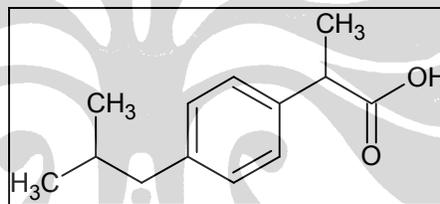


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Ibuprofen

Ibuprofen atau asam 2-(4-isobutilfenil) propionat dengan rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ dan bobot molekul 206,28, Rumus bangun dari Ibuprofen adalah sebagai berikut (4) :



Gambar 1. Struktur kimia Ibuprofen (4)

Ibuprofen berupa serbuk hablur berwarna putih hingga hampir putih, berbau khas lemah dan tidak berasa. Titik lebur dari Ibuprofen 75,0-77,5 °C. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air dan sangat mudah larut dalam etanol 96% dan metanol (4,9).

Absorpsi ibuprofen cepat melalui lambung dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh dalam plasma sekitar 2 jam. Pemberian dosis untuk efek anti inflamasi sebesar 1200-2400 mg sehari, sedangkan dosis sebagai analgesik 4 x 400 mg sehari, tetapi sebaiknya dosis

optimal ditentukan secara individual. Khasiat dari Ibuprofen adalah sebagai analgesik dan antiinflamasi non steroid. Adapun efek samping dari Ibuprofen adalah gangguan ringan pada saluran cerna. Efek samping yang jarang lainnya adalah eritema kulit, sakit kepala, trombositopenia, ambliopia toksik yang reversibel (10).

Larutan Ibuprofen dalam NaOH 0,1 N ($A_1^{18,5} = 18,5$ a) memperlihatkan serapan maksimum pada panjang gelombang 265 dan 273 nm. Pada Infra merah memperlihatkan puncak pada 1721,1232,779,1185,1273, dan 870 cm^{-1} (4).

B. Polietilen Glikol (PEG) 6000

Polietilen glikol disebut juga makrogol, merupakan polimer sintetik dari oksietilen dengan rumus struktur $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, dimana n merupakan jumlah rata-rata gugus oksietilen. PEG umumnya memiliki bobot molekul antara 200-300000. Penamaan PEG umumnya ditentukan dengan bilangan yang menunjukkan bobot molekul rata-rata (8).

Kepadatannya sangat dipengaruhi oleh bobot molekul. PEG dengan bobot molekul 200-600 (PEG 200-600) berbentuk cair, PEG 1500 berbentuk semi padat, dan PEG 3000-20000 berbentuk padatan semi kristalin, dan PEG dengan bobot molekul lebih besar dari 100000 berbentuk seperti resin pada

suhu kamar. Umumnya PEG dengan bobot molekul 1500-20000 yang digunakan untuk dispersi padat (11).

Pemerian dari PEG 6000 merupakan serpihan wax berbentuk padat, berwarna putih, dan serbuk yang mudah mengalir. Suhu lebur 55-63°C. Bobot molekul pada PEG 6000 adalah 7000-9000 (11).

Kelarutan semua tingkat dari PEG larut dalam air, bercampur dengan PEG lainnya, larut dalam aseton, diklorometan, etanol dan metanol, agak sukar larut dalam hidrokarbon alifatik dan eter, tidak larut dalam lemak, campuran minyak dan minyak mineral (11).

Polimer ini mudah larut dalam berbagai pelarut, titik leleh dan toksisitasnya rendah, berada dalam bentuk semi kristalin. Kebanyakan PEG yang digunakan memiliki bobot molekul antara 4000-20000, khususnya PEG 4000 dan PEG 6000 (11).

C. Sistem Dispersi Padat

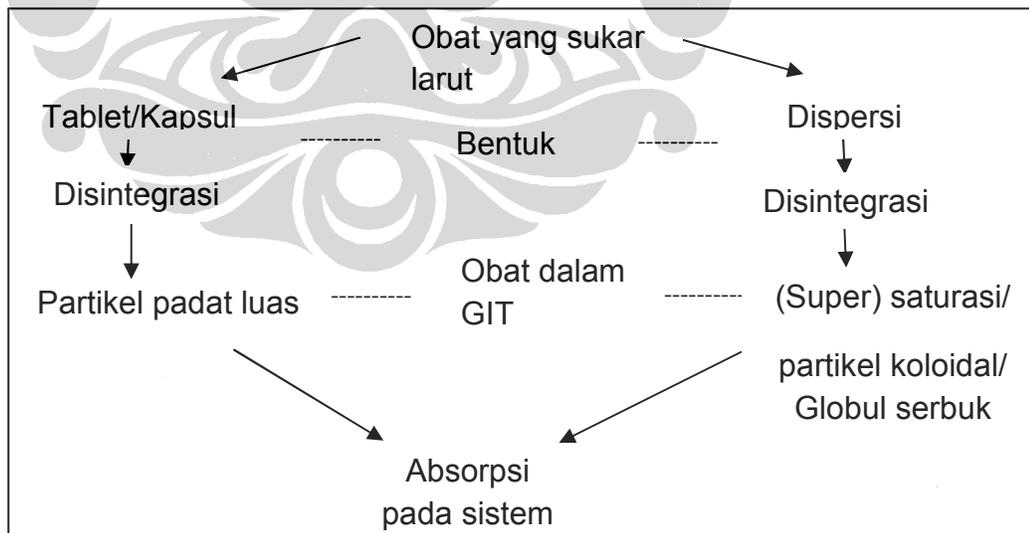
1. Definisi Dispersi Padat

Pada awal tahun 1961, Sekiguchi, *et al.*, mengembangkan konsep dispersi padat untuk meningkatkan absorpsi dari obat yang sangat sukar larut dalam air dengan bahan pembawa yang mudah larut dalam air seperti dispersi padat. Golberg, *et al.*, juga menjelaskan bahwa fraksi tertentu dari

obat dapat terdispersi secara molekular pada matriks dengan membentuk larutan padat, yang pada penemuan berikutnya menunjukkan bahwa obat terperap pada matriks sebagai bahan amorf (3).

Chiou dan Riegelman mendefinisikan dispersi padat sebagai dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam eksipien inert atau matriks dimana bahan aktif akan menjadi kristalin, terlarut atau amorf. Dispersi padat dapat diartikan juga produk padat yang terdiri paling sedikit dua komponen yang berbeda, umumnya matriks hidrofilik dan obat yang hidrofobik. Cara ini dapat mengubah obat menjadi bentuk amorf yang dapat meningkatkan kecepatan disolusi (3).

Keuntungan dispersi padat dibandingkan kapsul konvensional atau formulasi tablet ditunjukkan secara sistematis dalam bagan 1 (11):



Bagan 1. Keuntungan dari formulasi dispersi dibandingkan tablet/kapsul konvensional untuk peningkatan disolusi dan bioavailabilitas dari obat yang sukar larut dalam air.

Tahapan yang terjadi antara obat dan polimer pada dispersi padat adalah (3):

1. Perubahan obat dan polimer dari bentuk padat menjadi cair
2. Pencampuran semua komponen dalam bentuk cairan
3. Perubahan larutan campuran menjadi padat melalui proses seperti pembekuan, penghilangan pelarut, dan kondensasi.

2. Metode Dispersi Padat

Ada beberapa metode yang dapat digunakan dalam pembuatan dispersi padat. Metode yang digunakan diharapkan dapat mencampur matriks dan obat sampai tingkat molekular. Adapun metode yang dapat digunakan yaitu (5) :

a. Metode fusi

Metode ini merupakan metode peleburan dimana bahan obatnya berupa serbuk kristal (5). Ada beberapa permasalahan yang sering terjadi dalam metode ini yaitu hanya dapat digunakan untuk obat yang tahan pada suhu tinggi, ketidakcampuran obat dan pembawa seringkali berubah saat proses pendinginan, serta kemungkinan terjadinya degradasi selama pemanasan (5,14).

b. Metode pelarutan

Pada metode ini dilakukan 2 langkah yang penting. Langkah pertama yaitu pembuatan larutan yang mengandung obat dan matriks. Langkah kedua yang dilakukan adalah menghilangkan pelarut untuk menghasilkan dispersi padat. Pengeringan yang sering digunakan adalah pengeringan vakum, *spray drying*, dan *freeze drying* (5).

c. Metode pelarutan peleburan

Dalam metode dispersi padat ini digunakan penggabungan kedua metode yaitu peleburan dan pelarutan.

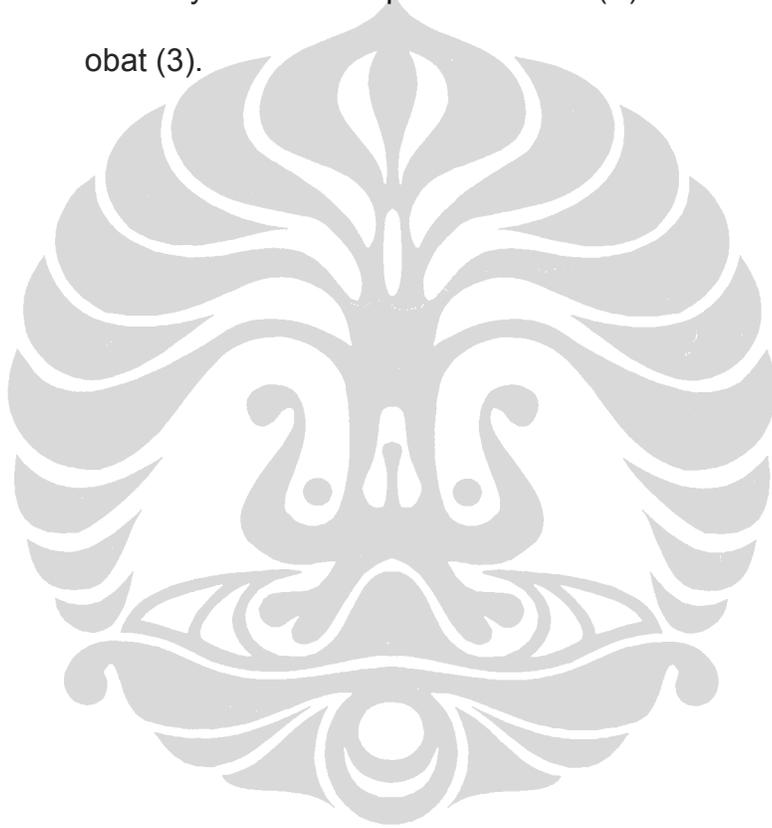
3. Klasifikasi Dispersi Padat

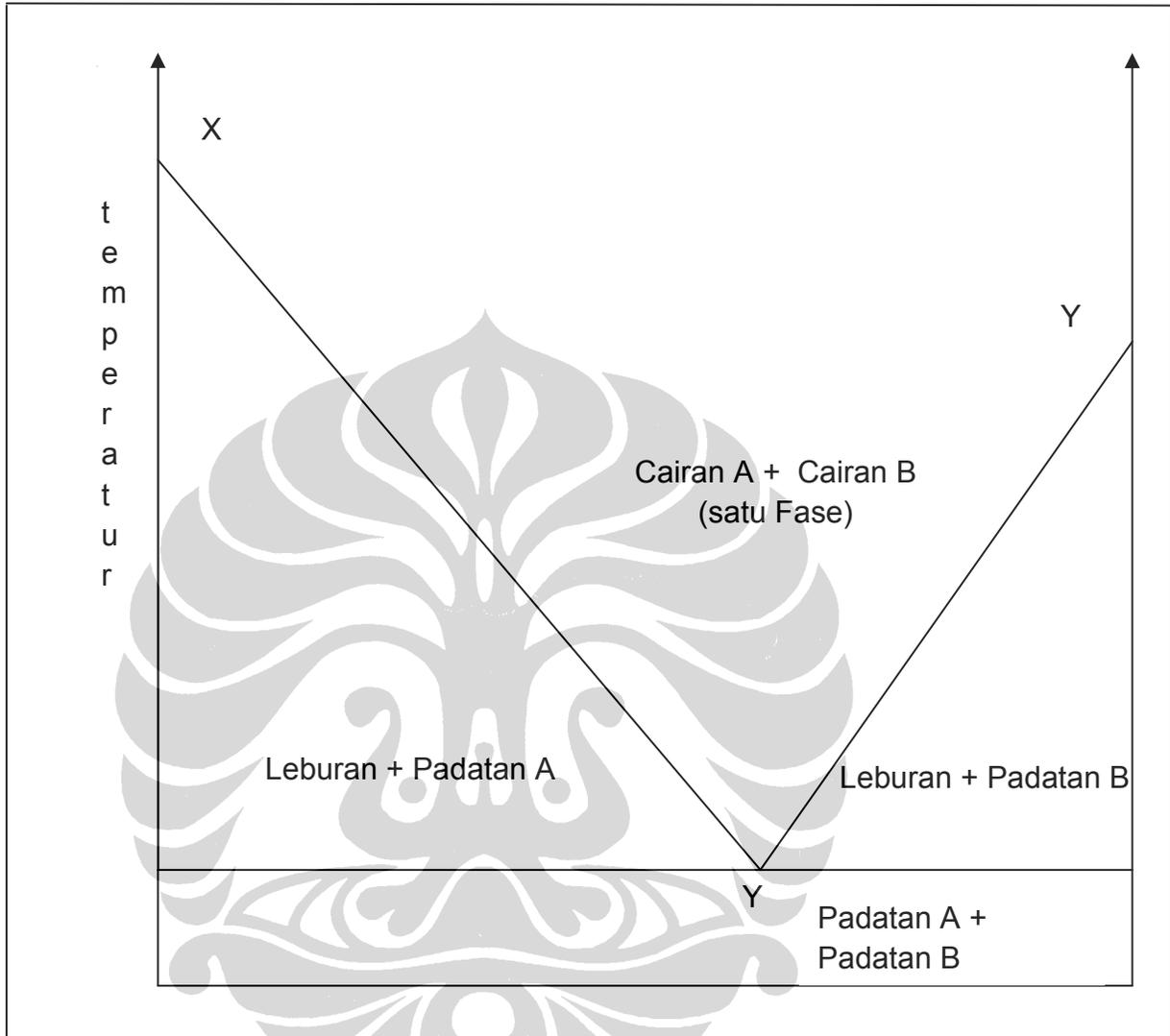
Dalam pembentukan dispersi padat dapat dihasilkan berbagai macam bentuk. Adapun klasifikasi dari dispersi padat yaitu (3):

a. Pencampuran Eutektik

Pencampuran eutektik dibentuk ketika obat dan polimer dapat dicampur dalam keadaan cair, kemudian dalam keadaan dingin obat

dan polimer mengkristal menjadi dua komponen yang berbeda. Ketika obat (A) dan pembawa (B) ditarik dengan komposisi eutektik oleh titik Y, seperti yang ditunjukkan sistematik di gambar dibawah, titik peleburan dari pencampuran lebih rendah dari titik lebur dari keduanya. Pada komposisi eutektik (Y) akan meningkatkan kelarutan obat (3).





Gambar 2. Diagram Fase dari sistem eutektik yang sederhana. Suhu dibawah kurva XY atau YZ, baik padat A (obat) dan padat B (pembawa) bentuk padat pertama dari pencampuran terlebur. Komposisi eutektik Y, baik obat dan pembawa dalam bentuk padat secara stimuli sebagai pencampuran didapatkan terbagi menjadi komponen kristal.

b. Dispersi Padat Kristal

Dispersi padat kristal (suspensi) dibentuk ketika tingkat dimana

kristalisasi obat dari campuran obat-polimer yang dapat dicampur merupakan lebih tinggi tingkatnya dimana campuran cairan obat polimer dalam bentuk padat (3).

c. Dispersi Padat Amorf

Jika campuran cairan obat-polimer didinginkan untuk membentuk pengkristalan obat, kemudian obat terperangkap pada keadaan cairan-padat. Sistem ini lebih stabil dan bentuk kristal yang tidak dapat dilarutkan (3).

d. Larutan Padat

Larutan padat adalah dispersi padat yang dapat dicampurkan dengan cairan. Larutan padat amorf bertujuan untuk meningkatkan kelarutan pada obat yang sukar larut. Obat yang didispersi secara molekular di dalam matriks pembawa, area permukaan meningkat secara efektif dan oleh karena itu tingkat kelarutan meningkat. Bentuk ini dapat meningkatkan stabilitas fisik dari obat amorf dengan kristalisasi dengan mengurangi pergerakan molekular (3).

D. Kelarutan

Kelarutan suatu zat dinyatakan sebagai konsentrasi zat terlarut di dalam larutan jenuhnya pada suhu dan tekanan tertentu. Kelarutan juga dapat didefinisikan sebagai konsentrasi dari zat terlarut di dalam larutan ketika kesetimbangan terjadi antara fase zat terlarut murni dan fase larutan. Larutan dapat diartikan sebagai suatu sistem dimana molekul dari zat terlarut dalam pembawa pelarut. Ketika suatu larutan mengandung zat terlarut pada batas kelarutannya pada beberapa temperatur dan tekanan, hal ini dikatakan menjadi jenuh (3).

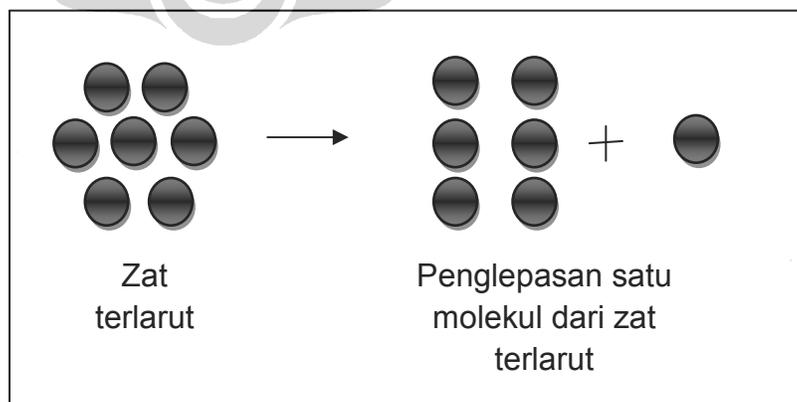
Kelarutannya dapat ditunjukkan dengan istilah berikut (8):

Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 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	Lebih dari 10000

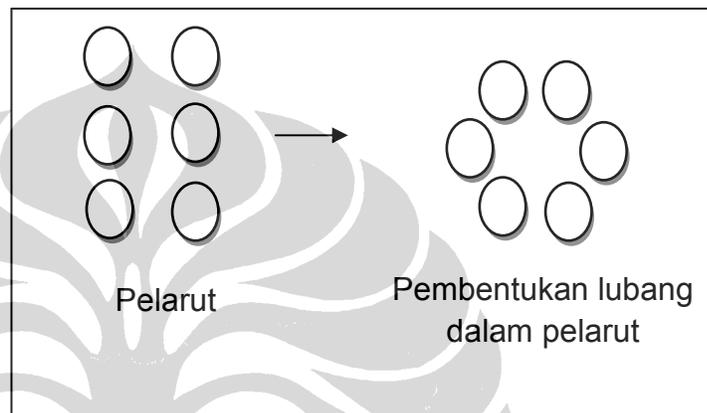
Kemajuan telah dibuat dalam jalan untuk memprediksi kelarutan dari zat yang terlarut dalam media air, baik dari memprediksi luas permukaan molekul dan sifat kimianya. Pentingnya luas permukaan karena melibatkan kelarutan dari suatu zat.

Ada beberapa tahap dalam proses pelarutan yaitu (12) :

1. Tahap pertama menyangkut pemindahan satu molekul dari fase terlarut pada temperatur tertentu. Kerja yang dilakukan dalam memindahkan satu molekul dari zat terlarut sehingga dapat lewat ke wujud uap memerlukan pemecahan ikatan antara molekul-molekul yang berdekatan. Kerja pemecahan ikatan antara dua molekul adalah $2w_{22}$, dimana notasi 22 adalah interaksi antara molekul zat terlarut. Tetapi apabila molekul melepaskan diri dari fase terlarut, lubang yang ditinggalkannya tertutup, dan setengah dari energi yang diterima kembali. Penerimaan energi potensial atau kerja netto untuk proses ini adalah w_{22} , yang secara skematis digambarkan sebagai berikut:

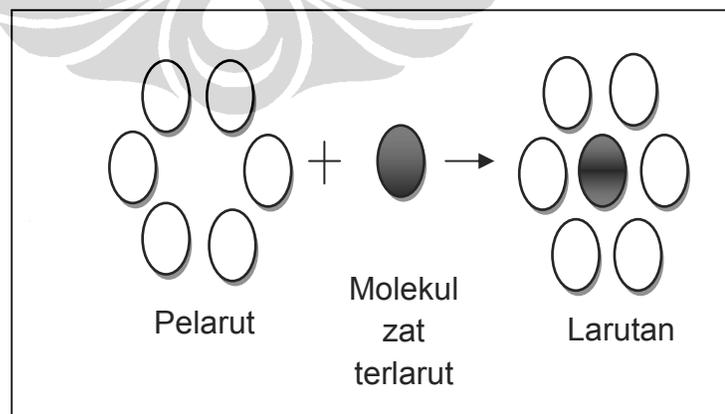


2. Tahap kedua menyangkut pembentukan lubang dalam pelarut yang cukup besar untuk menerima molekul zat terlarut. Kerja yang dibutuhkan pada tahap ini,



Adalah w_{11} , dimana angka itu adalah energi interaksi antara molekul-molekul pelarut.

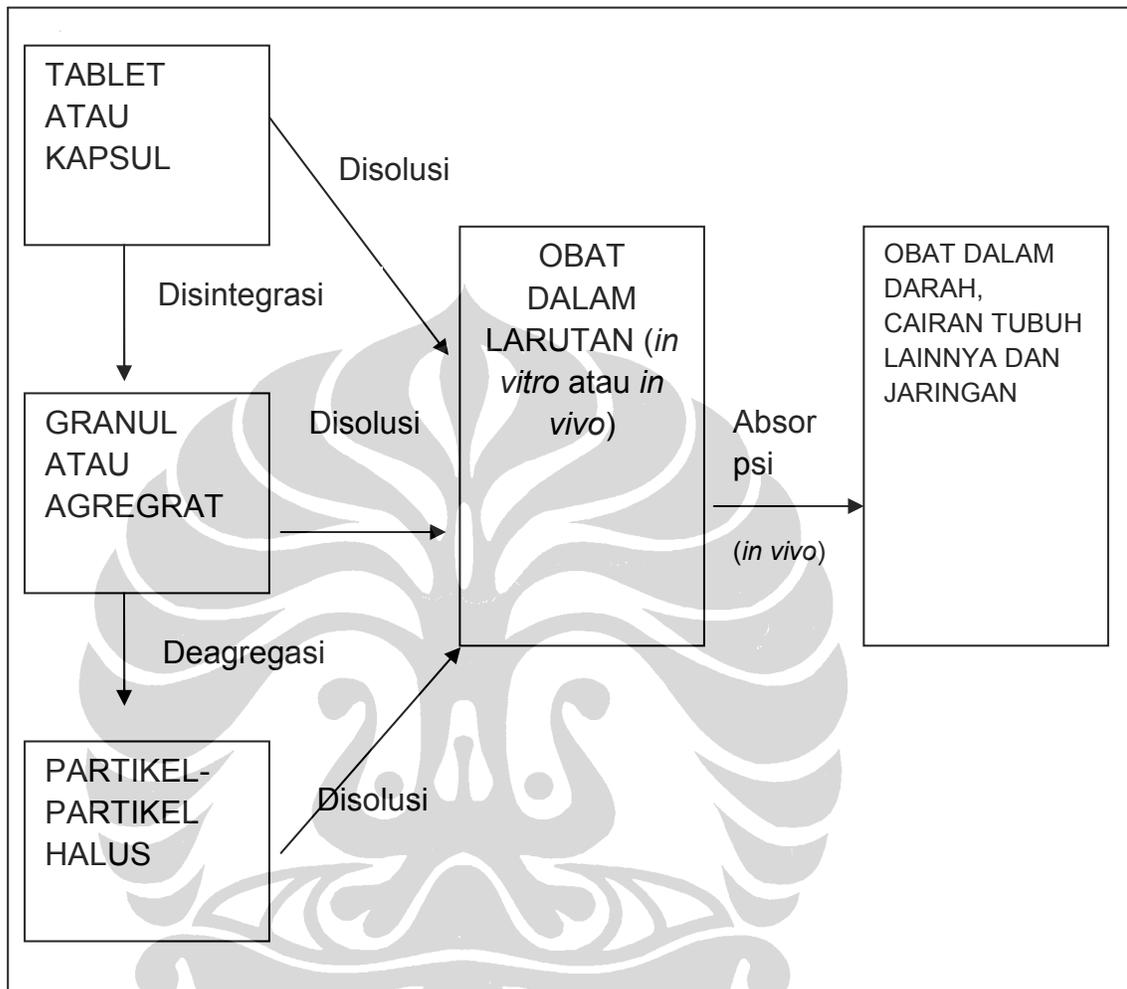
3. Molekul zat terlarut akhirnya ditempatkan dalam lubang dalam pelarut, dan



Perambahan kerja atau penurunan energi potensial dalam langkah ini adalah $-w_{12}$. Angka 12 adalah energi interaksi zat terlarut dengan pelarut. Lubang dalam pelarut yang terbentuk dalam 2, sekarang tertutup, dan penurunan tambahan dalam energi, $-w_{12}$, terjadi menyangkut kerja netto dalam tahap terakhir ini adalah $-2w_{12}$. Kerja total seperti diberikan oleh skema yang sangat sederhana ini adalah $(w_{22} + w_{11} - 2 w_{12})$.

E. Kecepatan Pelarutan

Bila suatu tablet atau sediaan obat lainnya dimasukkan dalam saluran cerna (saluran gastrointestinal), obat tersebut masuk ke dalam larutan dari bentuk padatnya. Tahapan-tahapan ini terjadi sebagai berikut (13):



Gambar 3. Tahap-tahap disintegrasi, deagregasi, dan disolusi ketika obat meninggalkan suatu tablet atau matrik granular.

Efektifitas dari suatu tablet dalam melepaskan obatnya untuk absorpsi sistematis pada laju disintegrasi dari bentuk sediaan deagregasi dari granulan granulan tersebut. Laju disolusi dari obat padat seringkali merupakan tahapan yang membatasi untuk obat yang kelarutannya rendah dalam air, sehingga akan mempengaruhi ketersediaan farmasetiknya. Untuk mengatasi masalah ini perlu

dilakukan pendekatan farmasetika yaitu dengan mengubah atau menambahkan bahan tambahan dalam formulasinya, mengoptimalkan proses pembuatannya atau mengubah sifat fisikokimia dari bahan obatnya. Keuntungan dari pendekatan farmasetika ini adalah peningkatan kelarutan dari obat dengan meningkatkan luas permukaan dari obat, sehingga dosis yang akan digunakan menjadi berkurang (6,13).

Proses pelarutan dan proses absorpsi secara umum mengikuti teori transfer massa yang dikembangkan dari Hukum Fick dengan persamaan (2,13):

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DAK}{h} (C_{G1} - C_p)$$

Dimana: $\frac{dQ}{dt}$ = laju disolusi

D = koefisien difusi

K = koefisien partisi

A = luas permukaan membran

h = tebal membran

$C_{G1} - C_p$ = perbedaan antara konsentrasi obat

Keseluruhan laju pelarutan obat dinyatakan juga dalam persamaan Noyes-Whitney, yang mirip dengan Hukum Fick yaitu (12):

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C)$$

Dimana, $\frac{dc}{dt}$ = laju disolusi

D = koefisien difusi dari zat terlarut dalam larutan

S = luas permukaan zat padat yang menyentuh larutan

V = volume larutan

h = ketebalan lapisan difusi

C_s = kelarutan zat padat

C = konsentrasi zat terlarut pada waktu t

Pengaruh 2 parameter yaitu luas permukaan (S) dan kelarutan (C_s) terhadap peningkatan laju kelarutan suatu obat sangat besar. Kedua parameter tersebut dapat dikendalikan dan dapat diukur, sedangkan perubahan yang terjadi pada h , D tidak terlalu berpengaruh pada bioavailabilitas suatu obat.

Oleh sebab itu, banyak metode yang dikembangkan dalam meningkatkan laju disolusi tergantung dari peningkatan kelarutan suatu obat dan luas permukaan yang efektif. Bahan obat juga dapat berada dalam bentuk lebih dari satu bentuk. Kristal yang dikenal sebagai polimorf. Polimorf-polimorf ini mempunyai struktur kimia yang identik, tapi menunjukkan kinetika pelarutan yang berbeda. Pada umumnya, struktur kristal lebih kaku, keras, dan secara termodinamik lebih stabil daripada obat dalam bentuk amorf. Jadi obat dalam bentuk amorf menunjukkan laju pelarutan yang lebih cepat daripada obat bentuk kristal (19).

F. Ikatan Hidrogen

Interaksi antara suatu molekul yang mengandung atom hidrogen dengan atom berelektronegatif kuat seperti fluor, oksigen, atau nitrogen menarik untuk diamati. Karena ukuran yang kecil dari suatu atom hidrogen dan medan elektrostatisnya yang besar, ia dapat mendekati atom elektronegatif dan membentuk suatu penggabungan tipe elektostatik yang dikenal sebagai ikatan hidrogen atau jembatan hidrogen. Ikatan ini misalnya terdapat pada es dan air (12).

Energi ikatan merupakan ukuran dari kekuatan ikatan. Ikatan hidrogen relatif lemah, memiliki energi ikatan sekitar 2 sampai 8 kkal/mol dibandingkan dengan harga sekitar 50 sampai 100 kkal untuk ikatan kovalen dan lebih dari 100 kkal untuk ikatan ionik (12).

G. Difraksi Sinar X

Sinar-X didifraksi oleh kristal seperti halnya sinar-X tampak yang terdispersi dalam spektrum warna oleh celah khusus (yaitu sepotong kaca dengan garis sejajar yang sama lebarnya). Difraksi sinar X merupakan suatu teknik penting untuk memantapkan reproduktibilitas *batch-ke-batch* dari suatu bentuk kristal adalah difraksi serbuk sinar-X. Orientasi acak dari suatu kisi kristal dalam suatu sampel serbuk menyebabkan sinar-X memendarkan dalam suatu

pola yang dapat dihasilkan kembali dari intensitas puncak pada sudut (θ) tertentu, relatif terhadap sinar yang masuk (1).

Untuk senyawa tertentu, tiap pola difraksi ditandai dari suatu kisi kristal spesifik. Pola difraksi sinar-x dibuat foto pada plat peka yang diletakkan di belakang kristal, dengan metode ini bangun kristal dapat diamati. Dengan mengembangkan modifikasi lebih lanjut dari prinsip ini yang melibatkan pemantulan pancaran sinar-x dari atom bidang kristal, maka dapatlah ditentukan jarak berbagai bidang kisi-kisi kristal (1).

Apabila seluruh kristal tidak tersedia atau tidak cocok untuk dianalisis, serbuk zat juga dapat diamati. Suatu bentuk amorf tidak membentuk puncak spesifik. Campuran bentuk-bentuk kristal yang berbeda dapat dianalisis dengan menggunakan intensitas yang dinormalkan pada sudut spesifik, yang unik untuk tiap bentuk kristal. Analisis kristal tunggal sinar-X memberikan identifikasi dan uraian yang tepat dari zat kristal. Dimensi satuan sel dan sudut-sudut secara konklusif memantapkan sistem kisi kristal dan memberikan perbedaan spesifik antara bentuk-bentuk kristal dari suatu senyawa tertentu. Dengan membandingkan letak dan intensitas garis pada diagram tersebut terhadap garis pada foto sampel yang sudah diketahui, maka dapat dilakukan analisis kimia kuantitatif dan kualitatif (12).

H. Spektroskopi Inframerah

Dua molekul senyawa yang berbeda struktur kimianya akan berbeda pada spektrum infra merahnya. Hal ini dapat dimengerti, karena macam ikatan yang berbeda, frekuensi vibrasinya tidak sama, serta walaupun macam ikatan sama, tetapi mereka berada dalam dua senyawa yang berbeda, frekuensi vibrasinya juga berbeda (karena kedua ikatan yang sama tersebut berada dalam lingkungan yang berbeda) (16).

Daerah inframerah (IR) dibagi menjadi 3 sub daerah, yaitu:

1. Sub daerah IR dekat ($\lambda = 780 \text{ nm} - 2,5 \text{ }\mu\text{m}$ atau $\nu = 14290 - 4000 \text{ cm}^{-1}$)
2. Sub daerah IR sedang ($\lambda = 2,5 \text{ }\mu\text{m} - 15 \text{ }\mu\text{m}$ atau $\nu = 4000 - 666 \text{ cm}^{-1}$)
3. Sub daerah IR jauh ($\lambda = 15 \text{ }\mu\text{m} - 50 \text{ }\mu\text{m}$ atau $\nu = 666 - 200 \text{ cm}^{-1}$)

Dari ketiga sub daerah tersebut, hanya sub daerah IR sedang yang lazim digunakan untuk elusidasi struktur senyawa organik (16).

Dalam spektrofotometer Uv-Vis terdapat hukum Lambert-Beer yang menurunkan secara empirik hubungan antara intensitas cahaya yang ditransmisikan dengan tebalnya larutan hubungan intensitas dengan konsentrasi zat. Persamaan hukum Lambert-Beer yaitu:

$$A = \log I_0 / I_t = \gamma \cdot b \cdot c = a \cdot b \cdot c$$

Dimana: A = serapan

I_0 = intensitas sinar yang datang

I_t = intensitas sinar yang diteruskan

γ = absortivitas molekuler (mol.cm.lit^{-1})

a = daya serap (g.cm. lit^{-1})

b = tebal larutan/kuvet

c = konsentrasi ($\text{g. lit}^{-1}.\text{mg. ml}^{-1}$)

Serapan yang dihasilkan oleh suatu zat akan dipengaruhi oleh daya serap, tebal larutan/kuvet, dan konsentrasi zat (16).

Biasanya dalam spektrum infra merah terdapat banyak puncak, artinya puncak yang ada jauh lebih banyak daripada puncak yang diharapkan dari vibrasi pokok, sehingga perlu diperhatikan letaknya (frekuensinya), bentuk (melebar atau tajam), dan intensitas (kuat atau lemah). Dengan demikian dapat dibedakan bentuk spektrum serapan dari zat yang satu dengan yang lainnya (16).

Fourier transform infrared (FTIR) sudah sering digunakan untuk mengkarakterisasi interaksi obat-polimer di dalam dispersi padat. Interaksi dari radiasi elektromagnetik dengan resonansi vibrasi atau rotasi dalam suatu struktur molekul merupakan mekanisme kerja alat ini. Struktur penggunaan secara kualitatif ini adalah penerapan yang utama dari spektroskopi inframerah di bidang farmasi(3,16).

Menggunakan FTIR, spektrum dari dispersi padat dan pencampuran fisik secara bersamaan dibandingkan. Adanya perubahan bentuk spektrum serapan dapat terlihat dengan membandingkan spektrum serapan masing-masing dari obat dan polimer dengan dispersi padatnya. Hal yang dapat

menyebabkan perubahan spektrum serapan adalah munculnya ikatan hidrogen pada dispersi padat yang sebelumnya tidak ada pada spektra serapan baik obat dan polimer, dimana ikatan hidrogen pada gugus karbonil akan memperpanjang ikatan C=O. Akibatnya kekuatan ikatan C=O berkurang, sehingga pita vibrasinya muncul pada frekuensi yang lebih rendah (3,16).

I. Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Alat ini digunakan untuk mengukur panas yang hilang atau peningkatan panas karena perubahan-perubahan fisika dan kimia dalam suatu sampel sebagai fungsi temperatur. Pengukuran dapat kualitatif maupun kuantitatif tentang perubahan fisika dan kimia yang melibatkan proses endotermis dan eksotermis atau perubahan dalam kapasitas panas. Contoh proses endotermis yaitu: peleburan, pendidihan, sublimasi, penguapan, dan peruraian kimia. Sedangkan proses eksotermis yaitu: kristalisasi dan degradasi. DSC dapat mengukur titik lebur, waktu kristalisasi dan temperatur, presentase kristalinitas, stabilitas termal, dan kemurnian (1).