

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1 Bioavailabilitas dan Kelarutan

Upaya peningkatan bioavailabilitas dari sediaan obat yang tidak larut dalam air menjadi salah satu aspek penting dari penemuan dan pengembangan obat. Saat obat diberikan melalui rute peroral dalam bentuk sediaan padat seperti tablet dan kapsul, obat harus lepas terlebih dahulu dari sediaan dan terlarut pada cairan gastrointestinal sebelum obat dapat diabsorpsi (Sinko, dkk., 2011).

Bioavailabilitas dari sebagian besar obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air akan dibatasi oleh laju disolusinya. Terdapat dua proses yang saling berkaitan untuk menggambarkan absorpsi dari obat peroral dengan bentuk sediaan padat (1) proses disolusi obat untuk menghasilkan larutan obat dan (2) proses transport dari obat yang sudah terlarut untuk melewati membran saluran cerna. Apabila obat memiliki laju disolusi yang rendah daripada laju absorpsinya, maka proses absorpsi akan terhambat dan ukuran partikel menjadi faktor penting dalam proses transport dari saluran cerna menuju ke target aksi obat (Habib, 2001).

II.2 Sistem Klasifikasi Biofarmasi / *Biopharmaceutical Classification System (BCS)*

(BCS) adalah kerangka kerja ilmiah untuk mengklasifikasikan substansi obat berdasarkan kelarutan dalam air dan permeabilitas usus. BCS digunakan dalam pengembangan obat yang memperkirakan pengaruh dari tiga faktor utama yaitu disolusi, kelarutan dan permeabilitas usus. Ketiga faktor tersebut yang

mempengaruhi penyerapan obat dari bentuk sediaan oral padat. Modifikasi kelarutan obat untuk memperpanjang pelepasannya di saluran pencernaan dapat menyebabkan pengurangan muatan keseluruhan formulasi. Metode *trial and error* dalam merancang formulasi tidak memungkinkan formulator untuk mengetahui seberapa dekat formulasi tertentu memberikan hasil yang optimal. Oleh karena itu diperlukan suatu rumusan untuk memungkinkan pendekatan dalam formulasi. Untuk tujuan ini, zat obat dikategorikan ke dalam empat kelas berdasarkan parameter kelarutannya dan permeabilitasnya terhadap biomembran (Amidon, dkk., 1995).

II.2.1 Kategori Sistem Klasifikasi Biofarmasi

Menurut Shukla, 2017 sistem klasifikasi biofarmasi dikategorikan sebagai berikut :

a. Kelas I

Terdiri dari bahan aktif dengan kelarutan tinggi dan permeabilitas tinggi, umumnya terdiri dari molekul yang mudah diserap. Uji *in-vivo* dari obat-obatan ini diasumsikan seperti larutan oral yang memiliki laju disolusi dan bioavailabilitas yang cepat. Laju disolusi dan penyerapan obat yang sangat cepat mengakibatkan uji bioavailabilitas dan bioekivalensi tidak dilakukan. Molekul obat kelas I tidak memiliki keterbatasan pada kelarutan atau permeabilitas di daerah target saluran pencernaan. Obat-obatan dalam kelas ini dapat digunakan untuk sistem penghantaran obat yang terkendali jika obat memenuhi syarat farmakokinetik dan farmakodinamik.

b. Kelas II

Terdiri dari bahan aktif dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi sehingga menunjukkan bahwa laju disolusi dapat menyebabkan keterbatasan absorpsi. Oleh karena itu, laju disolusi menjadi parameter utama untuk bioavailabilitas obat. Dalam peningkatan laju disolusi diperlukan metode yang berbeda untuk peningkatan bioavailabilitas tiap obat sesuai dengan sifat fisika kimia bahan aktif. Obat-obatan dalam kelas ini sesuai untuk pengembangan formulasi obat-obatan dengan pelepasan terkendali. Teknologi dan pendekatan yang dapat digunakan yaitu mikronisasi, liofilisasi, penggunaan surfaktan, emulsi atau sistem mikroemulsi, dispersi padat dan penggunaan agen kompleks seperti siklodekstrin. Teknologi tersebut dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas bahan aktif yang memiliki kelarutan rendah dalam air.

c. Kelas III

Terdiri dari bahan aktif yang memiliki kelarutan tinggi namun permeabilitasnya rendah sehingga penyerapan dipengaruhi oleh keterbatasan permeabilitas obat dalam usus. Bioavailabilitas rendah dari obat-obat ini memerlukan metode yang dapat meningkatkan permeabilitas.

d. Kelas IV

Terdiri dari bahan aktif dengan kelarutan rendah dan permeabilitas rendah. Molekul obat kelas ini menunjukkan bioavailabilitas yang buruk. Bioavailabilitas diatur oleh banyak faktor seperti laju disolusi, permeabilitas usus, pengosongan lambung, dan sebagainya. Bahan

aktif yang masuk dalam kelas ini kurang tepat apabila digunakan untuk pemberian rute oral dan diperlukan teknologi sistem penghantaran obat khusus seperti nanosuspensi.

II.3 Dispersi Padat

Dispersi padat adalah campuran terdispersi yang mengandung satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert menjadi bentuk padatan yang dibuat dengan metode peleburan, pelarutan, peleburan-pelarutan atau metode yang lain (Zhang, 2018). Metode dispersi padat bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi, pelepasan obat terkendali, mengubah sifat dari padatan, meningkatkan pelepasan obat dari basis salep dan supositoria serta meningkatkan kelarutan dan stabilitas (Habib, 2001).

Metode dispersi padat dapat memaksimalkan pengurangan ukuran partikel obat dengan mendispersikannya dalam eksipien pembawa, sehingga meningkatkan luas permukaan untuk penyerapan dan mempengaruhi bioavailabilitas. Dispersi padat dapat meningkatkan penyerapan gastrointestinal obat-obatan yang sulit larut dengan mempengaruhi penyerapan obat oleh epitel usus. Hasil dari dispersi padat yaitu obat dapat berupa molekul, amorf, mikrokristal atau keadaan koloid, berdasarkan pada formulasidan metode yang digunakan.

Dispersi padat dapat berfungsi sebagai perantara yang digunakan untuk formulasi berbagai bentuk sediaan seperti tablet, kapsul dan granul, atau sebagai produk farmasi akhir, misalnya pelet yang dihasilkan dengan tahap *fluidized-bed granulation* (Zhang, 2018).

II.3.1 Jenis-Jenis Dispersi Padat (Chivate, dkk., 2012)

a. Campuran eutektik sederhana

Campuran eutektik dari obat yang kelarutannya rendah dalam air dan pembawa yang sangat larut dalam air seringkali dikenal sebagai campuran fisik dari dua komponen kristalin yang melalui proses peleburan atau metode lain. Ukuran partikel yang diperkecil menyebabkan peningkatan luas permukaan dan mempengaruhi peningkatan laju disolusi.

b. Larutan padat

Larutan padat terdiri dari zat terlarut yang dilarutkan dalam pelarutnya. Campuran kristal terbentuk karena dua komponen tersebut mengkristal bersama-sama dalam sistem satu fase yang homogen. Oleh karena itu, sistem ini diharapkan akan menghasilkan tingkat disolusi yang jauh lebih tinggi daripada sistem eutektik sederhana.

c. Larutan kaca suspensi

Larutan kaca adalah sistem yang homogen berbentuk cairan (seperti kaca) yang berasal dari molekul-molekul obat dalam matriksnya. Sebagai contoh, PVP yang dilarutkan dalam pelarut organik mengalami transisi ke keadaan seperti gelas pada saat evaporasi pelarut.

d. Formasi majemuk atau kompleks

Sistem ini dicirikan oleh kompleksasi dua komponen dalam sistem biner selama persiapan dispersi padat. Ketersediaan obat dari

kompleks yang terbentuk tergantung pada konstanta disosiasi kelarutan dan tingkat penyerapan intrinsik dari kompleks.

e. Presipitasi amorf

Presipitasi amorf terjadi ketika obat mengendap dengan bentuk amorf dalam pembawa inert. Keadaan energi yang lebih tinggi dari obat dalam sistem ini umumnya menghasilkan tingkat disolusi yang lebih tinggi daripada bentuk kristal dari obat.

II.3.2 Metode Pembuatan Dispersi Padat

Pembentukan dispersi padat yang diterapkan bergantung pada sifat dari bahan obat yang akan didispersikan. Metode yang sering dipakai antara lain dengan peleburan, pelarutan, campuran peleburan dan pelarutan (Chiou & Riegelman, 1971).

II.3.2.1 Metode Peleburan

Metode peleburan atau metode fusi adalah pembentukan campuran fisik antara obat dengan pembawa hidrofilik, kemudian memanaskannya secara langsung sampai meleleh. Bahan awal yang digunakan sebaiknya berbentuk kristal (Dhirendra dkk., 2009). Campuran yang telah meleleh dipadatkan dengan cepat dalam penangas es disertai pengadukan yang kuat. Setelah terbentuk massa padat kemudian digerus dan diayak (Singh, dkk., 2011).

Cara lain yang dapat dilakukan yaitu massa lebur yang telah homogen dituangkan dalam bentuk lapisan tipis ke atas pelat ferit atau pelat baja anti karat dan didinginkan dengan cara mengalirkan udara atau air ke sisi yang berlawanan dari pelat. Dispersi padat

terbentuk saat molekul obat dijerap oleh matriks pembawa karena adanya proses pembekuan seketika (Singh, dkk., 2011). Proses pendinginan yang lambat akan membentuk padatan kristal dan pendinginan yang cepat akan membentuk padatan amorf (Sridhar, dkk., 2013).

Metode ini dapat digunakan untuk bahan obat dan polimer yang stabil pada suhu pemanasan. Beberapa bahan obat dapat mengalami penguapan atau penguraian saat proses peleburan menggunakan suhu tinggi (Dhillon, dkk., 2014).

II.3.2.2 Metode Pelarutan

Pada metode ini dilakukan pembuatan larutan yang mengandung obat dan bahan pembawa menggunakan pelarut organik, kemudian pelarutnya diuapkan sehingga menghasilkan dispersi padat. Keuntungan utama dari metode pelarutan adalah mencegah dekomposisi termal dari obat atau bahan pembawa karena suhu yang digunakan untuk menguapkan pelarut organik relatif rendah. Tahap yang cukup sulit adalah pada saat mencampur obat dan bahan pembawa dalam suatu larutan karena adanya perbedaan polaritas.

Untuk memperkecil ukuran partikel obat dalam dispersi padat, obat dan bahan pembawa harus terdispersi dengan baik. Proses penguapan sejumlah besar pelarut merupakan proses yang mahal dan tidak praktis (Sridhar, 2013). Beberapa kerugian terkait dengan metode ini yaitu biaya persiapan yang lebih mahal, kesulitan menghilangkan keseluruhan pelarut, residu yang ditimbulkan oleh

pelarut dapat bersifat toksik dan berpengaruh pada stabilitas kimia (Singh, dkk., 2011).

II.3.2.3 Metode Campuran (Pelarutan-Peleburan)

Pembuatan dispersi padat dengan metode ini dilakukan dengan cara melarutkan bahan obat ke dalam pelarut kemudian langsung dicampurkan dengan padatan polietilen glikol yang sudah dilebur. Campuran kemudian diuapkan secara perlahan-lahan sampai diperoleh massa kering dan terbentuk lapisan film yang sudah bebas pelarut. Film yang terbentuk dikeringkan lebih lanjut untuk memperoleh berat yang konstan.

Kekurangan metode ini yaitu adanya kemungkinan bahwa bahan obat dan pelarut tidak dapat bercampur dalam polietilen glikol. Pelarut yang dipakai juga dapat mempengaruhi bentuk polimorfik dari bahan obat, sehingga metode ini terbatas pada bahan obat, polimer dan pelarut tertentu (Singh, dkk., 2011).

II.3.2.4 Metode *Kneading*

Metode ini merupakan metode yang paling sederhana dalam pembuatan dispersi padat. Obat dan polimer yang sesuai dibuat sebagai campuran fisik dengan rasio yang sudah ditentukan, kemudian di triturasikan menggunakan sejumlah kecil pelarut seperti air/air panas, etanol atau campuran keduanya sampai membentuk pasta kental. Obat atau beberapa polimer yang digunakan sebaiknya larut dalam air atau lebih larut dalam etanol. Pembentukan pasta dapat dilakukan dengan diremas untuk mendispersikan obat dalam pembawa yang digunakan, setelah itu dikeringkan pada suhu 40° -

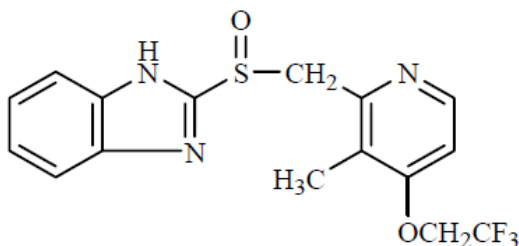
60° C (suhu sedang) dalam oven untuk menghilangkan pelarut. Massa kering dihancurkan dan diayak melewati ukuran mesh yang sesuai. Kemudian disimpan dalam desikator sebelum dilakukan evaluasi atau formulasi selanjutnya.

Kelebihan dari metode ini yaitu ekonomis, ramah lingkungan, menghindari degradasi obat oleh proses pemanasan, mengurangi penggunaan pelarut organik serta tidak perlu penggunaan peralatan yang canggih dan mahal. Metode ini dapat menghasilkan dispersi padat yang mudah diformulasikan dalam bentuk sediaan tablet dengan metode kompresi langsung. Kekurangan metode *kneading* diantaranya tidak begitu efektif untuk mengurangi ukuran partikel obat secara drastis atau membentuk bentuk amorf secara keseluruhan (Bikiaris, 2011).

II.4 Lansoprazole (*Food Drug Administration, 2018*)

Lansoprazole merupakan benzimidazol tersubstitusi, 2 – [[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi) -2-piridil] metil] sulfinil] benzimidazol. Rumus empirisnya adalah $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ dengan berat molekul 369,37.

Lansoprazole adalah bubuk kristal putih hingga putih kecoklatan yang tidak berbau dan meleleh pada suhu sekitar 166 °C. Lansoprazole bebas larut dalam dimethylformamide; larut dalam metanol; sedikit larut dalam etanol; sedikit larut dalam etil asetat, diklorometana dan asetonitril; sangat sedikit larut dalam eter; dan praktis tidak larut dalam heksana dan air. Lansoprazole stabil saat terkena cahaya hingga dua bulan.



Gambar 1. Struktur Lansoprazole

II.4.1 Farmakologi Lansoprazole

Lansoprazole termasuk ke dalam kelas senyawa antisekretori, berupa benzimidazoles tersubstitusi yang menekan sekresi asam lambung oleh inhibisi spesifik dari sistem enzim HAT (H^+ , K^+) –ATPase pada permukaan sekresi sel parietal lambung. Sistem enzim ini dianggap sebagai pompa asam (proton) dalam sel parietal. Lansoprazole telah dicirikan sebagai *proton pump inhibitor* lambung, yang menghambat langkah akhir produksi asam. Efek ini terkait dengan dosis dan menyebabkan penghambatan sekresi asam lambung basal dan terstimulasi setidaknya selama 24 jam terlepas dari stimulus. Lansoprazole tidak menunjukkan aktivitas antikolinergik atau antagonis histamine tipe-2.

II.4.2 Farmakokinetik Lansoprazole

Bioavailabilitas mutlak dari lansoprazole setelah pemberian oral adalah $\pm 80\%$, yang dapat bervariasi pada tiap individu karena genotype CYP2C19, degradasi pada lambung dan kelarutan yang rendah dalam air (Wu, dkk, 2007). Cmax dan AUC dari lansoprazole

kira-kira proporsional dalam dosis dari 15 mg sampai 60 mg setelah pemberian oral tunggal. Farmakokinetik lansoprazole tidak berubah dengan waktu setelah 7 hari dengan dosis sekali sehari pemberian oral berulang atau intravena dosis 30 mg lansoprazole.

Volume distribusi yang jelas dari lansoprazole adalah sekitar 15,7 ($\pm$ 1,9) L, didistribusikan terutama dalam cairan ekstraseluler. Lansoprazole sebesar 97% terikat pada protein plasma. Pengikatan protein plasma konstan selama rentang konsentrasi 0,05 sampai 5,0 $\mu\text{g/ml}$. Lansoprazole secara ekstensif dimetabolisme di hati. Dua metabolit telah diidentifikasi dalam jumlah yang dapat diukur dalam plasma (sulfinil terhidroksilasi dan turunan sulfat dari lansoprazole). Metabolit ini memiliki sangat sedikit atau tidak ada aktivitas antisekretori.

Lansoprazole menghambat sekresi asam dengan memblokir pompa proton [enzim (H^+ , K^+)–ATPase] pada permukaan sekresi sel parietal lambung. Waktu paruh eliminasi plasma lansoprazole kurang dari 2 jam sedangkan efek penghambatan asam berlangsung lebih dari 24 jam. Oleh karena itu, eliminasi plasma paruh lansoprazole tidak mencerminkan durasi penekanan sekresi asam lambung.

Setelah dosis intravena lansoprazole, *clearance* rata-rata adalah 11,1 ($\pm$ 3,8) L / jam. Setelah pemberian oral dosis tunggal dari lansoprazole, hampir tidak ada lansoprazole yang tidak berubah diekskresikan dalam urin. Dalam satu penelitian, setelah satu dosis oral lansoprazole, sekitar sepertiga dari dosis yang diberikan diekskresikan dalam urin dan dua pertiga ditemukan dalam feses. Ini

menyiratkan ekskresi biliaris yang signifikan dari metabolit lansoprazole.

II.5 Karagenan

Karagenan merupakan polimer polisakarida yang berasal dari spesies rumput laut merah kelas Rhodophyceae. Biasanya digunakan pada pembuatan beberapa sediaan farmasi seperti tablet, kapsul, suspensi, emulsi, gel, lotion, tetes mata, dan suppositoria. Karagenan tidak memiliki nilai gizi sehingga digunakan dalam preparasi produk makanan, polimer dalam aplikasi farmasi atau induksi edema pada pengujian agen antiinflamasi. Sejumlah besar karagenan larut dalam air panas $\pm 80^{\circ}\text{C}$ (Rowe, Sheskey & Quinn, 2009).

Karagenan adalah polygalactan sulfat dengan 15% - 40% kandungan ester-sulfat dan massa molekul rata-rata relatif jauh di atas 100 kDa. Dibentuk oleh unit alternatif d-galaktosa dan 3,6-anhidro-galaktosa (3,6-AG) bergabung dengan α -1,3 dan β -1,4-glikosidik. Karagenan diklasifikasikan menjadi λ , κ , ι , ϵ , μ , semua mengandung 22% hingga 35% kelompok sulfat. Klasifikasi ini dibuat berdasarkan kelarutan dalam potasium klorida. Perbedaan utama yang mempengaruhi sifat-sifat karagenan adalah jumlah dan posisi kelompok ester sulfat yang merupakan kandungan 3,6-anhydrogalactose (Necas & Bartosikova, 2013).

Jenis karagenan yang sering digunakan yaitu κ -karagenan (kappa karagenan), λ -karagenan (lambda karagenan) dan (iota karagenan). Tipe κ -karagenan memiliki kandungan ester sulfat sekitar 25% hingga 30% dan kandungan 3,6-AG sekitar 28% hingga 35%. Jenis

α-karagenan memiliki kandungan ester sulfat sekitar 28% hingga 30% dan kandungan 3,6-AG sekitar 25% hingga 30%. Λ-karagenan memiliki kandungan ester sulfat sekitar 32% hingga 39% dan tidak ada kandungan 3,6-AG (Barbeyron, dkk., 2000).

II.6 Uji Disolusi

Profil disolusi dipengaruhi oleh sifat fisik obat, ukuran partikel serta bentuk kristalinnya. Mekanisme pelepasan obat dari dispersi padat merupakan proses yang kompleks dan sangat tergantung pada sifat obat yang terdispersi dalam matriks pembawa. Dalam beberapa kasus, disolusi menjadi faktor penentu proses absorpsi obat dalam tubuh, terutama apabila zat aktif obat memiliki kelarutan yang rendah dalam cairan gastrointestinal.

Disolusi sendiri merupakan proses pengaturan kembali struktur kristal dipengaruhi oleh medium untuk menghasilkan dispersi dalam bentuk ion dan molekul. Apabila suatu zat padat dimasukkan ke dalam medium disolusi, pergerakan dari medium akan membuat zat tersebut melarut sesuai dengan fungsi waktu. Sebagai contoh dalam sediaan tablet, maka tablet akan mengalami proses penghancuran (disintegrasi) terlebih dahulu, kemudian dilanjutkan dengan proses deagregasi yang menghasilkan partikel-partikel halus dari zat aktif yang terkandung dalam sediaan. Setelah lepas dari sediaan, zat aktif akan melarut ke dalam medium disolusi menjadi bentuk molekuler atau dispersi ionik (Fudholi, 2013).

II.6.1 Metode Basket

Pada metode ini digunakan alat yang terbuat dari wadah tertutup, terbuat dari kaca atau bahan transparan inert lainnya. Terdapat keranjang berbentuk silinder dilengkapi dengan motor yang menggerakkan suatu batang logam dalam gerakan yang halus. Wadah tercelup sebagian ke dalam penangas air yang diatur suhunya pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{ C}$. Berbagai kondisi tersebut termasuk lingkungan disekitar alat perlu dijaga selama pengujian supaya dapat menghasilkan pergerakan medium yang konstan dan halus serta tidak menyebabkan gerakan, guncangan atau getaran yang dapat mempengaruhi proses uji. Semua logam pada alat harus bebas dari pengrusakan atau perkaratan. Pada awal pengujian sampel dimasukkan ke dalam keranjang yang kering. Diposisikan agar jarak dari dasar wadah ke keranjang $25 \pm 2 \text{ mm}$ (Kemenkes RI, 2014).

II.6.2 Metode Dayung

Metode dayung pada prinsipnya sama dengan metode alat 1, namun pada metode ini tidak menggunakan keranjang, tetapi menggunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Diposisikan agar jarak dari dasar wadah ke daun pengaduk $25 \pm 2 \text{ mm}$ dan dipertahankan selama pengujian berlangsung. Batang logam dan daun pengaduk merupakan satu kesatuan yang disalut dengan penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam dalam medium disolusi sebelum alat dijalankan dan dayung berputar. Sediaan yang mengapung di permukaan dapat dicegah dengan gulungan kawat berbentuk spiral (Kemenkes RI, 2014).

II.6.3 Metode Silinder Kaca Bolak-Balik

Rangkaian alat terbuat dari bahan yang sesuai, inert dan tidak mengabsorpsi. Labu yang berisi medium disolusi tercelup sebagian di dalam suatu penangas yang sesuai dengan ukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam digunakan untuk sediaan obat dengan pelepasan termodifikasi.

Alat terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder; rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak-balik; penahan dari baja tahan karat; (tipe 316 atau yang setara) dan kasa polipropilen yang dirancang untuk menyambungkan bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak-balik; dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk menggerakkan silinder bolak-balik secara vertikal dalam labu dan jika diinginkan, silinder dapat diarahkan secara horizontal pada deretan labu kaca yang lain. Labu – labu tercelup sebagian dalam tangas air dengan ukuran sesuai yang dapat mempertahankan suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ selama pengujian. Tidak ada bagian alat, termasuk tempat di mana alat diletakkan, yang memberikan gerakan, goyangan atau getaran yang berarti (Kemenkes RI, 2014).

II.6.4 Sel Yang Dapat Dialiri

Alat ini merupakan perkembangan dari alat uji disolusi terdahulu, dimana pada alat disolusi tipe IV ini senyawa uji dapat diujikan pada medium dengan berbagai pH dalam satu waktu. Metode ini terutama digunakan untuk obat-obat termodifikasi yang mengandung zat aktif dengan kelarutan rendah. Alat disolusi ini terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk medium disolusi, sebuah sel yang dapat dialiri dan sebuah tangas air yang dapat mempertahankan

suhu medium disolusi pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{ C}$. Pompa mendorong medium disolusi dengan kapasitas aliran antara 240 ml per jam dan 960 ml per jam, dengan laju aliran baku 4 ml, 8 ml, dan 16 ml per menit. Pada metode ini laju aliran dan denyut harus diperhatikan. Pompa harus secara volumetrik memberikan aliran konstan tanpa dipengaruhi tekanan aliran dalam alat penyaring, profil aliran adalah sinusoidal dengan 120 pulsa kurang lebih 10 pulsa per menit (Kemenkes RI, 2014).

II.7 Uji Difraksi Sinar X

Dalam difraktometer, sinar-X diarahkan ke sampel yang diuji. Pada prosesnya dilakukan identifikasi terhadap interaksi antara elektron yang mengelilingi inti atom dari substansi uji dan foton dari radiasi sinar-X. Difraksi sinar-X oleh kisi ruang dari kristal menghasilkan pola difraksi unik untuk zat tertentu. Analisis spektrum difraksi sinar-X memungkinkan untuk menentukan struktur molekul, struktur kristal, distribusi spasial atom, parameter kisi kristal dan lokasi atom dalam satuan sel. Difraksi sinar-X digunakan untuk mengidentifikasi bentuk-bentuk polimorfik suatu obat, puncak yang lebih tajam pada difraktogram menunjukkan bahan yang lebih kristalin. Dalam dispersi padat, analisis difraksi sinar-X memungkinkan identifikasi bentuk kristal dan penentuan ukuran kristal. Berdasarkan pola difraksi khas yang diperoleh, dapat diketahui bentuk kristalin dari obat dan zat pembawa. Metode difraksi dapat digunakan untuk diferensiasi antara larutan padat yang mengandung obat bentuk amorf dan dispersi padat dengan zat aktif bentuk kristal dan pembawa dalam bentuk amorf atau kristal (Karolewicz, dkk., 2012).

II.8 Uji *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Metode ini merupakan metode mikroskopik yang dapat digunakan untuk mempelajari morfologi, bentuk kristal serta ukuran partikel dispersi padat. *Scanning Electron Microscope* (SEM) sendiri merupakan mikroskop elektron yang dapat mengamati partikel dengan ukuran yang sangat kecil sampai dengan skala nanometer (nm). Penggunaan SEM di industri farmasi digunakan untuk melihat bentuk dan ukuran dari partikel obat. Elektrostatik dan elektromagnetik pada SEM mengontrol pencahayaan gambar, sistem tersebut menggunakan lebih banyak energi dan radiasi elektromagnetik sehingga lebih baik dibandingkan mikroskop cahaya. SEM memfokuskan sinar elektron di permukaan objek dan mengambil gambarnya dengan mendeteksi elektron yang muncul dari permukaan objek (Khan, 2010).

II.9 Uji *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

Analisis *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) memberikan informasi tentang ikatan kimia, gugus fungsi, ada atau tidak adanya perubahan dalam struktur suatu senyawa. Spektrum yang diperoleh menggunakan spektroskopi inframerah memungkinkan untuk menentukan sifat fisik dan kimia dari bahan dengan merekam frekuensi getaran yang berkorelasi dengan ikatan atom. Pada saat paparan radiasi inframerah, sampel menyerap energi radiasi secara selektif menghasilkan perubahan dalam energi getaran molekul. Radiasi tingkat energi tertentu diserap dan jumlah energi yang diserap tersebut sesuai dengan keadaan energi kelompok atom yang melakukan getaran (Karolewicz, dkk., 2012).

FTIR dalam dispersi padat dapat digunakan untuk mendeteksi variasi distribusi energi yang dihasilkan dari interaksi antara obat dan matriks (Singh, dkk., 2011).

II.10 Analisis Termal

Teknik ini memberikan informasi mengenai interaksi fisikokimia antara bahan-bahan dari sistem dispersi padat. Prinsip yang digunakan dalam analisis termal pada dasarnya mengubah energi panas sebagai fungsi temperatur. Berbagai metode termasuk analisis termal adalah *Differential Thermal Analysis* (DTA) dan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC).

DTA: Untuk mempelajari kesetimbangan fasa, DTA merupakan teknik yang efektif. Pengujian dilakukan dengan membandingkan perbedaan antara suhu sampel dan sumber bahan inert yang menghasilkan panas. Setiap transisi yang dilakukan, sampel akan melakukan pembebasan atau penyerapan energi oleh dengan penyimpangan suhu yang sesuai dari bahan referensi tersebut. Perbedaan suhu berbanding suhu referensi yang diprogram menunjukkan suhu transisi baik eksotermik maupun endotermik.

DSC: DSC merupakan teknik analisis termal yang paling banyak digunakan untuk karakterisasi sampel. Sampel dan bahan referensi akan mengikuti perubahan temperatur yang telah diprogram. Ketika transisi termal terjadi (perubahan kimia atau fisik yang menghasilkan emisi atau penyerapan panas) terjadi pada sampel, maka energi panas ditambahkan ke sampel atau wadah referensi untuk mempertahankan keduanya pada suhu yang sama. Pada DSC, energi yang ditransfer

sama dengan besarnya energi yang teradsorpsi atau berevolusi dalam transisi, pengukuran kalorimetrik dihasilkan dari energi penyeimbang dalam proses transisi tersebut (Kumar & Gupta, 2011).