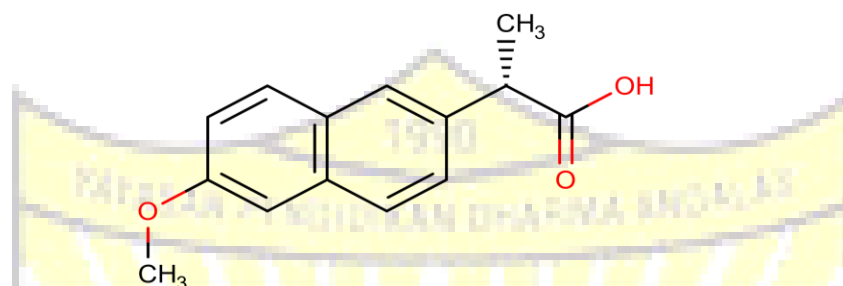


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Naproxen



Gambar 2. 1 Struktur Naproxen (Pubchem, 2025)

Naproxen adalah senyawa dari golongan antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang banyak digunakan untuk mengatasi nyeri, demam, dan peradangan. Nama sistematis menurut *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) adalah (S)-6-metoksi- α -metil-2-naftalenasetat, sementara nama umumnya yang lebih dikenal adalah asam 2-(6-metoksi-2-naftil)propionat. Senyawa ini memiliki rumus molekul C₁₄H₁₄O₃ dan berat molekul 230,26 g/mol (Departemen Kesehatan RI, 2020).

Naproxen berbentuk serbuk kristal berwarna putih atau hampir putih dan tidak memiliki bau yang mencolok. Titik leleh naproxen tercatat sekitar 153°C, yang menunjukkan kestabilan termalnya pada suhu kamar. Dari segi sifat fisikokimia, naproxen tergolong senyawa yang hampir tidak larut dalam air, tetapi mudah larut dalam pelarut organik seperti kloroform dan etanol absolut, meskipun agak sukar larut dalam eter (Departemen Kesehatan RI, 2020).

Secara klinis, naproxen banyak digunakan untuk mengobati nyeri berbagai asal, seperti nyeri setelah trauma, nyeri pascaoperasi (termasuk pada bidang ortopedi, ginekologi, dan bedah maksilofasial), dismenore primer, sakit kepala, nyeri punggung, migrain, hingga gangguan rematik seperti rheumatoid arthritis dan ankylosing spondylitis. Selain itu, naproxen juga digunakan sebagai terapi pendukung pada penyakit infeksi yang disertai demam (Stoev *et al.*, 2021)

1.1.1 Tinjauan Farmakokinetik

Naproxen adalah obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang bekerja sebagai inhibitor reversibel enzim siklooksigenase (COX), khususnya menghambat isoform COX-1 dan COX-2 secara kompetitif. Enzim COX-1 dan COX-2 mengkatalisis langkah awal transformasi asam arakidonat bebas menjadi prostaglandin G₂ dan H₂, yang merupakan prekursor prostanoide yang berperan dalam proses nosisepsi (persepsi nyeri), regulasi suhu tubuh oleh hipotalamus, inflamasi, hemostasis, dan fungsi kardiovaskular (Smith *et al.*, 2019).

Naproxen lebih selektif menghambat aktivitas COX-1 dibandingkan COX-2, sehingga menurunkan produksi prostaglandin, terutama prostaglandin E dan F yang berperan dalam sensitisasi reseptor nyeri. Dengan menghambat biosintesis prostanoide ini, naproxen efektif dalam mengendalikan berbagai jenis nyeri seperti nyeri pasca-trauma, nyeri pasca-operasi, nyeri ginekologi (termasuk dismenore primer dan nyeri setelah pemasangan spiral intrauterin), sakit kepala, sakit gigi, nyeri tulang belakang, serta rematik ekstra-artikular (Stoev *et al.*, 2021).

Secara farmakokinetik, naproxen diserap dengan baik melalui lambung dengan bioavailabilitas sekitar 95%, mencapai kadar puncak plasma dalam 2-4 jam, dan memiliki waktu paruh sekitar 14 jam sehingga cukup diberikan dua kali sehari. Obat ini dimetabolisme di hati menjadi 6-O-desmetil naproxen dan diekskresikan terutama melalui urin (Johnson & Lee, 2020).

Efek samping yang perlu diwaspadai termasuk risiko gangguan gastrointestinal seperti ulserasi, perdarahan, dan perforasi, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular trombotik seperti infark miokard dan stroke. Oleh karena itu, penggunaan naproxen harus hati-hati terutama pada pasien dengan gangguan ginjal, hati, atau penyakit kardiovaskular, serta harus dimulai dari dosis efektif terkecil dengan durasi sesingkat mungkin (Garcia *et al.*, 2018).

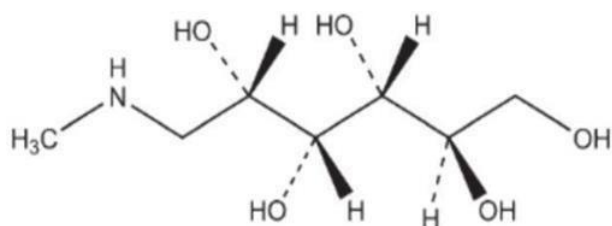
1.1.2 Tinjauan Farmakodinamik

Naproxen menghambat enzim COX yang berperan dalam sintesis prostaglandin. COX-1 berfungsi untuk menjaga proses-proses normal tubuh seperti perlindungan lapisan lambung dan fungsi trombosit, sementara COX-2 lebih terlibat dalam reaksi inflamasi.

Naproxen cenderung lebih efektif menghambat COX-1, namun juga cukup mampu menghambat COX-2 untuk meredakan nyeri dan peradangan (Vane & Botting, 1998; Stoev *et al.*, 2021).

Keunggulan utama naproxen adalah kemampuannya memberikan efek analgesik yang cepat dan tahan lama. Hal ini terbukti melalui penelitian klinis yang membandingkan naproxen dan ibuprofen dalam pengelolaan nyeri pascaoperasi. Hasilnya menunjukkan bahwa naproxen memberikan kontrol nyeri yang lebih lama dan mengurangi kebutuhan akan obat tambahan dalam 24 jam setelah prosedur (Cooper *et al.*, 2019; Stoev *et al.*, 2021).

1.2 Meglumin



Gambar 2.2 Struktur Meglumin (Rowe, 2009)

Nama kimia	: 1-Deoxy-1-(methylamino)- D-glucitol
Rumus Molekul	: C7H17NO15
Berat Molekul	: 195.21 g/mol
Titik Leleh	: 128-132CO
pH	: 10.5
pKa	: 9.5 pada suhu 200 C
Kelarutan	: Mudah larut dalam air dengan kelarutan 1 µg/ml Pemerin : Kristal berwarna putih hingga agak kuning tidak berbau atau dengan sedikit bau (Rowe, 2009).

Meglumin dikenal dengan nama N-methyl-D-glucamine (NMDG) yang termasuk golongan basa organik yang terbuat dari D-glukosa dan metilamin yang digunakan sebagai zat yang dapat mengatur pH dan dapat membantu meningkatkan kelarutan suatu zat. Meglumin memiliki sifat mudah larut dalam air dengan kelarutan 1g/mL, sedikit larut dalam etanol 95%, dan hamper tidak larut dalam kloroform dan eter.

Meglumin sering digunakan pada formulasi sediaan parenteral dan tidak memberikan efek toksik jika digunakan sebagai eksipien karena bersifat aman dan iner (Rowe dkk, 2009).

2.3Multikomponen Kristal

Multikomponen kristal adalah dua atau lebih komponen kristal yang berinteraksi antara setiap senyawa yang memiliki ikatan molekuler berupa atom, ion, atau molekul yang dapat berupa garam, kokristal, solvat, dan hidrat dimana teknik ini dapat mengubah sifat fisikokimia dari bahan obat (Putra et al., 2016).

Multikomponen kristal merupakan teknologi yang banyak digunakan dalam pengembangan pembuatan kristal baru dari zat aktif farmasi untuk mengatasi masalah fisiko kimia seperti kelarutan, dan disolusi dalam air tanpa mengubah komposisi kimia komponen (qiao dkk,2011). Teknik ini terdiri dari setidaknya dua komponen yaitu zat aktif dan koformer yang berinteraksi dalam kisi kristal melalui ikatan nonkovalen terutama ikatan hydrogen dan dapat mempertahankan aktivitas instrinsik dari zat aktif farmasi (chadha dkk, 2014).

Dalam bentuk kristal, sediaan padat dapat dalam bentuk polimorf, hidrat, solvat, atau kokristal. Adapun hal yang dapat membedakan sistem tersebut salah satunya dari pemerian salah satu komponen, jika salah satu komponen berupa cairan pada suhu kamar maka akan membentuk solvat dan jika kedua komponen merupakan padatan pada suhu kamar maka akan membentuk kokristal atau garam, tentunya dapat mengubah sifat kimia dari bahan aktif yang digunakan (berry dkk,2017).

a. Solvat/ hidrat

Solvat merupakan molekul kompleks yang mengandung satu atau lebih molekul pelarut dalam kisi kristal dalam proporsi stoikiometik. Jika air digunakan sebagai pelarut dalam proses kristalisasi, solvat tersebut disebut sebagai hidrat (Infantes et al., 2007).

Solvat dapat terbentuk selama proses kokristalisasi melalui pelarutan atau penggilingan, dan keberadaan pelarut dapat mengubah sifat fisikokimia bahan aktif farmasi.

Kestabilan solvat dapat berbeda dengan bentuk tidak terlarut karena adanya pelarut dalam kisi kristal. Solvat menjadi tidak stabil selama penyimpanan karena dapat mengalami kehilangan pelarut pada suhu tinggi dan dalam kelembaban yang rendah. Molekul air memiliki sifat yang mudah bergabung dalam kisi kristal karena ukuran dan ikatan hidrogen yang fleksibel. Molekul air tidak terikat kuat pada struktur kristal sehingga memainkan peran penting dalam menstabilkan struktur kristal yang tidak seimbang pada jumlah ikatan hidrogen donor dan akseptor.

Zat aktif farmasetik sering kali memiliki sifat yang mudah membentuk hidrat karena memiliki banyak donor dan akseptor ikatan hidrogen. Sebagai informasi, diperkirakan sepertiga dari zat aktif farmasetik dapat membentuk hidrat selama proses manufaktur dan penyimpanan. Oleh karena itu, stabilitas solvat perlu diperhatikan karena dapat mengalami transisi fase padat dan mengubah sifat fisik dan kimia dari zat aktif farmasi (Marie *et al.*, 2012).

b. Garam

Garam adalah senyawa yang terbentuk melalui transfer proton dari satu senyawa ke senyawa lainnya. Perbedaan antara garam dan kokristal dapat dibedakan melalui mekanisme transfer proton asam ke basa yang terjadi. Garam terbentuk ketika terjadi transfer proton dari bahan aktif farmasi ke agen pembentuk garam, sementara kokristal terbentuk melalui ikatan hidrogen antara bahan aktif farmasi dan koformer (Nurismi *et al.*, 2021).

Food and Drug Administration (FDA) mengklasifikasikan garam sebagai sejumlah komponen yang dihasilkan dari penggabungan sebagian atau seluruh hidrogen dari asam

metal atau radikal yang berperan seperti metal, ionik atau kristal padat elektrokovalen. Garam terbentuk ketika suatu senyawa terionisasi dalam larutan, dan terjadi interaksi ionik yang kuat antara muatan yang berlawanan. Stabilitas garam yang terbentuk dipengaruhi oleh kekuatan relatif asam atau basa yang terkandung dalam kedua komponen tersebut (Nurismi et al., 2021).

c. Ko-kristal

Kokristal merupakan gabungan kompleks dari dua atau lebih konstituen molekul yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen, terutama melalui ikatan hidrogen. Dalam konteks farmasi, kokristal dapat didefinisikan sebagai fase kristal tunggal yang homogen, terdiri dari obat dan eksipien atau obat lain. Komponen-komponen dalam kokristal bersifat lebih netral secara alamiah dibandingkan dengan garam yang memiliki komponen terionisasi.

Dalam kokristal, komponen-komponen tersebut hadir dalam rasio stoikiometrik yang pasti dan terikat melalui interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen, ikatan ionik, π - π atau ikatan van der Waals. Sebagai hasilnya, kokristal memiliki komposisi dan struktur yang berbeda dibandingkan kristal induknya. Interaksi non-kovalen ini memainkan peran kunci dalam membentuk dan mempertahankan struktur kristal kokristal, dan sifat fisikokimianya dapat mempengaruhi sifat farmasetik dari bahan aktif farmasi yang terlibat (Berry et al., 2017). Pemilihan conformer dapat dilakukan dengan merujuk pada keberadaan supramolekular synthon yang cocok dalam molekul. Supramolekular synthon adalah unit struktural dalam suatu supermolekul yang melibatkan interaksi antar molekul dan dapat dipahami. Dengan demikian, supramolekular synthon juga dapat disebut sebagai metode yang digunakan untuk mengidentifikasi gugus fungsi yang sesuai pada bahan aktif farmasi, yang dapat berinteraksi

dengan konformer dan membentuk kokristal. Supramolekular *synthon* membantu dalam pemilihan konformer yang tepat dan meramalkan ikatan yang akan terbentuk (Shaikh *et al.*, 2018).

Supramolekular *synthon* dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu *homosynthon* dan *heterosynthon*. *Homosynthon* terbentuk dari interaksi antara gugus fungsi yang sama, seperti interaksi antara dua molekul asam karboksilat atau antara dua molekul gugus amida. Di sisi lain, *heterosynthon* terbentuk dari interaksi antara gugus fungsi yang berbeda namun saling melengkapi, contohnya adalah interaksi antara gugus asam karboksilat dengan amida, atau antara gugus asam karboksilat dengan piridin (Rodrigues *et al.*, 2018).

Pembentukan kokristal melibatkan penggabungan zat aktif obat dengan molekul lain yang dapat diterima secara farmasi dalam sebuah kisi kristal. Molekul yang berperan sebagai agen kokristalisasi juga dikenal sebagai koformer. Dalam usaha meningkatkan kelarutan obat, koformer harus memenuhi beberapa kriteria, antara lain, meningkatkan kelarutan obat dalam air, berikatan secara non-kovalen dengan obat, kompatibel secara kimia, dan tidak membentuk ikatan kompleks dengan obat. Dengan memenuhi kriteria-kriteria tersebut, koformer dapat membantu dalam pembentukan kokristal yang meningkatkan sifat fisikokimia obat, termasuk kelarutan dan stabilitas, sehingga dapat meningkatkan potensi aplikasi farmasi obat tersebut. (Mirza, *et al.*, 2008)

Bentuk dan ukuran kristal sangat penting untuk pembuatan obat. Kedua faktor tersebut memengaruhi karakteristik fisik serbuk secara signifikan, selain berkontribusi pada proses pengembangan dan kualitas sediaan dalam hal aspek visual dan dimensi Kristal. Sifat-sifat serbuk, seperti kemampuan alir, dapat berubah. Struktur kristal tertentu dapat dihasilkan dengan memilih kondisi yang tepat selama proses kristalisasi. (Infantes *et al.*, 2

2.3 Metode Pembuatan Multikomponen Kristal

Beberapa metode yang umum digunakan dalam pembuatan multikomponen kristal adalah sebagai berikut :

a. Neat grinding

Penggilingan kering atau penggilingan keadaan padat melibatkan pencampuran komponen kokristal stoikiometri dalam keadaan padat dan penggilingannya, baik secara manual menggunakan lesung dan alu, atau secara mekanis menggunakan *ball mill* atau *vibratory mill*. Penggilingan manual cenderung memiliki masalah dalam reproduktifitas, sehingga metode mekanis, seperti penggilingan menggunakan *ball mill*, digunakan untuk kokristalisasi yang lebih efisien (Shaikh *et al.*, 2018).

Penggilingan menggunakan *ball mill* melibatkan pencampuran komponen dan memasukkannya ke dalam ruang berputar yang sebagian diisi dengan bola-bola kecil, yang dapat terbuat dari bahan seperti baja tahan karat, tungsten karbida, atau zirkonium oksida. Beberapa mekanisme tampaknya terlibat dalam pembentukan kokristal melalui penggilingan, dengan tiga mekanisme dianggap penting, yaitu difusi molekuler, pembentukan eutektik, dan kokristalisasi yang dimediasi oleh fase amorf. Metode ini memungkinkan penggilingan yang lebih efisien untuk menghasilkan kokristal dengan sifat yang diinginkan (Shaikh *et al.*, 2018).

b. Liquid assisted grinding

Liquid assisted grinding juga dikenal sebagai solvent drop grinding, pengadukan basah, atau penggilingan basah, didasarkan pada penambahan sejumlah kecil pelarut yang bertindak sebagai katalis untuk meningkatkan kinetika pembentukan kokristal. Peningkatan kinetik dalam liquid assisted grinding dapat dijelaskan oleh peningkatan derajat orientasi dan

kebebasan konformasi molekul, serta peningkatan kemungkinan tumbukan molekul.

Metode ini memberikan keuntungan dibandingkan dengan metode penggilingan rapi, termasuk hasil yang lebih tinggi, kristalinitas produk yang lebih baik, dan kemampuan untuk mengendalikan pembentukan polimorf. Liquid assisted grinding juga dapat mengatasi masalah terkait kelarutan senyawa kokristal, yang merupakan hambatan besar dalam penggunaan metode berbasis larutan (Shaikh *et al.*, 2018).

c. Solvent evaporation

Metode ini berasaskan pada pelarutan bahan aktif farmasi dan koformer dalam pelarut atau campuran pelarut. Pada tahap akhir, pelarut dihilangkan untuk menghasilkan kokristal. Jika kedua komponen memiliki kelarutan yang sama dalam pelarut, maka kokristal akan jenuh secara identik. Namun, dalam banyak kasus kokristalisasi farmasi, perbedaan kelarutan antara bahan aktif farmasi dan koformer bisa signifikan, sehingga kokristal menjadi jenuh secara tidak identik. Dalam situasi seperti ini, konsentrasi komponen yang tidak seimbang digunakan untuk mencapai fase padat yang stabil secara termodinamik (Shaikh *et al.*, 2018).

d. Cooling cocrystallization

Kokristalisasi pendinginan melibatkan variasi suhu dan umumnya melibatkan penggunaan reaktor untuk mencampur komponen dan pelarut. Sistem kemudian dipanaskan untuk mencapai pelarutan kedua komponen, dan kejenuhan dicapai dengan menurunkan suhu. Pendekatan ini sering kali menggunakan diagram fase sebagai panduan, memungkinkan identifikasi daerah stabil termodinamika dan memprediksi potensi pembentukan kokristal. Selain itu, dengan menganalisis jalur kinetik senyawa dan tingkat kejenuhan, kondisi operasi optimal dapat ditentukan. Pendekatan ini memanfaatkan

kombinasi informasi termodinamika dan kinetika untuk memahami proses pembentukan kokristal selama pendinginan, memungkinkan pengembangan metode yang lebih efektif untuk menghasilkan kokristal dengan sifat yang diinginkan (Shaikh et al., 2018).

e. Slurry cocrystallization

Metode slurry melibatkan pencampuran zat aktif dengan koformer, diikuti penambahan pelarut yang dapat diterima oleh zat aktif pada suhu kamar, sehingga terbentuk campuran berupa bubur atau suspensi. Campuran ini kemudian diaduk hingga terjadi pembentukan kokristal, dan selanjutnya diuapkan selama 48 jam untuk menginduksi proses kokristalisasi. Metode ini memungkinkan interaksi antara zat aktif dan koformer dalam keadaan yang mendukung pembentukan kokristal, dengan pengendalian suhu dan waktu tertentu untuk memastikan hasil yang diinginkan (Karagianni et al., 2018).

Metode ini mudah dilakukan dan hanya kokristal yang dapat mengendap, sehingga menghindari masalah pengendapan komponen tunggal. Kelebihan lainnya adalah teknik ini membutuhkan sejumlah kecil pelarut, sehingga tidak terlalu berbahaya dibandingkan dengan metode lainnya. Teknik ini sering ditemukan sebagai teknik penyaringan, menyederhanakan proses dan membuatnya lebih efisien (Shaikh et al., 2018).

f. Spray drying

Pengeringan semprot adalah teknik yang umum digunakan dalam industri farmasi untuk mengatur partikel dan memiliki karakteristik yang cocok untuk memproduksi kokristal dalam skala besar dengan perbaikan pada kemurnian, ukuran partikel, morfologi, dan kepadatan. Sifat mikrometri partikel sangat penting untuk mengoptimalkan kinerjanya dalam hal penghirupan (aerodinamika), bioavailabilitas (laju disolusi tinggi di tempat penyerapan),

atau kompresibilitas dan pepadatan (pembuatan tablet dan kapsul).

Teknik ini memberikan keunggulan dibandingkan dengan kokristalisasi dari larutan, karena dapat digunakan untuk menghasilkan kokristal murni dengan sistem saturasi yang tidak selaras. Dengan demikian, pengeringan semprot memberikan solusi efektif untuk menghasilkan kokristal dalam jumlah besar dengan kualitas yang ditingkatkan dalam fase pertama pengeringan semprot, yang disebut sebagai fase atomisasi, cairan tersebar di dalam gas pengering membentuk kabut tetesan dengan ukuran partikel yang mengecil. Setelah itu, tetesan yang terbentuk dan gas pengering berinteraksi pada suhu yang memadai selama fase pengeringan. Pada tahap ini, pelarut diuapkan, dan produk padat kemudian dipisahkan dari gas pengering. Proses ini memungkinkan pembentukan partikel yang halus dan seragam, sambil menghilangkan pelarut untuk menghasilkan produk padat dengan sifat yang diinginkan (Shaikh et al., 2018).

g. Freeze drying

Pengeringan beku adalah teknik yang umumnya digunakan untuk menghasilkan zat amorf, tetapi juga dapat diterapkan dalam produksi kokristal. Pertama, senyawa dalam jumlah yang sama dilarutkan dalam pelarut yang sesuai. Pemilihan pelarut dilakukan dengan mempertimbangkan ketahanan kimia instrumen dan kapasitasnya untuk melarutkan bahan aktif farmasi dan koformer, kemudian dimasukkan ke dalam pembekuan cepat dan selanjutnya ke dalam vakum tinggi, yang mengurangi tekanan sistem di sekitarnya, menyebabkan sublimasi pelarut. Bubuk dengan kepadatan rendah terbentuk, umumnya dalam bentuk amorf. Jika suhu transisi gelas produk berada di bawah suhu lingkungan, bentuk amorf tersebut akan rentan terhadap kristalisasi. Metode pengeringan beku untuk kokristalisasi tidak memiliki hambatan kinetik yang terkait dengan kebutuhan keberadaan benih kristal (Shaikh et al., 2018)

h. Freeze drying

Pengeringan beku adalah teknik yang umumnya digunakan untuk menghasilkan zat amorf, tetapi juga dapat diterapkan dalam produksi kokristal. Pertama, senyawa dalam jumlah yang sama dilarutkan dalam pelarut yang sesuai. Pemilihan pelarut dilakukan dengan mempertimbangkan ketahanan kimia instrumen dan kapasitasnya untuk melarutkan bahan aktif farmasi dan koformer, kemudian dimasukkan ke dalam pembekuan cepat dan selanjutnya ke dalam vakum tinggi, yang mengurangi tekanan sistem di sekitarnya, menyebabkan sublimasi pelarut. Bubuk dengan kepadatan rendah terbentuk, umumnya dalam bentuk amorf. Jika suhu transisi gelas produk berada di bawah suhu lingkungan, bentuk amorf tersebut akan rentan terhadap kristalisasi. Metode pengeringan beku untuk kokristalisasi tidak memiliki hambatan kinetik yang terkait dengan kebutuhan keberadaan benih kristal (Shaikh *et al.*, 2018).

1.3 Karakterisasi Sifat Fisikokimia

1.3.1 Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) adalah metode analisis yang digunakan untuk menentukan sifat kristal dan untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamika yang terjadi pada saat kristal diberi panas, misalnya saat rekristalisasi, peleburan, dan transformasi fase padat. Termogram DSC menunjukkan adanya puncak endotermik atau eksotermik. Pada termogram, akan terbentuk puncak-puncak baru yang ditandai dengan adanya penurunan titik lebur dan entalpi (Sari, *et al.*, 2019)

1.3.2 Analisis X-ray Diffraction (XRD)

Analisis difraksi sinar-X merupakan salah satu metode penting yang digunakan untuk mengidentifikasi interaksi antara dua komponen padat untuk memastikan pembentukan fase kristal baru, yang dapat dilihat dari difraktogram sinar-X dan hasil dari difraktogram fase kristal baru akan berbeda dari bentuk zat murninya (Sari dkk, 2019). Single X-ray diffraction (SXRD) secara rutin digunakan untuk struktur larutan kokristal, sedangkan Powder X-ray diffraction (PXRD) digunakan untuk tujuan identifikasi karena kokristal menunjukkan karakteristik puncak tajam yang berbeda dari puncak komponen kokristal (Karagianni, et al., 2018).

2.4.3 Analisis Spektrofotometri Fourier Transform-Infra Red (FT-IR)

Analisis Fourier Transform Infrared (FT-IR) adalah metode analisis yang digunakan untuk mengidentifikasi interaksi antara dua komponen padat atau gugus fungsi pada suatu senyawa. Pada FT-IR, akan terjadi pergeseran pita transmisi dalam spektrum FT-IR yang digunakan untuk menjelaskan pembentukan interaksi antara dua komponen (garam atau kokristal). Setiap ikatan dalam suatu senyawa menyerap sinar inframerah maka ikatan tersebut dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel dengan membandingkan spektrum serapan sampel dengan spektrum serapan senyawa pembanding (Sari, et al., 2019).

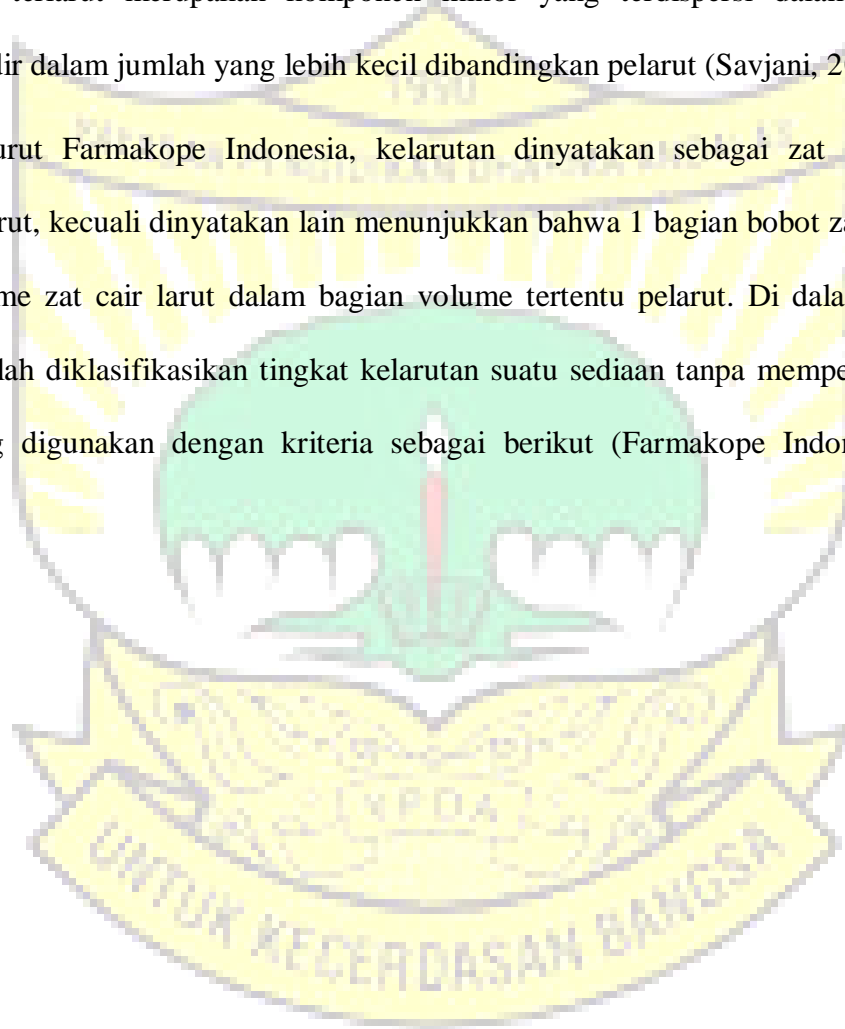
2.5 Kelarutan

Menurut International Union for Pure and Applied Chemistry (IUPAC), kelarutan didefinisikan sebagai komposisi analitik larutan jenuh, di mana zat terlarut tertentu larut dalam pelarut tertentu (Savjani, 2012). Selain itu, kelarutan juga didefinisikan sebagai kemampuan suatu zat untuk sepenuhnya larut dalam zat lain di bawah kondisi tertentu, seperti suhu dan tekanan,

dan diukur dalam satuan gram per liter (Rahman, 2023).

Kelarutan mengacu pada kemampuan suatu zat padat, cair, atau gas (zat terlarut) untuk larut dalam zat lain (pelarut) sehingga membentuk larutan homogen. Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan meliputi jenis pelarut, suhu, dan tekanan. Dalam suatu larutan, zat terlarut merupakan komponen minor yang terdispersi dalam pelarut dan biasanya hadir dalam jumlah yang lebih kecil dibandingkan pelarut (Savjani, 2012).

Menurut Farmakope Indonesia, kelarutan dinyatakan sebagai 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. Di dalam Farmakope Indonesia telah diklasifikasikan tingkat kelarutan suatu sediaan tanpa memperhatikan jenis pelarut yang digunakan dengan kriteria sebagai berikut (Farmakope Indonesia edisi 6)



Tabel 2. 1 Kriteria Kelarutan Menurut Farmakope Indonesia Edisi VI

Istilah Kelarutan	Jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10.000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10.000

Kelarutan adalah faktor yang sangat penting dalam pengembangan dan penggunaan obat. Obat yang memiliki kelarutan buruk akan mengurangi efektivitas obat di dalam tubuh. Untuk mengatasi hal ini, frekuensi pemberian obat perlu ditingkatkan. Namun, meningkatkan frekuensi pemberian obat juga akan meningkatkan potensi efek samping dari obat tersebut (Rahman, 2023).

2.5.1 Proses Pelarutan

Proses Pelarutan Proses pelarutan yang ideal terdapat kesetaraan dalam kekuatan antar molekul antara zat terlarut-zat terlarut, pelarut-pelarut, dan zat terlarut-pelarut. Ini menunjukkan bahwa ketika ikatan antara molekul zat terlarut dan pelarut diputus dan ikatan baru terbentuk, perubahan energi bersihnya adalah nol. Selain itu, volume total dari sistem zat terlarut dan pelarut tetap konstan selama proses pencampuran. Adapun faktor yang mempengaruhi proses pelarutan adalah sebagai berikut:

a. Ukuran Partikel

Ukuran suatu partikel padat dapat mempengaruhi kelarutan suatu zat dimana semakin kecil ukuran partikel mengakibatkan semakin besar luas permukaan sehingga interaksi antar pelarut dan zat juga akan meningkat. Hal tersebut akan berpengaruh pada peningkatan pelarutan zat (Kadam, 2013).

b. Suhu

Apabila dibandingkan dengan pelarut pada suhu rendah, hampir seluruh zat lebih mudah larut dalam pelarut dengan suhu tinggi (Levine, 2012).

c. Ukuran Molekul

Molekul yang memiliki ukuran besar dengan berat molekul juga besar akan menurunkan kemampuan suatu zat untuk larut. Hal ini dikarenakan molekul pelarut lebih sukar untuk mengelilingi molekul zat (Kadam, 2013).

d. Tekanan

Kelarutan suatu zat akan meningkat dengan meningkatnya tekanan dan menurun dengan penurunan tekanan (Kadam, 2013).

2.5.2 Teknik Peningkatan Kelarutan Obat

Untuk meningkatkan kelarutan suatu obat, ada berbagai teknik yang dapat digunakan. Teknik tersebut dikategorikan ke dalam modifikasi fisik, modifikasi kimia, dan teknik lainnya. Modifikasi fisik terdiri atas pengecilan ukuran partikel seperti mikronisasi dan nanosuspensi, ko-kristal, dispersi padat, dan teknik kriogenik. Selanjutnya, modifikasi kimia terdiri dari pembentukan garam, penggunaan buffer, dan pengaturan pH. Selain itu, terdapat teknik lain untuk meningkatkan kelarutan yaitu dengan penggunaan surfaktan, kosolven, hidrotropi, dan fluida superkritis (Alik, 2022).

a. Mikronisasi dan Nanosuspensi

Mikronisasi merupakan suatu proses mengurangi ukuran partikel hingga berdiameter 50 mikron. Tujuan utama mikronisasi adalah meningkatkan kelarutan zat dengan menghasilkan partikel yang lebih kecil. Ukuran partikel yang berkurang akan berpengaruh secara signifikan terhadap peningkatan luas permukaan obat sehingga dapat meningkatkan kemampuan obat untuk larut (Alik, 2022). Akan tetapi, teknik mikronisasi ini tidak stabil secara termodinamika karena energi yang tinggi pada proses pembentukan menyebabkan bentuk kristal obat terganggu. Hal ini mengakibatkan sediaan rentan mengalami rekristalisasi pada saat penyimpanan (Khatri, 2022).

Sementara itu, teknik nanosuspensi merupakan metode yang efisien untuk meningkatkan kelarutan obat-obat yang bersifat hidrofobik, serta obat-obat yang memiliki masalah kelarutan baik di dalam air maupun minyak. Dalam teknik ini, ukuran partikel padat yang terdistribusi biasanya kurang dari satu mikron dengan ukuran partikel rata-rata yaitu berkisar antara 200 – 600 nanometer. Hal tersebut berkontribusi pada peningkatan kelarutan, laju disolusi, dan bioavailabilitas (Yoga, 2016).

b. Dispersi Padat

Dispersi padat mengacu pada produk padatan yang setidaknya terdiri dari dua komponen yang berbeda, di mana salah satu komponen adalah matriks hidrofilik dan yang lainnya adalah hidrofobik. Teknik dispersi padat yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat terdiri atas metode panas leleh, metode penguapan pelarut, dan metode campuran (Yoga, 2016).

c. Ko-kristal

Ko-kristal adalah sebuah teknik dalam industri farmasi yang melibatkan rekayasa kristal dengan menerapkan konsep supramolekul. Dalam senyawa supramolekul, sebuah senyawa tersebut terdiri dari dua atau lebih komponen yang terikat atau berinteraksi satu sama lain melalui ikatan hidrogen, ikatan elektrostatik, van der Waals, dan ikatan non-kovalen lainnya. Dari semua jenis ikatan yang terjadi, ikatan hidrogen adalah yang paling penting karena kekuatan ikatannya yang signifikan (Sopyan, 2022).

d. Pembentukan Garam

Salah satu metode yang paling mudah dan sederhana serta sering digunakan adalah mengubah obat yang memiliki sifat asam atau basa menjadi bentuk garam. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat seperti yang dilakukan pada aspirin, teofilin, dan barbiturat (Yoga, 2016).

e. Pengaturan pH

Kelarutan obat dalam air dapat ditingkatkan melalui penyesuaian Ph. Dalam pengaturan pH, penggunaan buffer dengan kapasitas dan tolerabilitas pH yang sesuai sangat penting. Apabila eksipien yang larut menyebabkan pH lingkungan menjadi lebih tinggi dibandingkan dengan pKa obat asam lemah, maka kelarutan obat tersebut dapat meningkat (Khatri,2022).

f. Penggunaan Surfaktan

Surfaktan dapat meningkatkan kelarutan obat terutama surfaktan non-ionik. Surfaktan non-ionik adalah jenis surfaktan yang tidak membentuk ion saat larut dalam air. Surfaktan ini cenderung memiliki sifat hidrofilik yang kuat sehingga dapat membantu memecah hambatan hidrofobik yang dimiliki oleh obat (Yoga, 2016).

g. Hidrotropi

Neubeurg pada tahun 1916 pertama kali menggambarkan teknik hidrotropi yang melibatkan proses pelarutan sejumlah zat terlarut kedua ke dalam zat terlarut pertama untuk meningkatkan kelarutan zat pertama. Metode ini memanfaatkan hidrotrop yang merupakan garam organik ionik dari berbagai jenis asam organik seperti natrium asetat dan urea. Struktur hidrotrop terdiri dari dua sisi yaitu gugus cincin aromatik dan gugus anion yang berkontribusi pada peningkatan kelarutan senyawa dalam air. Interaksi antara obat yang bersifat lipofilik dan zat hidrotropi seperti natrium alginat, urea, dan nikotinamida merupakan mekanisme kerja hidrotrop (Sopyan, 2022)

h. Fluida superkritis

Fluida superkritis adalah fenomena ketika suatu zat berada dalam kondisi suhu dan tekanan di atas titik kritisnya. Teknik menggunakan fluida superkritis juga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat (Yoga, 2016).

2.6 Disolusi

Disolusi adalah proses dimana obat larut dalam pelarut selama periode waktu tertentu. Disolusi juga menjadi parameter ketika melihat perubahan sifat fisikokimia bahan aktif farmasi dan terkait dengan data kelarutan. Modifikasi ko- kristal bahan aktif farmasi juga dapat

meningkatkan laju disolusi dari bahan aktif farmasi itu sendiri dibandingkan dengan laju disolusi bahan aktif farmasi murninya. Tingkat disolusi bentuk sediaan padat dengan kelarutan air yang sangat rendah atau terjadi terdisintegrasi dalam saluran pencernaan untuk mengatur tingkat penyerapan sistemik obat (Shargel et al., 2012).

Uji disolusi dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas dan membedakan faktor formulasi yang mempengaruhi bioavailabilitas obat (Shargel et al., 2012), serta sebagai uji pelepasan yang diperlukan untuk hampir semua produk farmasi. Monitor pengujian disolusi tingkat di mana bentuk sediaan farmasi padat atau semi-padat melepaskan bahan aktif ke dalam media cair pada cairan, di bawah kondisi standar suhu, laju aliran, volume, dan komposisi media (Gray & Rosanske, 2020).

Noyes dan whitney (1897) dan peneliti yang lain mempelajari laju disolusi pada bentuk sediaan obat padat. Menurut pengamatan, obat yang larut dalam fase disolusi pada permukaan partikel padat menyebabkan terbentuknya larutan jenuh di sekitar partikel. Obat yang dilarutkan dalam larutan jenuh disebut "stagnant layer", yang berdifusi ke sebagian besar pelarut dari daerah berkonsentrasi obat tinggi ke daerah konsentrasi obat yang rendah. Laju disolusi total obat dapat dijelaskan dengan persamaan Noyes-Whitney: (Shargel et al., 2012).

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{h} (C_s - C)$$

Keterangan :

$\frac{dC}{dt}$ = Laju disolusi pada waktu t

dt

D = Tetapan laju difusi

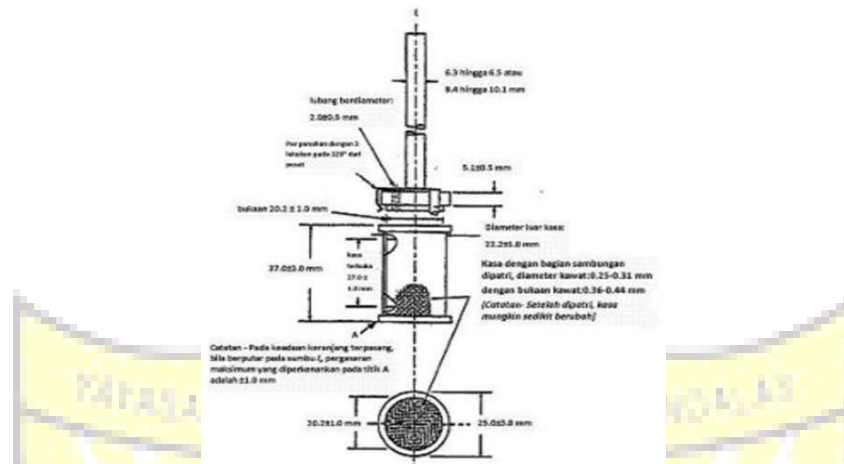
A = Luas permukaan partikel

C_s = Konsentrasi obat (sama dengan kelarutan obat) dalam stagnant layer
 C = Konsentrasi obat dalam bagian terbesar pelarut

h = Tebal lapisan yang tergenang

Persamaan Noyes-Whitney menunjukkan bahwa disolusi dapat dipengaruhi oleh sifat fisika-kimia senyawa obat, bahan tambahan yang digunakan dalam tahap formulasi sediaan, dan pelarut yang digunakan. Disolusi obat dalam tubuh yang melewati saluran pencernaan akan larut dalam media air. Kemampuan obat untuk menembus membran saluran pencernaan dipengaruhi oleh koefisien difusi obat dan partisi antar membran lipid. Suhu media dan kecepatan pengadukan merupakan faktor yang mempengaruhi laju pelarutan obat. Secara *In vivo*, suhu dipertahankan pada keadaan tetap 37°C dan pengadukan (terutama pergerakan peristaltik dalam saluran cerna). Secara *in vitro*, memerlukan penjagaan suhu dan kecepatan pengadukan dipertahankan pada rpm (revolution per minute) tertentu. Kenaikan suhu akan meningkatkan energi kinetik molekul dan meningkatkan tetapan difusi (Shargel et al., 2012). Alat yang digunakan untuk melakukan uji disolusi ada 4 yaitu alat 1 (Tipe Keranjang), alat 2 (Tipe Dayung), alat 3 (Silinder kaca Bolak-balik), alat 4 (Sel yang Dapat Dialiri) (Kemenkes, 2020).

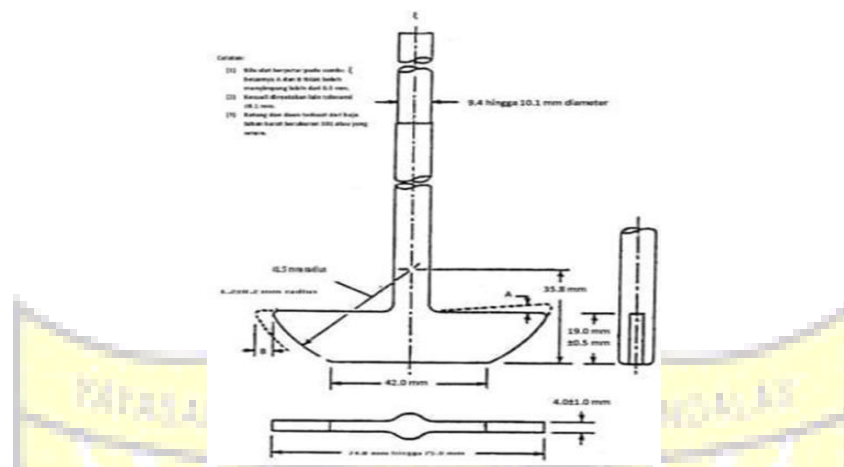
1. Alat 1 (Tipe Alat keranjang)



Gambar 2. 3 Pengaduk bentuk keranjang (kementerian kesehatan Republik Indonesia, (2014))

Alat 1 terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert; sebuah motor, suatu bahan logam yang digerakkan oleh motor; dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu penangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37 \pm 0,5$ °C selama pengujian dan menjaga gerakan air dalam penangas air agar halus dan konstan. Bagian dari alat, termasuk lingkungan di mana alat diletakkan tidak boleh menyebabkan gerakan, guncangan atau pergerakan akibat perputaran alat pengaduk. Wadah disolusi berbentuk silinder dengan dasar setengah bola dan memiliki dimensi dengan kapasitas sebagai berikut: untuk kapasitas nominal 1000 mL, tinggi 160 mm hingga 210 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm. Sediaan dimasukkan ke dalam keranjang yang kering pada awal setiap pengujian. Selama pengujian dilakukan, jarak antara bagian dasar dalam wadah dan keranjang adalah 25 ± 2 mm (Kemenkes, 2020).

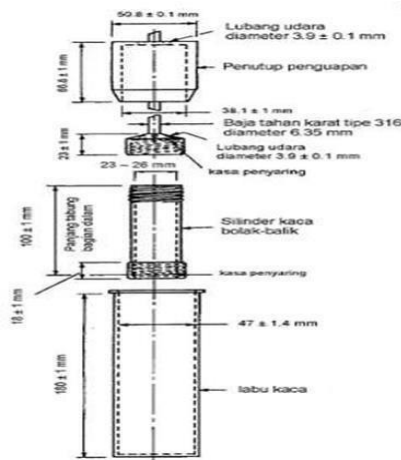
2. Alat 2 (Tipe dayung)



Gambar 2. 4 Pengaduk batang dayung (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, (2014)

Sama seperti alat 1, kecuali pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang diatur sedemikian rupa sehingga porosnya tidak lebih dari 2 mm dari titik sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa getaran yang nyata. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Jarak $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai diputar. Sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan atau bisa diberikan pemberat (sinker) (Kemenkes, 2020)

2. Alat 3 (Silinder kaca bolak-balik)



Gambar 2. 5 Alat silinder kaca bolak-balik (kementerian Kesehatan Republik Indonesia, (2014))

Alat 3 terdiri dari satu rangkaian labu kaca dengan alas rata berbentuk silinder; rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak balik, penyambung inert dari baja tahan karat (tipe 316 atau yang setara) dan kasa polipropilen yang terbuat dari bahan yang sesuai, inert dan tidak mengabsorpsi, dirancang untuk menghubungkan bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak balik; dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk menggerakkan silinder bolak balik secara vertikal dan jika perlu silinder dapat digeser secara horizontal dan diarahkan ke deretan labu yang lain. Labu tercelup sebagian di dalam penangas air yang sesuai dengan ukuran sehingga suhu di dalam wadah tetap pada $370 \pm 0,50$ selama pengujian dilakukan. Alat pengatur kecepatan digunakan untuk mempertahankan kecepatan bolak balik yang tertera dalam monografi dalam batas lebih kurang 5%. Wadah dilengkapi dengan penutup yang berada tetap pada tempatnya untuk mencegah penguapan selama pengujian dilakukan (Kemenkes, 2020).

3. Alat 4 (Sel yang dapat dialiri)



Gambar 2. 6 Sel kecil untuk tablet dan kapsul (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, (2014)

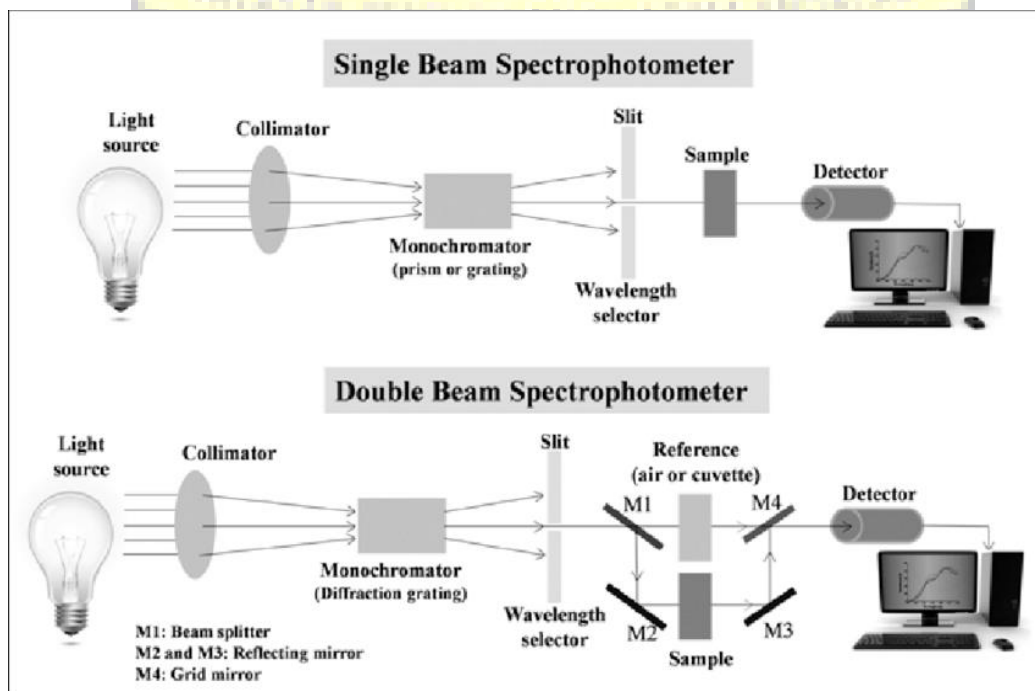
Alat 4 terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk media disolusi sebuah sel yang dapat dialiri sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu. Media disolusi pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ dan untuk ukuran sel dinyatakan dalam masing-masing monografi. Pompa mendorong media disolusi ke atas melalui pompa sel. Pompa memiliki kapasitas aliran antara 240 mL per jam dan 960 mL per jam, dengan laju alir baku 4 mL, 8 mL dan 16 mL per menit. Alat memberikan aliran konstan (+ 5% dari laju alir); profil aliran adalah sinusoidal dengan 120 ± 10 pulsa/denyut per menit. Pompa tanpa denyut juga dapat digunakan. Uji disolusi menggunakan sel yang dapat dialiri harus memperhatikan laju aliran dan denyut (Kemenkes, 2020).

2.6 Spektrofotometer UV-Vis

Spektroskopi UV-Vis adalah teknik analisis yang mempelajari interaksi senyawa obat dengan radiasi elektromagnetik pada rentang UV (200-400 nm) dan tampak (400-800 nm). Sinar ultraviolet dan cahaya tampak memiliki energi yang cukup untuk mempromosikan elektron pada kulit terluar ke tingkat energi yang lebih tinggi. Spektroskopi UV-Vis digunakan untuk molekul dan ion anorganik atau kompleks di dalam larutan. Spektrum UV-Vis mempunyai bentuk yang lebar dan hanya sedikit informasi tentang struktur yang bisa didapatkan dari spektrum ini. Tetapi spektrum ini sangat berguna untuk pengukuran secara kuantitatif (Dachriyanus, 2004).

Prinsip dasar metode spektrofotometri UV-Vis didasarkan pada pengukuran panjang gelombang dan intensitas ultraviolet dan cahaya tampak diserap oleh sampel sebagai fungsi dari panjang gelombang. Sampel diberi radiasi UV (ultraviolet) pada panjang gelombang 180-380 nm atau visible (cahaya tampak) pada panjang gelombang 380-780 nm. Penyerapan radiasi menyebabkan elektron berpindah dari keadaan dasar ke keadaan tereksitasi dalam gugus fungsi yang disebut kromofor. Data absorbansi ini diperoleh dengan spektrofotometri UV-VIS sebagai transmitansi atau absorbansi, yang dapat dibaca oleh spektrofotometer sebagai spektrum UV-Vis. Eksitasi elektron yang terjadi pada spektrofotometri UV-VIS dicatat dalam bentuk spektrum yang dinyatakan sebagai panjang gelombang dan absorbansi, sesuai dengan jenis elektron yang ada pada molekul yang dianalisa. Semakin mudah elektron tereksitasi, semakin besar panjang gelombang yang diserap, semakin banyak elektron tereksitasi, semakin tinggi absorbansinya (Pratiwi *et al.*, 2022).

Spektrofotometer UV-Vis terdiri dari dua jenis utama, yaitu *single beam* dan *double beam*. Pada *single beam*, cahaya hanya melewati satu jalur. Pengukuran dilakukan secara bergantian antara blanko dan sampel. Alat ini sederhana, murah, dan cukup untuk analisis rutin, tetapi hasilnya bisa dipengaruhi oleh perubahan intensitas cahaya karena tidak ada koreksi otomatis. Sementara itu, *double beam* memiliki dua jalur cahaya yang bekerja bersamaan. Satu jalur menuju blanko dan satu lagi menuju sampel. Sinar dibagi oleh cermin



Gambar 2. 7 Spektrofotometer Single beam dan Double beam (Jena *et al.*, 2015)

Spektrofotometri UV-Vis dapat digunakan untuk menentukan sampel berupa larutan, gas, atau uap. Sampel harus diubah menjadi larutan bening. Persyaratan pelarut yang digunakan

pada sampel berupa larutan yang pelarutannya harus dilakukan secara sempurna, pelarut yang digunakan tidak mengandung ikatan rangkap terkonjugasi dan tidak berwarna, tidak terjadi interaksi dengan molekul senyawa yang dianalisis, dan memiliki kemurnian tinggi. Spektrum UV-Vis berupa pita lebar, pita lebar disebabkan oleh energi yang diserap, selain menyebabkan perubahan elektron, terdapat rotasi elektron dan vibrasi elektron ikatan dalam molekul. Perbedaan transisi ini dapat terjadi dari keadaan dasar ke keadaan transisi acak, menghasilkan pita lebar (Pratiwi *et al.*, 2022).

Spektrum UV-VIS direkam sebagai kurva serapan sebagai fungsi panjang gelombang. Batas molar penting dalam penentuan struktur karena terkait dengan penentuan transisi elektron, nilai perubahan molar (ϵ) dapat dihitung dari spektrum UV-Vis menggunakan persamaan Lambert-Beer. Kromofor senyawa yang dianalisis dapat diperkirakan dengan nilai (ϵ). Persamaan Lambert-Beer juga dapat digunakan untuk menghitung konsentrasi suatu senyawa dalam suatu pelarut (Pratiwi *et al.*, 2022.) Hukum Lambert-Beer (Beer's law) adalah hubungan linearitas antara absorban dengan konsentrasi larutan analit yang dapat ditulis dengan persamaan (Dachriyanus, 2004).

$$A = \epsilon \cdot b \cdot C$$

Keterangan:

A = absorban (serapan)

ϵ = koefisien ekstingsi molar ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

b = tebal kuvet (cm) C = konsentrasi (M) atau konsentrasi (gram/100 ml)