

Solubilsasi Parasetamol dengan Ryoto® Sugar Ester dan Propilen glikol

Solubilization of Paracetamol With Ryoto® Sugar Esther and Propylene glycol

Deni Noviza, Nine Febriyanti & Salman Umar

Keywords:
parasetamol,
ryoto®,
sugar ester,
propylenglikol,
solubilization.

ABSTRACT: Paracetamol was an active ingredient, which is poorly soluble in water. Absorption of poorly soluble or slightly soluble in water is influenced by the rate of dissolution. Solubilization is an alternative to improve drug solubility in water with the addition of surfactant. The addition of Ryoto® sugar ester surfactant and propylene glycol cosolvent conducted to determine the concentration of Ryoto® sugar ester and propylene glycol that increase the solubility and stability of the dosage form. Solubilization of Paracetamol with the addition of Ryoto® sugar ester without propylene glycol and combinations Ryoto® sugar ester and propylene glycol at a concentration below the CMC point (Critical Micell Concentration), at the point of CMC, and above the CMC points in a row is 0.005 mg/ml, 0.006 mg/ml, and 0.007 mg/ml with 10% propylene glycol. The highest solubility of Paracetamol achieved in the formula 7 with a combination of the addition Ryoto® sugar ester (0.007 mg/ml) and propylene glycol (10%) by the recovery percentage of 99.6%, and the combination is also obtained the best preparation stability which is not occur the color change in the preparations during storage at room temperature and place protected from direct sunlight for a month. The addition of Ryoto® sugar ester surfactant and propylene glycol increase the solubility and stability of the solubilization of Paracetamol preparations.

Kata Kunci:
parasetamol,
Ryoto®,
sugar ester,
propilen glikol,
solubilisasi.

ABSTRAK: Parasetamol merupakan obat yang agak sukar larut dalam air. Absorpsi obat sukar larut atau agak sukar larut dalam air dipengaruhi oleh laju pelarutan. Solubilisasi merupakan alternatif untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air dengan penambahan surfaktan. Penambahan surfaktan Ryoto® sugar ester dan kosolven propilen glikol dilakukan untuk menentukan konsentrasi Ryoto® sugar ester dan propilen glikol yang dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas sediaan. Solubilisasi parasetamol dengan penambahan Ryoto® sugar ester tanpa propilen glikol dan kombinasi penambahan Ryoto® sugar ester dan propilen glikol pada konsentrasi dibawah titik CMC (*Critical Micell Concentration*), pada titik CMC dan diatas titik CMC berturut-turut adalah 0,005 mg/ml, 0,006 mg/ml dan 0,007 mg/ml dengan 10% propilen glikol. Kelarutan parasetamol tertinggi dicapai pada formula 7 dengan kombinasi penambahan Ryoto® sugar ester (0,007 mg/ml) dan propilen glikol (10%) yaitu dengan persentase perolehan kembali 99,6%, serta pada kombinasi ini juga diperoleh stabilitas sediaan yang paling bagus yaitu tidak terjadinya perubahan warna pada sediaan selama penyimpanan pada suhu kamar dan ditempat yang terlindung dari cahaya matahari langsung selama satu bulan. Penambahan surfaktan Ryoto® sugar ester dan propilen glikol dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas sediaan solubilisasi parasetamol.

Fakultas Farmasi, Universitas Andalas

Korespondensi:
Deni Noviza
(deninoviza@ffarmasi.unand.ac.id)

PENDAHULUAN

Parasetamol atau asetaminofen atau N-asetil-para-aminofenol adalah obat analgesik dan antipiretik yang populer digunakan. Parasetamol tergolong obat yang agak sukar larut dalam air, kelarutannya dalam air 1:70 (1). Sediaan parasetamol dapat dijumpai dalam bentuk kapsul dan kaplet karena kelarutannya sangat kecil. Suatu obat harus mempunyai kelarutan dalam air agar manjur secara terapi sehingga obat masuk ke sistem sirkulasi dan menghasilkan efek terapeutik. Untuk obat-obat yang akan dibuat dalam sediaan berbentuk larutan harus diperhatikan kelarutannya karena dapat mempengaruhi absorpsinya. Penambahan surfaktan dan pelarut atau kosolven merupakan salah satu upaya peningkatan kelarutan suatu obat yang mempunyai kelarutan kecil atau praktis tidak larut dalam air (2,3).

Solubilisasi adalah suatu bentuk sediaan yang berupa cairan atau semi padat, jernih dan bersifat isotrop yang terdiri dari inkorporasi atau larutan di dalam air suatu zat yang tidak larut atau sedikit larut dalam air dengan bantuan suatu surfaktan (4,5,).

Surfaktan mampu berperan dalam solubilisasi (Ansel, 1989). Salah satu sifat pentingnya adalah kemampuan untuk meningkatkan kelarutan bahan yang tidak larut atau sedikit larut dalam medium dispersi. Surfaktan pada konsentrasi rendah menurunkan tegangan permukaan dan menaikkan laju kelarutan obat (6). Sedangkan pada kadar yang lebih tinggi surfaktan akan berkumpul membentuk agregat yang disebut misel (7).

Sugar ester merupakan surfaktan non-ionik yang terdiri dari sukrosa sebagai gugus hidrofilik dan asam lemak sebagai gugus lipofilik (8). Sugar ester tidak berasa, tidak berbau, non-toksik dan dapat digunakan sebagai eksipien dalam obat-obatan dan kosmetik karena tidak mengiritasi mata dan kulit (9). Berdasarkan variasi dari tipe atau jumlah gugus asam lemaknya sugar ester mempunyai rentang HLB yang luas yaitu 1-16, sehingga penggunaannya luas antara lain sebagai pensolubilisasi (10,11).

Kosolven adalah pelarut yang ditambahkan dalam suatu sistem untuk membantu melarutkan atau meningkatkan stabilitas dari suatu zat. Dimana penggunaan kosolven dapat mempengaruhi polaritas sistem yang dapat ditunjukkan dengan perubahan tetapan dielektriknya (3,12).

Pada penelitian ini dilakukan kombinasi penambahan surfaktan Ryoto® sugar ester dan kosolven propilen glikol dalam upaya peningkatan kelarutan parasetamol dalam sediaan solubilisasi. Kombinasi penambahan surfaktan Ryoto® sugar ester dan kosolven propilen glikol diharapkan dapat meningkatkan kelarutan parasetamol dan dapat diketahui konsentrasi kombinasi surfaktan dan kosolven yang dapat memberikan kelarutan optimal terhadap parasetamol, sehingga hal ini dapat meningkatkan absorpsi parasetamol dalam bentuk sediaan cair yaitu solubilisasi. Selain itu, kombinasi ini diharapkan dapat meningkatkan stabilitas sediaan solubilisasi parasetamol karena dengan adanya pelarut air dapat mempercepat perubahan stabilitas dari sediaan obat, diantaranya organoleptis (bentuk, bau dan rasa), pH, viskositas dan bobot jenis sediaan.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah timbangan analitik (Shimadzu AUX220®), AB15 pH meter (Accumet Basic®), piknometer, viskometer Hoepler (Haake®), spektrofotometri UV-Visibel (Shimadzu® model UV-Vis 1700), tensiometer Du-nouy CSC dan alat-alat gelas laboratorium.

Bahan yang digunakan adalah parasetamol, Ryoto® sugar ester, propilen glikol dan air suling.

Cara kerja

Penentuan Waktu Larut Parasetamol dalam Pelarut Campur Air-Propilen glikol (90:10)

Parasetamol sebanyak 2 g, dilarutkan dalam 100 ml pelarut campur dengan komposisi 90% air dan 10% propilen glikol, kemudian diaduk dengan menggunakan magnetik stirer. Setelah 5 menit pengadukan dihentikan. Larutan dipipet sebanyak 5 ml dan diganti dengan air suling sebanyak 5 ml. Larutan yang dipipet ini disaring dan hasil penyaringan dipipet 1 ml lalu diencerkan

dalam labu ukur 25 ml sehingga diperoleh konsentrasi larutan 0,8 mg/ml, kemudian larutan ini dipipet 0,1 ml lalu diencerkan dalam labu ukur 25 ml sehingga diperoleh konsentrasi larutan 3,2 µg/ml. Serapan parasetamol diukur pada panjang gelombang serapan maksimum dengan spektrofotometer UV-Vis. Demikian selanjutnya untuk lama pengadukan 10, 15, 20, 25 dan 30 menit.

Penentuan Nilai CMC Ryoto® Sugar Ester dalam Air dengan Metode Tegangan Permukaan

Larutan Ryoto® sugar ester dibuat dalam air dengan konsentrasi 0,001-0,01 mg/ml, kemudian diukur tegangan permukaannya dengan alat Du-nouy tensiometer dengan pengulangan masing-masing konsentrasi sebanyak 5 kali. Dari harga tegangan permukaan yang didapat, dibuat kurva hubungan antara konsentrasi dengan tegangan permukaan sehingga didapat dua persamaan garis lurus yang berpotongan pada titik CMC.

Solubilisasi Parasetamol

Parasetamol sebanyak 2 g dilarutkan dalam 100 ml campuran air-propilen glikol

Tabel 1. Formula Sediaan

No.	Bahan	Formula						
		1	2	3	4	5	6	7
1	Parasetamol (g)	2	2	2	2	2	2	2
2	Propilen glikol (ml)	10	-	-	-	10	10	10
3	Ryoto® sugar ester (mg/ml)	-	0,005	0,006*	0,007	0,005	0,006*	0,007
4	Aquadest sampai (ml)	100	100	100	100	100	100	100

Keterangan:

* : Nilai CMC surfaktan

(formula 1), 2 g parasetamol juga dilarutkan dalam 100 ml campuran Ryoto® sugar ester dan air (formula 2, 3 dan 4) dan 2 g parasetamol dilarutkan dalam campuran Ryoto® sugar ester, propilen glikol dan air (formula 5, 6 dan 7), kemudian masing-masing formula diaduk dengan magnetik stirer sesuai dengan waktu yang ditentukan.

Penentuan Kelarutan Parasetamol

Sebanyak 1 ml larutan dipipet dan diencerkan dengan pelarut campur air-propilen glikol (formula 1, 5, 6 dan 7) dan dengan pelarut air (formula 2, 3 dan 4) dalam labu ukur 50 ml, dari larutan tersebut dipipet sebanyak 0,5 ml dan diencerkan dengan pelarut campur air-propilen glikol (formula 1, 5, 6 dan 7) dan dengan pelarut air (formula 2, 3 dan 4) dalam labu ukur 25 ml, kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum masing-masing yaitu panjang gelombang serapan maksimum parasetamol dalam pelarut campur air-propilen glikol (formula 1, 5, 6 dan 7) dan panjang gelombang serapan maksimum parasetamol dalam pelarut air (formula 2, 3 dan 4).

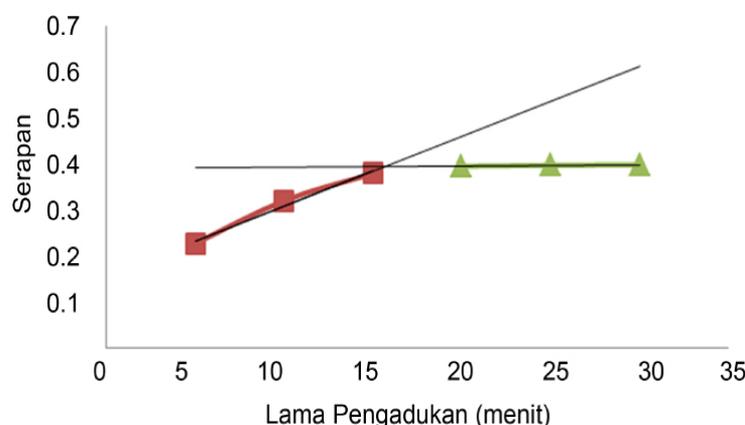
Evaluasi Sediaan Solubilisasi

Evaluasi sediaan solubilisasi dilakukan sebelum penyimpanan dan setelah penyimpanan selama satu bulan pada temperatur kamar, dalam ruangan tertutup dan gelap meliputi: organoleptis (1), kejernihan (4), pemeriksaan pH (1), pemeriksaan bobot Jenis (1), pemeriksaan viskositas (5), penentuan kadar parasetamol dalam sediaan setelah penyimpanan selama satu bulan.

HASIL DAN DISKUSI

Penentuan lamanya pengadukan parasetamol dalam pelarut dilakukan dengan menggunakan pelarut campur air-propilen glikol, tujuannya untuk memperoleh lamanya waktu pengadukan agar didapat larutan jenuh parasetamol sehingga tidak ada lagi pengaruh pengadukan terhadap kelarutan parasetamol. Lama pengadukan yang diperoleh untuk melarutkan parasetamol dalam pelarut campur air-propilen glikol ini adalah 15,6 menit. Titik ini didapat dengan membuat dua persamaan garis lurus yang saling berpotongan (Gambar 1).

Untuk penentuan nilai CMC surfaktan



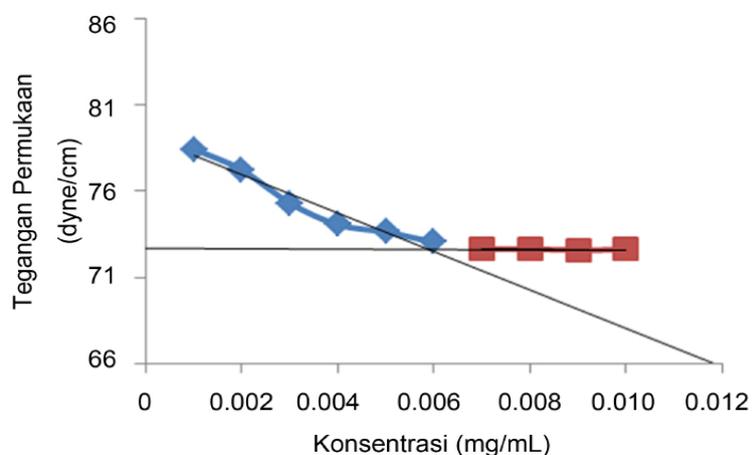
Gambar 1. Hubungan Antara Lama Pengadukan terhadap Serapan

Ryoto® sugar ester digunakan metode tegangan permukaan. Pada metode tegangan permukaan digunakan metode cincin dengan menggunakan alat Du-nouy tensiometer. Prinsip kerja alat ini adalah gaya yang diperlukan untuk melepas cincin platina iridium yang tercelup pada permukaan atau antar permukaan sebanding dengan tegangan permukaan atau tegangan antar muka (6). Metode ini berdasarkan dimana tegangan permukaan akan turun secara cepat sesuai dengan peningkatan konsentrasi surfaktan Ryoto® sugar ester sampai pada titik CMC, dari titik ini sampai peningkatan konsentrasi selanjutnya tegangan permukaan tidak akan turun lagi (10,13).

Hal ini dapat dilihat pada gambar 2 kurva mula-mula turun secara cepat kemudian berjalan sejajar sumbu x. Dari kurva yang diperoleh kemudian dibuat dua garis lurus sehingga didapat harga CMC yang sesuai dengan titik potong kedua garis tersebut. Setelah tercapainya titik CMC tegangan permukaan tidak akan berubah lagi dan terus berjalan sejajar sumbu x. Proses pembentukan misel berjalan dengan sangat cepat sehingga pada awalnya tidak saja molekul-molekul surfaktan yang

berada di dalam sistem yang beragregasi tetapi juga molekul-molekul surfaktan yang berada di permukaan sistem, sehingga untuk sementara ada daerah di permukaan yang tidak ditempati oleh molekul surfaktan sehingga tegangan permukaan kembali naik, setelah posisi ini ditempati lagi maka tidak akan ada lagi penurunan tegangan permukaan (6).

Nilai CMC surfaktan Ryoto® sugar ester diperoleh pada konsentrasi surfaktan 0,006 mg/ml. Angka ini diperoleh dengan membuat kurva hubungan antara konsentrasi dan tegangan permukaan sehingga didapat dua persamaan garis lurus yang berpotongan pada titik CMC (gambar 2). Penambahan surfaktan pada konsentrasi surfaktan dititik CMC dan sedikit diatas titik CMC dapat meningkatkan kelarutan dari sediaan (6,12). Hal ini dapat terlihat dari kadar parasetamol terlarut dalam sediaan pada konsentrasi surfaktan dititik CMC 0,006 mg/ml dan sedikit diatas titik CMC 0,007 mg/ml berturut-turut adalah 1,899 g/100 ml dan 1,985 g/100 ml (formula 3 dan 4) lebih besar dibandingkan dengan sediaan dengan konsentrasi surfaktan dibawah titik CMC 0,005 mg/ml yaitu 1,839 g/ 100 ml (formula 2).



Gambar 2. Etanol meniran selama enam hari

Penambahan kosolven propilen glikol juga dapat meningkatkan konsentrasi zat terlarut dalam sediaan. Hal ini dapat terlihat dari kadar yang diperoleh pada formula 5, 6 dan 7 dengan propilen glikol sebagai kosolven lebih besar dibandingkan dengan formula 2, 3 dan 4 tanpa propilen glikol. Dimana kadar parasetamol terlarut pada formula 5, 6 dan 7 berturut-turut adalah 1,846 g, 1,934 g dan 1,992 g dalam 100 ml, sedangkan pada formula 2, 3 dan 4 adalah 1,839 g, 1,899 g dan 1,985 g dalam 100 ml.

Setelah penyimpanan selama satu bulan diperoleh hasil terjadi penurunan konsentrasi zat terlarut dari larutan. Selain itu terjadi perubahan warna larutan menjadi agak kecoklatan. Hal ini mungkin disebabkan karena terjadinya reaksi kimia selama penyimpanan sediaan. Hasil yang diperoleh menunjukkan peningkatan stabilitas terhadap formula sediaan yang mengandung kosolven propilen glikol. Hal ini dapat

terlihat dari perubahan warna yang terjadi, dimana formula sediaan yang mengandung kosolven propilen glikol menunjukkan perubahan warna yang tidak terlalu pekat (formula 5 dan 6) dibandingkan dengan formula sediaan yang tidak mengandung kosolven propilen glikol (formula 2, 3 dan 4), sedangkan stabilitas sediaan yang paling bagus ditunjukkan oleh formula sediaan yang mengandung kosolven propilen glikol dan surfaktan Ryoto® sugar ester dengan konsentrasi diatas titik CMC (formula 7).

Hasil uji statistik untuk kelarutan masing-masing formula sediaan parasetamol sebelum penyimpanan dan setelah penyimpanan selama satu dengan metoda anova satu arah diperoleh nilai signifikan $< 0,05$ dan F hitung $> F$ tabel sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari masing-masing kombinasi surfaktan Ryoto® sugar ester dan kosolven propilen glikol. Uji statistik anova satu arah

Tabel 2. Evaluasi dari Solubilisasi Parasetamol

Formula	pH		Bobot jenis (g/ml)		Viskositas (cp)		Kelarutan Parasetamol (g/100ml)		Pemerian	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
1	6,69	6,55	1,094	1,084	4,413	4,114	1,745	1,716	Berkabut	Bening
2	6,57	6,57	1,096	1,086	4,138	3,996	1,839	1,634	Berkabut	Berwarna
3	6,62	6,40	1,096	1,086	4,156	3,946	1,899	1,557	Berkabut	Berwarna
4	6,64	6,60	1,096	1,086	3,940	3,920	1,985	1,565	Bening	Berwarna
5	6,58	6,45	1,102	1,091	3,865	3,790	1,846	1,813	Bening	Berwarna
6	6,53	6,50	1,103	1,102	3,740	3,637	1,934	1,905	Bening	Berwarna
7	6,54	6,50	1,102	1,100	3,695	3,569	1,992	1,972	Bening	Bening

Keterangan :

I: Sebelum Penyimpanan

II: Setelah Penyimpanan selama 30 hari

dilanjutkan dengan uji lanjut Duncan untuk melihat pada formula berapakah yang memberikan pengaruh paling optimal.

Evaluasi sediaan terhadap kelarutan, pH, bobot jenis dan viskositas dibandingkan sebelum dan sesudah penyimpanan selama satu bulan dengan uji t dua sampel berpasangan. Uji terhadap kelarutan sediaan diperoleh hasil korelasi antara kedua variabel yaitu 0,210 dengan nilai Sig. 0,651 ($> 0,05$) berarti korelasi kelarutan sediaan sebelum dan sesudah penyimpanan selama satu bulan tidak erat dan benar-benar tidak berhubungan secara nyata. Uji terhadap pH sediaan diperoleh hasil korelasi antara kedua variabel, yang menghasilkan angka 0,237 dengan nilai Sig. 0,609 ($> 0,05$) berarti korelasi pH sediaan sebelum dan sesudah penyimpanan selama satu bulan tidak erat dan benar-benar tidak berhubungan secara nyata. Uji terhadap bobot jenis sediaan diperoleh hasil korelasi antara kedua variabel, yang menghasilkan angka 0,932 dengan nilai Sig. 0,002 ($< 0,05$) berarti korelasi bobot jenis sediaan sebelum dan

sesudah penyimpanan selama satu bulan sangat erat dan benar-benar berhubungan secara nyata dan t hitung = 4,864 dengan Sig. 0,003 ($< 0,05$) berarti H_0 ditolak, atau bobot jenis sediaan sebelum dan sesudah penyimpanan selama satu bulan berbeda. Uji terhadap viskositas sediaan diperoleh hasil korelasi antara kedua variabel, yang menghasilkan angka 0,952 dengan nilai Sig. 0,001 ($< 0,05$) dan t hitung = 4,002 dengan Sig. 0,007 ($< 0,05$) berarti H_0 ditolak, atau viskositas sediaan sebelum dan sesudah penyimpanan selama satu bulan berbeda. Jadi, kelarutan dan pH sediaan sebelum dan sesudah penyimpanan selama satu bulan stabil, sedangkan bobot jenis dan viskositas sediaan tidak stabil.

KESIMPULAN

Dari penelitian dapat disimpulkan bahwa penambahan surfaktan Ryoto® sugar ester dan kosolven propilen glikol dapat meningkatkan kelarutan parasetamol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia* (Edisi IV). Jakarta: Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
2. Ansel, H. C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Edisi IV). Penerjemah: F. Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
3. Swarbrick, J. & Boylan, J. C. 1996. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Volume 14. New York: Marcel Dekker
4. Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, (3rd ed). Penerjemah: S. Suyatmi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
5. Voight, R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi* (Edisi V). Penerjemah: Soedani Noerono. Yogyakarta: Gadjah mada University Press.
6. Martin, A. N, J.Swarbick dan A. Cammarata. 1993. *Farmasi Fisik 2* (Edisi III). Penerjemah: Yoshita.

- Jakarta: Universitas Indonesia Press.
7. Shargel L., Wu Pong, S., & Yu, A.B. C. 1999. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* (5 th Ed). Singapore: MC. Graw and Hill.
 8. Baker, I. J. A., Matthews, B., Soares, H., Krodkiewska, I., Furlong, N., Franz, G. Drummond, C. J. 2000. Sugar fatty acid ester surfactant: Structure and ultimate aerobic biodegradability. *J. Surfactants Detergents*, 3, 1-13.
 9. Mitsubishi-Kagaku Food Corporation. 1982. *Ryoto Sugar Ester Technical Information, Nonionic Surfactant/ Sucrose Fatty Acid Ester/Food Additive*.
 10. Garti N., Aseri A., Faunn M. 2000. *Nonionic Sucroce Ester Microemulsions for Food Applications*. Part 1. *Colloids Surf. A.*, 164, 27-38.
 11. De Schaefer, C.R., de Ruiz Holgado, M. E.F., Arancibia, E. L. 2002. Solubility Parameters, Hydrophile-Lipophile Balance, and solubility in Sucrose Derivative Surfactants Obtained by GLC. *J. Arg. Chem. Soc-Vol. 90-N° 4/6*, 55-63.
 12. Halim, A., Hosiana, V., Elvita, L. 1997. Pengaruh Pemakaian Propilen glikol dan NaCl terhadap Solubilisasi Kofein dalam Larutan Air-Brij 35, *J. Sains. Tek. Far.*, 2, 64 – 72.
 13. Lin, C. M., Geng-pei Chang, Heng-kwong Tsao, Yu-jaene Sheng. 2011. Physics Solubilization Mechanism of Vesicles by Surfactants: Effect of Hydrophobicity. *J Chem Phys*, 135(4) 045102.