan dengan konsentrasi 2,3,4,5,6,7,8,9,10, dan 11 µg/mL. Alat yang digunakan adalah refraktometer ABBE. Larutan yang diuji kemudian

diteteskan kepada prisma bawah alat refraktometer. Mikrometer diputar perlahan sampai pada medan penglihatan diteloskop, batas antara gelap dan terang berada pada titik potong kedua garis halus yang bersilangan. Skala yang tertera pada alat dibaca, demikian seterusnya pada masing-masing konsentrasi dilakukan pengukuran sebanyak 5 kali.

2. Indek bias Span 80

Penentuan nilai CMC dengan metode indeks bias diteliti dengan cara membuat larutan surfaktan Span 80 dengan cara menimbang Span 80 sebanyak 100 mg, kemudian dilarutkan dengan aquadest dalam labu 100ml, volumenya dicukupkan hingga tanda batas. Didapatkan konsentrasi 1000 µg/mL. Dari larutan induk dibuat larutan dengan konsentrasi 2,3,4,5,6,7,8,9,10, dan 11 µg/mL. Alat yang digunakan adalah refraktometer ABBE. Larutan yang diuji kemudian diteteskan kepada prisma bawah alat refraktometer. Mikrometer diputar perlahan sampai pada medan penglihatan diteloskop, batas antara gelap dan terang berada pada titik potong kedua garis halus yang bersilangan. Skala yang tertera pada alat dibaca, demikian seterusnya pada masing-masing konsentrasi dilakukan pengukuran sebanyak 5 kali. Dari hasil penentuan indeks bias tersebut dapat dibuat kurva hubungan antara konsentrasi surfaktan dengan indeks bias sehingga didapat garis lurus yang berpotongan pada nilai konsentrasi misel kritis (CMC).

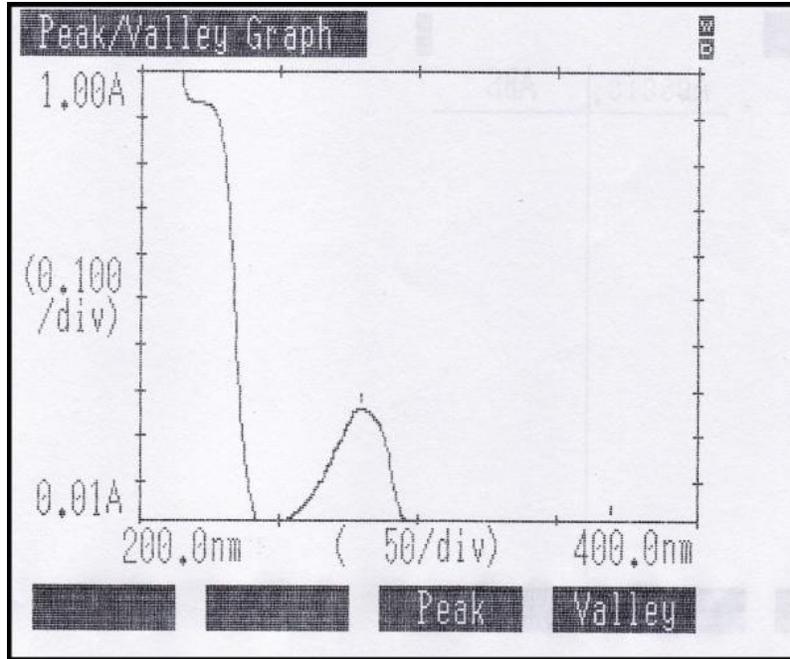
Larutan Tween 80 dibuat dalam beberapa konsentrasi untuk penentuan kelarutan Dekstrometorfan HBr pada, di bawah dan di atas nilai CMC.

Pada 100 mL larutan yang mengandung Tween 80 sesuai dengan konsentrasi yang diperoleh yaitu 4,5,6,7 dan 8 µg ditambahkan 2 g Dekstrometorfan HBr. Aduk dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan pada skala 3 selama 23,6 menit. Larutan kemudian disaring dan di pipet sebanyak 1 mL diencerkan dengan air suling dalam labu ukur 100 mL. Diukur serapan pada panjang gelombang maksimum. Kemudian percobaan dilanjutkan dengan cara yang sama pada konsentrasi Tween 80 yang lain. Prosedur yang sama dilakukan juga pada Span 80 dengan konsentrasi yang diperoleh yaitu 5,6,7,8, dan 9 µg.

d. Penentuan Kelarutan Dekstrometorfan HBr diatas, dibawah dan pada Nilai CMC Surfaktan

HASIL DAN PEMBAHASAN

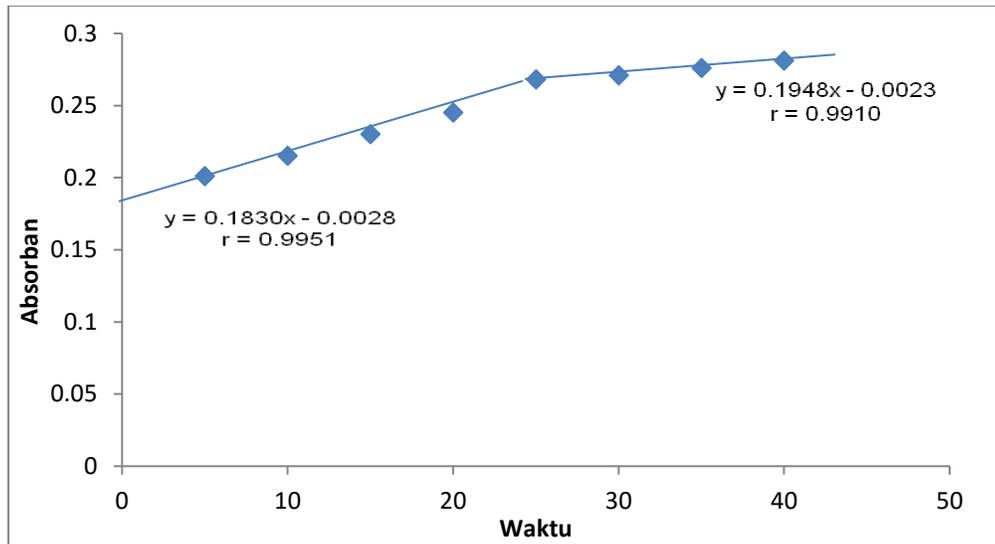
a. Penentuan panjang gelombang (λ) analisis dekstrometorfan HBr



Gambar 1. Panjang gelombang (λ) analisis dekstrometorfan HBr dalam aquadest 280,0 nm.

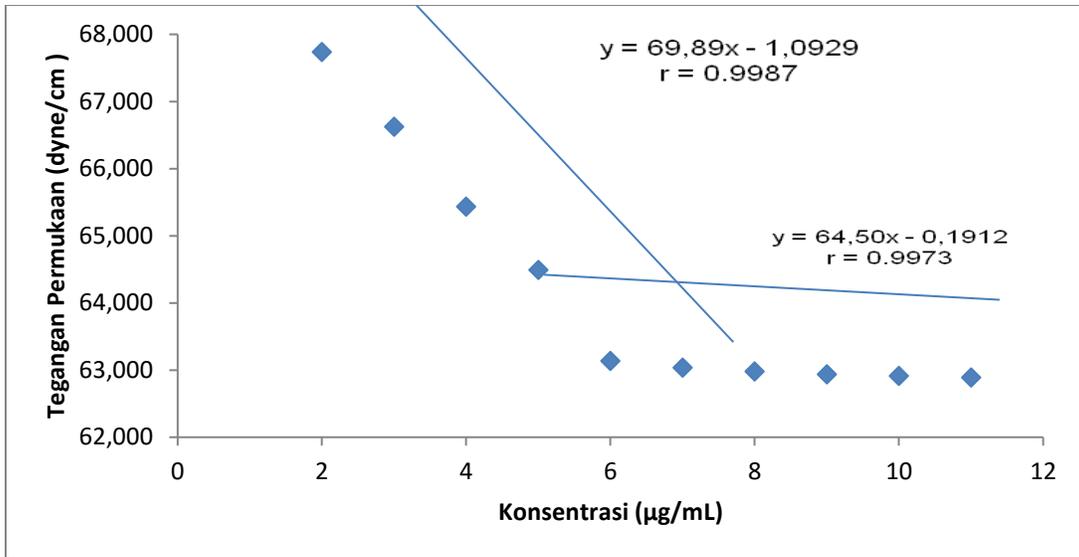
Pengukuran serapan untuk pembuatan kurva kalibrasi dalam pelarut aquadest menghasilkan persamaan regresi linier $y = 0,005 + 0,009 x$ dengan nilai koefisien korelasinya (r) = 0,9987

b. Kurva hubungan konsentrasi dengan waktu larut Dekstrometorfan HBr

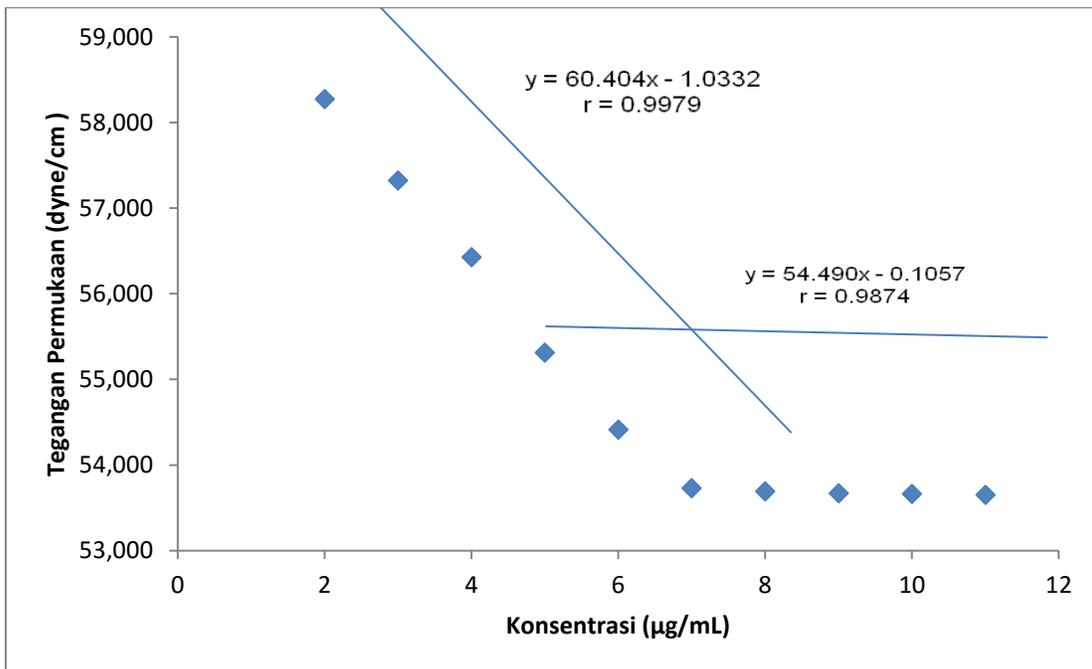


Gambar 2. Kurva hubungan konsentrasi dengan waktu larut dekstrometorfan HBr

c. Kurva Hubungan Konsentrasi dengan Tegangan Permukaan.

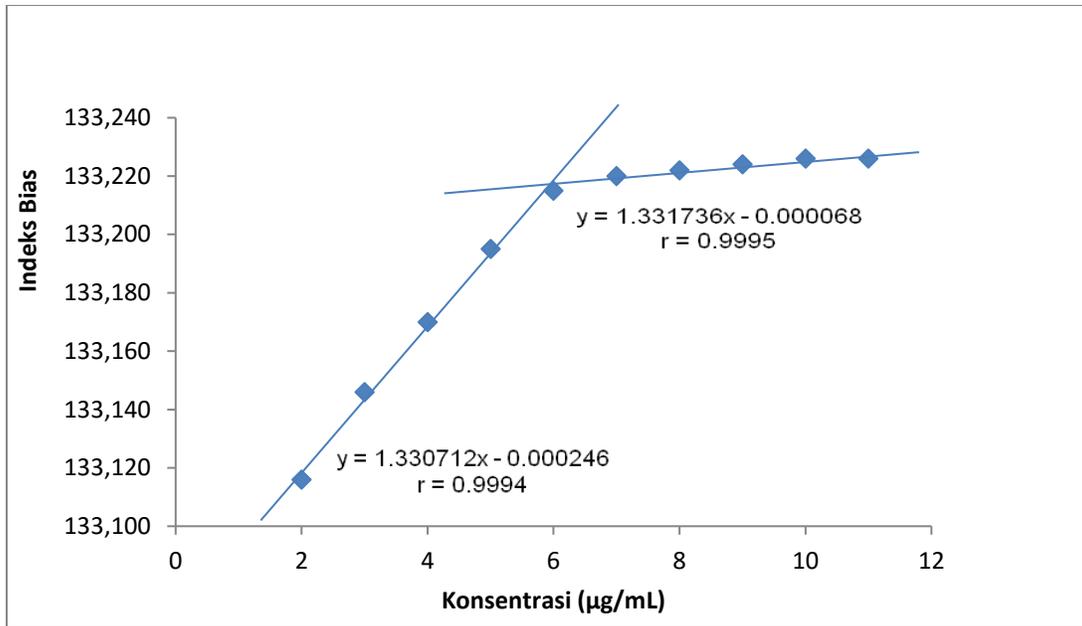


Gambar 3. Kurva hubungan konsentrasi dengan tegangan permukaan Tween 80

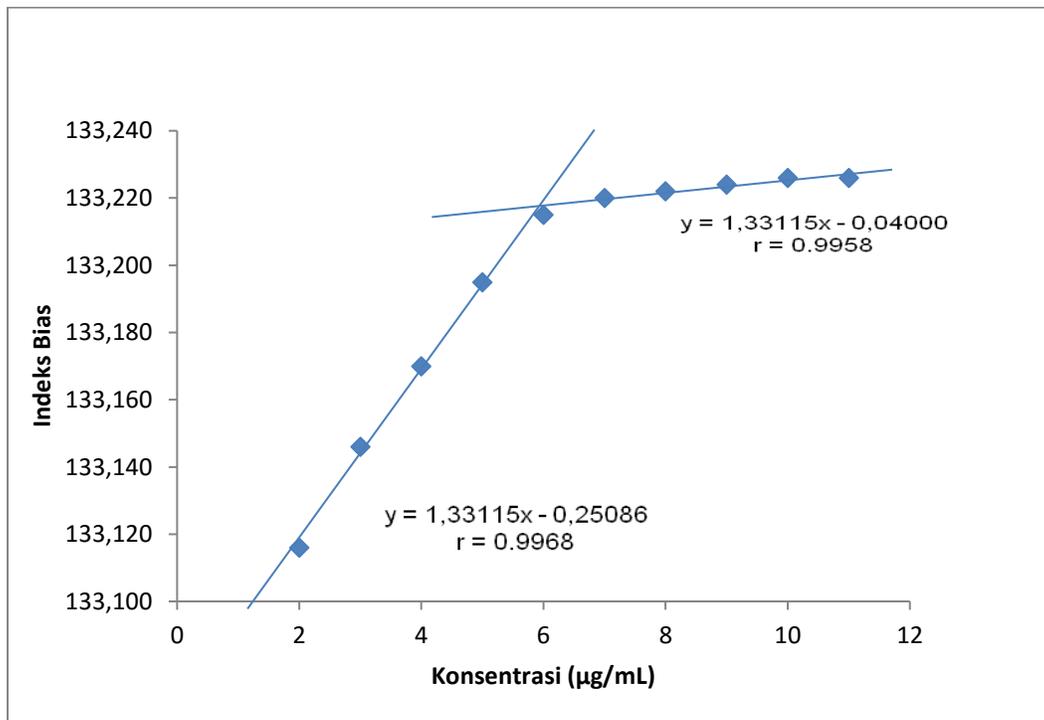


Gambar 4. Kurva hubungan konsentrasi dengan tegangan permukaan Span 80

d. Kurva Hubungan Konsentrasi dan Indek Bias



Gambar 5. Kurva Hubungan Konsentrasi dengan Indek Bias Tween 80



Gambar 6. Kurva Hubungan Konsentrasi dengan Indek Bias Span 80

- e. Hasil Pengukuran Kelarutan Dekstrometorfan HBr diatas, dibawah dan pada Nilai CMC Surfaktan dengan Tween 80

Konsentrasi Tween 80 ($\mu\text{g/mL}$)	Absorban	Kelarutan Dekstro-metorfan HBr ($\text{g}/100\text{mL}$)	Kadar Dekstro-metorfan HBr dengan Tween 80 (%)
4	0,206	1,656	82,8
5	0,211	1,694	84,7
6	0,215	1,725	86,2
7	0,218	1,764	87,4
8	0,234	1,871	93,5

f. Hasil Pengukuran Kelarutan Dekstrometorfan HBr diatas, dibawah dan pada Nilai CMC Surfaktan dengan Span 80

Konsentrasi Span 80 ($\mu\text{g/mL}$)	Absorban	Kelarutan Dekstro-metorfan HBr ($\text{g}/100\text{mL}$)	Kadar Dekstrometorfan HBr dengan Span 80 (%)
5	0,202	1,563	81,2
6	0,209	1,679	83,9
7	0,213	1,710	85,5
8	0,217	1,740	87,0
9	0,220	1,763	88,1

Untuk penentuan nilai CMC dari masing-masing surfaktan digunakan metode tegangan permukaan dan indek bias (Attwood & Florence, 1983; Rosen, 1989). Pada metode tegangan permukaan digunakan alat Du Nouy Tensiometer, dimana prinsip kerja alat ini adalah gaya yang diperlukan untuk melepaskan cincin platinum iridium yang tercelup pada permukaan atau antar permukaan sebanding dengan tegangan permukaan atau antar permukaan (Martin, *et al.*, 1992). Metode ini didasarkan bahwa tegangan permukaan dari larutan surfaktan akan turun secara cepat dengan meningkatnya konsentarsi sampai pada titik CMC, dari titik CMC ini sampai peningkatan konsentrasi selanjutnya tegangan permukaan tidak akan turun lagi (Halim, *et al.*, 1997; Alvarez & Yakowsky, 2000).

Hal ini dapat dilihat pada kurva mula-mula turun secara cepat dan kemudian berjalan sejajar sumbu x. Dibuat persamaan lurus sehingga didapatkan harga CMC yang sesuai dengan titik potong kedua garis

tersebut. Pada literatur menyatakan bahwa setelah titik CMC tegangan permukaan masih akan turun sedikit, kemudian naik dan selanjutnya akan berjalan sejajar dengan sumbu x (konsentrasi surfaktan). dalam hal ini dapat diterangkan bahwa proses pembentukan misel berjalan sangat cepat, sehingga pada awalnya tidak hanya molekul-molekul surfaktan saja didalam sistem yang beragregasi tetapi juga molekul-molekul surfaktan pada permukaan sistem, sehingga untuk sementara ada daerah yang tidak ditempati oleh molekul surfaktan yang menyebabkan tegangan permukaan kembali naik, setelah posisi ini tidak ditempati lagi tidak ada lagi pen urunan tegangan permukaan (Halim, *et al.*, 1997; Alvarez & Yakowsky, 2000). Dalam hal ini diperoleh nilai CMC tween 80 adalah $5,9 \mu\text{g/mL}$, dan nilai CMC span 80 adalah $6,3 \mu\text{g/mL}$.

Penentuan indek bias dilakukan dengan menggunakan Refraktometer, hal ini diterangkan dalam literatur, bila indek bias sebagai ordinat dan konsentrasi surfaktan sebagai absis maka akan diperoleh dua

persamaan garis lurus yang berpotongan pada nilai CMC. Ini didasarkan bahwa pada saat tercapainya nilai CMC maka pembentukan misel akan berlangsung sangat cepat sehingga akan terjadi perubahan-perubahan sifat fisika seperti perubahan kecepatan larut surfaktan yang jauh berbeda dibanding dengan sebelum mencapai titik CMC dan akan menyebabkan perubahan indeks bias (Martin, *et al.*, 1983). Dari metode kedua tersebut terlihat nilai CMC tween 80 adalah 5,7 µg/mL, lebih besar daripada nilai CMC span 80, yaitu 6,8 µg/mL.

Lamanya pengadukan dekstrometorfan HBr dalam air sampai diperoleh larutan jenuh perlu ditentukan untuk mengetahui lamanya waktu yang dibutuhkan untuk setiap percobaan, sehingga selama pengadukan setelah dicapainya larutan jenuh tidak mempengaruhi penentuan selanjutnya. Harga ini dapat diperoleh dengan membuat dua persamaan dua garis lurus yang berpotongan dalam waktu 23,6 menit. Terlihat bahwa pada menit 30, 35 dan 40 mempunyai absorban yang hampir sama. Konsentrasi surfaktan memberikan hubungan yang linear dengan peningkatan kelarutan. Dari lampiran 1 tabel IX dan X dapat dilihat peningkatan kelarutan dekstrometorfan HBr pada konsentrasi diatas nilai CMC, dengan kata lain peningkatan konsentrasi surfaktan sebanding dengan peningkatan kelarutan. Penambahan surfaktan pada konsentrasi surfaktan pada nilai CMC dan sedikit diatas nilai CMC dapat meningkatkan kelarutan dari sediaan, disebabkan karena diameter misel dalam larutan akan semakin besar dengan meningkatnya konsentrasi surfaktan (Rosen 1989). Hal ini dapat dilihat dari kadar dekstrometorfan HBr terlarut dalam sediaan pada konsentrasi tween 80 pada nilai CMC 6 µg/mL dan sedikit diatas titik CMC 7 µg/mL berturut-turut adalah 1,725 g/100 mL (86,2%) dan 1,748 g/100 mL (87,4%), lebih besar dibandingkan dengan sediaan dengan konsentrasi surfaktan dibawah nilai CMC 5

µg/mL yaitu 1,694 g/100 mL (84,7%) dan kadar dekstrometorfan HBr yang terlarut dalam sediaan pada konsentrasi span 80 pada nilai CMC 7 µg/mL dan sedikit diatas nilai CMC 8 µg/mL berturut-turut adalah 1,710 g/100 mL (85,5%) dan 1,740 g/100 mL (87,0%), lebih besar dibanding sediaan dengan konsentrasi surfaktan dibawah nilai CMC 6 µg/mL, yaitu 1,679 g/100 mL (83,9%).

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Dekstrometorfan HBr bisa diformulasikan dalam bentuk solubilisasi dengan menggunakan surfaktan Tween 80 dan Span 80, karena kedua surfaktan tersebut dapat meningkatkan kelarutan dekstrometorfan HBr
2. Kelarutan dekstrometorfan HBr tertinggi dicapai pada surfaktan Tween 80 diatas nilai CMC yaitu 93,5 %, sedangkan pada nilai CMC yang sama kelarutan Span 80 adalah 88,1 %.
3. Nilai CMC Tween 80 lebih kecil dari nilai CMC Span 80.

DAFTAR PUSTAKA

- Alvarez-Nunez, F. A., Yakowsky, S. H. (2000). Relationship between polysorbate 80 solubilization descriptors and octanol-water partition coefficient of drugs. *Int J Pharm*, 200, 217-222
- Ansel, H.C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. (Edisi IV). Penerjemah: Farida Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Attwood, D. & Florence, A. T. (1983). *Surfactant systems: Their chemistry*

pharmacy and biology. London and New York: Chapman and Hall.

Augustin, P. & Brewster, M. E. (2007). *Solvent system and their selection in pharmaceutics and biopharmaceutics*. Belgium : Catholic University of Leuven & Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse.

Halim, A., Malik, M., & Permata, D. (1997). Pengaruh Surfaktan Terhadap Solubilisasi Kofein. *Jurnal Penelitian Andalas*, 21, 134-140

Martin, E. W. & Cook, F. E. (1961). *Remington practice of pharmacy*. (12rd ed). Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company.

Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (1992). *Physical Pharmacy*. (2rd ed). Philadelphia: Lea & Febiger.

Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (2008). *Farmasi Fisik*. (Edisi III). Penerjemah: Yoshita. Jakarta: Universitas Indonesia Press.

Rosen, J. M. (1989). *Surfactants and interfacial phenomena* (2rd ed). New York: J. Willey & Sons Interscience Publication.

Tjay, T. H, dan Raharja, K. (2007). *Obat – obat penting, khasiat, Penggunaan, dan Efek Sampingnya*. (edisi 6). Jakarta: PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia.

Zhou, M. & Notari, R.E. (1995). Influence of pH, Temperature, and Buffer on The Kinetic of ceftazelim Degradation in Aqueous Solution. *J. Pharm.Sci*, 84, 534-537.