

PENGARUH BESAR UKURAN PARTIKEL TERHADAP SIFAT – SIFAT TABLET METRONIDAZOL

Maria Dona Octavia², Auzal Halim¹, Rika Indriyani²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Andalas (UNAND), Padang

²Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM), Padang

ABSTRACT

The influence of particle size toward the characteristics of Metronidazole tablets has been studied. Metronidazole that is used for first formula is not crushed, for the second formula is used Metronidazole powder crushed for 30 minutes, and for the third formula is used Metronidazole powder that is crushed for 3 hours. The crushing process of the powder is done by using Ball mill. The result is analysed by SEM, DTA, FT IR, and particle distribution. DTA data (mettler Toledo) shows the changing of thermodynamic characteristics that occurs when the sample is given heat energy in form of melting shown by endotherm. From the three formula are made Metronidazole tablets by using wet granulation. The formulations of Metronidazole use mucilago gelatin as a binder, lactose as excipients, amylum as desintegrant and aerosil as a lubricant. Tablet evaluation involves the same size, same weight, the strength determining of level and dissolution. Dissolution test is done by using basket method and the level determined by the method of UV Spectrophotometer at the maximum absorption wavelength of 276.5 nm in HCl 0,1 N. The result of the assay formula 1 is 82,6248%, the formula 2 is 87.3086% and the formula 3 is 95.7037%. Result of dissolution measurement at 60 minutes showed that the average dissolution is 47.902%, 68,584% and 69.320%. The dissolution profile test uses HCl 0,1 N. The analysis of dissolution profile is done by the equality orde 0, orde 1, Higuchi and Korsmeyer peppas. Dissolution profile of Metronidazole tablets approach to Korsmeyer peppas.

Keywords: *metronidazole, particle size, tablet.*

PENDAHULUAN

Pada saat ini banyak bentuk sediaan obat yang beredar di pasaran. Obat sediaan padat seperti kapsul, tablet dan sirup kering kebanyakan mempunyai ukuran partikel yang kecil. Ukuran partikel bahan obat padat mempunyai peranan penting dalam farmasi, sebab ukuran partikel mempunyai pengaruh yang besar dalam pembuatan sediaan obat dan juga terhadap efek fisiologinya (Moechtar, 1990; Sukandar, *et al.*, 2008)).

Secara klinik, ukuran partikel suatu obat dapat mempengaruhi pelepasannya dari bentuk-bentuk sediaan yang diberikan secara oral, parenteral, rektal, dan topikal. Dalam bidang pembuatan tablet dan kapsul, pengendalian ukuran partikel sangat penting sekali dalam mencapai sifat aliran yang diperlukan dan pencampuran yang benar dari granul dan serbuk (Martin, *et al.*, 1993).

Penurunan ukuran partikel dapat meningkatkan laju absorpsi dan

berpengaruh pada proses pelarutan. Pengurangan ukuran partikel berperan tidak hanya pada laju penyerapan tetapi juga pada kecilnya derajat kelarutan suatu senyawa. Contoh pengaruh ukuran partikel pada penggunaan per oral griseofulvin yang diabsorpsi secara lambat, dengan memperkecil ukuran partikel, absorpsi dapat ditingkatkan. Sediaan tablet dapat berbeda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancurnya, dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya (Ansel, 1980; Gaikwad, 2010).

Dalam penelitian ini dipilih metronidazol yang mempunyai kelarutan kecil dalam air atau alkohol dimana banyak digunakan sebagai obat dalam bentuk sediaan tablet, tablet vagina, suspensi, dan supositoria. Pada beberapa kasus terjadi kegagalan karena rendahnya kadar sistemik. Hal ini disebabkan oleh absorpsi yang buruk. Penggunaan obat ini merupakan pilihan pertama untuk amebiasis (Babu, *et al.*, 2011).

Berdasarkan hal diatas, maka peneliti ini akan mencoba menformulasikan metronidazol yang telah digerus berdasarkan variasi waktu selanjutnya dilihat pengaruh besar ukuran partikel terhadap sifat-sifat tablet metronidazol yang dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah.

METODE PENELITIAN

Alat

Timbangan analitik (*Shimadzu AUX 220*), alat uji disolusi (*Pharma test PT - DT*), alat uji waktu hancur (*Desintegration tester*), alat Stokes Monsato, Friabilator roche, Spektrofotometri UV (*UV-1700 Pharma Spec*), Piknometer, lemari pengering, Tap Volumeter, ayakan, mesin pencetak tablet, Ball mill, alat analisa termal DTA (*mettler Toledo*), Mikroskop elektron (*Jeol, Japan*), Spektrofotometer FT-IR (*perkinelmer 160*).

Bahan

Bahan baku metronidazol (*PT. Indofarma*), HCl 0,1 N, etanol 96%, parafin cair, amylum, laktosa, aquadest, aerosil, gelatin.

Prosedur Penelitian

Pemeriksaan bahan baku metronidazol

Pemeriksaan metronidazol dilakukan menurut metode yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi IV, meliputi: pemerian, kelarutan, identifikasi dan susut pengeringan

Pembuatan serbuk metronidazol

Serbuk Mmetronidazol digerus dengan waktu penggerusan yang berbeda, yaitu selama 30 menit, dan 3 jam menggunakan alat Ball mill.

Evaluasi serbuk dengan waktu penggerusan yang berbeda

Analisa mikroskopik dengan SEM (*Scanning electron microscopy*) (Gennaro, 1985)

Untuk memperoleh karakterisasi topografi farmasi melalui penggunaan mikroskop elektron (*Jeol, Japan*).

Analisis spektroskopi FT - IR

Pembuatan spektrum infra merah serbuk yang sudah digerus dilakukan dengan mendispersikan sampel pada pelet KBr yang dikempa dengan tekanan tinggi, lalu diukur persen transmittan. Alat yang digunakan adalah spektrofotometer FT-IR (*perkinelmer 160*)

Analisis termal DTA (*Differential Thermal Analysis*)

Analisis dilakukan menggunakan alat DTA (*mettler Toledo*). Suhu pemanasan dimulai dari 20 sampai 250 °C dengan kecepatan pemanasan 10⁰ C per menit.

Penentuan distribusi ukuran partikel dan analisa foto mikroskop

Sampel didispersikan dalam parafin cair, diletakkan di bawah mikroskop yang dilengkapi okulomikrometer yang telah dikalibrasi dengan micrometer pentas. Lalu dilihat bentuk partikel dan foto bentuk partikel dengan perbesaran tertentu. Kemudian diukur ukuran partikel dan dihitung sebanyak 1000 partikel.

Formula Tablet Metronidazol

No	Bahan	F1	F2	F3
1	Metronidazol	150	150	150
2	Laktosa	qs	qs	qs
3	Amylum (%)	10	10	10
4	Mucilago gelatin (10 %)	qs	qs	qs
5	Aerosil (%)	1	1	1

Keterangan :

1. Formula 1 serbuk metronidazol tidak digerus.
2. Formula 2 serbuk metronidazol digerus selama 30 menit.
3. Formula 3 serbuk metronidazol digerus selama 3 jam.

Pembuatan granul (Ruswendi, 1989)

Granul dibuat dengan mencampurkan zat aktif, pengisi dan penghancur. Lalu dibasahi bahan pengikat. Setelah itu campuran diayak menjadi granul dan dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 40°C - 50°C. Setelah kering campuran diayak untuk mendapatkan ukuran granul yang diperlukan, kemudian ditambahkan pelincir dan dicetak dengan mesin pencetak tablet yang sesuai.

Evaluasi granul

Bulk density

Penentuan bobot jenis nyata (Voight, 1994).

Sebanyak 25 gram serbuk (W_o) dimasukkan kedalam gelas ukur 250 ml dicatat volumenya (V_o) dan bobot jenis nyata (ρ nyata) dapat dihitung dengan persamaan :

$$\rho \text{ nyata} = \frac{W_o}{V_o}$$

Penentuan Bobot Jenis Mampat (Voight, 1994)

Sebanyak 25 gram serbuk (W) dimasukkan kedalam gelas ukur 100 ml, kemudian diberikan ketukan sebanyak 1250 kali, dicatat volumenya (V_{t1}), kemudian diulangi ketukan sebanyak 1250 kali, dicatat volumenya (V_{t2}). Jika V_{t1} dan V_{t2} tidak lebih dari 2 ml, maka dipakai V_{t1}. Bobot jenis mampat (ρ mampat) dapat dihitung dengan persamaan :

$$\rho \text{ mampat} = \frac{W}{V_{t1}}$$

Penentuan Bobot Jenis Benar (Voight, 1994)

Bobot jenis benar (ρ) dilakukan dengan menggunakan piknometer. Piknometer kosong yang telah diketahui volumenya (a) ditimbang (b), kemudian diisi dengan parafin dan di timbang (c), bobot jenisnya dapat dihitung dengan persamaan:

$$\rho = \frac{c-b}{a}$$

Selanjutnya sebanyak 1 gram serbuk dimasukkan kedalam piknometer tersebut dan ditimbang beratnya (d), kemudian kedalamnya ditambahkan parafin sampai kira – kira setengahnya, kemudian ditutup dan biarkan selama 15 menit sambil digoyang-goyang. Setelah itu ditambahkan parafin hingga piknometer penuh, ditutup dan timbang beratnya (e). Densiti (ρ) dihitung dengan persamaan:

$$\rho \text{ benar} = \frac{d - b}{(d - b) + (c - e)} \times \rho$$

Faktor Hausner (Voight, 1994)

Faktor Hausner (FH) merupakan perbandingan antara density mampat dan density nyata, dapat dihitung dengan persamaan :

$$FH = \frac{\rho \text{ mampat}}{\rho \text{ nyata}}$$

Kompresibilitas (Voight, 1994)

Kompresibilitas (Kp) dapat dihitung dengan persamaan:

$$Kp = \frac{\rho \text{ mampat} - \rho \text{ nyata}}{\rho \text{ mampat}} \times 100\%$$

Porositas (ε)

Porositas (ε) dapat dihitung dengan persamaan :

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho \text{ nyata}}{\rho \text{ benar}} \times 100\%$$

Pengukuran kecepatan aliran serbuk (Halim, 2012).

Percobaan dilakukan dengan menggunakan serbuk sebanyak 20 gram yang dimasukkan kedalam corong yang bagian bawahnya ditutup dengan jari, buka tutup corong dan hidupkan stopwatch. Catat waktu yang diperlukan untuk mengalirkan serbuk melalui corong dengan bebas. Kecepatan aliran dihitung dengan perbandingan berat serbuk per satuan waktu pengaliran (gram/detik) dengan rumus:

$$\text{Kecepatan Pengaliran} = \frac{\text{Berat serbuk (gram)}}{\text{waktu (detik)}}$$

Penentuan Sudut Longsor (Lachman, *et al.*, 1994; Halim, 2012).

Percobaan dilakukan dengan menggunakan corong dengan diameter yang cukup besar diisi dengan bahan serbuk yang akan diukur (sebelumnya corong ditutup dengan jari), kemudian jari dilepas dari mulut corong dan bahan dibiarkan mengalir bebas. Maka akan terjadi tumpukan serbuk seperti kerucut dimana dapat diukur tinggi tumpukan serbuk (h) dan diameter dasar dapat diukur sehingga jari-jari dapat diukur (r) maka sudut tumpukan (f) adalah sudut longsor yang dihitung. Sudut istirahat dihitung dengan persamaan :

$$\text{Tan } \alpha = \frac{\text{Tinggi puncak tumpukan}}{\text{Jari-jari tumpukan}}$$

Pencetakan tablet

Setelah dilakukan evaluasi terhadap granul yang sudah diayak kering, bahan pelincir ditambahkan ke dalam granul. Sehingga setiap granul dilapisi oleh pelincir. Kemudian tablet dicetak dengan menggunakan alat pencetak tablet yang sesuai. Dalam penelitian ini setiap formula dibuat tablet dengan bobot 200 mg / tablet.

Evaluasi tablet

Keseragaman bobot Tablet (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Percobaan dilakukan terhadap 20 tablet, timbang satu per satu tablet dan hitung nilai rata – rata, maka nilai rata-rata tersebut mewakili bobot tablet keseluruhan. Tentukan standard deviasi dan % penyimpangan.

Keseragaman Ukuran (Departemen Kesehatan RI, 1979).

Percobaan dilakukan terhadap 20 tablet menggunakan alat jangka sorong yang bersifat manual. Catat ukuran tablet dan hitung nilai rata-rata untuk setiap tablet yang memiliki waktu penggerusan yang berbeda.

Kerapuhan Tablet (Voight, 1994).

Percobaan dilakukan terhadap 20 tablet dan timbang (W1), kemudian lakukan pemutaran selama 6 menit 30 detik. Setelah itu timbang (W2). Hitung nilai kerapuhan dengan menggunakan persamaan:

$$F = \frac{(W1 - W2)}{W1} \times 100\%$$

Kekerasan Tablet (Voight, 1994; Ben, 2008).

Uji ini dilakukan dengan menggunakan metode Stokes-Monsanto, alat ini terdiri dari suatu barel (pipa) yang mempunyai per yang dapat ditekan dan terletak diantara dua katup pengisap. Katup dibawah diletakkan bersentuhan dengan tablet, dan keadaan ini dibaca pada skala 0. Kemudian katup atas ditekan melawan per dengan memutar sekrup sampai tablet patah. Pada waktu per ditekan, penunjuk bergerak menunjukkan tenaga yang diperlukan untuk mematahkan tablet.

Waktu hancur (Ben, 2008; Lachman, *et al*, 1994).

Pengujian dilakukan dengan menggunakan alat Desintegration Tester yang bekerja otomatis penuh. Alat terdiri dari 6 tabung gelas sepanjang 3 inci yang terbuka dibagian atas, sedangkan dibagian bawah keranjang ada saringan ukuran 10 mesh. Untuk menguji waktu hancur, tiap tabung diisi oleh satu tablet, kemudian keranjang diletakkan didalam beaker berisi 1 liter air yang merupakan cairan lambung buatan pada suhu 37° C. Keranjang bergerak turun naik, dan tablet harus tetap berada 2,5 cm dari permukaan atas cairan dan 2,5 cm dari dasar beaker. Gerakan turun naik keranjang berisi tablet diatur oleh sebuah motor yang bergerak sepanjang 5 sampai 6 cm dan sebuah lempeng plastic yang dilubangi dan diletakkan diatas tablet, yang menimbulkan gaya abrasi pada tablet. Lempengan ini sangat berguna bagi tablet yang mengapung.

Penetapan kadar (USP XXX, 1995)

Penentuan panjang gelombang

Panjang gelombang maksimum metronidazol dalam HCl 0,1 N diukur dengan spektrofotometer. Pengukuran serapan larutan metronidazol dengan kadar 15 µg /ml, dalam HCl 0,1 N, dilakukan pengukuran pada panjang gelombang 200 – 400 nm. Kemudian dibuat kurva serapan terhadap panjang gelombang.

Pembuatan kurva kalibrasi metronidazol dalam HCl 0,1 N

Larutan standard metronidazol dalam HCl 0,1 N dibuat dengan konsentrasi 8, 10, 12, 14, 16, 18 µg / ml. kemudian serapan ditentukan pada panjang serapan maksimum.

Penetapan kadar metronidazol dalam tablet (Ruswendi, 1989)

20 tablet diambil secara acak, ditimbang lalu dihancurkan dan dihaluskan, kemudian ditimbang seberat bobot satu

tablet. Selanjutnya dilarutkan dalam HCl 0,1 N ad 100 ml. pipet lagi sebanyak 10 ml dan diencerkan ad 100 ml dengan HCl 0,1 N, pipet lagi sebanyak 12,5 mL larutan dalam HCl ad 100 mL, lalu diukur serapan larutan pada panjang gelombang 276,5 nm dengan spektrofotometer UV.

Penetapan profil disolusi (USP XXI, 1985)

Alat disolusi yang digunakan menggunakan model keranjang. Kecepatan putar keranjang 100 rpm. Medium disolusi digunakan HCl 0,1 N dengan suhu medium 37° C. Pengambilan contoh dilakukan pada menit 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, dan 60 sebanyak 5 ml. pada setiap pengambilan contoh segera ditambah sebanyak 5 ml HCl 0,1 N, larutan contoh diambil dan diencerkan dengan HCl 0,1 N dalam labu ukur ad 25 ml. larutan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 276,5 nm, dihitung jumlah zat terlarut pada setiap waktu pengambilan contoh dengan bantuan kurva kalibrasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh besar ukuran partikel terhadap sifat tablet metronidazol yang dibuat dengan metoda granulasi basah. Tablet dibuat dari serbuk metronidazol yang mempunyai tingkat kehalusan yang berbeda. Formula 1 menggunakan serbuk metronidazol yang tidak digerus, formula menggunakan serbuk metronidazol yang digerus 30 menit dan formula 3 menggunakan serbuk Metronidazol yang digerus selama 3 jam. Proses penggerusan serbuk untuk setiap formula dilakukan dengan menggunakan alat Ball mill. Serbuk – serbuk tersebut lalu dievaluasi dengan Scanning electron microscopy (SEM), Differential thermal analysis (DTA), FT IR, dan distribusi ukuran partikel.

Dari data SEM dapat dilihat terjadinya perbedaan bentuk partikel pada serbuk yang digerus dan yang tidak digerus. Dimana pada serbuk yang digerus selama 3 jam bentuk partikel lebih kecil dibandingkan serbuk yang digerus 30 menit dan yang tidak digerus. Seperti terlihat pada gambar 1, gambar 2 dan gambar 3. Pada analisa SEM ini digunakan wadah alumunium yang dilapisi cat logam, kemudian dibilas dengan etanol dan dilapisi dengan lapisan tipis perekat. Lalu sampel ditabur diatas wadah yang dilapisi selapis tipis logam mulia atau emas.



Gambar 1. Foto Scanning Electron Microscopy Serbuk Metronidazol yang Tidak Digerus.



Gambar 2. Foto Scanning Electron Microscopy Serbuk Metronidazol yang Digerus 30 Menit.

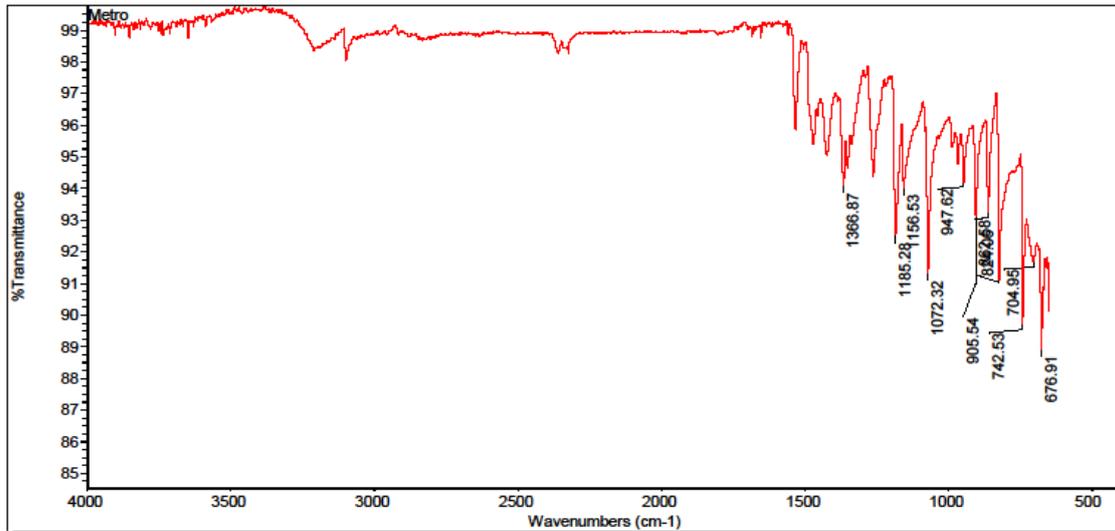


Gambar 3. Foto Scanning Electron Microscopy Serbuk Metronidazol yang Digerus 3 Jam.

Spektrum inframerah pada pemeriksaan serbuk ini digunakan untuk mendeteksi gugus fungsi, mengidentifikasi suatu senyawa, dan hampir menyerupai alat untuk cahaya tampak dan ultraviolet dengan sinar ganda. Setiap serapan pada panjang gelombang tertentu menggambarkan adanya suatu gugus fungsi spesifik.

Hasil analisa berupa signal kromatogram hubungan intensitas IR terhadap panjang gelombang. Pada spektrum serbuk metronidazol yang tidak digerus dideteksi ada gugus Fungsi NO_2 pada bilangan gelombang $1366,87 \text{ cm}^{-1}$ ($1350 \text{ cm}^{-1} - 1550 \text{ cm}^{-1}$) dan OH pada bilangan gelombang $1072,32 \text{ cm}^{-1}$ ($1000 \text{ cm}^{-1} - 1300 \text{ cm}^{-1}$). Sedangkan pada serbuk Metronidazol yang digerus 30 menit juga dideteksi gugus NO_2 pada bilangan gelombang $1367,49 \text{ cm}^{-1}$ dan OH pada bilangan gelombang $1073,43 \text{ cm}^{-1}$. Pada serbuk yang digerus 3 jam juga terdapat gugus NO_2 pada bilangan gelombang $1367,45 \text{ cm}^{-1}$ dan gugus OH bilangan gelombangnya $1073,80 \text{ cm}^{-1}$. Namun pada serbuk yang digerus 3 jam ini dideteksi ada gugus fungsi baru yang ditemukan yaitu gugus fungsi CH_3 pada bilangan gelombang $1472,37 \text{ cm}^{-1}$.

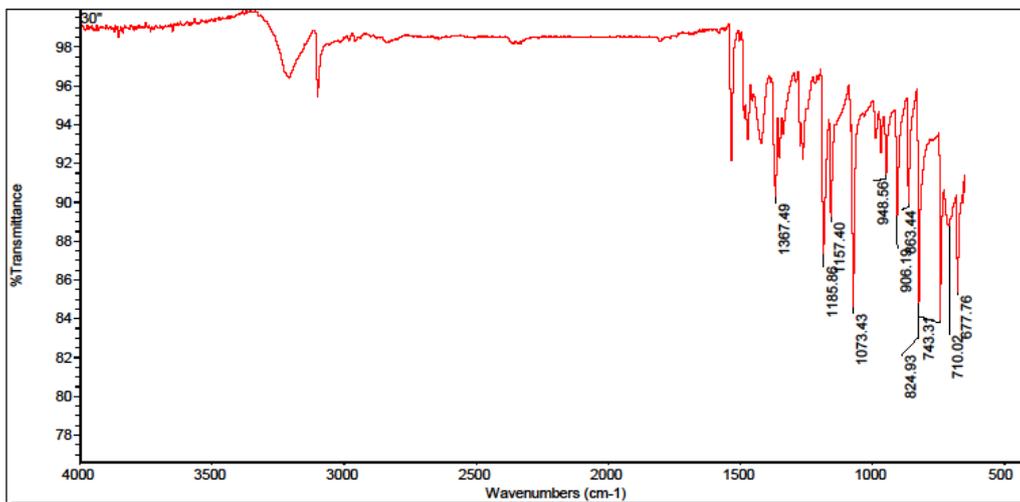
Jadi dari analisa FT-IR ini dapat diambil kesimpulan bahwa proses penggerusan tidak mempengaruhi sifat kimia pada serbuk metronidazol.



Wed Jul 11 14:05:55 2012 (GMT+07:00)
 FIND PEAKS:
 Spectrum: Metro
 Region: 4000.00 400.00
 Absolute threshold: 94.338
 Sensitivity: 50
 Peak list:

Position:	Intensity:
676.91	88.928
704.95	91.672
742.53	89.658
824.06	91.085
862.58	93.209
905.54	93.090
947.62	94.175
1072.32	91.325

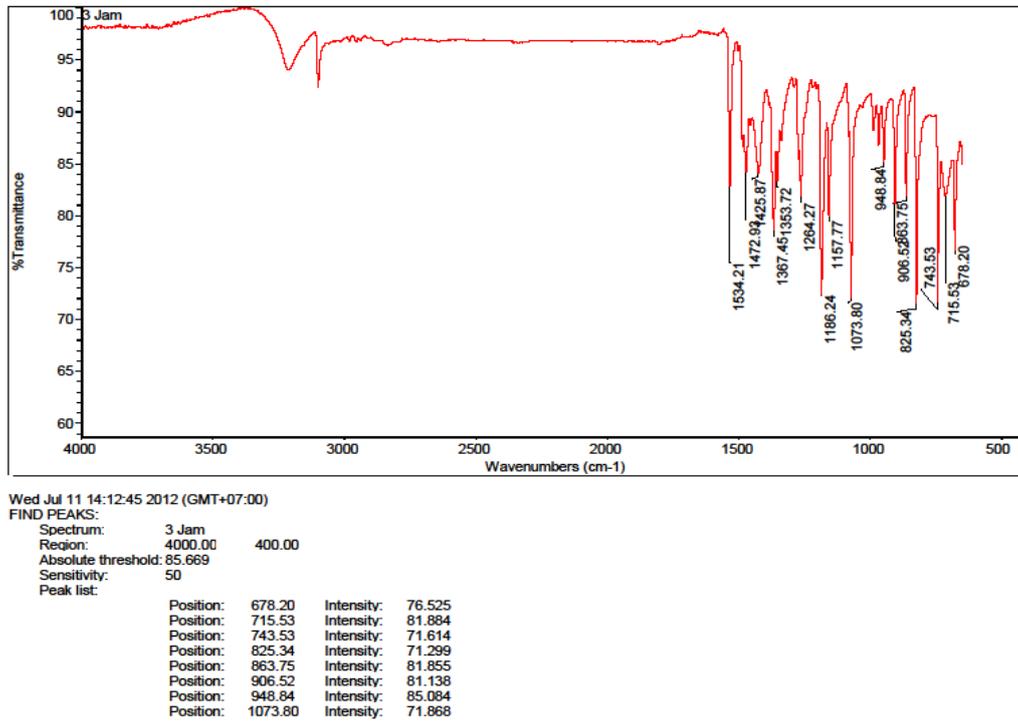
Gambar 4. Spektrum FT-IR Serbuk Metronidazol yang Tidak Digerus.



Wed Jul 11 14:08:11 2012 (GMT+07:00)
 FIND PEAKS:
 Spectrum: 30"
 Region: 4000.00 400.00
 Absolute threshold: 91.857
 Sensitivity: 50
 Peak list:

Position:	Intensity:
677.76	85.255
710.02	88.769
743.31	83.810
824.93	84.708
863.44	89.919
906.19	89.276
948.56	91.433
1073.43	84.577

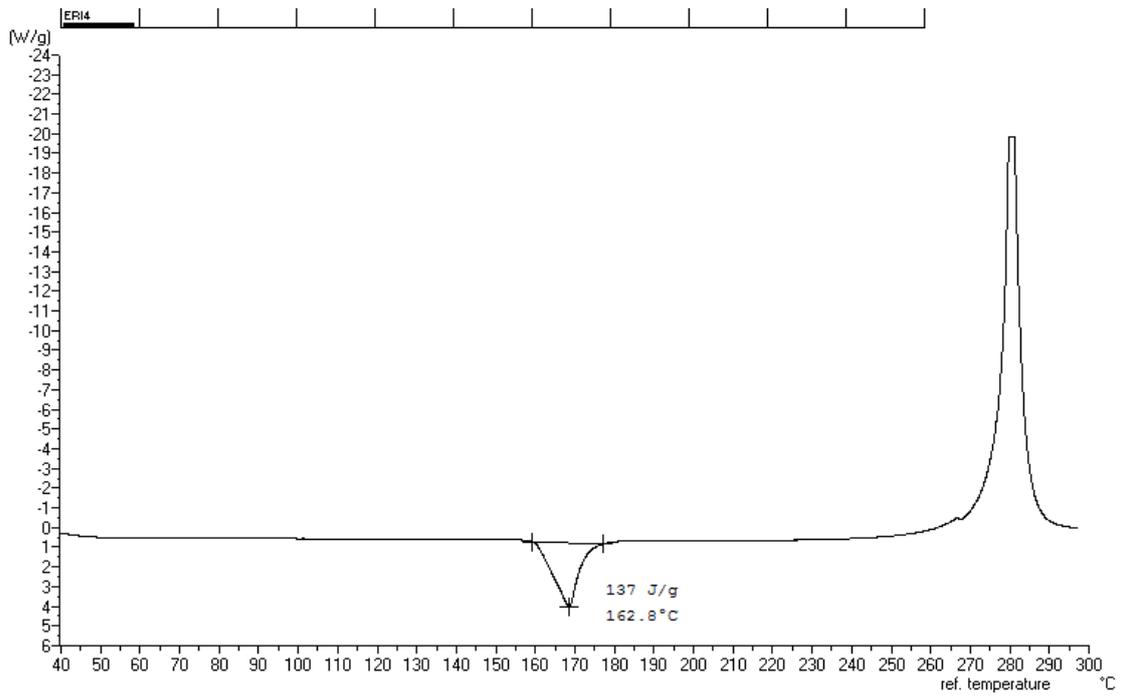
Gambar 5. Spektrum FT IR Serbuk Metronidazol Serbuk Yang Digerus 30 Menit



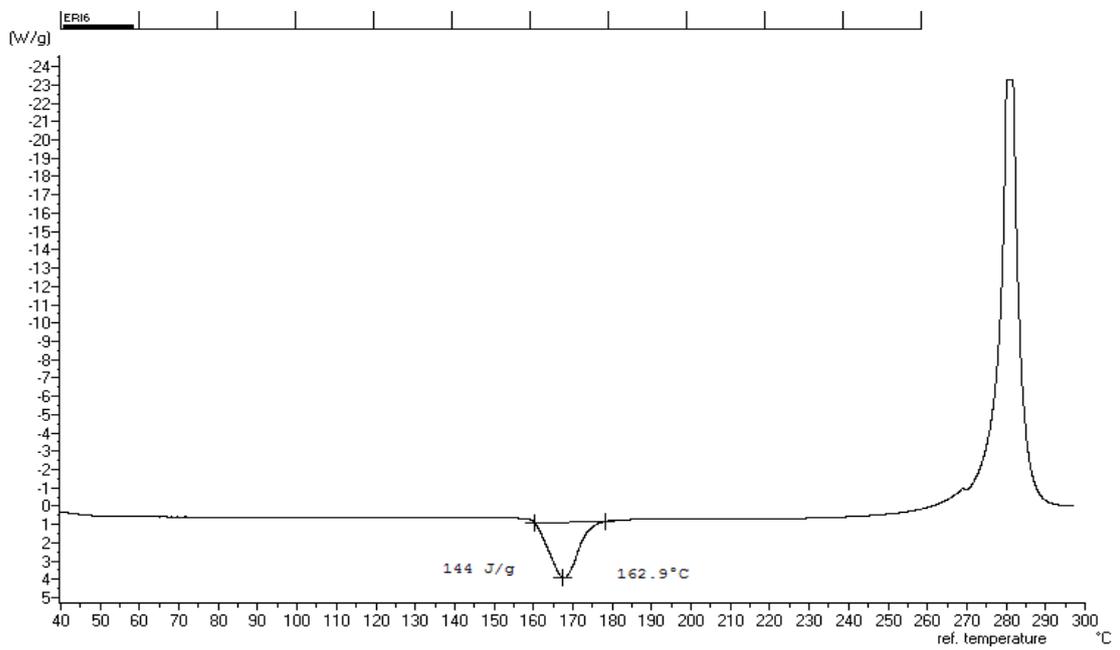
Gambar 6. Spektrum FT IR Serbuk Metronidazol yang Digerus 3 Jam.

DTA digunakan untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamik yang terjadi pada saat sampel diberi energi peleburan yang ditunjukkan oleh puncak endoterm dan eksoterm. Termogram DTA serbuk metronidazol yang tidak digerus menunjukkan puncak endoterm 162,8°C yang menunjukkan terjadinya reaksi peleburan dengan membutuhkan panas sebesar 137 J/g. sedangkan serbuk metronidazol yang digerus selama 30

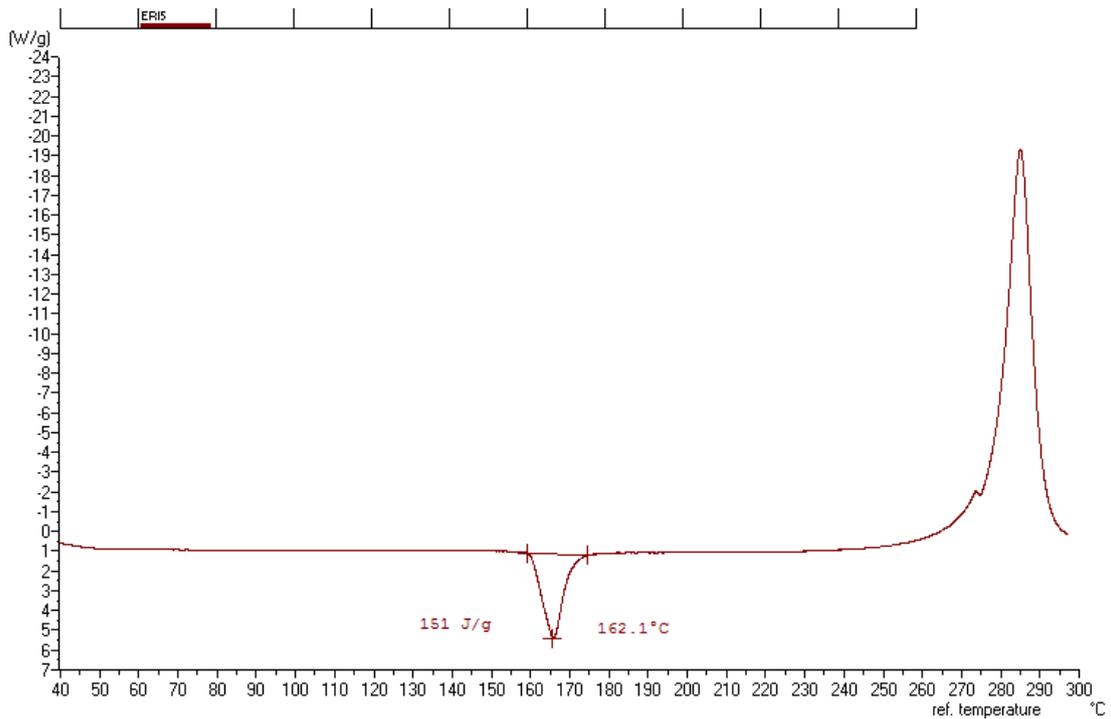
menit menunjukkan puncak endoterm 162,9°C dan membutuhkan panas sebesar 144 J/g. Dan data DTA serbuk metronidazol yang digerus selama 3 jam menunjukkan puncak endoterm 161,9°C dengan membutuhkan panas sebesar 151 J/g.



Gambar 7. Termogram DTA Serbuk Metronidazol yang Tidak Digerus.



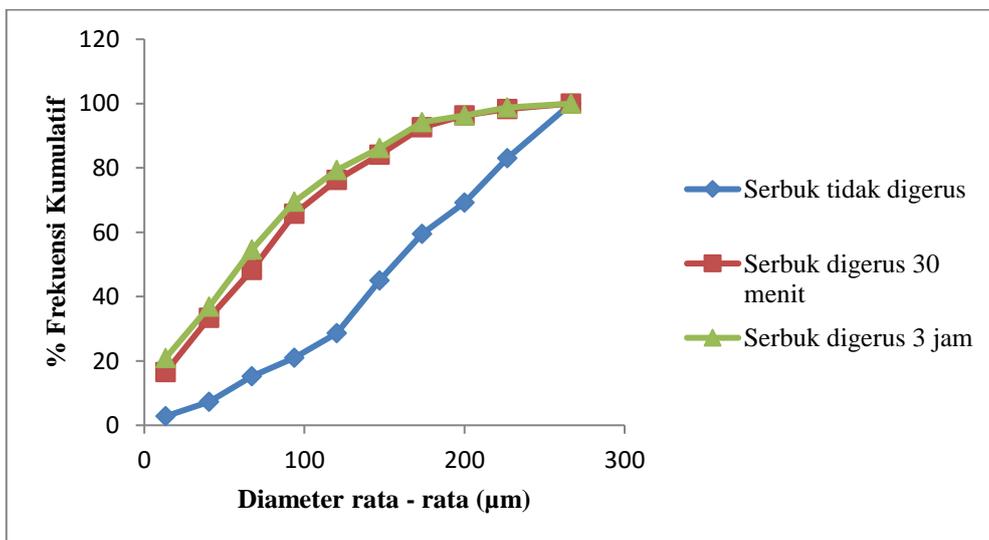
Gambar 8. Termogram DTA Serbuk Metronidazol yang Digerus 30 Menit.



Gambar 9. Termogram DTA Serbuk Metronidazol yang Digerus 3 Jam.

Penentuan distribusi ukuran partikel menggunakan mikroskopis yang dilengkapi dengan okulomikrometer, data ditampilkan dalam bentuk kurva frekuensi kumulatif. Seperti terlihat pada gambar 10, dimana Metronidazole yang digerus 3 jam lebih halus, dibandingkan dengan serbuk lainnya, kurva lebih miring dan mendekati sumbu Y.

Evaluasi granul meliputi penentuan bobot jenis nyata, penentuan bobot jenis mampat dan penentuan bobot jenis benar. Dari data tersebut dapat ditentukan faktor Hausner, kompresibilitas dan porositas. Berdasarkan literatur apabila faktor Hausner mendekati 1 atau lebih dari 1 maka dapat disimpulkan bahwa serbuk mempunyai sifat yang baik untuk dijadikan tablet (Halim, 2012).



Gambar 10. Kurva Frekuensi Kumulatif Distribusi Ukuran Partikel Serbuk Metronidazol

Pada pemeriksaan ini faktor Hausner formula 1 adalah 1,081 gram/mL, sedangkan formula 2 dan formula 3 adalah 1,092 gram/mL dan 1,105 gram/mL. Sedangkan untuk % kompresibilitas yang baik antara 5% - 15%, pada pemeriksaan granul untuk formula 1 adalah 5,0, formula 2 8,43 dan formula 3 adalah 9,47. Jadi setiap formula yang dibuat mempunyai % kompresibilitas yang memenuhi persyaratan. Pada evaluasi porositas diperoleh nilai porositas yang berkisar antara 42 % - 46 %. Sedangkan menurut persyaratan porositas yang baik dari suatu granul nilainya kecil dari 50%, karena semakin besar nilai porositas mengakibatkan sifat alir granul semakin jelek.

Evaluasi pengukuran kecepatan aliran serbuk formula 3 lebih cepat melewati alat uji dengan kecepatan 7,99 gram/detik, sedangkan formula 1 dan formula 2 melewati alat uji dengan kecepatan 6,47 gram/detik dan 7,92 gram/detik. Pada formula 1 lebih cepat melewati alat uji karena serbuk pada granul lebih halus sehingga memiliki bentuk granul yang lebih kecil dibandingkan formula 1 dan formula 2, pada formula 1 26,57^o, formula 2 26,10^o dan formula 3 23,74^o. Dari literatur semakin kecil sudut maka semakin baik sifat alirnya, sudut yang besar dari 30^o memiliki sifat alir yang kurang baik sedangkan sudut yang kecil dari 30^o memiliki sifat alir yang baik.

Tabel 1. Hasil Evaluasi Granul

Jenis pemeriksaan	Formula		
	1	2	3
BJ nyata (gram/mL)	0,74	0,76	0,86
BJ mampat (gram / mL)	0,80	0,83	0,95
BJ benar (gram/mL)	1,303	1,387	1,480
Faktor Hausner (gram/mL)	1,081	1,092	1,105
Kompresibilitas (%)	5,00	8,43	9,47
Porositas (%)	42	46	45
Kecepatan Alir (gram/detik)	6,47	7,92	7,99
Sudut Longsor	26,57 ^o	26,10 ^o	23,74 ^o

Hasil evaluasi tablet yang dibuat dengan granulasi basah mempunyai keseragaman bobot yang lebih baik karena pengaruh

aliran masa cetak tablet granulasi basah yang berbentuk granul lebih besar dan lebih homogen. Dengan menjadikan serbuk kedalam bentuk granul, berarti

memperkecil luas permukaan spesifik partikel serbuk. Selain itu proses granulasi dapat menghasilkan granul dengan bentuk, ukuran, dan bobot jenis yang hampir sama. Sehingga hal ini dapat lebih menjamin aliran masa cetak tablet yang homogen dalam mengisi ruang cetak pada mesin. Sedangkan uji kerapuhan yang dilakukan memenuhi persyaratan pada literatur dimana kehilangan berat < 0,8 % (Voight, 1994). Tablet metronidazol formula 1 yang dibuat memiliki waktu hancur yang lebih

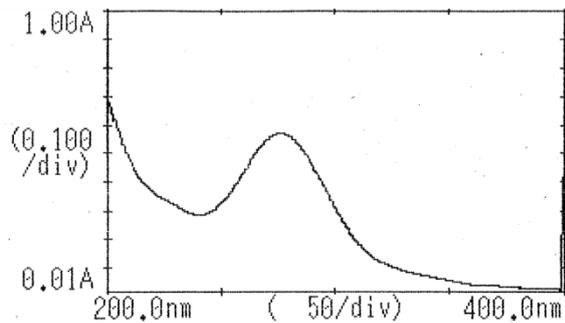
lama dibandingkan formula 2 dan formula 3. Hal ini dikarenakan pengaruh proses penggerusan pada serbuk Metronidazol. Dimana molekul air harus melewati partikel-partikel serbuk yang mempunyai luas permukaan yang lebih kecil sebelum memutuskan ikatan pada granul. Uji yang dilakukan juga memenuhi persyaratan pada literatur dimana waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet tidak lebih dari 15 menit.

Tabel 2. Hasil Evaluasi Tablet

Jenis pemeriksaan	Formula		
	1	2	3
Bobot rata – rata (mg) SD	0,199 0,0051	0,199 0,0014	0,199 0,005
Tebal rata – rata (mm) SD	0,67 0,03	0,64 0,04	0,52 0,06
Diameter rata – rata (mm) SD	0,95 0,06	0,91 0,11	0,86 0,07
Kekerasan rata – rata (kg/cm ²) SD	6,89 0,98	6,29 0,92	4,78 0,65
Waktu hancur SD	2'15" 0,84	1'35" 0,69	1'25" 0,30
Friabilitas	0,67%	0,72%	0,75%

Keterangan :
' = menit
" = detik

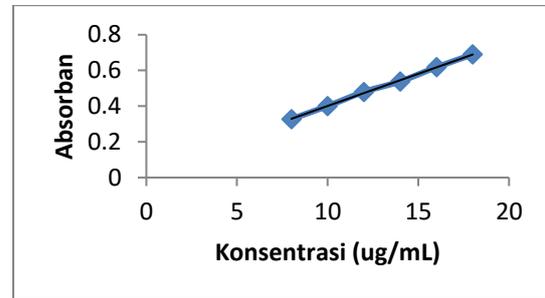
Penentuan panjang gelombang serapan maksimum metronidazol dalam HCl 0,1 N diperoleh spektrum serapan maksimum 276,5 nm dengan konsentrasi 15 µg, dan absorban yang diperoleh adalah 0,570.



Gambar 11. Spektrum UV Metronidazol dalam HCl 0,1 N

Kurva kalibrasi diperoleh dengan cara membuat larutan serbuk metronidazol dengan konsentrasi 8;10;12;14;16 dan 18 µg/ mL dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum . persamaan garis yang didapat adalah $y =$

$0,041 + 0,036x$ dengan nilai regresi adalah $r = 0,999$.



Gambar 12. Kurva kalibrasi Metronidazol dalam larutan HCl 0,1 N

Hasil penetapan kadar zat aktif diperoleh kadar metronidazol dalam tablet antara 79,2586 % - 95,2592 %. Dari persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia edisi IV, tablet metronidazol tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110%. Artinya kadar zat aktif dalam tablet metronidazol memenuhi persyaratan.

Tabel 1. Hasil Penetapan Kadar Metronidazol dalam Tablet

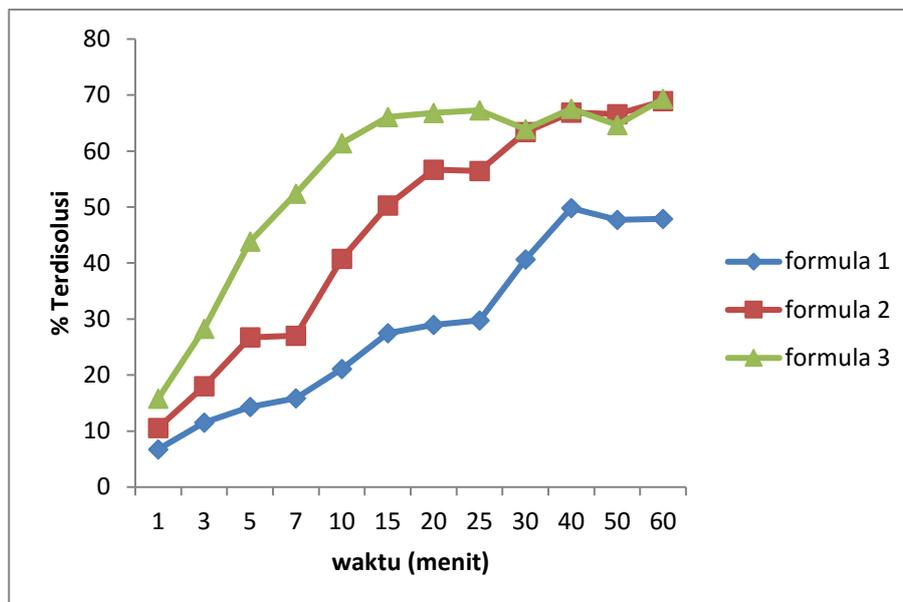
No	Formula	Abs	Kadar (%)	Kadar (%) ± SD
1	Formula 1	0,576	79,2856%	82,6248 ± 2,9856
		0,605	83,5522%	
		0,615	85,0368%	
2	Formula 2	0,616	85,1851%	87,3086 ± 2,9419
		0,653	90,6667%	
		0,622	86,0740%	
3	Formula 3	0,684	95,2592%	95,7037 ± 1,3167
		0,680	94,6667%	
		0,697	97,1852%	

Profil disolusi dari tablet metronidazol menunjukkan bahwa setiap formula mempunyai peningkatan laju disolusi pada setiap menitnya. Uji disolusi merupakan evaluasi yang dilakukan untuk mengetahui laju pelepasan obat. Namun dari masing -masing formula, dapat

dilihat bahwa pada formula 3 tablet metronidazol lebih cepat terdisolusi dibandingkan formula 1 dan formula 2. Hal ini disebabkan ukuran partikel dari formula 3 lebih kecil sehingga lebih cepat larut.

Tabel 4. Hasil Persen Terdisolusi dari Tablet

Waktu	% Terdisolusi		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	6,754 ± 2,094	10,577 ± 3,881	15,817 ± 2,065
3	11,543 ± 1,809	18,030 ± 2,023	28,301 ± 7,452
5	14,330 ± 1,422	26,766 ± 1,168	43,851 ± 9,449
7	15,884 ± 1,058	27,009 ± 4,629	52,409 ± 10,966
10	21,115 ± 2,266	40,766 ± 2,252	61,400 ± 9,779
15	26,842 ± 5,562	50,309 ± 2,343	66,091 ± 8,134
20	27,643 ± 4,561	56,667 ± 5,314	66,826 ± 3,522
25	29,743 ± 2,602	56,466 ± 6,203	67,272 ± 4,049
30	40,636 ± 7,055	63,381 ± 3,519	63,885 ± 7,757
40	41,891 ± 6,832	66,878 ± 2,397	67,567 ± 1,391
50	47,703 ± 5,579	66,607 ± 0,893	64,671 ± 3,946
60	47,902 ± 6,379	68,584 ± 1,190	69,320 ± 0,641



Gambar 13. Kurva % Zat Terdisolusi dari Tablet Metronidazol

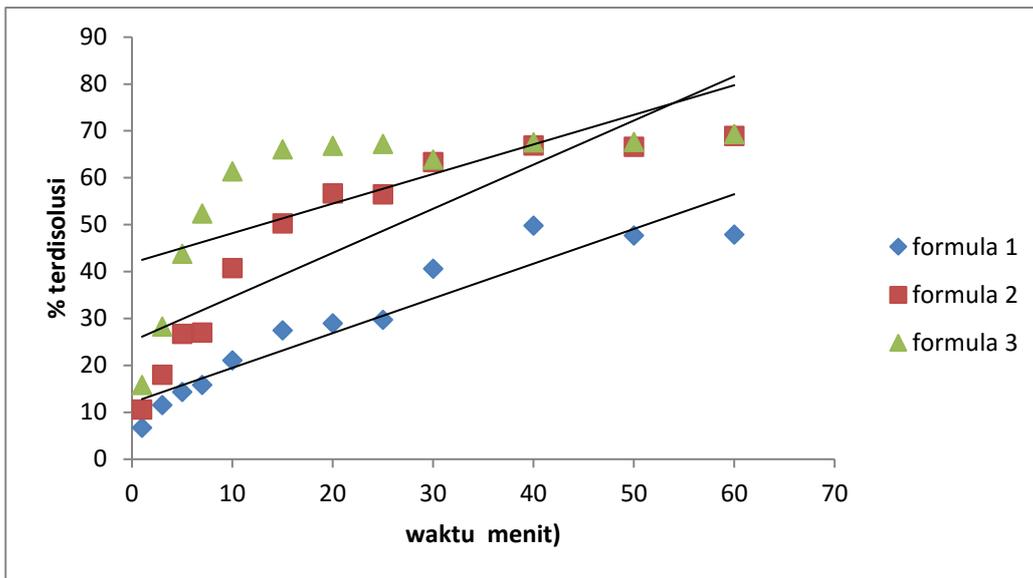
Hasil uji disolusi ini dimasukkan kedalam model kinetika pelepasan obat, seperti Higuchi, orde 0, orde satu dan korsemyerpeppas (Gaikwad., *et al*). Sehingga dapat diketahui mekanisme pelepasan obat tersebut.

Dari hasil analisa kinetika pelepasan diketahui bahwa pelepasan metronidazol dari tablet FI, FII, dan FIII tidak ada yang

mengikuti kinetika orde 0 dan orde satu. Hal ini menandakan bahwa pelepasan dipengaruhi oleh kadar sisa bahan obat dalam matriks sehingga laju pelepasan obat tidak konstan dari waktu ke waktu (Shargel, 1988).

Tabel 5. Hasil % Terdisolusi Tablet Menurut Persamaan Orde 0

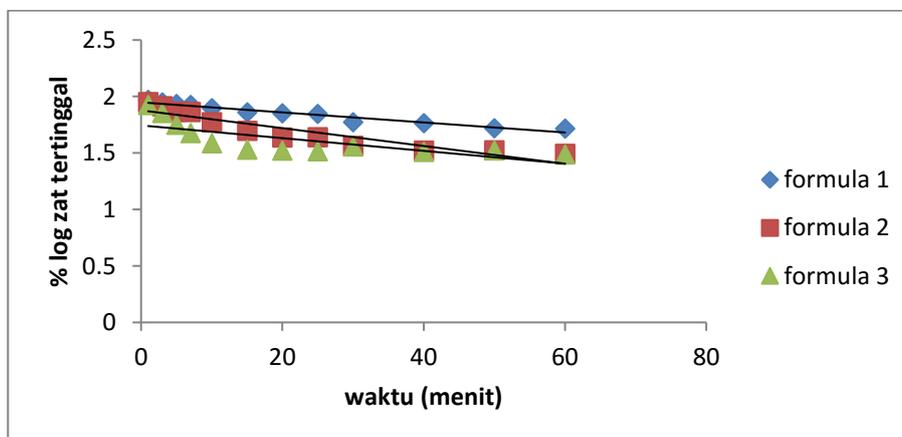
Formula	Persamaan regresi	Koefisien regresi
1	$y = 0,740x + 12,07$	0,898
2	$y = 0,940x + 25,17$	0,775
3	$y = 0,638x + 41,80$	0,488



Gambar 14. Kurva % Terdisolusi dari Tablet Menurut Persamaan Orde 0

Tabel 6. Hasil % Terdisolusi Tablet Menurut Persamaan Orde 1

Formula	Persamaan regresi	Koefisien regresi
1	$y = -0,004x + 1,948$	0,947
2	$y = -0,007x + 1,877$	0,857
3	$y = -0,005x + 1,744$	0,542



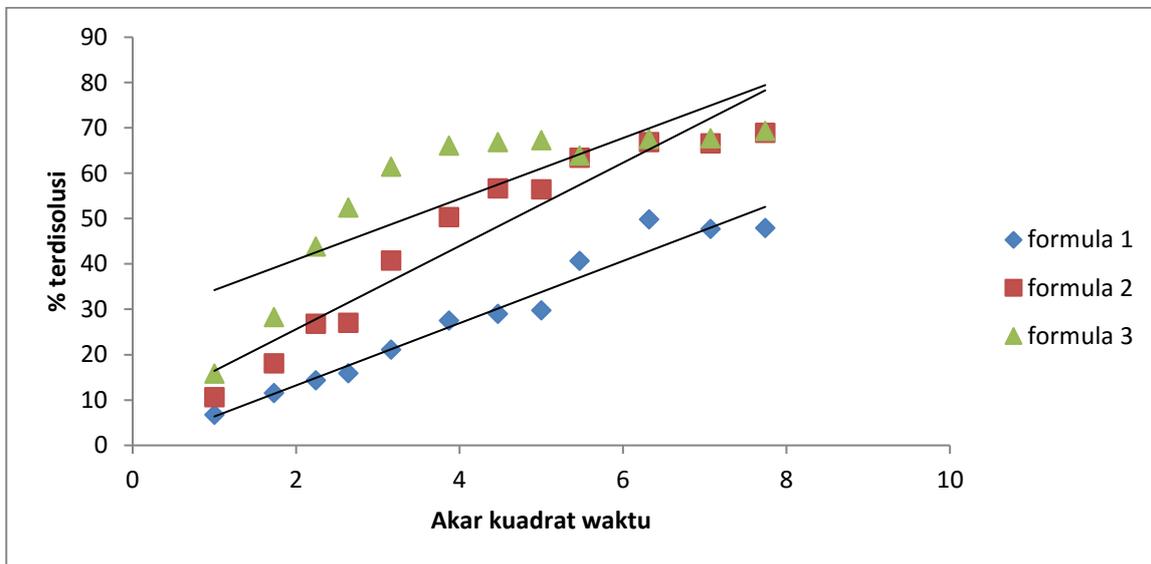
Gambar 15. Kurva % Terdisolusi dari Tablet Menurut Orde 1

Analisa kinetika kormsmeyer peppas F1 dapat dikatakan mengikuti persamaan kormsmeyer peppas dengan harga $r = 0,991$. Dengan demikian dapat disimpulkan formula I mengikuti persamaan kormsmeyer peppas. Ini menandakan pelepasan dari sediaan berdasarkan hukum difusi Fick.

Sedangkan FII dan FIII menandakan pelepasan obat mengikuti mekanisme pelepasan non-Fick atau *anomalous diffusion*. Hal itu berarti mekanisme pelepasan obat melalui kombinasi antara proses difusi dan erosi.

Tabel 7. Hasil % Terdisolusi Tablet Menurut Persamaan Higuchi

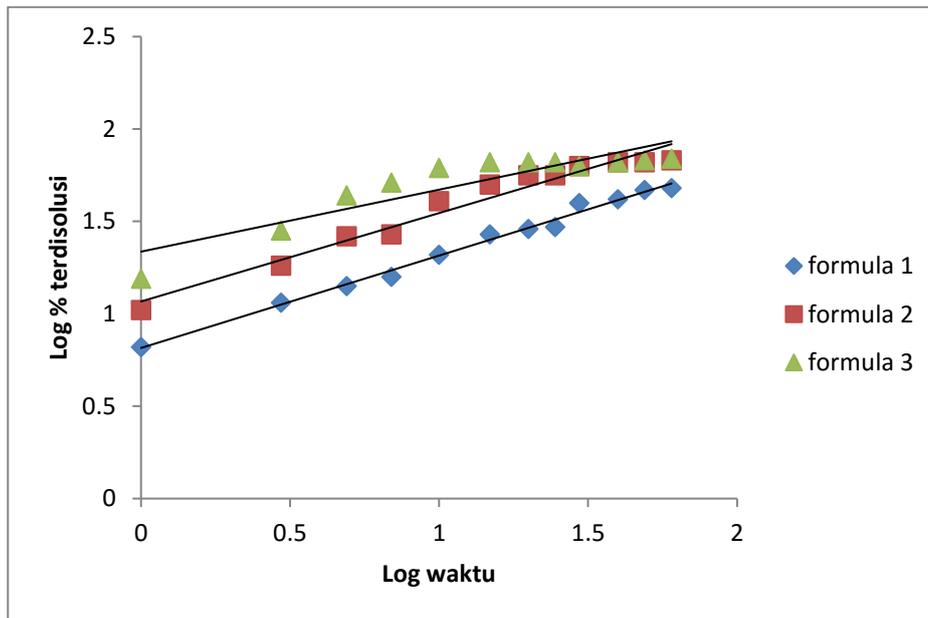
Formula	Persamaan regresi	Koefisien regresi
1	$y = 6,860x - 0,502$	0,977
2	$y = 9,178x + 7,247$	0,916
3	$y = 6,706x + 27,52$	0,674



Gambar 16. Kurva % Terdisolusi dari Tablet Menurut Persamaan Higuchi

Tabel 8. Hasil % Terdisolusi Tablet Menurut Persamaan Korsmeyer Peppas

Formula	Persamaan regresi	Koefisien regresi
1	$y = 0,500x + 0,814$	0,991
2	$y = 0,478x + 1,066$	0,959
3	$y = 0,335x + 1,336$	0,817



Gambar 17. Kurva % Terdisolusi Dart Tablet Menurut Korsmeyer Peppas

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Proses penggerusan terhadap serbuk metronidazol dapat mempengaruhi sifat tablet metronidazol antara lain kekerasan tablet, kerapuhan, penetapan kadar dan disolusi tablet.
2. Formula tablet yang digerus selama 3 jam menunjukkan formula yang baik karena melepaskan kadar yaitu 95,7037 %.
3. Dari data disolusi formula tablet yang digerus selama 3 jam mempunyai hasil disolusi yang tinggi dibandingkan yang tidak digerus dan yang digerus selama 30 menit. Karena semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas permukaan sehingga lebih cepat terlarut.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C., 1980), *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Edisi 4), Terjemahan F. Ibrahim, Jakarta: Universitas Indonesia.
- Babu, G.D., Chandra, S.R., Devi, A.S., Reddy, B.V.V., & Latha, N.S., 2011, Formulating and Evaluation of Novel Effervescent Metronidazole Floating Tablets. *Int J. Res Pharm and Bio Sci*, 2(4): 1657–1662.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979, *Farmakope Indonesia* (Edisi 3), Jakarta: KORPRI Sub Unit Direktorat Jenderal.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, (Edisi 4), Jakarta.

- Gaikwad, A., Tamizhrasi, S., Sorti, A., Gavali, P., & Mehare, G., 2010, Formulation In Vitro Characterization of Polymethacrylic Acid Nanoparticle Containing Furosemide. *Int J. Pharm Res*, 2(1): 300-304.
- Gennaro, A. R. (1985). *Remington Pharmaceutical Sciences* (17th ed). Easton: Mack Publishing Company.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanic. J.L., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. UI-Press.
- Halim, A., 2001, *Farmasi Fisik, Pulva Enginering*, FMIPA, Universitas Andalas, Padang.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A., 1993, *Farmasi Fisik* (Edisi 3), Jakarta: UI Press
- Moechtar, 1990, *Bagian Struktur Atom dan Molekul Zat Padat dan Mikromeritika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Ruswendi, 1989, *Formulasi Tablet Metronidazol*, Tesis, Padang: Universitas Andalas.
- Sukandar, E.Y., Andrajati, R., Joseph, S., Andyana, K., Setiadi. A.P., Kusnandar, 2008, *ISO Farmakoterapi*, Jakarta: PT ISFI Penerbitan.
- The United States of Pharmacopeia*, 1995, (30th Ed). New York: United State Pharmacopeial Conversion Inc.
- Voight, R., 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi* (Edisi 5), Terjemahan S. Noerono, Yogyakarta: Gajah Mada University Pres

