

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Suatu obat harus mempunyai kelarutan dalam air agar manjur secara terapi sehingga obat masuk ke sistem sirkulasi dan menghasilkan suatu efek terapeutik. Senyawa-senyawa yang tidak larut seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu (Ansel, 1985).

Absorpsi sistemik suatu obat dari tempat ekstrasvaskular dipengaruhi oleh sifat-sifat fisikokimia produk obat. Untuk obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, laju pelarutan seringkali merupakan tahap yang paling lambat, oleh karena itu mengakibatkan terjadinya efek penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat (Shargel dan Yu, 2005).

Kenyataan tersebut mengakibatkan perlu dilakukan beberapa usaha untuk meningkatkan kecepatan pelarutan bagi obat-obat yang mempunyai sifat kelarutan yang kurang baik di dalam air. Banyak bahan obat yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah atau dinyatakan praktis tidak larut, umumnya mudah larut dalam cairan organik. Suatu peningkatan konsentrasi jenuh (perbaikan kelarutan) dapat dilakukan melalui pembentukan garam, pemasukan grup hidrofil atau dengan bahan pembentukan misel (Martin dkk., 1993). Metode tersebut dapat digunakan secara individual maupun secara kombinasi (Martin dkk., 1993).

Hidroklortiazida diturunkan dari klortiazida yang dikembangkan dari sulfanilamida. Resorpsinya dari usus sampai 80 % dengan  $t_{1/2}$  6-15 jam, sehingga

dapat dikatakan absorpsinya kurang baik Ekskresinya terutama lewat kemih secara utuh (Tjay dan Rahardja, 2002). Hidroklortiazida merupakan salah satu obat yang banyak digunakan sebagai diuretik yang sifat kelarutannya adalah praktis tidak larut (Anonim, 1979).

Polisorbat 80 atau yang lebih dikenal sebagai tween 80 merupakan salah satu surfaktan yang dapat digunakan sebagai zat pengemulsi, surfaktan non ionik, zat penambah kelarutan, zat pembasah, dan zat pensuspensi (Rowe dkk, 2003). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa penambahan konsentrasi tween 20 dapat meningkatkan kelarutan Pentagamavunon-1 (PGV-1) (Zubaidhah, 2006).

Dari uraian di atas, dilakukan upaya peningkatan kelarutan hidroklortiazida dengan penambahan surfaktan tween 80. Dengan upaya peningkatan kelarutan diharapkan absorpsi obat tersebut di dalam tubuh akan lebih baik.

## **B. Perumusan Masalah**

Bagaimanakah pengaruh penambahan tween 80 terhadap kelarutan hidroklortiazida ?

## **C. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui pengaruh penambahan tween 80 sebagai surfaktan terhadap kelarutan hidroklortiazida.

## D. Tinjauan Pustaka

### 1. Kelarutan

Menurut Farmakope Indonesia (Anonim, 1995) pernyataan kelarutan adalah zat dalam bagian tertentu pelarut, kecuali dinyatakan lain menunjukkan bahwa 1 bagian bobot zat padat atau 1 bagian volume zat cair larut dalam bagian volume tertentu pelarut.

Kelarutan juga didefinisikan dalam besaran kuantitatif sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu. Kelarutan suatu senyawa tergantung pada sifat fisika kimia zat pelarut dan zat terlarut, temperatur, pH larutan, tekanan untuk jumlah yang lebih kecil tergantung pada hal terbaginya zat terlarut. Bila suatu pelarut pada temperatur tertentu melarutkan semua zat terlarut sampai batas daya melarutkannya larutan ini disebut larutan jenuh (Martin dkk, 1993).

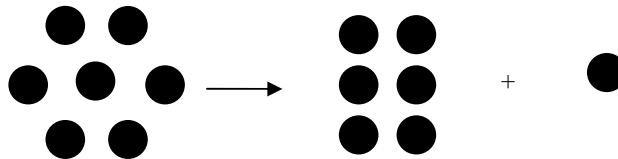
**Tabel 1. Istilah Perkiraan Kelarutan (Martin dkk, 1993)**

Istilah	Bagian Pelarut yang dibutuhkan untuk 1 Bagian Zat Terlarut
Sangat mudah larut	Kurang dari 1 bagian
Mudah larut	1 sampai 10 bagian
Larut	10 sampai 30 bagian
Agak sukar larut	30 sampai 100 bagian
Sukar larut	100 sampai 1.000 bagian
Sangat sukar larut	1.000 sampai 10.000 bagian
Praktis tidak larut	lebih dari 10.000 bagian

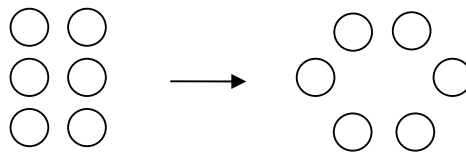
Proses pelarutan suatu bahan dapat digambarkan terjadi dalam 3 tahap (Martin dkk, 1993), tahap-tahap tersebut adalah sebagai berikut :

1. **Tahap pertama** menyangkut pemindahan suatu molekul zat dari zat terlarut atau pelepasan satu molekul dari kristal solut pada temperatur tertentu. Kerja yang dilakukan dalam memindahkan satu molekul dari zat terlarut sehingga dapat lewat ke wujud uap membutuhkan pemecahan ikatan antar molekul-molekul berdekatan. Proses pelepasan ini melibatkan energi sebesar  $2W_{22}$  untuk memecah ikatan antar molekul yang berdekatan dalam kristal. Tetapi apabila molekul melepaskan diri dari fase zat terlarut, lubang yang ditinggalkan tertutup, dan setengah dari energi diterima kembali, maka total energi dari proses pertama adalah  $W_{22}$ .
2. **Tahap kedua** menyangkut pembentukan lubang dalam pelarut yang cukup besar untuk menerima molekul zat terlarut. Energi yang dibutuhkan pada tahap ini adalah  $W_{11}$ . Bilangan 11 menunjukkan bahwa interaksi terjadi antar molekul solven.
3. **Tahap ketiga** molekul zat terlarut akhirnya ditempatkan dalam lubang pelarut. Lubang dalam pelarut 2 yang terbentuk, sekarang tertutup. Pada keadaan ini, terjadi penurunan energi sebesar  $-W_{12}$ , selanjutnya akan terjadi penutupan rongga kembali dan kembali terjadi penurunan energi potensial sebesar  $-W_{12}$ , sehingga tahap ketiga ini melibatkan energi sebesar  $-W_{12}$ . Interaksi solut – solven ditandai dengan 12. Ketiga tahap proses tersebut secara sederhana dapat digambarkan sebagai berikut :

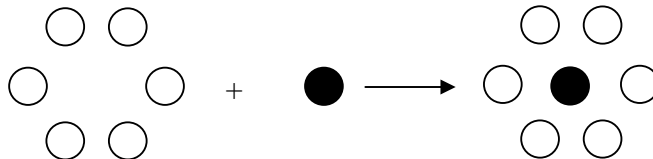
Tahap 1 : Pelepasan satu molekul solut



Tahap 2 : Pembentukan celah/rongga pada pelarut



Tahap 3 : Penempatan solut ke dalam rongga pelarut



**Gambar 1. Penggambaran sederhana tiga tahap proses yang terlibat dalam pelarutan kristal solut (Martin dkk, 1993).**

Secara keseluruhan, energi (  $W$  ) yang dibutuhkan untuk semua tahapan proses tersebut adalah :

$$W = W_{22} + W_{11} - 2W_{12} \dots \dots \dots (1)$$

Semakin besar  $W$  atau selisih energi yang dibutuhkan pada tahap 1 dan 2 dengan energi yang dilepaskan pada tahap 3, maka semakin kecil kelarutan zat.

Bila suatu zat melarut, kekuatan tarik menarik antar molekul dari zat terlarut harus diatasi oleh kekuatan tarik menarik antara zat terlarut dengan pelarut. Ini menyebabkan pemecahan kekuatan ikatan antar zat terlarut dan pelarut untuk mencapai tarik menarik zat pelarut-pelarut (Martin dkk, 1993)

Jenis-jenis pelarut yang biasanya digunakan untuk melarutkan antara lain (Martin dkk, 1993):

a. Pelarut Polar

Kelarutan obat sebagian besar disebabkan oleh polaritas dari pelarut, yaitu momen dipolnya. Pelarut polar melarutkan zat terlarut ionik dan zat polar lain. Sesuai dengan itu, air bercampur dengan alkohol dalam segala perbandingan dan melarutkan gula dan senyawa polihidroksi lain. Air melarutkan fenol, alkohol, aldehid, keton amina dan senyawa lain yang mengandung oksigen dan nitrogen yang dapat membentuk ikatan hidrogen dalam air.

b. Pelarut non polar

Aksi pelarut dari cairan non polar seperti hidrokarbon berbeda dengan zat polar. Pelarut non polar tidak dapat mengurangi gaya tarik menarik antara ion elektrolit kuat dan lemah, karena tetapan dielektrik pelarut yang rendah. Pelarut juga tidak dapat memecahkan ikatan kovalen dan elektrolit dan berionisasi lemah karena pelarut non polar tidak dapat membentuk jembatan hidrogen dengan non elektrolit. Oleh karena itu, zat terlarut ionik dan polar tidak dapat larut atau hanya dapat larut sedikit dalam pelarut non polar.

Tetapi senyawa non polar dapat melarutkan zat terlarut non polar dengan tekanan yang sama melalui interaksi dipol induksi. Molekul zat terlarut tetap berada dalam larutan dengan adanya sejenis gaya van der waals – London lemah. Maka, minyak dan lemak larut dalam karbon tetraklorida, benzena dan minyak mineral. Alkaloida basa dan asam lemak larut dalam pelarut non polar (Martin dkk, 1993).

c. Pelarut Semipolar

Pelarut semipolar seperti keton dan alkohol dapat menginduksi suatu derajat polaritas tertentu dalam molekul pelarut non polar, sehingga menjadi dapat larut dalam alkohol, contoh : benzena yang mudah dapat dipolarisasikan kenyataannya senyawa semipolar dapat bertindak sebagai pelarut perantara yang dapat menyebabkan bercampurnya cairan polar dan non polar (Martin dkk, 1993).

Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan suatu zat padat dalam cairan antara lain (Martin dkk, 1993):

a. Intensitas Pengadukan

Pada pengadukan yang rendah aliran bersifat pasif. Zat padat tidak bergerak dan kecepatan pelarutan bergantung pada bagaimana karakter zat padat tersebut menghambur dari dasar wadah. Zat padat dan larutannya tidak berpindah ke atas sistem sehingga mempunyai perbedaan konsentrasi.

Pada pengadukan yang tinggi sistem menjadi turbulenta. Gaya sentrifugal dari putaran cairan mendorong partikel ke arah luar dan atas.

b. pH (keasaman atau kebasaaan)

Kebanyakan obat adalah elektrolit lemah. Obat-obat ini bereaksi dengan kelompok asam dan basa kuat serta dalam jarak pH tertentu berada pada bentuk ion yang biasanya larut dalam air, sehingga jelaslah bahwa kelarutan elektrolit lemah sangat dipengaruhi oleh pH larutan.

c. Suhu

Perubahan kelarutan suatu zat terlarut karena pengaruh suhu erat hubungannya dengan panas pelarutan dari zat tersebut. Panas pelarutan didefinisikan sebagai banyaknya panas yang dibebaskan atau diperlukan apabila satu mol zat terlarut dilarutkan dalam dalam suatu pelarut untuk menghasilkan satu larutan jenuh.

Kenaikan temperatur menaikkan kelarutan zat padat yang mengabsorpsi panas (proses *endotermik*) apabila dilarutkan. Pengaruh ini sesuai dengan asas Le Chatelier, yang mengatakan bahwa sistem cenderung menyesuaikan diri sendiri dengan cara yang sedemikian rupa sehingga akan melawan suatu tantangan misalnya kenaikan temperatur. Sebaliknya jika proses pelarutan *eksoterm* yaitu jika panas dilepaskan, temperatur larutan dan wadah terasa hangat bila disentuh. Kelarutan dalam hal ini akan turun dengan naiknya temperatur. Zat padat umumnya termasuk dalam kelompok senyawa yang menyerap panas apabila dilarutkan.

d. Komposisi cairan pelarut

Seringkali zat pelarut lebih larut dalam campuran pelarut daripada dalam satu pelarut saja. Gejala ini dikenal dengan melarut bersama (kosolvensi) dan kombinasi pelarut menaikkan kelarutan dari zat terlarut disebut kosolven.

e. Ukuran partikel

Ukuran dan bentuk partikel juga berpengaruh terhadap ukuran partikel. Semakin kecil ukuran partikel semakin besar kelarutan suatu bahan obat.



f. Pengaruh surfaktan

Obat yang bersifat asam lemah dan basa lemah yang sukar larut, dapat dilarutkan dengan bantuan kerja dari zat aktif permukaan dengan menurunkan tegangan permukaan antara zat terlarut dengan mediumnya.

Jika digunakan surfaktan dalam formulasi obat, maka kecepatan pelarutan obat tergantung jumlah dan jenis surfaktan yang digunakan. Pada umumnya dengan adanya penambahan surfaktan dalam suatu formula akan menambah kecepatan pelarutan bahan obatnya (Lesson dan Cartensen, 1974).

g. Pembentukan kompleks

Gaya antar molekuler yang terlibat dalam pembentukan kompleks adalah gaya van der Waals dari dispersi, dipolar dan tipe dipolar diinduksi. Ikatan hidrogen memberikan gaya yang bermakna dalam beberapa kompleks molekuler dan kovalen koordinat penting dalam beberapa kompleks logam. Salah satu faktor yang penting dalam pembentukan kompleks molekuler adalah persyaratan ruang. Jika pendekatan dan asosiasi yang dekat dari molekul donor dan molekul akseptor dihalangi oleh faktor ruang, kompleks akan atau mungkin berbentuk ikatan hidrogen dan berpengaruh lain harus dipertimbangkan.

Metode ini membuat pentingnya pembentukan kompleks molekuler. Dibawah kompleks ini diartikan senyawa yang antara lain terbentuk melalui jembatan hidrogen atau gaya dipol – dipol, juga melalui antar aksi hidrofob antar bahan obat yang berlainan seperti juga bahan obat dan bahan pembantu yang dipilih. Pembentukan kompleks sering dikaitkan dengan suatu perubahan sifat yang lebih penting dari bahan obat, seperti ketetapan, daya resorpsinya dan

tersatukannya, sehingga dalam setiap kasus diperlukan suatu pengujian yang cermat dan cocok. Pembentukan kompleks sekarang banyak dijumpai penggunaannya untuk perbaikan kelarutan, akan tetapi dalam kasus lain juga dapat menyebabkan suatu perlambatan kelarutan (Voigt, 1984).

h. Tekanan

Pada umumnya perubahan volume larutan yang dikarenakan perubahan tekanan kecil, sehingga diperlukan tekanan yang sangat besar untuk dapat mengubah kelarutan suatu zat (Sienko dan Plane, 1961).

Beberapa metode yang dapat digunakan untuk menentukan kelarutan suatu zat (Grant and Brittain, 1995):

a. Metode agitasi.

Solven dan solut zat padat dalam jumlah berlebihan digojog atau diaduk dalam suatu bejana. Suhu percobaan dikontrol, khususnya bagi kelarutan yang sifatnya tergantung pada suhu. Sejumlah larutan yang sudah jenuh dipisahkan dari sistem dengan cara disentrifugasi pada suhu dimana tercapai keseimbangan, difiltrasi menggunakan *glass-wool*, atau cukup dituang untuk kemudian dianalisis dengan metode yang sesuai.

b. Metode kolom alir.

Suatu kolom dari gelas atau *stainless steel* dipak dengan solut zat padat atau dengan suatu bahan pendukung. Solven dipompa dengan tekanan gas melewati kolom tersebut. Permukaan kontak yang luas antar solut-zat padat dengan solven akan mempercepat tercapainya keseimbangan sehingga solven dijenuhkan kemudian dianalisis.

c. Metode sintesis.

Sejumlah solut (atau solven yang sudah diketahui jumlahnya) yang sudah ditimbang ditempatkan dalam wadah yang sesuai kemudian digojog pada suhu konstan. Solven yang sudah diketahui jumlahnya (atau solut yang sudah diketahui jumlahnya) ditambahkan ke dalamnya secara bertahap sampai mencapai batas kelarutan.

## **2. Surfaktan**

Surfaktan adalah substansi yang dalam kadar rendah suatu sistem dapat teradsorpsi pada permukaan dan dapat menurunkan tegangan muka atau energi bebas permukaan. Bentuk antar muka ditunjukkan suatu batas antar dua fase yang tidak saling campur, sedang permukaan biasanya menunjukkan antar muka dimana salah satu fase adalah fase gas atau udara (Rosen, 1978).

Surfaktan sering digunakan sebagai bahan tambahan karena kemampuannya mengemulsi, mensuspensi, dan melarutkan obat serta kecenderungan menambah adsorpsi obat (Lachman dkk, 1986).

Sifat dari surfaktan adalah menambah kelarutan senyawa organik dalam sistem berair. Sifat ini tampak hanya pada cairan dan di atas konsentrasi misel kritis. Ini menunjukkan bahwa misel adalah bersangkutan dengan fenomena ini. Berbagai bahan tambahan dalam produk obat juga dapat mempengaruhi kinetika kelarutan obat itu sendiri (Lachman dkk, 1986).

Surfaktan memiliki struktur molekular yang terdiri dari suatu gugus yang mempunyai afinitas sangat kecil untuk pelarut berair dinamakan gugus lipofilik dan mempunyai afinitas sangat kuat terhadap solven berair dinamakan gugus

hidrofilik. Keadaan kedua gugus tersebut dalam molekul surfaktan disebut gugus amfifil (Rosen, 1978).

Ditinjau dari sudut biofarmasetika, pelarutan dengan surfaktan dapat menaikkan atau menurunkan penyerapan zat aktif. Miselisasi dapat berupa pembentukan kompleks yang dapat menghambat penyerapan senyawa tertentu. Misel tidak dapat melintasi pori-pori membran biologi, namun misel dapat menembus membran secara difusi pasif, karena adanya karakter polar. Dengan demikian zat aktif yang bermisel tidak secara langsung tersedia dalam darah (Banker dan Rhodes, 2002).

#### a. Penggolongan surfaktan

Menurut sifat ionik dari molekul dalam larutan, surfaktan digolongkan :

- 1) surfaktan anionik, terionisasi memberi muatan negatif anion hidrofobik dan sedikit muatan positif.
- 2) Surfaktan kationik, terionisasi membentuk banyak muatan positif kationik hidrofobik dan sedikit muatan negatif anionik hidrofobik.
- 3) Surfaktan amfoterik, surfaktan ini dapat bersifat anionik kationik atau netral tergantung pada pH larutan.
- 4) Surfaktan non ionik, tidak terionisasi dalam larutan. Surfaktan ini biasanya tidak toksik, netral, stabil terhadap elektrolit dan stabil dengan zat ionik (Rosen, 1978).

#### b. *Critical Micelles Concentration (CMC)*

Kemampuan surfaktan dalam melarutkan suatu zat berdasarkan atas suatu pembentukan agregat molekul yang disebut sebagai misel (*mica-micella* = bola

partikel). Misel terbentuk dalam larutan zat aktif permukaan di atas konsentrasi tertentu yang disebut CMC ( KMK = konsentrasi misel kritis). Pada saat terjadinya CMC akan terjadi perubahan tajam sifat fisika yang dapat dideteksi dalam larutan air (daya hantar, tekanan osmotik, penurunan titik beku, tegangan permukaan, viskositas, indeks bias dan lain-lain), yang dapat digunakan untuk menentukan CMC (Voigt, 1984).

Larutan encer surfaktan berkelakuan sebagai senyawa normal, tetapi pada konsentrasi tertentu terjadi perubahan yang tajam dalam sifat-sifat fisik dalam larutan ini. Perubahan ini karena adanya molekul alifatik atau ion ke agregat dimensi koloid yang dikenal sebagai misel (Martin dkk, 1993).

Fenomena terbentuknya misel dapat diterangkan sebagai berikut : di bawah konsentrasi CMC amfifil yang mengalami adsorpsi pada antar muka udara atau air meningkat pada waktu konsentrasi amfifil dinaikkan. Akhirnya dapat dicapai suatu titik dimana antar muka dan fase bulk keduanya menjadi jenuh dengan monomer. Kondisi ini adalah CMC. Tiap penambahan amfifil selanjutnya melebihi konsentrasi akan mengagregasi membentuk misel dan energi bebas sistem dikurangi dengan cara ini. Di atas CMC, tegangan permukaan pada pokoknya tetap konstan, yang menunjukkan permukaan antar muka menjadi jenuh dan terbentuk misel (Martin dkk, 1993).

Amfifil di dalam air mempunyai rantai hidrokarbon menghadap ke misel, jadi pada dasarnya rantai tersebut menghadap lingkungan hidrokarbonnya. Bagian-bagian polar dari amfifil mengelilingi inti hidrokarbon ini dan berhubungan dengan molekul-molekul air dari fase kontinyu. Agregasi juga

terjadi dalam cairan nonpolar. Tetapi molekul-molekul dibalik, kepala polar menghadap ke dalam, sedangkan rantai hidrokarbon berhubungan dengan fase kontinyu yang bersifat nonpolar (Martin dkk, 1993).

**Gambar 2. Beberapa bentuk misel yang mungkin terjadi (Martin dkk, 1993)**

- a. Misel berbentuk bola dalam medium air
- b. Misel berbentuk bola dalam medium non air
- c. Misel dalam bentuk laminar dalam medium air

c. Solubilisasi

Suatu sifat yang penting dari surfaktan di dalam larutan adalah kemampuan misel untuk meningkatkan kelarutan bahan yang tidak larut atau sedikit larut dalam medium dispersi tertentu. Fenomena ini dikenal sebagai solubilisasi (*solubilization*) (Martin dkk, 1993).

Surfaktan mempunyai kemampuan dapat memperbesar kelarutan senyawa sukar larut dalam air. Pengaruh surfaktan dalam memperbesar kelarutan senyawa yang dikarenakan adanya efek pembasahan dan solubilisasi senyawa dalam misel dari surfaktan (Florence dan Attwood, 1988).

Efektivitas surfaktan dalam membantu pelarutan obat dalam media air dipengaruhi oleh:

- 1) Struktur surfaktan, makin besar bagian hidrofobik dari surfaktan makin besar pengaruhnya terhadap kelarutan obat dalam air
- 2) Suhu, pengaruh surfaktan dalam membantu pelarutan, meningkat dengan kenaikan suhu
- 3) Elektrolit
- 4) Senyawa organik

Masuknya obat dalam struktur obat dapat terjadi pada posisi yang berbeda tergantung pada sifat obat, terutama polaritasnya (Rosen, 1978). Posisi obat dalam struktur misel dapat berada pada :

- 1) Permukaan misel untuk obat yang bersifat polar.
- 2) Di antara rantai oksioctilen, untuk senyawa derivat polioksioktilen.
- 3) Dalam lapisan palisade ( antara gugus hidrofilik dari atom karbon dan gugus hidrofobik ).
- 4) Dibagian lebih dalam dari palisade.
- 5) Di pusat inti misel untuk obat yang sangat nonpolar.

**Gambar 3. Letak solubilisasi obat dalam misel (Rosen, 1978).**

Letak solubilisasi obat dalam struktur misel penting dipelajari untuk memahami interaksi antara surfaktan dengan obat. Tempat yang pasti terjadinya solubilisasi di dalam misel bervariasi sesuai dengan sifat molekul yang terlarut, dan ini penting menggambarkan tipe interaksi yang terjadi (Florence dan Attwood, 1988).

### 3. Termodinamika proses pelarutan obat

Bentuk lain dari energi, termasuk mekanika, kimia, elektrik, dan energi radiasi. Bila suatu proses berada dalam kesetimbangan, maka pada hakekatnya harga parameter termodinamika dapat ditentukan. Pelarutan adalah juga proses kesetimbangan yang terjadi antara keadaan larut dan tidak larut.

Pada kelarutan dengan surfaktan bila obat yang tidak larut dalam cairan dilarutkan dalam larutan surfaktan di atas CMC-nya maka sebagian obat terlarut dalam struktur misel dan sebagian terlarut dalam air (non misel). Bila kedua fase ini dianggap sebagai fase terpisah, maka perbandingan konsentrasi obat dalam fase misel dengan fase obat dalam konsentrasi fase non misel dapat dianggap sebagai koefisien partisi semu ( $K$ ) yang ditunjukkan dalam persamaan berikut (Florence dan Attwood, 1988) :

$$K = \frac{[D_M]}{[D_{NM}]} \dots\dots\dots (2)$$

Dengan  $[D_M]$  adalah konsentrasi obat dalam fase misel dan  $[D_{NM}]$  adalah konsentrasi obat dalam fase non misel. Persamaan tersebut dapat ditulis juga menjadi :

$$K = \frac{[D_M]}{[D_{NM}]} \left[ \frac{V_{NM}}{V_M} \right] \dots\dots\dots (3)$$



Dengan tanda kurung [ ] menunjukkan konsentrasi dalam volume total,  $V_{\text{total}} =$

$V_{\text{NM}} + V_{\text{M}}$ , maka :

$$K = \frac{[D_{\text{M}}]}{[D_{\text{NM}}]} \left[ \frac{V - V_{\text{M}}}{V_{\text{M}}} \right] \dots\dots\dots (4)$$

karena  $V_{\text{M}}/V$  menggambarkan volume fraksi surfaktan (M), maka :

$$K = \frac{[D_{\text{M}}]}{[D_{\text{NM}}]} \left[ \frac{1 - M}{M} \right] \dots\dots\dots (5)$$

Dengan asumsi bahwa M sangat kecil dibandingkan volume total, maka :

$$K = \frac{[D_{\text{M}}]}{[D_{\text{NM}}]} \frac{1}{M} \dots\dots\dots (6)$$

Di atas CMC surfaktan berada pada kesetimbangan antara monomer dan agregat miselar. Apabila larutan telah jenuh dengan monomer, maka penambahan molekul surfaktan berikutnya akan mengakibatkan terjadinya agregasi.

Peningkatan konsentrasi surfaktan akan menambah jumlah misel yang terbentuk, dengan persamaan sebagai berikut :

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{M_1}{M_2} \dots\dots\dots (7)$$

di mana C adalah konsentrasi molar surfaktan. Dengan memasukkan hubungan antara C dan M ke persamaan (6), didapat persamaan :

$$D_{\text{M}} = K \cdot D_{\text{NM}} \cdot C \dots\dots\dots (8)$$

Dengan membuat kurva hubungan antara kelarutan obat dalam fase misel  $[D_{\text{NM}}]$  dengan konsentrasi molar Tween 80  $[C]$ , diperoleh angka arah yang merupakan  $K \cdot [D_{\text{NM}}]$  Karena kelarutan obat pada konsentrasi di bawah CMC (non

misel) tidak jauh berbeda dengan kelarutan obat dalam pelarut murninya, maka  $[D_{NM}]$  dapat diukur pada kelarutan obat dalam pelarut murninya. Dengan mengetahui harga  $[D_{NM}]$ , harga koefisien partisi semu dapat dihitung. Setelah nilai K diketahui maka energi bebas ( $\Delta F$ ) dengan menggunakan persamaan (Martin dkk, 1993):

$$\Delta F = -2,303 RT \log K \dots\dots\dots (9)$$

dengan R = tetapan gas (1,987 kal/mol der)

Panas partisi ( $\Delta H$ ) dapat diperoleh dengan memplotkan log K pada berbagai temperatur dengan  $1/T$  ( $^{\circ}K$ ). Dari slope kurva yang diperoleh, maka nilai dapat dihitung :

$$\text{Log } K = \frac{\Delta H}{2,303 R} \frac{1}{T} + C \dots\dots\dots (10)$$

Perubahan entropi ( $\Delta S$ ) dapat diperoleh setelah nilai  $\Delta F$  dan  $\Delta H$  dengan menggunakan persamaan:

$$\Delta S = \frac{\Delta H - \Delta F}{T} \dots\dots\dots (11)$$

#### 4. Spektroskopi Ultraviolet dan Cahaya Tampak

Suatu molekul sederhana apabila dikenai radiasi elektromagnetik akan mengabsorpsi radiasi elektromagnetik yang energinya sesuai. Interaksi tersebut akan meningkatkan energi potensial elektron pada tingkat keadaan eksitasi. Panjang gelombang di mana terjadi eksitasi elektronik yang memberikan absorpsi yang maksimal disebut sebagai panjang gelombang maksimal ( $\lambda$  max). Penentuan

panjang gelombang maksimal yang pasti dapat dipakai untuk identifikasi molekul yang bersifat karakteristik sebagai data sekunder (Mulja dan Suharman, 1995).

Besarnya absorpsi sinar pada panjang gelombang tertentu dapat dihitung menggunakan Hukum Beer. Persamaan ini menyatakan hubungan antara jumlah sinar yang diabsorpsi ( $A$ ) dengan konsentrasi zat yang mengabsorpsi ( $c$  dalam gram/liter) dan panjangnya sinar yang melewati suatu zat ( $b$  dalam cm). Persamaan tersebut adalah :

$$A = a.b.c \dots \dots \dots (12)$$

Dengan  $a$  adalah tetapan yang dikenal sebagai daya serap untuk suatu zat pengabsorpsi tertentu (dalam satuan liter  $g^{-1} cm^{-1}$ ). Apabila satuan dari  $c$  adalah mol/liter, maka tetapannya dinyatakan sebagai daya serap molar (dalam satuan liter  $mol^{-1} cm^{-1}$ ). Daya serap ini tidak hanya bergantung pada molekul yang absorpsinya sedang ditentukan, tetapi juga pada macam pelarut yang digunakan, begitu pula pada temperatur dan panjang gelombang yang digunakan untuk analisis. Besarnya  $A$  disebut sebagai absorbansi dan hubungannya dengan transmittan dari sinar ( $T$ ) dapat dinyatakan sebagai berikut :

$$A = - \text{Log } I_0 / I \text{ log } T \dots \dots \dots (13)$$

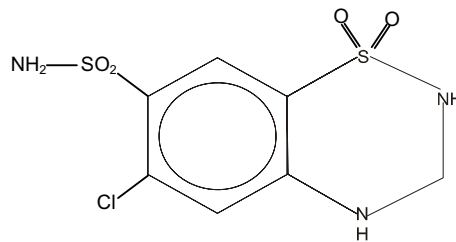
Dengan  $I_0$  merupakan intensitas dari sinar yang diberikan (intensitas sinar masuk) dan  $I$  adalah intensitas dari sinar yang melewati sampel (Martin, dkk, 1993).

## 5. Hidroklortiazida

Hidroklortiazida dengan nama kimia 3,4-dihidro-6-klorobenzo-1-tia-2,4-dizina-7sulfonamida-1,1-dioksida dengan rumus molekul  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ,

mempunyai bobot molekul 297,74. Pemerriannya adalah serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau, agak pahit dengan sifat kelarutannya praktis tidak larut dalam air, dalam kloroform P dan dalam eter P, larut dalam 200 bagian etanol 95 % P dan dalam 20 bagian aseton P, larut dalam alkali hidroksida (Anonim, 1979).

Rumus bangunnya adalah sebagai berikut :



**Gambar 4. Struktur Hidroklortiazida (Anonim, 1979)**

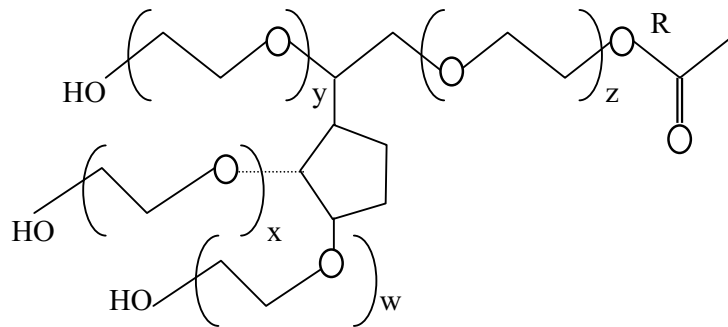
Hidroklortiazida merupakan salah satu diuretik golongan tiazid dengan tempat kerja utama pada hulu tubuli distal dengan cara kerja melalui penghambatan terhadap reabsorpsi natrium klorida. Tersedia dalam bentuk sediaan tablet 25 dan 50 mg dengan dosis 25–100 mg/hari (Ganiswarna, 1999) resorpsinya dari usus sampai 80 % dengan  $t_{1/2}$  6-15 jam. Ekskresinya terutama lewat kemih secara utuh (Tjay dan Rahardja, 2002). Dosis maksimal pemakaiannya, sekali 100 mg dan sehari 200 mg (Anonim, 1979).

## 6. Tween 80

Polisorbat 80 merupakan ester oleat dari sorbitol dan anhidrida yang berkopolimerisasi dengan lebih kurang 20 molekul etilena oksida untuk tiap molekul sorbitol dan anhidrida sorbitol.

Polyoxyethylene 80 sorbitan monoleat atau lebih dikenal sebagai Tween 80 merupakan cairan seperti minyak, jernih berwarna coklat muda hingga coklat

muda, bau khas lemak, rasa manis dan hangat. Kelarutan : sangat mudah larut dalam air, larutan tidak berbau dan praktis tidak berwarna, larut dalam etanol, dalam etil asetat, tidak larut dalam minyak mineral, mempunyai bobot jenis antara 1,06 dan 1,09 dan kekentalan antara 300 dan 500 sentistokes pada suhu 25 °C (Anonim, 1995). Berat molekul tween 80 adalah 1310 (Wade dan Weller, 1994).



Keterangan :  $w+x+y+z = 20$

R = asam oleat =  $(C_{17}H_{33})COO$

**Gambar 5. Struktur Tween 80 (Rowe dkk., 2003)**

Tween 80 dapat digunakan sebagai zat pengemulsi, surfaktan nonionik, zat penambah kelarutan, zat pembasah, zat pendispersi atau pensuspensi dengan harga CMC adalah 0,0014 ( Rowe dkk, 2003 ).

Tween 80 telah digunakan secara luas dalam bidang kosmetik, produk makanan, dan sediaan farmasetika baik dalam penggunaan secara peroral, parenteral maupun topikal dan tergolong zat yang nontoksik dan iritan. Menurut WHO, pemakaian perhari untuk Tween maksimal 25 mg/kg BB (Rowe dkk, 2003).

### **E. Hipotesis**

Penambahan surfaktan tween 80 dapat meningkatkan kelarutan hidroklortiazida melalui mekanisme solubilisasi miselar.