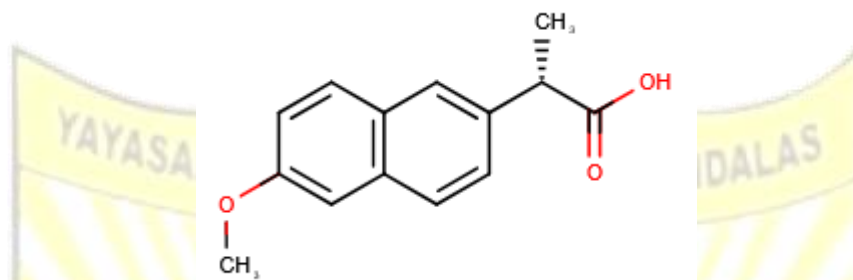


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Naproxen



Gambar 2. 1 Struktur Naproksen (Pubchem, 2025)

Naproxen adalah senyawa golongan antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang digunakan secara luas sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Nama sistematis menurut *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) adalah (S)-6-metoksi- α -metil-2-naftalenasetat, sedangkan nama trivial yang umum digunakan adalah asam 2-(6-metoksi-2-naftil)propionat. Naproksen memiliki rumus molekul C₁₄H₁₄O₃ dan massa molekul sebesar 230,26 g/mol (Kemenkes RI, 2020).

Naproxen berbentuk serbuk hablur berwarna putih hingga hampir putih dan bersifat praktis tidak berbau. Naproksen memiliki titik leleh 152°C, yang menunjukkan kestabilan termal pada suhu ruang (Lide, 2007). Naproksen memiliki nilai pK_a sebesar 4,15, yang menunjukkan bahwa senyawa ini bersifat asam lemah. Dari segi sifat fisikokimia, naproksen tergolong senyawa yang praktis tidak larut dalam air (*insoluble*), namun mudah larut dalam pelarut organik seperti kloroform

dan etanol absolut. Selain itu, naproksen larut dalam etanol dan agak sukar larut dalam eter (Kemenkes RI, 2020)

Secara klinis, naproxen digunakan dalam pengelolaan nyeri dari berbagai asal, termasuk nyeri pascatrauma, nyeri pascaoperasi (pada bidang ortopedi, ginekologi, bedah maksilofasial), dismenore primer, sakit kepala, nyeri punggung, migrain, hingga kondisi rematik seperti rheumatoid arthritis dan ankylosing spondylitis. Selain itu, naproxen juga digunakan sebagai terapi simptomatik tambahan pada penyakit infeksi disertai demam. Durasi efek analgesik naproxen tercatat lebih lama dibandingkan ibuprofen dalam beberapa studi komparatif, yang menjadikannya sebagai salah satu obat pilihan utama dalam tNSAIDs (traditional NSAIDs) (Stoev *et al.*, 2021).

2.1.1 Tinjauan Farmakokinetik

Naproxen memiliki bioavailabilitas oral yang sangat tinggi dan hampir sempurna. Setelah pemberian oral, obat ini cepat diserap melalui saluran gastrointestinal dengan konsentrasi puncak plasma dalam waktu 2 hingga 4 jam. Onset kerja naproxen juga tergolong cepat, yaitu sekitar 15 menit setelah dikonsumsi. Karakteristik ini membuat naproxen efektif digunakan untuk penanganan nyeri akut seperti migrain dan dismenore (Stoev *et al.*, 2021).

Setelah diserap, naproxen terdistribusi luas ke jaringan tubuh namun sebagian besar tetap berada dalam kompartemen intravaskular karena lebih dari 99% terikat kuat dengan albumin. Sifat asam lemah naproxen ($pK_a = 4,15$) memungkinkan terjadinya akumulasi di jaringan yang mengalami inflamasi melalui mekanisme ion trapping. Distribusi lokal ini diyakini mendukung efektivitas naproxen dalam menangani kondisi seperti artritis dan gout (Stoev *et al.*, 2021).

Metabolisme naproxen terjadi hampir seluruhnya di hati, terutama melalui proses O-demetilasi dan konjugasi dengan asam glukuronat. Metabolit utamanya adalah 6-O-desmetil-naproxen dan bentuk glukuronida yang tidak memiliki aktivitas farmakologis. Walaupun semua OAINS memiliki potensi hepatotoksik, data dari sistem pelaporan efek samping menunjukkan bahwa naproxen termasuk yang paling rendah tingkat kejadian gangguan fungsi hatinya di antara OAINS nonselektif lainnya (Stoev *et al.*, 2021).

Naproxen diekskresikan terutama melalui urin dalam bentuk metabolit terkonjugasi. Waktu paruh eliminasi naproxen berkisar antara 12 hingga 17 jam. Durasi ini memungkinkan pemberian dua kali sehari untuk menjaga konsentrasi terapeutik yang stabil. Waktu paruh yang panjang juga menjadi alasan mengapa naproxen efektif dalam pengelolaan nyeri kronik karena tidak memerlukan pemberian yang terlalu sering (Stoev *et al.*, 2021).

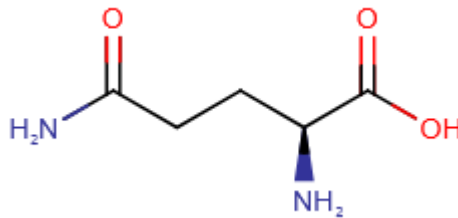
2.1.2 Tinjauan Farmakodinamik

Naproxen menghambat enzim COX yang bertanggung jawab dalam sintesis prostaglandin. COX-1 berperan dalam menjaga fungsi normal seperti perlindungan mukosa lambung dan fungsi trombosit. COX-2 lebih terlibat dalam proses inflamasi. Naproxen bekerja lebih kuat pada COX-1 namun tetap cukup efektif menghambat COX-2 untuk meredakan nyeri dan peradangan (Vane & Botting, 1998; Stoev *et al.*, 2021).

Keunggulan naproxen adalah efek analgesik yang cepat dan bertahan lama. Hal ini dibuktikan dalam studi klinis yang membandingkan naproxen dan ibuprofen pada nyeri pascabedah. Hasilnya, naproxen memberikan kontrol nyeri lebih lama

dan mengurangi kebutuhan obat tambahan dalam 24 jam setelah prosedur (Cooper *et al.*, 2019; Stoev *et al.*, 2021).

2.2 L-glutamin



Gambar 2. 2 Struktur L-glutamin (Pubchem, 2025)

L-glutamin atau (2S)-2-amino-5-amido-5-oksopentanoik asam merupakan asam amino alami non-esensial yang tergolong dalam golongan asam amino netral polar. Senyawa ini dikenal juga dengan nama glutamina, Gln, atau Q (Wu, 2023). Struktur kimianya terdiri dari gugus amino α , gugus karboksilat, rantai alifatik 4-karbon, serta gugus amida ($-\text{CONH}_2$) pada rantai samping yang memberikan sifat polar kuat (Lehninger, 2017). Gugus amida primer inilah yang memungkinkan L-glutamin membentuk ikatan hidrogen heterosintaton dengan gugus karboksil obat seperti naproxen.

Sifat kristalografinya menunjukkan sistem ortorombik dengan parameter sel $a=5,11 \text{ \AA}$, $b=7,37 \text{ \AA}$, $c=13,11 \text{ \AA}$ yang kompatibel dengan struktur naproxen monoklinik untuk pembentukan supramolecular synthon (Nugrahani *et al.*, 2021). Polaritas amida (dipol moment 3,8 D) juga memfasilitasi *wetting* yang lebih baik pada permukaan kristal dibanding koformer non-polar.

L-glutamin memiliki rumus molekul $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ dan berat molekul 146,14 g/mol. Dalam bentuk murni, senyawa ini berwujud kristal putih mengilap, sangat

larut dalam air (100 g/L), sukar larut dalam alkohol, dan tidak larut dalam eter. Titik leleh 185°C (dekomposisi), log P -3,5, dan pKa 2,17 (karboksil)/9,13 (amino) menunjukkan hidrofilisitas ekstrem (Cerreia, 2017).

2.3 Multikomponen Kristal

Multikomponen kristal merupakan salah satu teknik modifikasi yang dapat meningkatkan sifat fisikokimia dari bahan aktif farmasi, seperti kelarutan, laju disolusi, stabilitas, higroskopis dan kristalinitas (Chow *et al.*, 2019). Definisi multikomponen kristal mencakup kristal yang memiliki dua atau lebih perbedaan struktur dua dimensi, elemen atau residu, namun tetap konsisten dalam kisi kristal (Grothe *et al.*, 2016). Interaksi yang terjadi untuk membentuk multikomponen kristal ini melibatkan interaksi antara molekul atau ion dalam kristal bahan aktif farmasi dan koformer, baik secara kovalen maupun melibatkan jenis supramolecular (Berry *et al.*, 2017).

Pembentukan multikomponen kristal dapat diprediksi berdasarkan supramolecular synthon yang terbentuk dan selisih nilai pKa antara kedua zat tersebut, sehingga kristal yang terbentuk dapat dikategorikan sebagai garam atau kokristal (Berry *et al.*, 2017). Dalam hal ini, Perbedaan pKa > 3 akan membentuk garam, sedangkan perbedaan pKa < 0 akan membentuk kokristal. Jenis multikomponen kristal dapat dibagi menjadi tiga kelas utama, yaitu : solvat, garam, dan kokristal, serta tujuh subkelas yaitu garam murni, kokristal murni, solvat murni, garam solvat, kokristal solvat, kokristal garam, dan kokristal garam solvat (Grothe *et al.*, 2016).

Berikut adalah beberapa klasifikasi multikomponen kristal :

2.3.1 Solvat/hidrat

Solvat merupakan molekul kompleks yang mengandung satu atau lebih molekul pelarut dalam kisi kristal dalam proporsi stoikiometrik. 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).

2.3.2 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).

2.3.3 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 konformer dapat dilakukan dengan merujuk pada keberadaan supramolekular synthon yang cocok dalam molekul. Supramolekular synthon adalah unit struktural dalam suatu supermolekul yang melibatkan interaksi antarmolekul 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. Semakin teratur bentuk kristal, semakin dapat direproduksi hasil kerjanya (Infantes *et al.*, 2007).

2.3.4 Eutektik

Campuran eutektik adalah campuran dua atau lebih senyawa yang bersifat homogen secara makroskopis dan menghasilkan titik leleh pada suhu yang lebih rendah dibandingkan titik leleh masing-masing komponen penyusunnya (Alshaikh *et al.*, 2019). Istilah eutektik berasal dari bahasa Yunani, yaitu *eu* yang berarti “mudah” dan *teksis* yang berarti “mencair”, sehingga eutektik secara harfiah berarti “mudah mencair” (Chanvan *et al.*, 2018). Secara termodinamika, sistem eutektik terbentuk ketika dua komponen padat dicampurkan dan menunjukkan penurunan titik leleh akibat terganggunya keteraturan kisi kristal masing-masing komponen. Pada komposisi tertentu yang disebut komposisi eutektik, campuran tersebut akan meleleh dan mengkristal secara bersamaan pada suhu minimum yang lebih rendah dibandingkan suhu leleh komponen murninya. Pada titik ini, kedua komponen berada dalam kesetimbangan fase padat–cair secara simultan.

Komponen pembentuk eutektik harus dapat bercampur sempurna dalam keadaan cairnya (*liquid miscibility*). Ketika berada dalam fase cair, molekul kedua komponen saling berinteraksi dan menghambat pembentukan kembali kisi kristal murni masing-masing. Hal ini menyebabkan penurunan energi kisi (*lattice energy*), sehingga energi yang dibutuhkan untuk meleleh menjadi lebih rendah. Penurunan titik leleh tersebut mengindikasikan melemahnya interaksi antarmolekul, seperti ikatan hidrogen, gaya van der Waals, atau interaksi dipol–dipol. Dalam bidang farmasi, pelemahan energi kisi ini berkorelasi dengan peningkatan laju disolusi karena molekul lebih mudah terlepas dari fase padat ke dalam medium pelarut (Sonita *et al.*, 2023).

Definisi lain menyatakan bahwa eutektik merupakan bahan padat yang memiliki titik leleh lebih rendah daripada komponen penyusunnya dan mengkristal dari lelehan atau larutan secara bersamaan pada suhu minimum tertentu (Chanvan *et al.*, 2018). Berbeda dengan kokristal, campuran eutektik tidak membentuk struktur kristal baru. Tidak terjadi perubahan integritas sel satuan (*unit cell*), sehingga masing-masing komponen tetap mempertahankan struktur kristalnya sendiri.

Secara karakterisasi padatan, campuran eutektik tidak menunjukkan pola difraksi sinar-X yang baru. Pola difraksi sinar-X (*powder X-ray diffraction/PXRD*) dari sistem eutektik merupakan kombinasi dari pola difraksi masing-masing komponen murni, meskipun dapat terjadi penurunan intensitas puncak akibat pengecilan ukuran kristal atau penurunan derajat kristalinitas. Penurunan intensitas ini biasanya disebabkan oleh interaksi fisika yang lemah antara zat aktif farmasi dan koformer, sehingga kedua komponen tetap berada dalam domain kristalin yang

terpisah (Chanvan *et al.*, 2018). Sebaliknya, pada kokristal terjadi pembentukan struktur kristal baru dengan susunan molekul yang berbeda dari komponen murninya, sehingga pola difraksi sinar-X yang dihasilkan juga berbeda secara signifikan. Dengan demikian, berdasarkan integritas sel unit, perbedaan mendasar antara eutektik dan kokristal terletak pada ada atau tidaknya pembentukan fase kristal baru.

Campuran eutektik umumnya terbentuk ketika dua komponen gagal membentuk kokristal karena interaksi antarmolekul yang tidak cukup kuat untuk menghasilkan struktur kristal baru yang stabil. Oleh karena itu, eutektik sering dianggap sebagai hasil dari kegagalan pembentukan kokristal (Ngilirabanga & Samsodien, 2021). Seiring meningkatnya penelitian dalam bidang kokristal farmasi, kemungkinan ditemukannya sistem eutektik farmasi juga semakin meningkat. Secara struktural, eutektik tidak memiliki struktur kristal spesifik yang unik, melainkan menunjukkan sifat kristal yang menyerupai kombinasi sifat masing-masing komponen penyusunnya (Sathisaran *et al.*, 2018).

2.4 Metode Pembuatan Multikomponen Kristal

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

2.4.1 *Solvent evaporation*

Metode *Solvent evaporation* merupakan salah satu metode kristalisasi yang paling konvensional. Metode *Solvent evaporation* dilakukan dengan cara mencampurkan bahan aktif farmasi dengan koformer yang dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan diuapkan sepenuhnya. Selama tahap penguapan, larutan molekul diharapkan mengalami berbagai reaksi ikatan hidrogen serta molekul

harus memiliki kemampuan untuk berinteraksi antar molekul untuk membentuk kokristal. Pada metode ini, pelarut yang digunakan sangat berperan penting, jika kelarutan keduanya tidak sama, maka salah satu bahan yang memiliki kelarutan lebih rendah daripada yang lainnya akan mengendap keluar. Pelarut yang digunakan bertindak sebagai katalis yang akan membantu mempercepat terbentuknya ikatan dalam kokristal, tetapi kekurangan metode ini membutuhkan pelarut dalam jumlah besar (Kotak *et al.*, 2015).

2.4.2 Cooling cocrystallization

Cooling cocrystallization 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).

2.4.3 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).

2.4.4 *Spray drying*

Spray drying 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 pemadatan (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 (Shaikh *et al.*, 2018). Dalam fase pertama *spray drying*, 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).

2.4.5 Freeze drying

Freeze drying 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).

2.4.6 Neat grinding

Penggilingan kering 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).

2.4.7 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).

2.4.8 Polymer assisted grinding

Salah satu teknik penggilingan berbasis yang telah dieksplorasi untuk produksi kokristal adalah penggilingan berbantuan polimer. Teknik ini melibatkan penggunaan polimer, baik dalam bentuk padat maupun cair, sebagai katalis untuk pembuatan kokristal melalui mekanokimia. Pendekatan ini menghindari pembentukan solvat, yang menjadi perhatian utama dalam penggilingan berbantuan cairan, dan bahkan dapat memberikan pengaruh positif pada sifat kokristal, seperti laju disolusi dan bioavailabilitas. Polimer dapat dimodifikasi untuk disesuaikan dengan keadaan fisik atau komposisi kimianya agar sesuai dengan sistem tertentu, menunjukkan fleksibilitas teknik yang luas. Karakteristik ini memungkinkan aplikasi teknik ini dalam pemahaman mekanisme kokristalisasi mekanokimia atau dalam penyaringan polimorf. Metode ini tetap relevan untuk menyaring pembentukan kokristal ketika masalah seperti pembentukan solvat muncul (Shaikh *et al.*, 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 sifat termodinamika yang terjadi pada saat kristal diberi panas, misalnya saat rekristalisasi, peleburan, dan transformase 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).

2.5.2 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).

2.5.3 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).

2.5.4 Analisis Scanning Electron Microscopy (SEM)

Scanning electron microscopy merupakan jenis mikroskop elektron yang mampu menghasilkan gambar dengan resolusi tinggi dari sampel yang sedang dipindai. Keunggulan utama dari scanning electron microscopy terletak pada deteksi elektron yang dipancarkan dari sampel yang bersifat konduktif. Metode ini

memberikan informasi detail mengenai morfologi sampel. Pada umumnya, berkas elektron dipindai dalam pola raster, dan posisi baloknya dikombinasikan dengan sinyal yang terdeteksi untuk menghasilkan gambar. Dalam scanning electron microscopy, berkas elektron yang dipancarkan biasanya berasal dari tungsten dan memiliki energi berkisar antara 0,2 keV hingga 0,4 keV. Berkas ini difokuskan oleh satu atau dua lensa kondensor hingga mencapai diameter tempat sekitar 0,4 nm sampai 5 nm (Khoon Seh, 2010).

2.6 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 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).

2.6.1 Proses Pelarutan

Proses pelarutan yang ideal terdapat kesetaraan dalam kekuatan antarmolekul 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 obat yang menjadikan teknik ini sangat relevan dalam formulasi obat-obatan (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).

f. Pengaturan pH

Kelarutan obat dalam air dapat ditingkatkan melalui penyesuaian pH lingkungan. 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).

g. 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).

h. 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)

i. 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).

2.7 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

D = Tetapan laju difusi

A = Luas permukaan partikel

Cs = Konsentrasi obat (sama dengan kelarutan obat) dalam stagnant layer

C = Konsentrasi obat dalam bagian terbesar pelarut

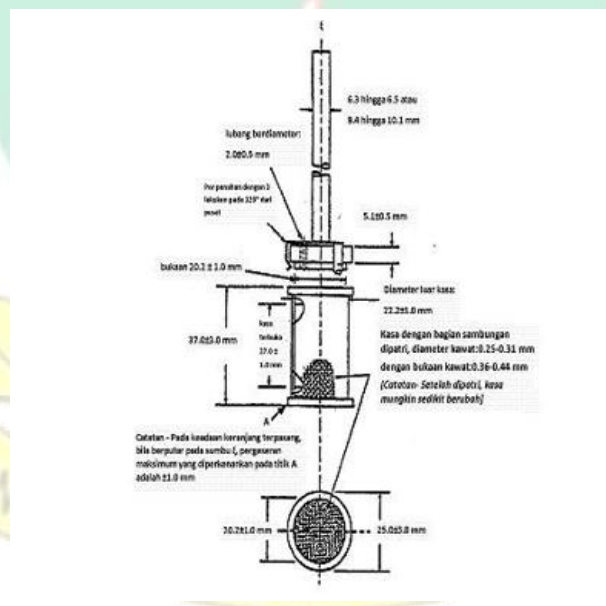
h = Tebal lapisan yang tergenang

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).

2.7.1 Alat 1 (Tipe Alat keranjang)

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).

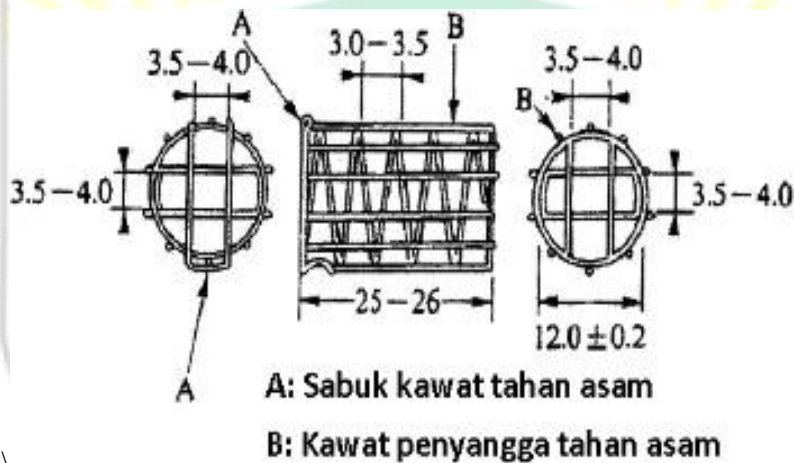


Gambar 2. 3 Pengaduk Bentuk Keranjang (Kemenkes, 2020)

2.7.2 Alat 2 (Tipe dayung)

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).

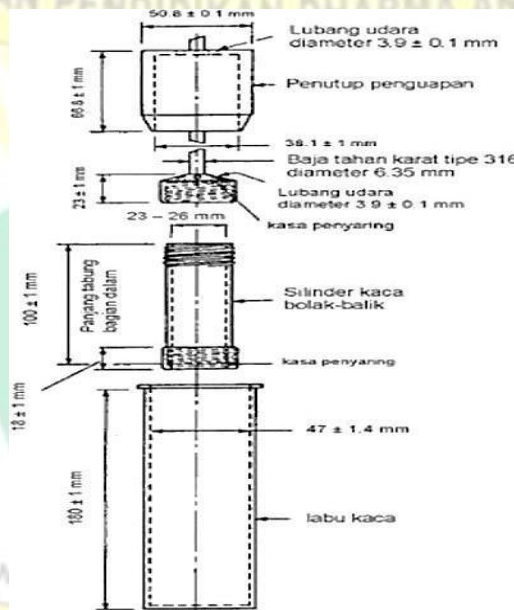


Gambar 2. 4 Pengaduk Bentuk dayung (Sinker)(Kemenkes, 2020)

2.7.3. Alat 3 (Silinder kaca bolak-balik)

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).

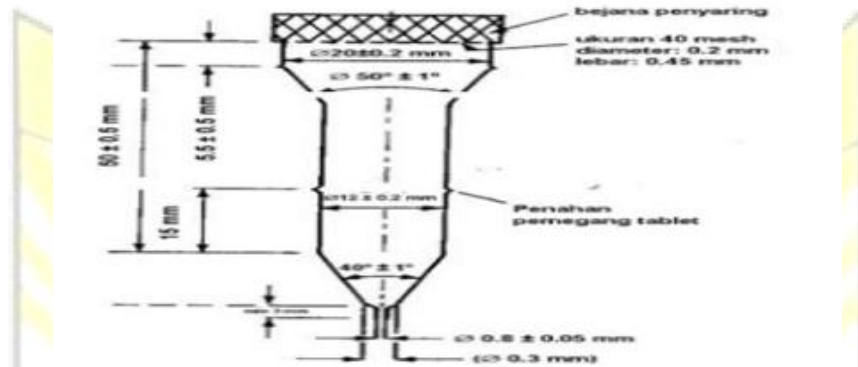


Gambar 2. 5 Silinder Kaca Bolak-Balik (Kemenkes, 2020)

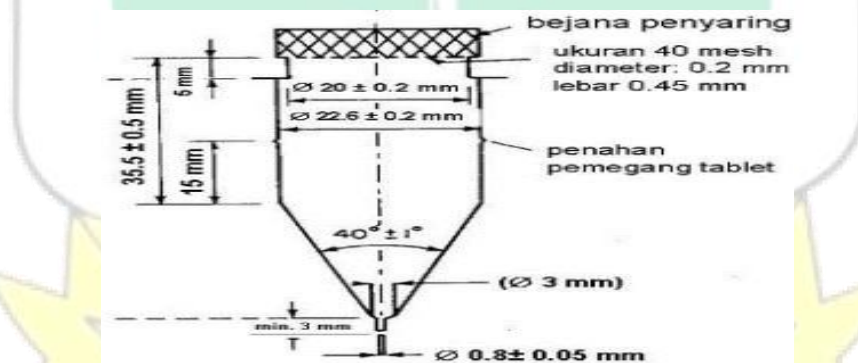
2.7.4. Alat 4 (Sel yang dapat dialiri)

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).



Gambar 2. 6 Alat Uji Disolusi Bentuk Sel Kecil (Kemenkes, 2020)



Gambar 2. 7 Alat Uji Disolusi Bentuk Sel Besar (Kemenkes, 2020)

2.8 Spektrofotometer UV-Vis

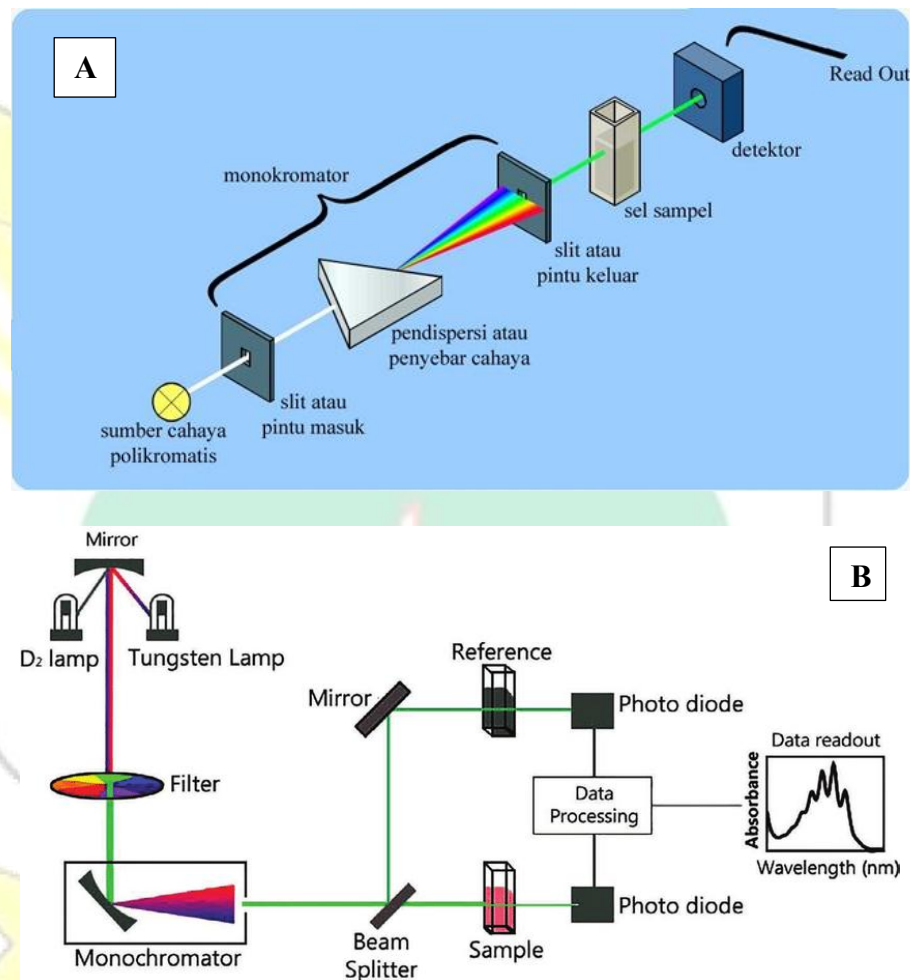
Spektroskopi UV-Vis adalah teknik analisis yang mempelajari interaksi senyawa obat dengan radiasi elektromagnetik pada rentang UV (200-400 nm) dan tampak (400-800 nm). Sinar ultraviolet dan cahaya tampak memiliki energi yang cukup untuk mempromosikan elektron pada kulit terluar ke tingkat energi yang 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 berbentuk V (beam splitter), sehingga alat bisa membandingkan dan mengoreksi hasil secara real-time. Jenis ini lebih stabil dan akurat, cocok untuk penelitian atau analisis yang membutuhkan ketelitian tinggi (Suhartati, 2017).



Gambar 2. 8 Spektrofotometer a) Single beam b) Double beam (Suhartati, 2017)

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)