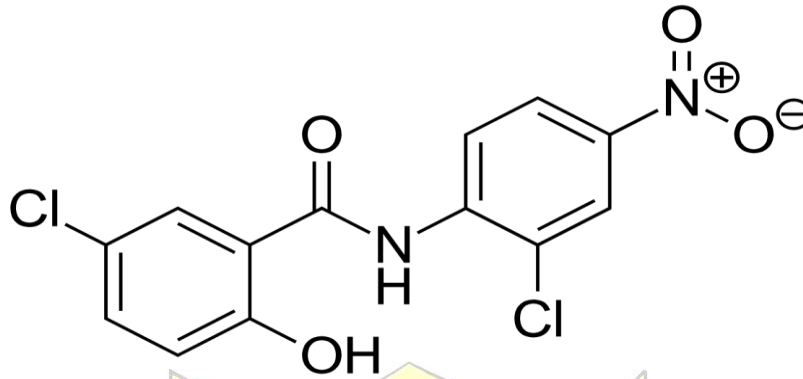


## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Niclosamide*



**Gambar 1.** Struktur *Niclosamide*. (PubChem, 2024).

Nama zat aktif	: <i>Niclosamide</i>
Rumus molekul	: C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
Berat molekul	: 327,12 g/mol
Pemerian	: Berbentuk padatan kristal berwarna abu-abu kekuningan, tidak berbau
Kelarutan	: Memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam air
Titik leleh	: 225-230 °C
pKa	: 5,6

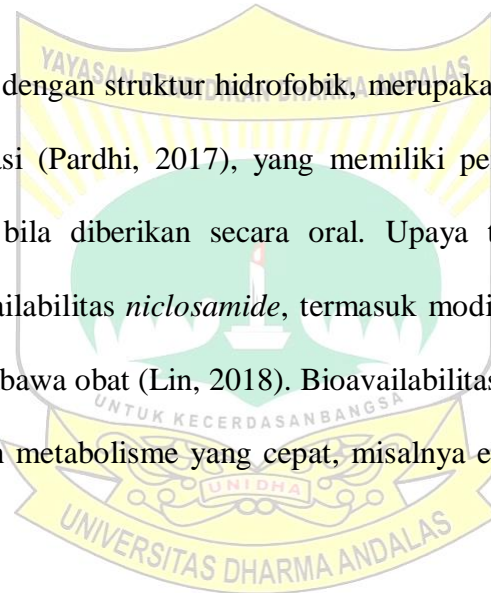
(PubChem, 2024).

*Niclosamide* (NIC) 5-Kloro-N-(2-kloro-4-nitrofenil)-2-hidroksibenzamid merupakan obat *antihelminth* oral yang telah digunakan untuk memberantas infeksi cacing pita (Roberts, 2014). NIC memiliki kelarutan tidak terlalu larut dalam air (5-8 µg/mL), pada suhu 20 °C, sedikit larut dalam 7 bagian eter, etanol (22 mM), kloroform, aseton dan DMSO (hingga 10 mM). *Niclosamide* mempunyai beberapa

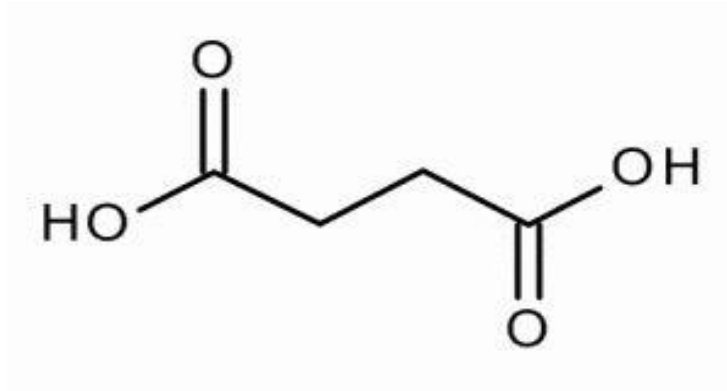
efek farmakologi diantaranya sebagai obat anthelmintik yang banyak digunakan untuk mengobati penyakit anti inflamasi dan antivirus pleiotropiknya. *Niclosamide* telah menunjukkan efek antiinflamasi, antibakteri, bronkodilator, dan antikanker pleiotropik dalam berbagai studi praklinis dan klinis awal (Shivani, 2022).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa *niclosamide* dan garam etanolaminnya (NEN) memiliki aktivitas anti tumor pada banyak jenis kanker, seperti kanker kolorektal (CRC), kanker payudara, kanker paru-paru, dan kanker prostat, dengan mengatur proliferasi, migrasi, invasi, dan apoptosis sel tumor (Barbosa, 2019).

*Niclosamide*, dengan struktur hidrofobik, merupakan obat Kelas II Sistem Klasifikasi Biofarmasi (Pardhi, 2017), yang memiliki penyerapan terbatas dari saluran pencernaan bila diberikan secara oral. Upaya telah dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas *niclosamide*, termasuk modifikasi sifat fisikokimia dan penggunaan pembawa obat (Lin, 2018). Bioavailabilitas yang rendah mungkin juga disebabkan oleh metabolisme yang cepat, misalnya ekstraksi lintas pertama oleh usus dan hati.



## 2.2 Asam Suksinat



**Gambar 2.** Struktur Asam Suksinat. (PubChem, 2024).

Nama zat aktif	: Asam Suksinat
Rumus molekul	: C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>
Berat molekul	: 118,1 g/mol
Pemerian	: Berbentuk serbuk kristal putih atau hampir putih
Kelarutan	: Memiliki kelarutan yang larut dalam air dan etanol
Titik leleh	: 184°C-190 °C
pKa	: 4,21

(PubChem, 2024).

Asam suksinat merupakan senyawa inert, yang mudah larut dalam air dan tidak toksik (Setyawan, 2019). Asam suksinat adalah zat tambahan yang aman dan dapat digunakan untuk memodifikasi sifat fisikokimia obat-obatan (Wicaksono, 2018). Asam suksinat biasanya digunakan dalam industri makanan, obat-obatan dan kosmetik, serta berperan penting secara *in vivo* dalam siklus krebs (Fulias, 2015). Suksinat adalah asam dikarboksilat dengan dua ikatan hidrogen (COOH) (Zaini, 2020). Gugus dikarboksilat dapat berperan sebagai donor dan akseptor elektron yang pada reaksi suprmolekuler dalam pembentukkan kokristal (Lin, 2014).

## 2.3 Multikomponen Kristal

Multikomponen kristal merupakan 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 di mana teknik ini dapat mengubah sifat fisikokimia dari bahan obat (Setyawan, 2019).

Salah satu upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi zat aktif farmasi tanpa adanya perubahan efek farmakologi yakni dengan memodifikasi bentuk melalui pembentukan kristal multikomponen seperti garam dan kokristal (Alatas, 2020).

Garam merupakan senyawa yang dibentuk oleh transfer proton lengkap dari suatu senyawa ke senyawa lain, sedangkan kokristal mempunyai komponen penyusun kokristal yang berdampingan dalam kisi kokristalnya dalam rasio stoikiometri yang saling berinteraksi secara non ionik. Mekanisme ini dapat terjadi pada proses kokristalisasi dari molekul padatan yang memiliki interaksi antar molekul yang kuat (seperti ikatan hidrogen) (Iyan, 2020).

### 2.3.1 Kokristal

Kokristal merupakan bentuk padatan yang mengandung dua atau lebih molekul yang berbeda dalam kisi kristal yang sama dan terbentuk dari interaksi non-kovalen terutama ikatan hidrogen yang terdiri dari zat aktif farmasi (API) dengan koformer (Tilborg, 2013). Koformer harus bersifat tidak toksik, aman, serta tidak memiliki efek samping yang merugikan dan tercantum dalam daftar *Generally Regarded as safe* (GRAS) yang juga disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat (Hornedo, 2015). Koformer merupakan zat eksipien atau molekul obat dengan berat molekul yang rendah. Koformer dapat membantu

peningkatan kelarutan dari zat aktif farmasi sehingga bioavailabilitas pun meningkat (Ferdiansyah, 2021). Pemilihan koformer dalam pembentukan kokristal dapat melalui pendekatan sinton supramolekuler (Ferdiansyah, 2021). Pendekatan sinton supramolekuler digunakan untuk memprediksi interaksi zat aktif-koformer dalam pembentukan kokristal (Thakuria, 2013).

Kokristal memiliki interaksi intramolekuler dan ikatan non-kovalen yakni ikatan van der Waals dan ikatan hidrogen yang mempunyai peran penting dalam proses kokristalisasi. Ikatan hidrogen akan membentuk formasi sinton supramolekuler (Qiao, 2011). Sinton supramolekuler adalah interaksi antar molekul yang dapat menghasilkan pola susunan molekul kristal yang membentuk satu atau lebih dimensi yang terdiri dari heterosinton dan homosinton (Sopyan, 2021). Supramolekul heterosinton adalah interaksi antarmolekul yang terjadi antara gugus fungsi yang berbeda seperti asam karboksilat-piridin. Supramolekul homosinton adalah interaksi antarmolekul yang terjadi antara gugus fungsi yang sama seperti asam karboksilat-asam karboksilat, amida-amida (Shaikh, 2018).

Dalam pembentukan kokristal, ada beberapa langkah-langkah yang terlibat dalam pembentukan kokristal seperti memilih molekul target (zat aktif), menemukan gugus fungsi yang mampu membentuk ikatan hidrogen dengan zat aktif (pemilihan koformer) dan metode persiapan (Permatasari, 2016). Keuntungan dari pembentukan kokristal adalah dapat memperbaiki beberapa sifat fisikokimia seperti kelarutan, dan disolusi dari zat aktif farmasi yang rendah kelarutannya didalam air, selain itu kokristal mempunyai potensi untuk meningkatkan bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa (Ferdiansyah, 2021).

Beberapa metode yang dapat digunakan dalam skrining kokristal dan pemilihan kokristal yakni pembentukkan ikatan hidrogen, model basis  $\Delta pK_a$ , dan interferensi synthon (Kumar, 2020). Kokristal dapat diprediksi berdasarkan nilai  $pK_a$  (Tilborg, 2013). Prediksi berdasarkan nilai  $pK_a$  dapat menggambarkan bentuk garam jika nilai  $\Delta pK_a$  antara  $pK_a$  basa dan  $pK_a$  asam lebih besar dari 3, dan  $\Delta pK_a$  kecil dari 3 akan terbentuk kokristal (Bhogala, 2005). Kokristal merupakan pengembangan bentuk padat farmasi yang efektif untuk mengubah dari sifat fisikokimia yakni kelarutan, bioavailabilitas dan kestabilan dari zat aktif farmasi (Charke, 2012). Dan memiliki keuntungan yakni kelarutan dan stabilitas yang lebih tinggi dari pada obat murni (Cherukuvada, 2016).

### 2.3.2 Solvat dan Hidrat

Solvat merupakan kompleks molekul yang terdiri dari satu atau lebih molekul pelarut tergabung dalam satu kisi kristal. Hidrat adalah padatan yang mengandung molekul air (Clarke, 2012). Molekul pelarut dapat mengkoordinasikan ikatan kovalen dan membentuk ikatan hidrogen antara zat aktif dan koformer dalam kisi kristal. Molekul air mempunyai atom donor dan akseptor ikatan hidrogen antar molekul, dengan adanya molekul air dapat mempengaruhi tingkat ketidakteraturan dan interaksi intermolekul (entalpi) dalam kristal sehingga dapat menyebabkan perubahan aktivitas termodinamika, laju disolusi, kelarutan dan bioavailabilitas dari zat aktif farmasi (Aaltonen, 2009).

### 2.3.3 Garam

Garam merupakan dua atau lebih molekul yang bergabung dan membentuk menjadi kristal. Kristal yang terbentuk terjadi ketika senyawa yang terionisasi dalam larutan dan membentuk interaksi antara ionik yang kuat dengan muatan yang

berlawanan (Clarke, 2012). Dalam proses pembentukan garam yang stabil dipengaruhi oleh kekuatan asam atau basa yang terkandung didalam kedua komponen tersebut. Oleh sebab itu, bentuk garam dapat digunakan untuk meningkatkan sifat fisikokimia seperti kelarutan, titik leleh, disolusi, toksisitas zat, polimorfisme zat dan derajat kristalinitas (Clarke, 2012).

Suatu komponen dikatakan garam jika nilai  $\Delta pK_a$  antara  $pK_a$  basa dan  $pK_a$  asam lebih besar dari 3 (Bhogala, 2005). Pembentukan garam dapat meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas dari zat aktif farmasi tanpa mempengaruhi efek farmakologi dari bahan aktif farmasi (Karagianni, 2018).

#### 2.3.4 Eutektik

Eutektik dalam bahasa Yunani berarti mudah mencair (*eu* = mudah, *teksis* = mencair) (Chavan 2018). Sistem eutektik adalah campuran senyawa kimia dalam keadaan tertentu yang mengkristal dari lelehan atau larutan secara bersamaan pada suhu yang lebih rendah daripada komposisi lainnya (Patra, 2011). Definisi eutektik adalah bahan padat dengan titik leleh lebih rendah daripada komponen lainnya (Chavan, 2018). Campuran eutektik tidak mengubah struktur kristal namun mengubah ukuran kristal menjadi lebih halus, yang ditandai dengan penurunan intensitas puncak difraksi sinar-X. Penurunan intensitas ini diduga terjadi karena interaksi fisika antara zat aktif farmasi dengan koformer, Sehingga kedua komponen hanya terikat lemah antar sesamanya dan tetap berada pada zona kristalin yang terpisah (David, 2004).

Berdasarkan integritas sel unit, perbedaan eutektik dan kokristal yakni eutektik menunjukkan bahwa pola difraksi sinar-X sama dengan difraksi murninya, sedangkan kokristal menunjukkan bahwa pola difraksi sinar-X yang berbeda



dengan difraksi murninya (Chavan, 2018). Pada eutektik tidak mempunyai struktur kristal yang spesifik, namun sifat kristal dari eutektik tersebut menyerupai perpaduan sifat kristal dari zat penyusunnya (Sathisaran, 2018).

## **2.4 Metode Pembentukan Multikomponen Kristal**

### **2.4.1 *Grinding***

Teknik ini dapat disebut juga dengan mechanical milling atau neat grinding technique (Iyan, 2020). Grinding adalah metode kristalisasi dengan penggilingan tanpa menggunakan pelarut (dry grinding) (Najib, 2019). Grinding atau neat grinding adalah metode penggilingan zat aktif farmasi dan koformer yang dibuat dengan perbandingan tertentu yang digerus menggunakan mortir dan alu. Dengan durasi penggilingan berkisar 30 sampai 60 menit sehingga terbentuk serbuk yang dapat dipisahkan (Karagianni, 2018). Penentuan struktur kokristal dapat dilakukan walaupun material hanya dapat dibentuk sebagai serbuk kristalin dengan cara penggerusan. Beberapa mekanisme diyakini terlibat dalam pembentukan kokristal dengan metode grinding. Mekanisme yang dianggap esensial yaitu difusi molekuler, pembentukan eutektik dan kokristalisasi yang dimediasi oleh fase amorf (Iyan, 2020).

### **2.4.2 *Solvent Drop Grinding***

*Solvent drop grinding* merupakan metode kristalisasi yang mencampurkan zat aktif farmasi dengan koformer yang ekuivalen dengan sejumlah kecil pelarut selama proses penggilingan. Pelarut digunakan sebagai katalisator yang dapat mempercepat laju kristalisasi dan mempercepat waktu pembentukan kristal (Karagianni, 2018). Penggilingan tersebut berfungsi untuk memperkecil ukuran partikel. Penggilingan zat aktif farmasi dengan koformer menyebabkan modifikasi



sifat padatan zat aktif sehingga meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas zat aktif. Metode ini hanya memerlukan beberapa tetes pelarut dan keuntungan metode ini sederhana dan hemat biaya (Ferdiansyah, 2021).

#### **2.4.3 Solvent Evaporation**

*Solvent evaporation* merupakan metode kristalisasi yang mencampurkan zat aktif farmasi dengan koformer yang dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan diuapkan hingga lewat jenuh sehingga menghasilkan kokristal dengan ukuran yang homogen dan dilakukan pada suhu ruang (Ferdiansyah, 2021). Residu hasil penguapan disebut kokristal (Ferdiansyah, 2021).

#### **2.4.4 Sonikasi**

Sonikasi merupakan metode yang menggunakan zat aktif farmasi dan koformer yang ditambahkan dalam suatu pelarut dengan perbandingan stoikiometri tertentu yang membentuk larutan dan kemudian disonikasi dengan gelombang ultrasonik. Metode ini dipengaruhi oleh beberapa parameter seperti waktu, pelarut dan tingkat kejenuhan zat aktif dan koformer (Karagianni, 2018).

#### **2.4.5 Slurry**

Slurry merupakan metode kristalisasi di mana mencampurkan zat aktif dan koformer kemudian ditambahkan pelarut sehingga membentuk campuran seperti suspensi. Suspensi tersebut diaduk dan diuapkan selama 48 jam untuk membentuk kokristal (EN, 2018).

#### **2.4.6 Antisolvent Addition**

*Antisolvent addition* merupakan metode yang akan membentuk endapan yang disebabkan oleh pelarut yang kurang melarutkan zat aktif yang sehingga terbentuknya endapan. Endapan tersebut disaring dan dianalisis (Karagianni, 2018).

### **2.5 Karakterisasi Sifat Fisikokimia**

#### **2.5.1 Analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC)**

Analisis *differential scanning calorimetry* (DSC) adalah metode analisis yang digunakan untuk menentukan sifat kristal dan untuk mengevaluasi perubahan dari sifat termodinamika yang terjadi saat kristal diberi panas. 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, 2019). DSC pada kokristal digunakan untuk menentukan diagram fase biner pada proses skrining pembentukan kokristal dan mendeteksi keberadaan campuran eutektik atau ketidakmurnian eutektik yang dapat mengurangi nilai titik lebur. DSC juga dapat digunakan untuk dalam penentuan derajat kristalin (pengukuran fusi entalpi dari sampel dan dibandingkan dengan bahan kristal murni) (Iyan, 2020).

Dalam Farmakope Indonesia Edisi VI disebutkan bahwa analisis termal adalah pengukuran sifat kimia-fisika bahan sebagai fungsi suhu. Dan pengukuran yang sering digunakan dalam analisis termal yaitu: suhu transisi dan suhu lebur menggunakan DSC , analisis termogravimetri, hot-stage microscopy dan eutectic impurity analysis (Kemkes RI, 2020).

DSC merupakan karakterisasi termal bahan farmasetik yang paling sering digunakan yang mana sampel karakterisasi dikenakan pemanasan dengan suhu

yang ditentukan dan diukur transisi yang disebabkan oleh panas tersebut. Teknik DSC digunakan untuk menganalisis perilaku termal suatu senyawa saat diberi suhu tinggi atau suhu rendah (Zaini, 2018). Perbedaan suhu antara sampel dan pembanding diplotkan terhadap waktu, dan endoterm (peleburan) atau eksoterm (reaksi dekomposisi) muncul pada termogram. Puncak endotermik yang tajam dapat terbaca pada suhu yang lebih rendah untuk kokristal dan sedangkan puncak endotermik yang tajam pada suhu tinggi bisa terbaca pada komponen penyusun kokristal (Iyan, 2020).

Keberadaan kokristal dapat diamati dengan menggunakan DSC dengan membaca suhu lebur yang biasanya berada diantara titik lebur kedua komponen senyawa murninya. Saat dua campuran bahan farmasi yang dapat membentuk kokristal dipanaskan, akan terdapat puncak endotermik yang langsung diikuti dengan terbentuknya puncak eksotermik yang diartikan dengan adanya pembentukan kokristal. Pada campuran yang tidak menghasilkan kokristal, hanya akan terdeteksi satu puncak endotermik yang disebabkan oleh titik eutektik (Iyan, 2020).

### **2.5.2 Analisis Pola Difraksi Sinar-X**

*Difraksi sinar-X atau powder x-ray diffraction (PXRD)* adalah analisis yang digunakan untuk mengkarakterisasi suatu keberadaan senyawa dengan mengamati pola pembiasan cahaya suatu material yang tersusun dari atom pada kisi kristal (Setiabudi, 2012).

Difraksi sinar-X merupakan salah satu teknik dalam karakterisasi kristal dengan mengidentifikasi fase kristalin dalam material dengan cara menentukan parameter struktur kisi kristal dan menghasilkan perkiraan ukuran partikel (Iyan,

2020). *SXRD* adalah metode yang digunakan untuk penentuan struktur padatan pada tingkat atom (Patel, 2020). Analisis pola difraksi sinar-X yakni, sampel diletakkan pada sampel holder secara merata pada permukaan bidang dan sampel siap dianalisis (Setiabudi, 2012).

Prinsip kerja difraksi sinar-X, senyawa yang tersusun dari atom yang membentuk suatu bidang. Kemudian seberkas cahaya sinar-X (foton) datang mengenai permukaan bidang pada sudut tertentu dan menghasilkan pembiasan yang khas. Dan kekhasan pola difraksi ini yang digunakan untuk membedakan senyawa murni atau multikomponen. Hasil dari pola difraksi sinar-X dinyatakan dengan besar sudut. Mana sudut cahaya yang datang disebut  $\theta$  dan sudut cahaya yang datang dengan sudut difraksi yang dideteksi oleh detektor disebut  $2\theta$  (Setiabudi, 2012).

Analisis difraksi sinar-X serbuk adalah analisis yang digunakan untuk mengidentifikasi interaksi antara dua komponen padat. Sehingga untuk memastikan pembentukan fase kristal baru, dapat ditampilkan pada difraktogram sinar-X, dan difraktogram fase kristal baru berbeda dari bentuk zat murninya (Sari, 2019). Hasil yang mengidentifikasi bahwa terjadinya pembentukan kokristal antara zat aktif dan koformer yakni terdapat perbedaan intensitas puncak (peak) pada kokristal zat aktif dan terdapat pembentukan puncak baru. Data ini mengindikasikan bahwa terjadi peningkatan ukuran dan perubahan dalam kristal atau terjadi penambahan kisi (Iyan, 2020).

### **2.5.3 Analisis Fourier Transform Infrared (FT-IR)**

*Spektroskopi fourier transform infrared (FT-IR)* adalah metode pengukuran yang digunakan untuk mendeteksi struktur molekul senyawa dengan

mengidentifikasi gugus fungsi penyusun senyawa (Sulistyani, 2017). Analisis *FT-IR* adalah metode analisis yang digunakan untuk mengidentifikasi interaksi antara dua komponen padat. Pada *FTIR*, akan terjadi pergeseran pita transmisi dalam spektrum yang digunakan untuk menjelaskan pembentukan interaksi antara dua komponen. (Sari, 2019).

Pengukuran spektrum inframerah pada daerah cahaya inframerah dekat yaitu dengan panjang gelombang 780-2500  $\mu\text{m}$  atau bilangan gelombang 12.800-4.000  $\text{cm}^{-1}$ . Daerah cahaya inframerah jauh yaitu dengan panjang gelombang 25 - 1000  $\mu\text{m}$  atau bilangan gelombang 400-10  $\text{cm}^{-1}$  (Setianingsih, 2020). Daerah cahaya inframerah tengah (mid-infrared) yaitu dengan panjang gelombang 2,5-50  $\mu\text{m}$  atau bilangan gelombang 4000-200  $\text{cm}^{-1}$ . Energi yang dihasilkan oleh radiasi, di mana radiasi tersebut menyebabkan vibrasi atau getaran pada molekul. Pita absorpsi inframerah sangat spesifik untuk setiap ikatan kimia atau gugus fungsi (Dachriyanus, 2004). Spektroskopi inframerah akan mengukur penyerapan radiasi infra merah yang terjadi pada ikatan pada setiap ikatan pada molekul kemudian memberikan hasil dalam bentuk spektrum yang umumnya dinyatakan dalam % transmitansi dan bilangan gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ ). Daerah infra merah memiliki energi yang lebih rendah dan bilangan gelombang yang lebih tinggi dibandingkan sinar tampak ultraviolet (*UV-visible*) (Iyan, 2020).

Penerapan karakterisasi FTIR dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer IR pada bilangan 4000-400 ( $\text{cm}^{-1}$ ). Pada kokristal, terdapat perubahan pita inframerah dibandingkan dengan senyawa penyusunnya serta terjadi pergeseran pada puncak yang mengindikasikan keberadaan formasi ikatan hidrogen antara senyawa penyusunnya yang berperan dalam proses kokristalisasi (Iyan,

2020). Pada campuran eutektik, terdapat suatu ikatan intermolekul yang lemah antar komponennya, dimana ikatan tersebut didominasi oleh suatu ikatan intermolekul kohesif (Bazzo, 2020).

**Tabel 1.** Daftar bilangan gelombang dari berbagai jenis ikatan (Dachriyanus, 2004).

Bilangan gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ )	Jenis ikatan
3750 - 3000	Regang O-H; N-H
3000 - 2700	Regang $-\text{CH}_3$ , $-\text{CH}_2-$ , C-H, C-H aldehyd
2400 - 2100	Regang $-\text{C}\equiv\text{C}-$ , $\text{C}\equiv\text{N}$
1900 - 1650	Regang C=O (asam,aldehyda,keton,amida,ester,anhidrida)
1675 - 1500	Regang C=C (aromatik dan alifatik), C=N
1475 - 1300	C-H bending
1000 - 650	C=C-H, Ar-H bending

Dalam menginterpretasikan spektrum IR, (Dachriyanus, 2004) ada beberapa syarat yang harus dipenuhi yakni :

1. Spektrum harus tajam dan jelas memiliki intensitas yang tepat.
2. Spektrum harus berasal dari senyawa yang murni.
3. Spektrofotometri harus dikalibrasi terlebih dahulu, sehingga mendapatkan pita atau serapan pada bilangan gelombang yang tepat.
4. Metode penyiapan sampel harus dinyatakan, jika menggunakan pelarut maka jenis pelarut, konsentrasi dan tebal sel harus diketahui.

## 2.6 Disolusi

### 2.6.1 Teori Disolusi

Disolusi merupakan sebuah proses terdispersi zat terlarut dengan molekul pelarut pada waktu tertentu. Disolusi dapat diartikan juga sebagai proses di mana zat padat masuk ke dalam pelarut dan menghasilkan larutan homogen (Felton, 2012). Prinsip disolusi yakni dengan menentukan jumlah obat yang terlarut dalam waktu tertentu. Disolusi merupakan parameter yang penting dalam mendesain obat dan dapat memprediksi absorpsi senyawa obat telah mencapai sistem sirkulasi (Shargel, 2012).

Beberapa studi yang disampaikan Noyes dan Whitney mengenai kecepatan disolusi suatu obat (Fudholi, 2013). Mengukur jumlah zat aktif farmasi yang terlarut dalam medium sebagai fungsi waktu. Kecepatan disolusi ditentukan oleh kecepatan difusi zat yang dapat melewati lapisan ke dalam medium yang digunakan (Fudholi, 2013).

Berdasarkan studi tersebut, tahapan disolusi dimulai dari terdispersi obat dan membentuk suatu larutan jenuh yang mengelilingi partikel obat yang disebut dengan stagnant layer. Kemudian diikuti dengan proses difusi zat terlarut dari konsentrasi yang tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah (Shargel, 2012).

Kecepatan disolusi dapat dirumuskan dengan persamaan Noyes dan Whitney seperti :

$$\frac{dm}{dt} = A \frac{D}{d} (C_s - C_b)$$

Keterangan :

$dm/dt$  = kecepatan disolusi zat terlarut (kg/s)

$M$  = massa zat terlarut (kg)



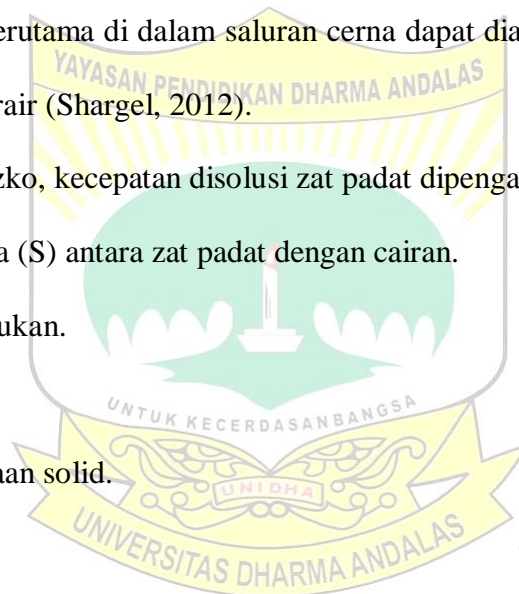
- t = waktu (s)  
 A = luas area partikel terlarut (m<sup>2</sup>)  
 D = koefisien difusi (m/s)  
 d = ketebalan gradien konsentrasi (m)  
 C<sub>s</sub> = konsentrasi partikel jenuh (kg atau mol/L)  
 C<sub>b</sub> = konsentrasi dalam pelarut ruahan/larutan (kg atau mol/L)

(Shargel, 2012).

Dari persamaan Noyes dan Whitney menunjukkan, proses pelarutan dalam labu dipengaruhi oleh pelarut, formulasi obat dan sifat fisiko kimia obat. Kelarutan obat dalam tubuh, terutama di dalam saluran cerna dapat diasumsikan larut dalam lingkungan yang berair (Shargel, 2012).

Brunner dan Tolloczko, kecepatan disolusi zat padat dipengaruhi oleh:

1. Luas kontak muka (S) antara zat padat dengan cairan.
2. Intensitas pengadukan.
3. Temperatur.
4. Keadaan permukaan solid.



(Fudholi, 2013).

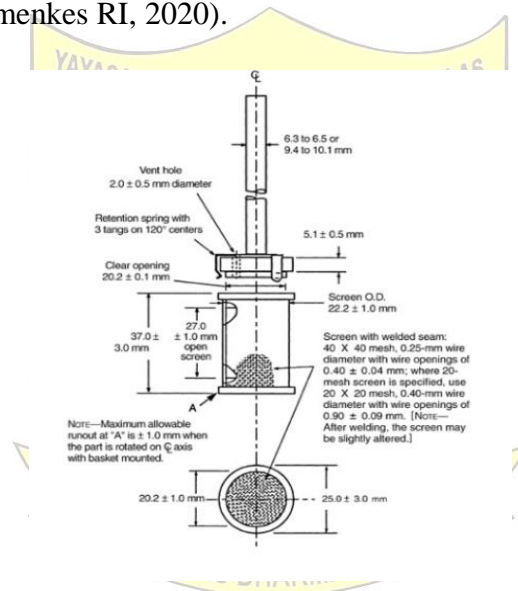
### 2.6.2 Metode Uji Disolusi

Uji disolusi merupakan uji secara in vitro yang dapat menilai kecepatan disolusi senyawa obat dalam suatu medium dengan kondisi tertentu. Uji disolusi adalah metode yang digunakan dalam pengembangan formulasi obat (Susanti, 2019). Tujuan dari uji disolusi yakni untuk memprediksi hubungan bioavailabilitas in vivo dari produk obat serta juga penting untuk pengembangan formulasi dan produk obat, mengontrol kualitas selama proses produksi dan memastikan kualitas bioekivalen in vitro antar batch dan regulasi pemasaran produk obat (Permata,

2013). Dalam Farmakope Indonesia edisi VI dan metode USP/NP terdapat beberapa metode yang digunakan dalam uji disolusi: (Kemenkes RI, 2020).

a. Tipe 1 (Tipe keranjang)

Alat disolusi tipe keranjang terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan yang inert, sebuah motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor, dan keranjang disolusi berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu wadah tangas air yang sesuai, dengan berukuran sedemikian rupa sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  (Kemenkes RI, 2020).



**Gambar 3.** Alat disolusi tipe keranjang (Kemenkes RI, 2020)

Wadah disolusi berbentuk silinder dengan dasar setengah bola dengan dimensi dan kapasitas sebagai berikut: untuk kapasitas nominal 1000 mL, tinggi 160 mm hingga 210 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm; untuk yang berkapasitas nominal 2000 mL, tinggi 280 mm hingga 300 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm; untuk kapasitas nominal 4000 mL, tinggi 280 mm hingga 300 mm dan diameter dalam 145 mm hingga 155 mm. Pada alat ini terdapat batang logam dan alat pengukur kecepatan yang digunakan untuk

mengatur kecepatan putaran dan mempertahankan kecepatan putaran (Kemenkes, 2020).

b. Tipe 2 (Tipe Dayung)

Alat disolusi tipe Dayung didesain mirip dengan alat disolusi tipe keranjang, kecuali alat yang digunakan yakni dayung. Dayung terdiri dari daun dan batang yang digunakan sebagai pengaduk. Pada saat pengerjaan berlangsung, Jarak  $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$  antara daun dan bagian dalam dasar wadah. Alat ini menggunakan dayung khusus bersalut yang terdiri dari daun dan batang logam sebagai pengaduk yang digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan (Kemenkes RI, 2020).



**Gambar 4.** Alat disolusi tipe dayung (Kemenkes RI, 2020)

## 2.7 Kelarutan

Kelarutan merupakan suatu parameter yang berpengaruh terhadap bioavailabilitas dari suatu zat yang juga akan mempengaruhi efek farmakologinya. Obat yang memiliki kelarutan yang buruk dalam tubuh dapat menurunkan efikasi obat tersebut (Hairunnisa, 2019). Kelarutan berperan dalam menentukan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang memiliki kelarutan kecil dalam

air menunjukkan ketersediaan hayati yang rendah dan kecepatan disolusi menjadi penentu (*rate limiting step*) dalam absorpsi obat (Zaini, 2011).

Menurut Farmakope Indonesia Edisi VI tahun 2020, istilah kelarutan adalah jumlah bagian pelarut yang digunakan untuk melarutkan 1 bagian zat (Kemenkes RI, 2020).

**Tabel 2.** Istilah kelarutan (Kemenkes RI, 2020)

<b>Istilah kelarutan</b>	<b>Jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat</b>
Sangat mudah larut	< 1
Mudah larut	1-10
Larut	10-30
Agak sukar larut	30-100
Sukar larut	100-1000
Sangat sukar larut	1000-10000
Praktis tidak larut	> 10000

BCS (*biopharmaceutical classification system*) adalah sistem klasifikasi biofarmasetika obat berdasarkan kelarutan dan permeabilitas. Dalam farmasi, obat dapat diklasifikasi ke dalam empat kategori BCS sebagai berikut :

- 1) Kelas I : Permeabilitas dan kelarutan tinggi
- 2) Kelas II : Permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah
- 3) Kelas III : Permeabilitas rendah dan kelarutan tinggi
- 4) Kelas IV : Permeabilitas rendah dan kelarutan rendah.

(Papich, 2015).

Kelarutan yang rendah dan disolusi yang buruk dapat mempengaruhi efek farmakologi terapi obat. Rendahnya kelarutan dan disolusi dari obat tersebut berpengaruh kepada industri farmasi terhadap penurunan nilai pasar obat (Bolla, 2003).

### 2.7.1 Metode Peningkatan Kelarutan

Kelarutan berperan dalam menentukan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang memiliki kelarutan kecil dalam air menunjukkan ketersediaan hayati yang rendah dan kecepatan disolusi menjadi penentu (*rate limiting step*) dalam absorpsi obat (Zaini, 2011). Dalam mengatasi masalah kelarutan, ada beberapa metode yang digunakan dalam peningkatan kelarutan sebagai berikut:

**Tabel 3.** Teknik memperbaiki kelarutan berdasarkan modifikasi fisik, kimia, dan teknik lain (Yoga, 2017).

Teknik	Contoh
Modifikasi Fisik	Pengecilan ukuran partikel (mikronisasi & nanosuspensi)
	Ko-kristal
	Dispersi Padat
Modifikasi kimia	Pembentukan garam
	Penggunaan Buffer
	Perubahan pH
Teknik lainnya	Surfaktan
	Penggunaan kosolven

a. Modifikasi fisik

Modifikasi fisik adalah metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat secara fisik, dimana modifikasi fisik dapat berupa pengecilan

ukuran partikel (mikronisasi & nanosuspensi), ko-kristal, dan dispersi padat. Mikronisasi adalah salah satu metode yang digunakan untuk mengurangi ukuran partikel. Berkurangnya ukuran partikel maka luas permukaannya akan meningkat. sehingga meningkat laju disolusi (Yoga, 2017).

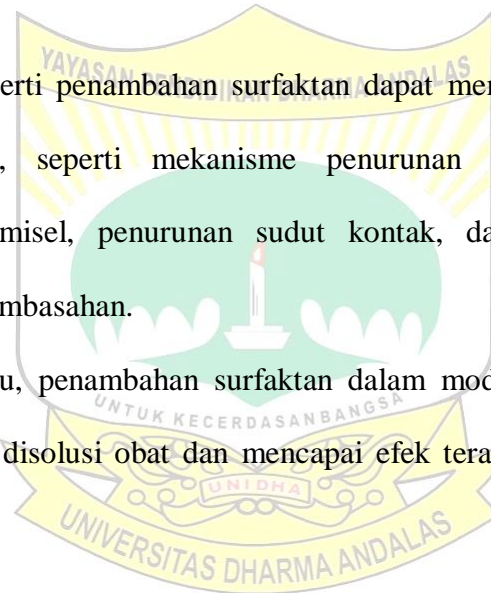
b. Modifikasi Kimia

Modifikasi kimia adalah metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat secara kimia. dimana modifikasi kimia dapat berupa pembentukan garam, perubahan pH, dan penggunaan buffer (Yoga, 2017).

c. Teknik lainnya

Modifikasi seperti penambahan surfaktan dapat mengatasi kekurangannya masing-masing, seperti mekanisme penurunan tegangan permukaan, pembentukan misel, penurunan sudut kontak, dan modifikasi dengan peningkatan pembasahan.

Oleh karena itu, penambahan surfaktan dalam modifikasi formulasi obat dapat meningkatkan disolusi obat dan mencapai efek terapeutik yang diinginkan (Sagala, 2019) .



### 2.7.2 Faktor yang Mempengaruhi Kelarutan

1. Sifat pelarut dan zat terlarut.

Kelarutan dipengaruhi oleh sifat dari zat terlarut dan zat pelarut. zat terlarut dan zat pelarut tergantung pada konsentrasi zat terlarut dalam jumlah pelarut tertentu dan pada suhu tertentu (Kadam, 2013).

2. Suhu

Kelarutan dipengaruhi oleh suhu. Jika proses pelarutan menyerap energi, maka suhu akan meningkat sehingga menyebabkan kelarutan juga meningkat. jika proses pelarutan melepaskan energi, maka suhu akan meningkat dan memperlambat pelarutan (Kadam, 2013).

3. Ukuran partikel

Ukuran partikel dapat mempengaruhi kelarutan. Apabila berkurangnya ukuran partikel maka luas permukaannya dan perbandingan volume akan meningkat sehingga terjadi interaksi antara partikel dan pelarut menjadi besar sehingga meningkat kelarutan (Kadam, 2013).

4. Ukuran molekul

Ukuran molekul partikel dapat mempengaruhi kelarutan. Kelarutan zat akan berkurang Ketika molekul memiliki bobot molekul yang lebih tinggi. Karena bobot molekul yang tinggi tersebut menyebabkan sulitnya pelarut untuk melarutkan zat tersebut (Kadam, 2013).

### 2.8 Spektrofotometri *UV-Visible*

Spektrofotometri *UV-Visible* merupakan suatu metode analisis pengukuran panjang gelombang dan intensitas sinar ultraviolet dan cahaya tampak yang diabsorpsi oleh sampel. Spektrofotometri *UV-Vis* biasanya digunakan untuk



molekul dan ion kompleks di dalam larutan. Sinar UV berada pada Panjang gelombang ( $\lambda$ ) 200-400 nm, dan sinar Vis berada pada Panjang gelombang ( $\lambda$ ) 400-800 nm. Konsentrasi dari analit dalam larutan dapat ditentukan dengan mengukur absorban pada panjang gelombang ( $\lambda$ ) tertentu dengan menggunakan hukum Lambert-Beer (Dachriyanus,2004).

Spektrofotometri *UV-Visible* biasanya digunakan untuk:

- a) Menentukan jenis kromofor, ikatan rangkap yang terkonjugasi dalam auksokrom dari suatu senyawa organik
- b) Dapat memberikan informasi dari struktur berdasarkan Panjang gelombang maksimum dalam suatu senyawa
- c) Mampu menganalisis senyawa organik secara kuantitatif dengan hukum Lambert -Beer

(Dachriyanus, 2004).

Hukum Lambert-Beer merupakan hubungan linieritas antara absorban dan konsentrasi larutan analit. Hukum Lambert-Beer ditulis dengan:

$$A = \varepsilon \cdot b \cdot C$$

Keterangan :

- A = absorban (serapan)  
 $\varepsilon$  = koefisien ekstingsi molar ( $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )  
b = tebal kuvet (cm)  
C = konsentrasi (M)

(Setianingsih, 2020).

Pada percobaan, yang dapat terukur adalah transmitan (T), yang diartikan sebagai berikut:

$$T = I/I_0$$

Keterangan :

$I$  = Intensitas cahaya setelah melewati sampel

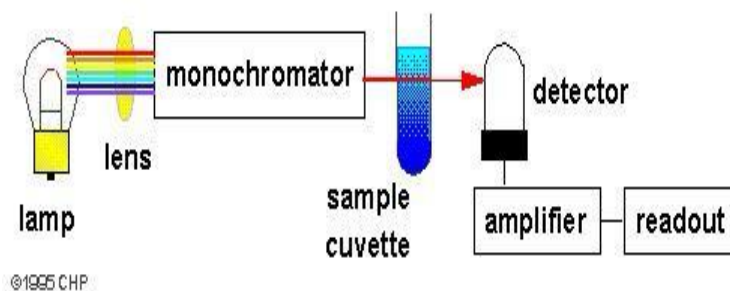
$I_0$  = Intensitas cahaya awal

(Dachriyanus, 2004).

Pada spektrofotometer UV-Vis, sumber cahaya yang digunakan yakni lampu hidrogen atau deuterium untuk pengukuran UV dan lampu tungsten digunakan untuk pengukuran cahaya tampak. Panjang gelombang dari sumber cahaya tersebut akan dibagi oleh pemisah Panjang gelombang (*Wavelength separator*) seperti monokromator. Spektrum tersebut didapatkan dengan cara *scanning* oleh *Wavelength separator* sedangkan pengukuran kuantitatif dibuat dari spektrum atau pada Panjang gelombang tertentu (Dachriyanus, 2004).

a. *Single Beam*.

Spektrofotometer *single beam* ini menggunakan hanya satu sumber cahaya atau energi. Berikut adalah gambaran skema spektrofotometer *single beam*: (Hokcu, 2022).



**Gambar 5.** Gambaran skema spektrofotometer single beam (Hokcu, 2022).

Cahaya monokromatik hanya dilewatkan pada satu kuvet saja sebelum menuju detektor. Dalam praktiknya, kuvet yang berisi larutan blanko untuk diukur, lalu Ketika akan mengukur larutan sampel atau larutan standar ganti terlebih dahulu

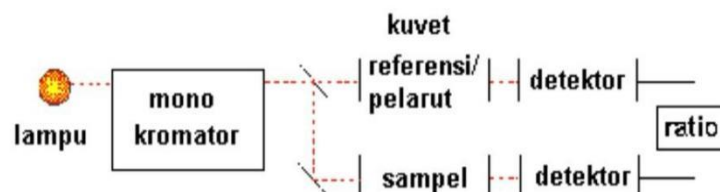
kuvet yang berisikan blanko dengan larutan sampel dengan kuvet yang lain secara manual. Demikian seterusnya sampai seluruh larutan standar dan larutan sampel diukur (Hokcu, 2022).



**Gambar 6.** Spektrofotometer UV-Vis single-beam (Hokcu, 2022).

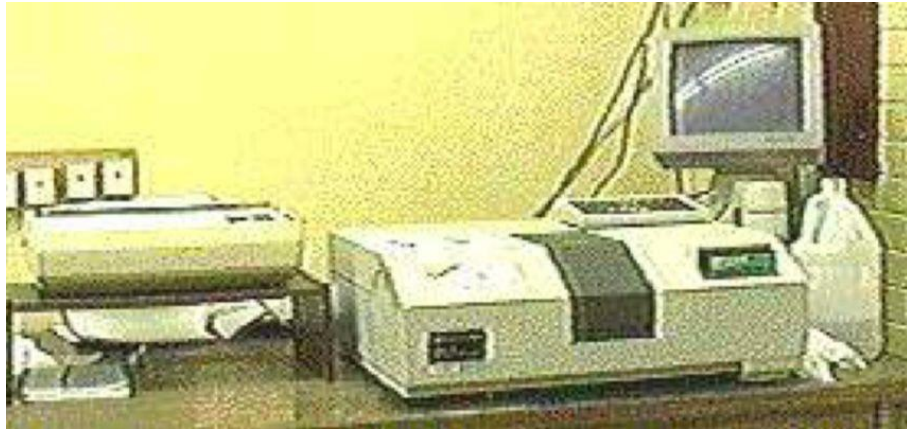
b. *Double Beam*

Spektrofotometer *double beam* ini memiliki cahaya oleh *beam splitter* yang dibagi menjadi dua arah, sehingga secara bersamaan dapat melewati dua buah kuvet secara bersamaan sebelum ditangkap oleh detektor (Hokcu, 2022).



**Gambar 7.** Gambaran skema spektrofotometer double beam (Hokcu, 2022).

Spektrofotometer *double beam* paling sering digunakan pada penelitian atau industri, karena pada penggunaannya yang lebih praktis karena antara larutan blanko dengan larutan sampel/standar dapat dimasukkan secara bersama-sama (Hokcu, 2022).



**Gambar 8.** Spektrofotometer double beam (Hokcu, 2022).

