

FARMASI FISIKA

Penulis :

Vicko Suswidianoro

Ine Suharyani

Framesti Frisma Sriarumtias

W. Widyastuti

Nur Rahayuningsih

Maria Dona Octavia

Ully Chairunisa



FARMASI FISIKA

**Vicko Suswidianoro
Ine Suharyani
Framesti Frisma Sriarumtias
W. Widyastuti
Nur Rahayuningsih
Maria Dona Octavia
Uly Chairunisa**



GETPRESS INDONESIA

FARMASI FISIKA

Penulis : Vicko Suswidianoro

Ine Suharyani

Framesti Frisma Sriarumtias

W. Widyastuti

Nur Rahayuningsih

Maria Dona Octavia

Ully Chairunisa

ISBN : 978-623-125-452-8

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.

Desain Sampul dan Tata Letak : Tri Putri Wahyuni, S.Pd.

Penerbit GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah

Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id

email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Oktober 2024

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas terselesaikannya buku berjudul Farmasi Fisika. Buku ini disusun sebagai upaya untuk memberikan pemahaman mendalam terkait penerapan prinsip-prinsip fisika dalam bidang farmasi. Buku ini menguraikan dasar-dasar fisika farmasi mulai dari konsep termodinamika, optika, mekanika fluida, hingga radiasi dan nanoteknologi. Selain itu, aplikasi langsung dari ilmu fisika dalam proses pembuatan dan pengembangan sediaan farmasi juga dibahas secara terperinci untuk memperkaya wawasan mahasiswa maupun praktisi farmasi dalam memformulasi produk-produk farmasi yang lebih efektif dan inovatif.

Kami berharap buku ini dapat menjadi referensi yang bermanfaat dalam menunjang proses belajar mengajar, terutama bagi mahasiswa yang mendalami bidang farmasi fisika. Setiap bab dalam buku ini disusun secara sistematis dan didukung dengan literatur terkini, agar pembaca dapat memahami setiap topik dengan jelas dan mendalam. Terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu farmasi di Indonesia.

Padang, September 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL.....	vii
BAB 1 DASAR FISIKA FARMASI.....	1
1.1 Pendahuluan	1
1.2 Fase	1
1.3 Wujud Fase Padat, Cair dan Gas	3
DAFTAR PUSTAKA.....	9
BAB 2 TERMODINAMIKA FARMASI.....	11
2.1 Pendahuluan	11
2.2 Hukum Termodinamika Ke-1.....	12
2.3 Hukum Termodinamika Ke-2.....	18
2.4 Hukum Termodinamika Ke-3.....	20
DAFTAR PUSTAKA.....	24
BAB 3 OPTIKA DAN SPEKTROSKOPI DALAM FARMASI.....	25
3.1 Dasar-dasar optika	25
3.2 Instrumen-optik yang digunakan dalam farmasi.....	28
3.3 Teori dasar spektroskopi.....	30
3.4 Aplikasi spektroskopi dalam farmasi.....	32
3.5 Spektroskopi UV-Vis dalam Farmasi.....	33
3.6 Spektroskopi Infra Merah (IR) dalam Farmasi	36
3.7 Spektroskopi nuklir magnetik resonansi (NMR) dalam farmasi.....	40
3.8 Penggunaan spektroskopi massa (MS) dalam farmasi	42

3.9 Spektroskopi Raman dan aplikasinya dalam farmasi.....	45
3.10 Pengembangan metode analisis berbasis optika dan spektroskopi dalam validasi obat.....	47
DAFTAR PUSTAKA.....	50
BAB 4 MEKANIKA FLUIDA DALAM FARMASI	53
4.1 Pendahuluan.....	53
4.2 Fluiditas Cairan Newton dan Non-Newton	55
4.3 Pengukuran Viskositas	69
4.4 Viskoelastisitas	75
DAFTAR PUSTAKA.....	77
BAB 5 RADIASI DALAM FARMASI	79
5.1 Radiofarmasi	79
5.2 Pembuatan Sediaan Radiofarmaka	79
5.3 Struktur Dasar Radiofarmasi.....	82
5.4 Mekanisme Kerja Sediaan Radiofarmasi.....	84
5.5 Efek Samping Radiofarmaka.....	87
5.6 Bentuk Sediaan Radiofarmaka.....	89
DAFTAR PUSTAKA.....	92
BAB 6 NANOTEKNOLOGI DALAM FARMASI.....	95
6.1 Pendahuluan.....	95
6.2 Keuntungan dan kerugian nanoteknologi	97
6.3 Klasifikasi Nanoteknologi	98
6.4 Metode Pembuatan Nanopartikel.....	112
6.5 Karakterisasi Nanoteknologi	113
6.6 Aplikasi Nanoteknologi.....	116
DAFTAR PUSTAKA.....	117

BAB 7 FARMASI FISIKA TERAPAN	121
7.1 Pendahuluan	121
7.2 Farmasi Fisika Terapan	122
DAFTAR PUSTAKA.....	140
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1. Diagram Fase	2
Gambar 1. 2. Susunan Partikel Zat	3
Gambar 1. 3. Perubahan Wujud Zat	5
Gambar 2. 1. Berbagai sistem termodinamika: (a) sistem terbuka, (b) sistem tertutup dengan pertukaran kerja, (c) sistem tertutup dengan pertukaran panas, dan (d) sistem terisolasi, yang tidak memungkinkan pertukaran kerja maupun panas.....	11
Gambar 2. 2. Piston tanpa beban dan gesekan	14
Gambar 2. 3. Proses evaporasi dan kondensasi air dalam sistem tertutup yang terjadi secara reversibel. (a) Sistem pada kondisi kesetimbangann dengan $P_{\text{ex}}=1 \text{ atm}$; (b) ekspansi sangat kecil; (c) kompresi sangat kecil	15
Gambar 2. 4. Ekspansi reversibel suatu gas	16
Gambar 2. 5. Pergerakan gas dalam sistem tertutup	18
Gambar 2. 6. Pembentukan kompleks $\alpha\text{-M}/\gamma\text{-CD}$	19
Gambar 2. 7. Grafik suhu (T) terhadap entropi (S).....	21
Gambar 3. 1. Gambaran Alat Spektrofotometer.....	34
Gambar 3. 2. Contoh spektrum Hidrokortison	36
Gambar 3. 3. Contoh spektrum inframerah, (a) Bilangan gelombang vs persen transmitansi (%T), (b) Bilangan gelombang vs persen absorbansi (A)	37
Gambar 3. 4. Skema Spektroskopi IR	39
Gambar 3. 5. Contoh spektrum NMR pada Losartan.....	42
Gambar 3. 6. Contoh kromatogram Spektroskopi massa.....	44
Gambar 3. 7. Ilustrasi teknik tembakan cahaya pada permukaan dengan spektroskopi raman.....	45
Gambar 3. 8. Contoh hasil spektrum raman	46
Gambar 4. 1. <i>Shearing force</i> yang diperlukan untuk menghasilkan suatu perbedaan kecepatan.....	55
Gambar 4. 2. Kurva aliran berbagai bahan.....	57

Gambar 4. 3. Aliran plastis	60
Gambar 4. 4. Aliran pseudoplastis	62
Gambar 4. 5. Aliran dilatan.....	64
Gambar 4. 6. Aliran thiksotropi.....	66
Gambar 4. 7. Viskometer Kapiler.....	70
Gambar 4. 8. Viskometer Hoesppler.....	71
Gambar 4. 9. Viskometer rotasi.....	73
Gambar 4. 10. Viskometer kerucut dan lempeng.....	74
Gambar 5. 1. Integrasi Senyawa Radioaktif Dan Molekul Target.....	87
Gambar 6. 1. Klasifikasi Nanopartikel	98
Gambar 6. 2. Struktur dendimers.....	100
Gambar 6. 3. Skema Nanopartikel berbasis polimer	101
Gambar 6. 4. Struktur misel.....	102
Gambar 6. 5. Struktur nanogels.....	104
Gambar 6. 6. Struktur Liposom.....	105
Gambar 6. 7. Struktur <i>Solid Lipid Nanoparticles</i>	108
Gambar 6. 8. Struktur dari <i>Silica nanopertibels</i> dan <i>quantum dots</i>	111
Gambar 7. 1. Studi Preformulasi Tahap Awal	123
Gambar 7. 2. Pengembangan Studi Preformulasi pada berbagai tahapan.....	123
Gambar 7. 3. Pembagian BCS.....	133

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Entropi sulfur trioksida padat, cair dan gas	21
Tabel 2. 2. Data termodinamika senyawa alumunium.....	22
Tabel 5. 1. Radiofarmaka Untuk Diagnostik.....	84
Tabel 5. 2. Radiofarmaka Untuk Terapi	85
Tabel 7. 1. Hal – hal yang mempengaruhi preformulasi.....	125
Tabel 7. 2. Pelarut dalam studi preformulasi.....	128
Tabel 7. 3. Klasifikasi sistem biofarmasi.....	134

BAB 1

DASAR FISIKA FARMASI

Oleh Vicko Suswidianoro

1.1 Pendahuluan

Farmasi Fisika merupakan suatu ilmu yang menggabungkan antara ilmu Fisika dengan ilmu Farmasi. Ilmu Fisika mempelajari tentang sifat-sifat fisika suatu zat baik berupa sifat molekul maupun tentang sifat turunan suatu zat. Sedangkan ilmu Farmasi adalah ilmu tentang obat-obat yang mempelajari cara membuat, memformulasi senyawa obat menjadi sebuah sediaan jadi yang dapat beredar di pasaran. Gabungan dari kedua ilmu tersebut akan menghasilkan suatu sediaan farmasi yang berstandar baik, berefek optimal, dan mempunyai kestabilan yang baik, jika senyawa obat tidak memiliki kelarutan yang baik, maka senyawa tersebut harus diperbaiki kelarutannya dengan cara, seperti (Sinala, 2016) :

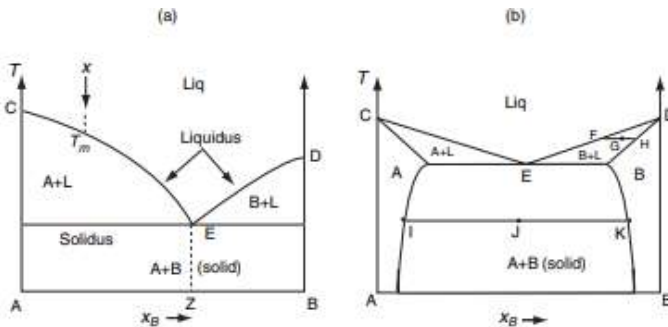
1. Penambahan zat surfaktan sebagai peningkat kelarutan (kosolven), berupa tween, span, alkohol, gliserin dan lain sebagainya.
2. Pemilihan zat dalam bentuk turunannya yang berupa garam.

1.2 Fase

Didalam ilmu fisika, fase merupakan bagian sistem yang memiliki komposisi kimia dan sifat fisik yang sama dan terpisah dari bagian homogen lainnya dari sistem oleh batas

permukaan, sebagai contoh fase adalah gas atau campuran dari beberapa gas, cairan atau larutan cair, dan kristal padat. Fase tidak memerlukan kontinuitas, contohnya fase adalah suatu gas menyebar sebagai gelembung dalam suatu cairan, cairan menyebar sebagai droplet dalam cairan lain yang immisibel, dan kristal padat menyebar dalam salah satu dari gas atau cairan (Setianto and Wardani, 2021)

Adanya perubahan maupun perbedaan pada fase, dikarenakan oleh tekanan dan temperature yang dapat digambarkan menjadi sebuah diaram fase sederhana yang ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. 1. Diagram Fase (Papon, Leblond and Meijer, 2006)

Diagram fase menunjukkan adanya transisi antara fase cair dan gas akan berlanjut sampai pada sebuah titik kritis (T_c). Titik kritis merupakan sebuah titik suhu Dimana fase cairan dan uap tidak dapat dibedakan dan hal ini menunjukkan bahwa pada suhu dan tekanan tinggi maka fase cair dan gas menjadi tidak dapat dibedakan (fluida superkritis). Pada fase cair menjadi gas akan melewati transisi fase, akan tetapi ada kemungkinan tidak menuju fase superkritis. Selanjutnya, pada fase padat menjadi cair kebanyakan zat memiliki gradien positif. Hal ini dikarenakan fase padat memiliki densitas yang lebih tinggi daripada fase

cair, sehingga peningkatan tekanan akan meningkatkan titik leleh (Papon, Leblond and Meijer, 2006).

1.3 Wujud Fase Padat, Cair dan Gas

Materi adalah setiap benda yang memiliki massa dan memenuhi volume. Setiap materi memiliki karakter fisik yang khas. Gas dan cairan mempunyai bentuk yang sesuai dengan wadah tempatnya ditempatkan, sedangkan benda padat mempunyai bentuk tersendiri. Gas mudah dikompresi, tetapi cairan dan padatan tidak. Suhu dan tekanan adalah dua faktor utama yang berpengaruh terhadap bentuk suatu materi, apakah dalam gas, cair, atau padat. Secara umum, ketika suhu atau tekanan meningkat, materi bergerak ke keadaan yang lebih aktif dan perubahan fisika dapat diamati (Ekawati, 2019).



Gambar 1. 2. Susunan Partikel Zat (Aspadijah *et al.*, 2023)

1.3.1 Zat Padat

Zat padat merupakan materi yang mempunyai bentuk dan volume tertentu, serta tersusun dalam baris-baris teratur. Zat padat yang partikel-partikelnya tersusun dalam baris teratur dan rapi disebut kristal, sementara jika partikel-partikelnya tidak tersusun rapi disebut amorf. Zat amorf memiliki ciri tekstur menkilat dan elastis, seperti lilin, kaca, karet dan plastik.

1.3.2 Zat Cair

Zat cair memiliki ciri akan menempati ruang/wadah yang ditempatinya. Zat cair dapat digambarkan sebagai fluida yang merupakan molekul yang bergerak bebas saling melewati, sehingga dapat menyesuaikan ruang/wadah. Zat cair juga memiliki molekul tersusun secara rapat, sehingga untuk mengatasi daya tarik menariknya membutuhkan energi agar dapat saling bergerak/bergeser.

1.3.3 Gas

Gas adalah wujud materi yang mudah berubah bentuk dan volumenya. Sama seperti zat cair, gas digambarkan sebagai fluida. Partikel partikel di dalam gas akan cepat menyebar mengisi semua ruang yang tersedia, karena adanya jarak yang jauh antara partikel – partikel gas. Gas dapat dengan mudah dimampatkan untuk mengurangi volumenya. Pada gas, terdapat molekul – molekul individu bergerak sangat cepat. Partikel – partikel di dalam gas akan bergerak secara bebas di seluruh ruang yang ditempatinya (Ekawati, 2019; Setianto and Wardani, 2021)

1.4 Perubahan Fase Padat, Cair dan Gas

Perubahan kalor pada suatu benda akan menyebabkan terjadinya perubahan wujud benda, sebagai contoh suatu es jika dipanaskan maka es akan menjadi air dan selanjutnya menjadi uap. Pada kondisi ini air mengalami tiga perubahan wujud, yaitu wujud padat menjadi cair dan akan menjadi gas. Pada zat lain akan mengalami perubahan fase jika diberikan panas, akan tetapi tidak semua benda akan mengalami perubahan yang sama seperti es. Peristiwa perubahan wujud suatu benda dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 1. 3. Perubahan Wujud Zat (Radjawane, Tinambunan and Jono, 2022)

Energi kalor yang diserap atau dilepaskan tidak digunakan untuk menaikkan suhu tetapi digunakan untuk mengubah fase. Pada saat perubahan fase, suhu zat tidak berubah. Kalor seakan seperti sembunyi (kalor laten) atau jumlah kalor yang diperlukan oleh 1 kg zat untuk berubah wujud dari satu wujud ke wujud lainnya.

$$L = \frac{Q}{m} \text{ atau } Q = m \cdot L$$

Keterangan :

Q = kalor (joule)

m = massa zat)Kg)

L = Kalor laten (j/kg atau Kal/g) (Radjawane, Tinambunan and Jono, 2022)

Pada kondisi perubahan wujud terdapat berbagai perubahan, maka kalor laten juga terdapat bermacam – macam sesuai dengan perubahan wujudnya. Kalor lebur dan kalor beku merupakan jumlah kalor yang diperlukan mengubah wujud dari padat menjadi cair (kalor lebur). Demikian juga sebaliknya, jumlah kalor yang dilepaskan untuk meleburkan zat dari wujud padat sama dengan jumlah kalor yang dilepaskan ketika zat cair membeku (kalor beku). Kalor uap adalah banyaknya kalor yang diperlukan untuk mengubah wujud cair menjadi gas. Kalor embun merupakan jumlah kalor yang dilepaskan untuk mengubah wujud gas menjadi cair.

1.5 Sifat – Sifat Fisika dari Suatu Senyawa Obat

Sifat – sifat fisika merupakan dasar untuk menjelaskan aktifitas biologi obat karena sifat kimia fisika memegang peranan penting dalam menentukan metode yang tepat untuk formulasi suatu obat, sehingga didapatkan suatu sediaan yang efektif, stabil dan aman. Selain itu, sifat fisika juga berkaitan dengan transport obat menuju reseptor. Sebelum mencapai reseptor, maka molekul obat harus melalui bermacam-macam membrane, berinteraksi dengan senyawa-senyawa dalam cairan luar dan dalam sel serta biopolimer. Sehingga, hanya obat yang mempunyai struktur dengan kekhasan yang tinggi saja yang dapat berinteraksi dengan reseptor biologis, sifat kimia fisika harus menunjang orientasi khas molekul pada permukaan reseptor.

Beberapa hal yang mempengaruhi sifat kimia fisika obat, diantaranya :

A. Kelarutan

Kelarutan adalah jumlah/kuantitas maksimal suatu zat kimia terlarut (solut) untuk dapat melarut

pada pelarut tertentu membentuk larutan homogen. Kelarutan ditentukan oleh beberapa faktor pada sifat kimia dan fisika solut, seperti suhu, tekanan dan pH.

B. Titik Leleh

Titik leleh merupakan temperatur zat padat berubah wujud menjadi zat cair pada tekanan satu atmosfer yang pada kondisi kesetimbangan suhu ketika fase padat dan cair berada pada satu titik.

C. Titik Didih

Titik didih suatu kondisi suhu ketika tekanan uap sebuah zat cair sama dengan tekanan eksternal yang dialami oleh cairan. Jika sebuah cairan di dalam vakum akan memiliki titik didih yang rendah dibandingkan jika cairan berada di dalam tekanan atmosfer.

D. Rumus Struktur

Rumus struktur menyatakan jenis dan jumlah relative atom-atom yang terdapat dalam zat itu. Rumus kimia dinyatakan sebagai rumus molekul dan rumus empiris.

E. Berat Molekul

Berat molekul ditentukan dari jumlah berat atom dari atom – atom penyusun dalam molekul tersebut (Setianto and Wardani, 2021).

1.6 Hubungan Sifat-Sifat Fisika dari Suatu Senyawa Obat

Dalam pemberian obat terdapat hal-hal yang harus diperhatikan seperti, jenis sediaan, pelepasan zat aktif obat, ukuran molekul, kepolaran molekul serta sifat molekul agar dapat memberikan respon biologis. Sebagai contoh penggunaan koloid dalam farmasi. Terdapat beberapa tipe koloid, diantaranya :

A. Lipofilik koloid

Zat dapat menyatu dengan medium atau disebut tipe koloid yang “suka” pada medium pendispersi. Pembuatan tipe koloid ini dengan cara melarutkan zat ke dalam pelarut.

B. Liofobik koloid

Suatu system medium pendispersi tidak banyak berinteraksi dengan medium pendispersi, seakan-akan di dalam medium pendispersi tidak ada fase terdispersi atau terjadi pemisahan.

C. Asosiasi Koloid

Koloid tipe ini menyukai air dan minyak atau disebut dengan surfaktan

Penggunaan tipe koloid dipengaruhi oleh factor adanya muatan listrik dan medium untuk menjaga stabilitas koloid. Penambahan pengental akan meningkatkan stabilitas koloid, karena akan mencegah daya Tarik menarik atau menghasilkan gerak Brown, terutama pada koloid tipe liofilik. Pada koloid liofobik adanya muatan Listrik menyebabkan tidak stabil terhadap panas, karena adanya tarik menarik partikel (Mardhatilah, 2017; Cahyana and Sulistiyowati, 2020)

DAFTAR PUSTAKA

- Aspadijah, V. *et al.* (2023) *Farmasi Fisik Dasar*. Edited by Ruslin and M. Arba. Eureka Media Aksara.
- Cahyana, A. and Sulistiyowati, W. (2020) *Buku Ajar Proses Kimia Dalam Industri*.
- Ekawati, H. (2019) *Kimia Dasar*. Deepublish.
- Mardhatilah, D. (2017) *Kimia Fisika - Penerapan Kimia Fisika Untuk Pengolahan Hasil Pertanian, Universitas Indonesia*.
- Papon, P., Leblond, J. and Meijer, P. H. E. (2006) *The physics of phase transitions: Concepts and applications, The Physics of Phase Transitions: Concepts and Applications*. doi: 10.1007/3-540-33390-8.
- Radjawane, M. M., Tinambunan, A. and Jono, S. (2022) *Fisika untuk SMA/MA Kelas XI*.
- Setianto, R. and Wardani, T. S. (2021) *Farmasi Fisika 1*. 1st edn. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Sinala, S. (2016) *Farmasi Fisik*. 1st edn. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

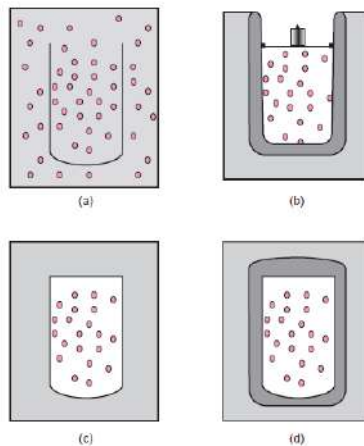
BAB 2

TERMODINAMIKA FARMASI

Oleh Ine Suharyani

2.1 Pendahuluan

Termodinamika dikembangkan oleh ahli fisika untuk mempelajari hubungan kuantitatif dari perubahan energi ke dalam berbagai bentuk, misalnya energi mekanik, energi kimia, radiasi dan listrik (Sinko, 2011). Pada termodinamika, terdapat kondisi yang mendasari Hukum Termodinamika (gambar 2.1).



Gambar 2. 1. Berbagai sistem termodinamika: (a) sistem terbuka, (b) sistem tertutup dengan pertukaran kerja, (c) sistem tertutup dengan pertukaran panas, dan (d) sistem terisolasi, yang tidak memungkinkan pertukaran kerja maupun panas

(Sinko, 2011)

2.2 Hukum Termodinamika Ke-1

Hukum pertama termodinamika dikenal sebagai hukum kekekalan energi, menyatakan bahwa energi tidak dapat diciptakan atau dimusnahkan, tetapi dapat diubah dari satu bentuk ke dalam bentuk yang lain. Ketika ada suatu energi yang hilang, maka ada bentuk energi lain terbentuk, sehingga total keseluruhan energi dalam suatu sistem tetap konstan. Hal ini digambarkan dengan persamaan Einstein (Sinko, 2011):

$$\text{Energi} = \text{Perubahan masa} \times \text{Kecepatan cahaya}^2 \dots\dots\dots(1)$$

Jika diasumsikan materi sebagai bentuk lain dari energi, maka 1 gram materi setara dengan 9×10^{13} joule. Sejumlah energi ini terlibat dalam transformasi nuklir, tetapi tidak penting dalam reaksi kimia biasa (Sinko, 2011).

Efek dari panas (Q) dan kerja (W) di dalam sistem selama terjadinya transformasi energi dinyatakan dengan energi internal sistem pada akhir (E_2) dan energi internal pada keadaan awal (E_1), sehingga perubahan energi (ΔE) dinyatakan sebagai berikut (Sinko, 2011):

$$\Delta E = E_2 - E_1 = Q + W \dots\dots\dots(2)$$

Energi internal berhubungan dengan pergerakan mikroskopik dari atom, ion-ion atau molekul penyusun dalam suatu sistem. Pergerakan mikroskopik ini meliputi gerakan vibrasi, rotasi dan translasi (Sinko, 2011).

Untuk perubahan energi yang sangat kecil, maka persamaan (2) dapat dinyatakan sebagai diferensial :

$$dE = dQ + dW \dots\dots\dots(3)$$

Pada sistem tertutup, maka persamaan dituliskan sebagai:

$$dE = \left(\frac{\partial E}{\partial T}\right)_V dT + \left(\frac{\partial E}{\partial V}\right)_T dV \dots\dots\dots(4)$$

Turunan parsial energi penting untuk menunjukkan perubahan energi pada saat T berubah namun V tetap atau sebaliknya, sehingga gabungan dari persamaan (3) dan (4) adalah :

$$dQ + dW = \left(\frac{\partial E}{\partial T}\right)_V dT + \left(\frac{\partial E}{\partial V}\right)_T dV \dots\dots\dots(5)$$

2.2.1 Isotermal dan Proses Adiabatik

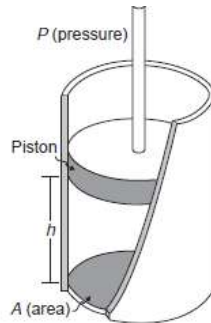
Ketika suatu proses berlangsung pada suhu tetap, maka suatu reaksi disebut isotermal. Reaksi isotermal dapat dicapai dengan menempatkan sistem dalam penangas air besar dengan suhu tetap, sehingga perubahan panas sedikit saja tidak mempengaruhi suhu secara signifikan (Sinko, 2011).

Ketika suatu proses berlangsung tanpa perubahan panas (pengurangan atau penambahan panas) maka proses tersebut berlangsung dengan proses Adiabatik. Kondisi ini dicapai jika sistem ditempatkan dalam Labu Dewar atau botol vakum untuk mengisolasi panas dari lingkungan, sehingga dari proses ini nilai $dQ=0$, dan persamaan (3) menjadi (Sinko, 2011):

$$dE = dW \dots\dots\dots(6)$$

2.2.2 Usaha Vs Tekanan Konstan

Pada termodinamika, usaha (W) dihasilkan karena adanya variasi volume dalam sistem terhadap tekanan eksternal yang konstan (P_{ex}). Jika suatu penguapan digambarkan dalam tabung hipotesis dengan piston tanpa bobot dan gesekan (gambar 2).



Gambar 2. 2. Piston tanpa beban dan gesekan
(Sinko, 2011)

Jika tekanan eksternal (P_{ex}) diberikan secara konstan pada piston, maka Force sama dengan $P_{ex} \times A$ karena $P = \text{Force}/\text{Area}$. Jika terjadi peningkatan suhu, maka penguapan akan menyebabkan piston bergeser sebesar h , sehingga usaha (W) adalah (Sinko, 2011):

$$W = -P_{ex} \times A \times h \dots\dots\dots (7)$$

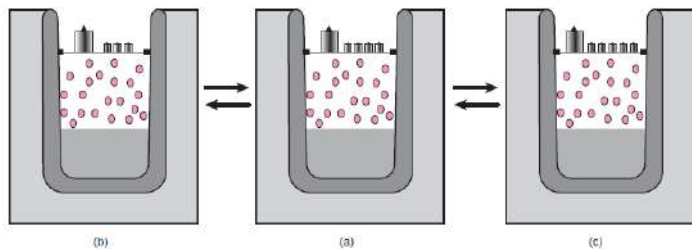
$A \times h = V$, dan perubahan volume ($\Delta V = V_2 - V_1$), sehingga pada suhu tetap persamaan menjadi:

$$W = -P_{ex} \Delta V = -P_{ex} (V_2 - V_1) \dots\dots\dots (8)$$

2.2.3 Proses Reversibel

Pada kondisi ini suatu sistem dibuat dengan menambahkan beban dan sistem ditempatkan dalam penangas suhu tetap. Tekanan uap air ketika mendidih sama dengan tekanan atmosfer (gambar 2.3.a) dan proses berlangsung pada kondisi isothermal (1 atm , 100°C). Jika tekanan eksternal diturunkan sedikit dengan mengurangi sedikit beban (gambar 2.3.b), maka volume dalam sistem akan meningkat dan tekanan akan sedikit turun. Air akan berevaporasi untuk menjaga tekanan uap air tetap, dan panas akan dilepaskan dari penangas untuk menjaga suhu tetap konstan, sehingga selama proses ini, terjadi pertukaran energi dalam sistem (Sinko, 2011).

Sebaliknya, tekanan eksternal akan sedikit meningkat dengan penambahan sedikit beban (gambar 2.3.c), maka sistem akan terkompresi dan tekanan udara akan sedikit bertambah. Sejumlah uap air terkondensasi untuk menjaga kesetimbangan tekanan uap, dan melepaskan panas (Sinko, 2011).



Gambar 2. 3. Proses evaporasi dan kondensasi air dalam sistem tertutup yang terjadi secara reversibel. (a) Sistem pada kondisi kesetimbangann dengan $P_{\text{ex}} = 1 \text{ atm}$; (b) ekspansi sangat kecil; (c) kompresi sangat kecil

(Sinko, 2011)

2.2.4 Usaha Maksimal

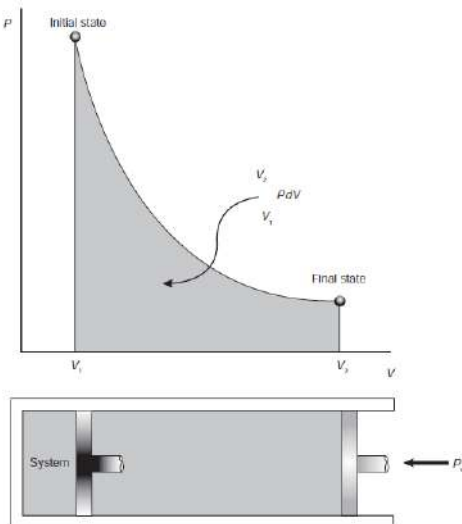
Usaha dilakukan dalam sistem isothermal aalah maksimal jika terjadi secara reversibel. Ketika tekanan eksternal lebih besar, usaha yang dilakukan oleh sistem juga meningkat dan mencapai usaha maksimum ketika tekanan eksternal sangat kecil. Usaha maksimal ini dinyakan dengan persamaan berikut (Sinko, 2011):

$$W = \int_1^2 dW = - \int_{V_1}^{V_2} P dV = P\Delta V.....(9)$$

Jika P diganti dengan tekanan gas ideal $P = nRT/V$, maka

$$W = \int dW_{max} = -nRT \int_{V_1}^{V_2} \frac{dV}{V}.....(10)$$

$$W = -nRT \ln \frac{V_2}{V_1}.....(11)$$



Gambar 2. 4. Ekspansi reversibel suatu gas
(Sinko, 2011)

Contoh Soal

Suatu gas memuai 0,5 Liter pada tekanan konstan 0,5 atm pada suhu 25°C. Berapa usaha dalam sistem?

Penyelesaian:

Karena 1 atm = 1,013 x 10⁶ dyne/cm², lakukan konversi untuk P=0,5 atm

$$\frac{1 \text{ atm}}{0,5 \text{ atm}} = \frac{1,013 \times 10^6 \text{ dyne/cm}^2}{P}$$

$$P = \frac{0,5 \times (1,013 \times 10^6 \text{ dyne/cm}^2)}{1} = 0,507 \times 10^6 \text{ dyne/cm}^2$$

$$\Delta V = 0,5 \text{ Liter} = 500 \text{ cm}^3$$

$$W = P \times \Delta V$$

$$= (0,507 \times 10^6 \frac{\text{dyne}}{\text{cm}^2}) \times 500 \text{ cm}^3 = 2,53 \times 10^8 \text{ erg}$$

Karena 1 erg = 1 x 10⁻⁷ joule, maka:

$$W = 25,3 \text{ joule}$$

2.2.5 Gas Ideal dan Hukum Termodinamika 1

Suatu gas ideal tidak memiliki tekanan internal, sehingga tidak dibutuhkan usaha untuk memisahkan daya kohesi ketika gas memuai, dW=0 dan Hukum Termodinamika 1 menjadi:

$$dE = dq \dots\dots\dots (12)$$

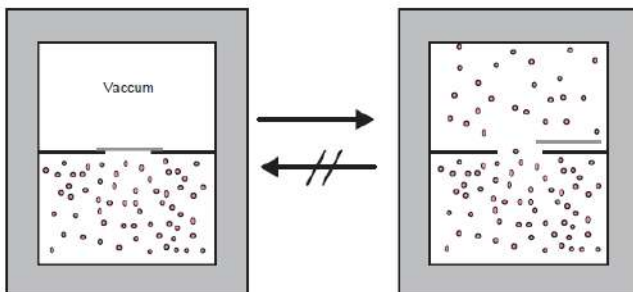
Usaha (W) yang dilakukan ketika pemuaian isothermal (dT=0), gas ideal sama dengan kalor yang diserap oleh gas tersebut (q), sehingga persamaan (6) menjadi:

2.3 Hukum Termodinamika Ke-2

Secara normal benda yang lebih panas akan mengalirkan panasnya ke benda yang lebih dingin, molekul zat terlarut akan berdifusi dari konsentrasi tinggi ke rendah, gas yang memuai bergerak dari tekanan yang tinggi pada tekanan yang rendah. Namun proses yang spontan ini tidak reversibel secara termodinamika, dan biasanya dapat dibalik jika ada yang memfasilitasinya, yaitu usaha maksimum. Hukum kedua termodinamika menyatakan bahwa, dalam suatu sistem yang terisolasi, proses alami terjadi secara spontan ketika terjadi peningkatan ketidakteraturan/entropi (Sinko, 2011).

Kecenderungan alami agar suatu proses terjadi dikenal dengan entropi, yang pada awalnya diperoleh dari studi suatu mesin uap, yang hanya dapat bekerja jika terjadi penurunan suhu dan aliran panas ke suhu yang lebih rendah. Karena panas tidak dapat sepenuhnya dikonversi ke dalam kerja, maka, efisiensi panas, dirumuskan sebagai berikut (Sinko, 2011):

$$Efisiensi = \frac{W}{Q}(13)$$



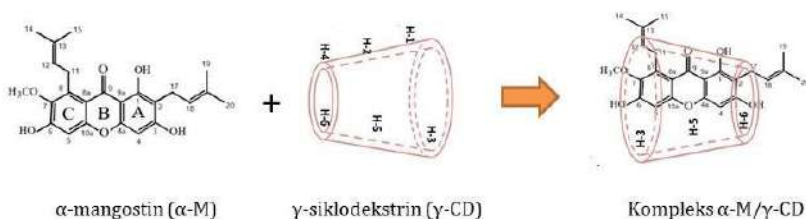
Gambar 2. 5. Pergerakan gas dalam sistem tertutup

(Sinko, 2011)

2.3.1 Entropi

Entropi merupakan hilangnya energi untuk melakukan usaha. Entropi total suatu sistem dapat bertambah atau tetap konstan, dan tidak pernah berkurang. Entropi dapat dinyatakan sebagai derajat ketidakteraturan suatu sistem. Ketika suatu sistem tertata sempurna, maka entropi sama dengan nol, tetapi jika sistem tersebut berada dalam keadaan acak, maka entropi sistem tersebut besar. Entropi berhubungan dengan proses alami yang terjadi secara spontan (Sinko, 2011; Heydari and Kakhki, 2017). $\Delta S < 0$, jika sistem lebih tidak teratur selama reaksi berlangsung, sementara $\Delta S > 0$, ketidakteraturan sistem rendah selama reaksi berlangsung.

Bentuk padat memiliki struktur yang lebih teratur dibandingkan dengan cairan, sehingga entropi cairan lebih besar dibandingkan padatan. Berbeda dengan gas, yang bergerak secara acak, tentunya memiliki entropi yang lebih besar dibandingkan cairan (Hardani, Ajeng, Fajar, Reza, Abdul, Sri, Dwi, 2021).



Gambar 2. 6. Pembentukan kompleks α -M/ γ -CD

(Suharyani *et al.*, 2021)

Jumlah molekul pada keadaan awal lebih banyak dibandingkan dengan akhir reaksi, sehingga terjadi penurunan entropi. ΔS pada reaksi tersebut bernilai negatif,

sehingga proses berlangsung secara spontan (Dermawan, Wathoni and Muchtaridi, 2019; Suharyani *et al.*, 2021). Reaksi spontan sering menghasilkan energi (ΔH).

2.4 Hukum Termodinamika Ke-3

Hukum Termodinamika ke-3 menyatakan bahwa entropi suatu zat kristal murni bernilai nol ketika temperatur kristal sama dengan nol (0 K). Dengan kata lain, suatu kristal murni hanya memiliki satu kemungkinan konfigurasi, sesuai dengan persamaan di bawah ini, maka nilai entropi-nya adalah nol (Sinko, 2011).

Kristal harus sempurna, jika tidak, maka terjadi gerakan termal di dalam kristal tersebut sehingga menyebabkan ketidakteraturan dan $S \neq 0$. Ketika suatu kristal dipanaskan, maka molekul-molekul dalam kristal tersebut bergerak, dan mulai terjadi ketidakteraturan. Entropi kristal tersebut meningkat dengan adanya peningkatan suhu. Pada titik leburnya, entropi sistem tersebut meningkat secara tiba-tiba sehingga sistem padatan berubah menjadi cairan. Entropi sistem ini meningkat secara bertahap dengan gerakan vibrasi, rotasi dan translasi molekul-molekul dalam sistem yang menyebabkan peningkatan suhu. Ketika sampai pada titik didihnya, peningkatan entropi kembali terjadi secara tiba-tiba, molekul bergerak secara acak, dan sistem bertransformasi menjadi gas. Berikut merupakan entropi dari sulfur trioksida dalam bentuk padat, cair dan gas.

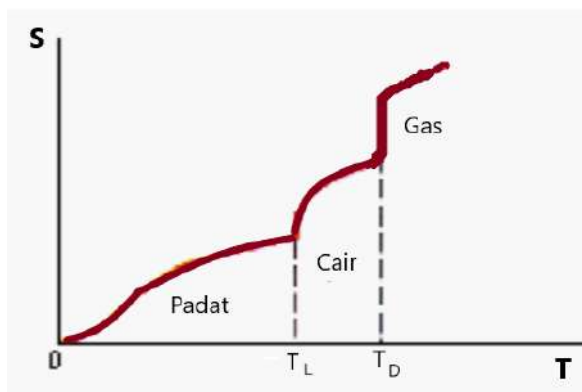
Tabel 2. 1. Entropi sulfur trioksida padat, cair dan gas

Bentuk senyawa	$S^0(\text{J/mol.K})$
Padat (s)	70,7
Cair (l)	113,8
Gas (g)	256,76

Sumber:

<https://chemed.chem.purdue.edu/genchem/topicreview/bp/ch21/entropy.php>

Jika digambarkan dalam bentuk grafik pada gambar 2.7, terlihat peningkatan entropi untuk bentuk padat, cair dan gas.



Gambar 2. 7. Grafik suhu (T) terhadap entropi (S)

(<https://chemed.chem.purdue.edu/genchem/topicreview/bp/ch21/entropy.php>)

2.4.1 Entropi reaksi standar

Entropi merupakan fungsi suatu keadaan, dimana perubahan entropi dapat dihitung dengan mengurangi entropi akhir (S_T) dengan entropi awal (S_0), yaitu:

$$\Delta S = S_T - S_0 \dots\dots\dots (13)$$

Sementara itu, ΔS untuk suatu reaksi kimia sama dengan jumlah entropi produk hasil reaksi (ΣS_{produk}) dikurangi jumlah entropi pereaksi (Σp_{reaksi}).

$$\Delta S^0 = \Sigma S_{\text{produk}}^0 - \Sigma S_{\text{pereaksi}}^0 \dots\dots\dots(14)$$

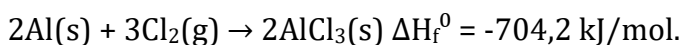
2.4.2 Perbedaan Perhitungan Entalpi dan Entropi

Data entalpi yang dimaksud pada tabel di bawah ini adalah panas yang dilepaskan atau diserap ketika pembentukan suatu senyawa (ΔH_f). Senyawa ini terbentuk dari molekul-molekul yang stabil secara termodinamika pada 0,1 Mpa.

Tabel 2. 2. Data termodinamika senyawa alumunium

Senyawa	ΔH_f^0 (kJ/mol)	S^0 (J/mol.K)
Al (s)	0	28,33
Al (g)	325,4	164,54
Al ₂ O ₃ (s)	-1675,7	50,92
AlCl ₃ (s)	-704,2	110,67

Sebagai contoh, entalpi pembentukan AlCl₃ adalah -704,2 kJ/mol.



Nilai entalpi pada tabel 2.1 merupakan bilangan relatif yang membandingkan setiap senyawa dengan unsur-unsurnya. Tidak ada skala nol mutlak dalam entalpi, karena yang terukur hanyalah panas, baik yang diserap maupun yang

dilepaskan. Skala nol yang dimaksud dalam entalpi adalah molekul pembentuk dalam keadaan stabil.

Data entropi dari berbagai elemen dibandingkan dengan data kristal yang sempurna pada 0°C pada keadaan yang sempurna, sehingga entropi tidak dinyatakan dalam ΔS_f^0 .

DAFTAR PUSTAKA

- Dermawan, D., Wathoni, N. and Muchtaridi, M. (2019) 'Host-Guest Interactions of α -Mangostin with (α,β,γ)-Cyclodextrins: Semi-Empirical Quantum Mechanical Methods of PM6 and PM7', *Journal of Young Pharmacists*, 11(1), pp. 31–35. doi: 10.5530/jyp.2019.11.7.
- Hardani, Ajeng, Fajar, Reza, Abdul, Sri, Dwi, T. (2021) *Buku Ajar Farmasi Fisika, Samudra Biru*.
- Heydari, S. and Kakhki, M. R. (2017) 'Thermodynamic study of complex formation of β -cyclodextrin with ibuprofen by conductometric method and determination of ibuprofen in pharmaceutical drugs', *Arabian Journal of Chemistry*. King Saud University, 10, pp. S1223–S1226. doi: 10.1016/j.arabjc.2013.02.021.
- Sinko, P. J. (2011) *Martin's Physical Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 6th edn.
- Suharyani, I. *et al.* (2021) ' α -Mangostin/ γ -Cyclodextrin Inclusion Complex: Formation and Thermodynamic Study and Thermodynamic Study', 13(17), p. 2890. Available at: <https://www.mdpi.com/2073-4360/13/17/2890>.

BAB 3

OPTIKA DAN SPEKTROSKOPI DALAM FARMASI

Oleh Framesti Frisma Sriarumtias

3.1 Dasar-dasar optika

Dalam konteks farmasi, pemahaman dasar-dasar optika sangatlah penting karena optika memainkan peran kunci dalam berbagai aspek, mulai dari analisis bahan baku hingga pengembangan formulasi obat. Salah satu konsep dasar optika yang penting adalah pembiasan cahaya. Pada farmasi, pembiasan digunakan dalam mikroskopi untuk melihat struktur mikroorganisme atau partikel dalam sediaan farmasi. Pembelokan cahaya juga merupakan konsep penting yang digunakan dalam berbagai instrumen optik, seperti lensa dan mikroskop, yang membantu dalam pengamatan dan karakterisasi sediaan farmasi.

Selain itu, pemahaman tentang hukum-hukum pemantulan cahaya juga diperlukan dalam farmasi. Misalnya, pemantulan total internal digunakan dalam spektroskopi untuk analisis sampel farmasi tanpa memerlukan persiapan sampel yang rumit. Penggunaan prinsip-prinsip optika ini memungkinkan pengembangan metode analisis yang efektif dan efisien dalam farmasi.

Difraksi cahaya adalah konsep optika lainnya yang relevan dalam farmasi. Difraksi digunakan dalam analisis kristalografi sinar-X untuk mempelajari struktur kristal

senyawa obat. Pengetahuan tentang difraksi juga penting dalam spektroskopi Raman untuk analisis kualitatif dan kuantitatif sediaan farmasi.

Selain konsep-konsep dasar tersebut, farmasi juga memanfaatkan teknik dispersi cahaya. Dispersi cahaya digunakan dalam spektroskopi UV-Vis untuk mengukur absorbansi cahaya oleh senyawa-senyawa dalam sediaan farmasi, yang kemudian dapat dikonversi menjadi konsentrasi yang tepat.

Pemahaman tentang sifat-sifat polarisasi cahaya juga relevan dalam farmasi. Misalnya, polarimeter digunakan untuk mengukur sudut polarisasi cahaya oleh sediaan farmasi, yang dapat memberikan informasi tentang kemurnian dan keaslian sediaan tersebut.

Optika juga berperan dalam pengembangan teknologi canggih seperti optika medis dan biofotonik, yang dapat digunakan dalam penelitian dan pengembangan obat-obatan baru. Dengan demikian, pemahaman dasar-dasar optika adalah landasan yang penting bagi para farmasis untuk meningkatkan pemahaman mereka tentang analisis dan pengembangan sediaan farmasi.

Optika memiliki aplikasi yang luas dalam berbagai aspek farmasi. Salah satu contohnya adalah penggunaan spektroskopi UV-Vis dalam analisis kualitatif dan kuantitatif senyawa dalam sediaan farmasi. Misalnya, dalam formulasi tablet obat, spektroskopi UV-Vis dapat digunakan untuk mengukur konsentrasi obat aktif dalam larutan yang digunakan untuk pengujian keseragaman dosis.

Selain itu, optika juga digunakan dalam pengembangan metode analisis bahan baku farmasi. Contohnya, spektroskopi inframerah (IR) dapat digunakan untuk identifikasi bahan baku melalui pola spektrum IR yang unik

dari berbagai senyawa organik. Dengan demikian, teknik ini membantu dalam memastikan keaslian dan kemurnian bahan baku sebelum digunakan dalam produksi obat.

Selain analisis, optika juga diterapkan dalam pengembangan formulasi farmasi. Sebagai contoh, mikroskopi optik digunakan untuk memeriksa morfologi dan struktur partikel dalam sediaan farmasi seperti suspensi atau emulsi serta bentuk kristalnya. Pengamatan ini membantu dalam memastikan kualitas fisik sediaan farmasi dan memastikan distribusi yang seragam dari bahan aktif dalam formulasi.

Penerapan optika juga ditemukan dalam analisis non-destruktif sediaan farmasi. Misalnya, spektroskopi Raman dapat digunakan untuk mengidentifikasi polimorfisme dalam obat-obatan padat tanpa merusak integritas sampel. Ini penting karena polimorfisme dapat mempengaruhi stabilitas dan efikasi obat.

Selain itu, teknologi optik juga digunakan dalam pemantauan reaksi kimia dalam pengembangan formulasi farmasi. Penggunaan spektroskopi UV-Vis memungkinkan pemantauan langsung terhadap reaksi kimia, sehingga memungkinkan untuk mengoptimalkan kondisi reaksi dan memastikan kualitas produk yang dihasilkan.

Dengan demikian, optika tidak hanya memberikan alat untuk analisis dan karakterisasi sediaan farmasi, tetapi juga mendukung pengembangan formulasi yang lebih efektif dan efisien. Optika memberikan kontribusi yang signifikan dalam memastikan kualitas, keamanan, dan efektivitas produk farmasi.

3.2 Instrumen-optik yang digunakan dalam farmasi

Di bidang farmasi, terdapat sejumlah instrumen optik yang digunakan untuk analisis bahan baku, formulasi, dan produk akhir. Salah satu instrumen yang umum digunakan adalah spektrofotometer UV-Vis. Instrumen ini digunakan untuk mengukur absorbansi cahaya pada berbagai panjang gelombang di spektrum UV dan visible. Dengan mengukur absorbansi, kita dapat menentukan konsentrasi senyawa dalam larutan, seperti obat dalam formulasi farmasi. Hal ini memungkinkan pengukuran yang cepat dan akurat untuk kontrol kualitas.

Selanjutnya, spektroskopi inframerah (IR) merupakan instrumen yang penting dalam analisis farmasi. Spektroskopi IR memungkinkan untuk mengidentifikasi senyawa organik dalam bahan baku dan sediaan farmasi. Instrumen ini bekerja dengan mengukur absorpsi cahaya pada panjang gelombang inframerah, yang unik untuk setiap ikatan kimia. Dengan cara ini, kita dapat mengonfirmasi keaslian bahan baku serta memeriksa komposisi dan struktur molekul dalam formulasi farmasi.

Selain itu, mikroskop optik adalah instrumen yang sering digunakan dalam farmasi untuk analisis partikel dan morfologi sediaan farmasi. Dengan menggunakan mikroskop, kita dapat memeriksa ukuran, bentuk, dan distribusi partikel dalam sediaan farmasi seperti tablet, kapsul, atau suspensi. Ini membantu dalam memastikan keseragaman dosis dan kualitas fisik produk farmasi.

Pemantauan reaksi kimia dalam farmasi juga menggunakan instrumen-optik seperti spektrofotometer UV-Vis. Instrumen ini memungkinkan untuk memantau perubahan absorbansi cahaya selama reaksi kimia, yang

dapat memberikan informasi tentang keberhasilan reaksi serta kecepatan reaksi. Hal ini penting dalam pengembangan formulasi baru atau dalam pemahaman mekanisme reaksi obat.

Instrumen-optik lain yang sering digunakan dalam farmasi adalah spektroskopi Raman. Spektroskopi Raman digunakan untuk analisis non-destruktif sampel farmasi, yang memungkinkan identifikasi senyawa-senyawa dalam sampel tanpa persiapan sampel yang rumit. Ini berguna dalam memantau polimorfisme dalam sediaan padat atau untuk analisis kualitatif dan kuantitatif dalam situasi di lapangan.

Selanjutnya, spektroskopi massa (MS) merupakan instrumen-optik yang penting dalam farmasi untuk analisis identifikasi senyawa dalam sediaan farmasi. Spektroskopi massa memungkinkan untuk menentukan massa molekul serta struktur senyawa organik dan anorganik dalam sampel. Ini penting untuk validasi metode analisis serta untuk identifikasi senyawa tidak dikenal dalam sediaan farmasi.

Selain instrumen-optik untuk analisis kualitatif dan kuantitatif, farmasi juga menggunakan teknik imaging optik untuk visualisasi dalam riset dan pengembangan. Instrumen seperti kamera termal dan mikroskop fluoresensi memungkinkan untuk pengamatan dan analisis sampel farmasi dengan resolusi tinggi, yang berguna dalam penelitian struktur dan perilaku sediaan farmasi.

Dengan demikian, instrumen-optik memiliki peran yang sangat penting dalam analisis dan karakterisasi sediaan farmasi, serta dalam pengembangan formulasi baru dan penelitian farmasi secara umum. Keberadaan berbagai instrumen-optik ini memungkinkan para ilmuwan farmasi

untuk melakukan analisis yang akurat, cepat, dan efisien untuk memastikan kualitas dan keamanan produk farmasi.

3.3 Teori dasar spektroskopi

Teori dasar spektroskopi mempelajari interaksi antara cahaya elektromagnetik dengan materi. Pada tingkat partikel, cahaya dipandang sebagai kumpulan partikel energi yang disebut foton, sedangkan materi terdiri dari atom atau molekul yang memiliki tingkat energi tertentu. Interaksi antara foton dan materi terjadi melalui proses-proses seperti absorpsi, emisi, dan dispersi.

Absorpsi Cahaya: Ketika foton bertemu dengan materi, atom atau molekul dalam materi dapat menyerap energi foton jika energi foton tersebut sama dengan perbedaan energi antara dua tingkat energi dalam sistem atom atau molekul tersebut. Contohnya, dalam spektroskopi UV-Vis, ketika senyawa organik menyerap cahaya UV atau visible, elektron-elektron dalam ikatan kimia dapat melompat dari tingkat energi ground state ke tingkat energi yang lebih tinggi.

Emisi Cahaya: Setelah menyerap energi foton, atom atau molekul dalam materi dapat kembali ke keadaan energi semula dengan cara mengemisikan foton dengan energi yang sama. Contohnya, dalam spektroskopi fluoresensi, molekul yang tereksitasi oleh cahaya dapat menghasilkan emisi foton dengan panjang gelombang yang lebih panjang setelah kembali ke keadaan dasarnya.

Dispersi Cahaya: Dispersi adalah fenomena di mana cahaya terbelah menjadi komponen-komponen berbeda berdasarkan panjang gelombang saat melewati materi. Misalnya, dalam spektroskopi prisma, cahaya putih yang

melewati prisma akan terbelah menjadi spektrum warna yang berbeda karena indeks refraksi bahan yang berbeda untuk masing-masing panjang gelombang.

Pemahaman tentang spektrum elektromagnetik adalah kunci untuk memahami spektroskopi. Spektrum elektromagnetik merupakan rentang lengkap gelombang elektromagnetik yang meliputi berbagai panjang gelombang, mulai dari gelombang radio hingga sinar gamma. Setiap panjang gelombang dalam spektrum ini memiliki energi yang berbeda, dan interaksi antara cahaya dan materi tergantung pada energi foton yang diterimanya.

Aplikasi dari teori dasar spektroskopi sangat luas di berbagai bidang, termasuk farmasi:

1. Spektroskopi UV-Vis digunakan untuk mengukur absorbansi senyawa organik dalam sediaan farmasi, yang memberikan informasi tentang konsentrasi dan kemurnian bahan aktif.
2. Spektroskopi inframerah (IR) digunakan untuk mengidentifikasi gugus fungsional dalam senyawa organik, yang berguna untuk analisis identifikasi bahan baku dan validasi metode analisis farmasi.
3. Spektroskopi Raman digunakan untuk identifikasi senyawa dalam sediaan farmasi tanpa persiapan sampel yang rumit, memungkinkan analisis non-destruktif yang cepat dan akurat.
4. Spektroskopi massa (MS) digunakan untuk identifikasi dan karakterisasi senyawa dalam sediaan farmasi dengan sensitivitas dan resolusi tinggi.

Dengan pemahaman yang mendalam tentang teori dasar spektroskopi dan aplikasinya, para ilmuwan farmasi dapat mengembangkan metode analisis yang efektif dan

efisien untuk memastikan kualitas dan keamanan produk farmasi.

3.4 Aplikasi spektroskopi dalam farmasi

Spektroskopi memiliki berbagai aplikasi yang penting dalam berbagai aspek farmasi (Orlando et al., 2021; Priyanto et al., n.d.; Sriarumtias and Rimosan, n.d.; Zloh, 2019)(Kibbe and Muddiman, 2024)

1. Analisis Bahan Baku Farmasi: Spektroskopi digunakan untuk menganalisis bahan baku farmasi guna memastikan keaslian, kemurnian, dan kualitasnya. Contohnya, spektroskopi inframerah (IR) digunakan untuk mengidentifikasi gugus fungsional dalam bahan baku organik, sedangkan spektroskopi UV-Vis digunakan untuk mengevaluasi konsentrasi dan kemurnian senyawa dalam bahan baku.
2. Identifikasi Senyawa Obat: Spektroskopi merupakan alat penting dalam mengidentifikasi senyawa obat dalam sediaan farmasi. Misalnya, spektroskopi massa (MS) digunakan untuk menentukan massa molekul dan komposisi senyawa obat, sementara spektroskopi NMR (nuklir magnetik resonansi) memberikan informasi tentang struktur molekul senyawa obat.
3. Validasi Metode Analisis: Spektroskopi digunakan dalam validasi metode analisis farmasi untuk memastikan keandalan dan ketepatan metode tersebut. Validasi melibatkan pengujian metode analisis terhadap parameter kritis seperti kepresisian, ketepatan, kekhususan, dan linieritas. Teknik spektroskopi seperti UV-Vis, IR, dan NMR digunakan dalam tahap validasi ini.
4. Analisis Kualitatif dan Kuantitatif: Spektroskopi digunakan untuk analisis kualitatif dan kuantitatif

dalam farmasi. Misalnya, spektroskopi UV-Vis digunakan untuk mengukur absorbansi cahaya oleh senyawa dalam larutan, yang dapat dikonversi menjadi konsentrasi dengan menggunakan hukum Beer-Lambert. Selain itu, spektroskopi IR digunakan untuk mengidentifikasi gugus fungsional dalam sediaan farmasi, sementara spektroskopi NMR dapat memberikan informasi kuantitatif tentang konsentrasi senyawa obat dalam sampel.

5. Analisis Struktural: Spektroskopi digunakan untuk menganalisis struktur molekul dalam sediaan farmasi. Misalnya, spektroskopi Raman dapat digunakan untuk mengidentifikasi polimorfisme dalam obat-obatan padat, sementara spektroskopi NMR digunakan untuk mempelajari ikatan kimia dan struktur molekul obat.

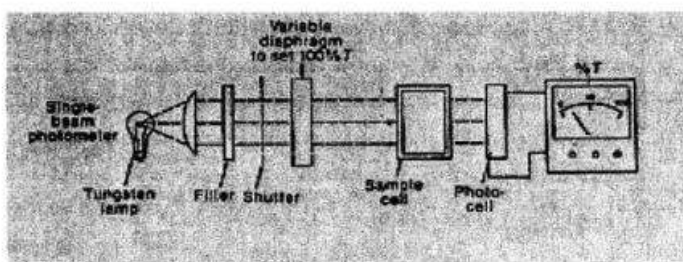
Dengan demikian, aplikasi spektroskopi dalam farmasi sangat beragam dan penting untuk memastikan kualitas, keamanan, dan efektivitas produk farmasi. Teknik-teknik spektroskopi ini memungkinkan para ilmuwan farmasi untuk melakukan analisis yang akurat dan efisien, serta untuk mengembangkan metode analisis baru yang dapat meningkatkan pemahaman tentang sediaan farmasi.

3.5 Spektroskopi UV-Vis dalam Farmasi

Spektrofotometri UV-Vis merupakan metode analisis yang menggunakan panjang gelombang UV dan Visible sebagai area serapan untuk mendeteksi senyawa. Pada umumnya senyawa yang dapat diidentifikasi menggunakan Spektrofotometri UV-Vis adalah senyawa yang memiliki gugus kromofor dan gugus auxokrom. Pengujian dengan Spektrofotometri UV-Vis tergolong dan cepat jika dibandingkan dengan metode lain. Validasi metode

merupakan elemen penting dari kontrol kualitas. Validasi adalah konfirmasi melalui pemeriksaan dan penyediaan bukti objektif bahwa persyaratan tertentu untuk penggunaan yang dimaksudkan tertentu terpenuhi. Parameter validasi metode analisis meliputi akurasi, presisi, spesifisitas, batas deteksi (*Limit of Detection*) dan batas kuantifikasi (*Limit of Quantification*). (Handoyo Sahumena et al., 2020)

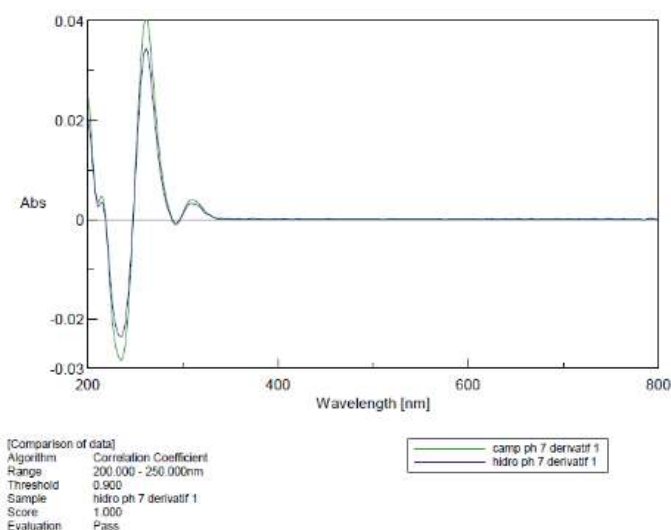
Metode Spektrofotometri UV-Vis merupakan salah satu teknik yang paling sering digunakan dalam analisis farmasi. Teknik ini melibatkan pengukuran jumlah ultraviolet atau radiasi tampak yang diserap oleh suatu zat dalam larutan. Sumber radiasi elektromagnetik ultraviolet dekat (190-380 nm) dan sinar tampak (380-780 nm) dengan menggunakan instrumen spektrofotometer. Instrumen ini akan mengukur rasio, atau fungsi rasio, dari intensitas dua sinar cahaya di wilayah yang terlihat. Spektrofotometri sederhana, cepat, cukup spesifik, dan dapat diterapkan pada sejumlah kecil senyawa. Hukum dasar spektrofotometri adalah hukum Lambert-Beer. (Wahyuni et al., 2022)



Gambar 3. 1. Gambaran Alat Spektrofotometer (Warono, 2013)

Metode derivatif adalah metode yang digunakan dalam metode spektrofotometri UV-Vis, spektrofotometri IR, dan spektrofotometri fluoresensi. Metode ini memiliki implikasi

yang luas untuk analisis kualitatif dan kuantitatif, dan juga dapat mengatasi masalah tumpang tindih dalam analisis multi-komponen dengan menggunakan turunan pertama atau turunan kedua atau yang lebih tinggi dari spektrum yang diperoleh terhadap panjang gelombang. Metode ini merupakan teknik pemrosesan sinyal yang diperoleh dari hasil scan spektrometer, dimana hasil scan tersebut diolah dengan algoritma Savitzky Golay atau transformasi wavelet untuk mendapatkan spektrum turunan yang lebih halus tanpa mengubah tendensi sinyal yang diterima. Dalam spektrofotometri konvensional, kurva serapan/ spektrum adalah plot absorbansi (A) terhadap panjang gelombang (λ). Sedangkan dalam spektrofotometri turunan, plot A lawan λ yang ditransformasikan menjadi $dA/d\lambda$ terhadap λ untuk turunan pertama, dan $d^2A/d\lambda^2$ terhadap λ untuk turunan kedua, dan begitu juga pada turunan ketiga dan turunan keempat. Dalam metode turunan, terdapat beberapa metode digunakan untuk mengevaluasi spektrum pada metode spektrofotometri derivatif, diantaranya adalah peak -peak, peak -tangent, peak -zero, dan peak-peak ratio. (Wahyuni et al., 2022)



Gambar 3. 2. Contoh spektrum Hidrokortison (Wahyuni et al., 2022)

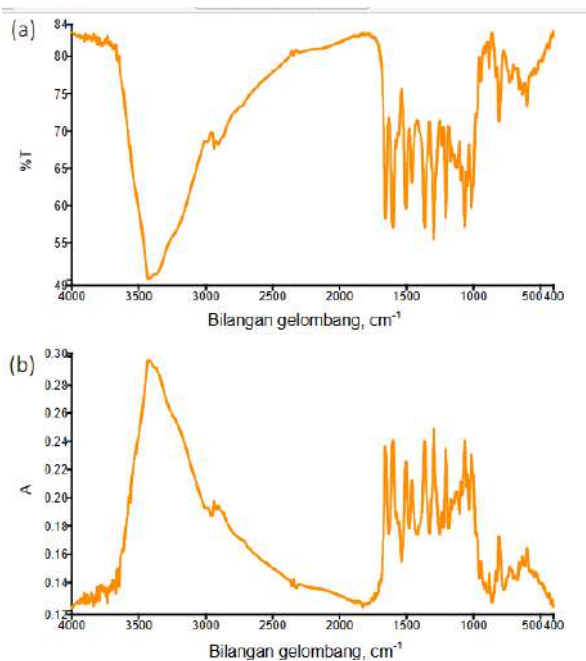
3.6 Spektroskopi Infra Merah (IR) dalam Farmasi

Spektroskopi inframerah pada dasarnya merupakan teknik spektroskopi yang digunakan untuk mengidentifikasi gugus fungsi dalam suatu senyawa. Namun, dalam perkembangannya, metode ini diterapkan pula dalam identifikasi dan kendali mutu obat-obat herbal. Dalam spektroskopi inframerah, radiasi yang dilewatkan melalui sampel akan diserap oleh molekul-molekul dalam sampel ketika energi radiasinya sesuai dengan energi vibrasi molekul tersebut. Besarnya radiasi yang diserap inilah yang digunakan untuk keperluan analisis.

Panjang gelombang radiasi inframerah dibagi menjadi tiga bagian, yaitu daerah inframerah jauh (far-infrared, 400-40 cm^{-1}), daerah inframerah tengah (mid-infrared, 4.000-400 cm^{-1}), dan daerah inframerah dekat (near-infrared, 14.000-4.000 cm^{-1}). Analisis obat herbal biasanya

menggunakan radiasi pada daerah inframerah tengah (NIR), sehingga tekniknya dinamakan near-infrared spectroscopy (NIRS). Energi radiasi inframerah tidak cukup kuat untuk menyebabkan transisi elektron, tetapi cukup untuk menyebabkan vibrasi dalam molekul, sehingga spektroskopi inframerah juga dikenal sebagai spektroskopi vibrasi.

Pada spektrum inframerah, bilangan gelombang diplot pada sumbu X dan persen transmitansi (%T) diplot pada sumbu Y. Bilangan gelombang, kadang disebut dengan frekuensi, sebanding dengan energi radiasi. Persen transmitansi dapat dinyatakan juga sebagai absorbansi, yaitu intensitas serapan oleh molekul sampel.

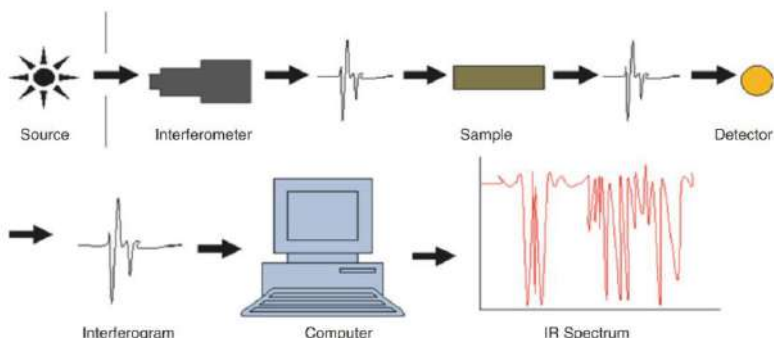


Gambar 3. 3. Contoh spektrum inframerah, (a) Bilangan gelombang vs persen transmitansi (%T), (b) Bilangan gelombang vs persen absorbansi (A)(Alauhdin et al., n.d.)

Awal mula instrumen spektroskopi inframerah adalah tipe dispersif, yaitu radiasi yang dipancarkan sumber energi dipisahkan menjadi frekuensi-frekuensi individu melalui prisma atau grating. Instrumen juga dilengkapi dengan detektor yang digunakan untuk mengukur frekuensi radiasi yang telah melewati sampel. Detektor ini menghasilkan spektrum inframerah yang merupakan plot intensitas serapan (absorbansi) dengan frekuensi/bilangan gelombang.

Awalnya, proses scanning yang lambat merupakan masalah utama dalam teknik spektroskopi inframerah. Namun, saat ini telah dikembangkan spektrometri Fourier Transform Infrared (FTIR). Dengan cara ini, semua frekuensi inframerah dapat diukur secara bersamaan. Pada instrument, ditambahkan suatu perangkat optik yang disebut interferometer. Dengan interferometer, proses scanning sampel menjadi lebih cepat, hanya dalam beberapa detik. Interferometer menghasilkan suatu sinyal yang disebut interferogram yang selanjutnya dikodekan menjadi frekuensi individu, melalui transformasi fourier dengan algoritma tertentu dan akhirnya dihasilkan suatu spektrum inframerah.

Spektrofotometer Fourier Transform Infrared (FTIR) adalah salah satu instrumen yang dapat digunakan untuk identifikasi mineral secara kualitatif dan mulai dikembangkan untuk identifikasi secara kuantitatif. Analisis pada Spektroskopi FTIR bergantung pada getaran molekul sehingga dapat digunakan untuk identifikasi mineral, karena mineral memiliki karakteristik spektra penyerapan dalam midrange pada inframerah ($4000-400\text{ cm}^{-1}$) [6]. Selain itu, Spektroskopi FTIR memiliki kemampuan yang cepat dalam menganalisis, bersifat tidak merusak dan hanya dibutuhkan preparasi sampel yang sederhana. (Rasyida et al., 2014)



Gambar 3. 4. Skema Spektroskopi IR (Alauhdin et al., n.d.)

Pengolahan data spektrum inframerah dilakukan menggunakan metode statistik multivariat. Manfaat dari metode statistik multivariat tersebut adalah kemampuannya dalam mengekstrak informasi spektrum yang diperlukan dari spektrum inframerah dan menggunakan informasi spektrum tersebut untuk aplikasi kualitatif dan kuantitatif. Metode statistik multivariat sering disebut dengan metode kemometrik.

Keuntungan utama spektroskopi IR dibandingkan teknik spektroskopi lainnya adalah bahwa hampir semua senyawa menunjukkan absorpsi terhadap radiasi inframerah. Selain itu, spektroskopi FTIR bersifat non-destructive (tidak merusak sampel), sehingga memungkinkan pengukuran secara in situ, dan tidak melibatkan preparasi sampel yang rumit

3.7 Spektroskopi nuklir magnetik resonansi (NMR) dalam farmasi

Spektroskopi nuklir magnetik resonansi (NMR) adalah teknik analisis yang berperan penting dalam bidang farmasi karena kemampuannya untuk memberikan informasi yang mendalam tentang struktur molekul senyawa organik dan anorganik dalam sediaan farmasi. Prinsip dasar spektroskopi NMR didasarkan pada sifat-sifat inti atom dalam senyawa yang dapat merespons terhadap medan magnet luar dan frekuensi radio tertentu.

Pada dasarnya, ketika sampel senyawa organik ditempatkan di dalam medan magnet luar, inti atom dalam senyawa akan mengalami pergeseran energi yang berhubungan dengan struktur kimia dan lingkungan kimiawi dari atom tersebut. Resonansi magnetik nuklir ini kemudian dapat dideteksi dan dianalisis untuk memberikan informasi tentang ikatan kimia, gugus fungsional, dan struktur molekul.

Dalam konteks farmasi, spektroskopi NMR memiliki beberapa aplikasi yang signifikan. Pertama-tama, spektroskopi NMR digunakan untuk identifikasi senyawa aktif dalam formulasi farmasi. Dengan membandingkan spektrum NMR dari sampel yang tidak diketahui dengan database referensi, senyawa aktif dalam sediaan farmasi dapat diidentifikasi secara akurat.

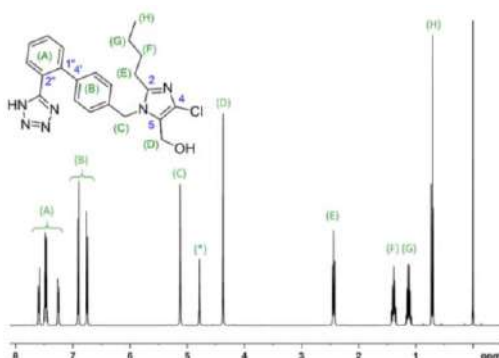
Selain itu, spektroskopi NMR juga digunakan dalam analisis struktural sediaan farmasi. Dengan memperoleh spektrum NMR dari sampel, kita dapat memahami ikatan kimia dan struktur molekul dari berbagai komponen dalam sediaan, termasuk senyawa aktif, bahan tambahan, dan pengotor.

Spektroskopi NMR juga digunakan dalam validasi metode analisis farmasi. Penggunaan spektroskopi NMR dalam validasi metode melibatkan verifikasi parameter-parameter seperti kepresisian, ketepatan, kekhususan, dan linieritas metode analisis yang dikembangkan.

Selain itu, spektroskopi NMR juga dapat digunakan dalam pemantauan reaksi kimia dalam pengembangan formulasi farmasi. Dengan memantau perubahan spektrum NMR dari waktu ke waktu selama reaksi kimia, kita dapat memahami dinamika reaksi dan konversi senyawa selama proses pembuatan sediaan farmasi.

Spektroskopi NMR juga berguna dalam mempelajari interaksi obat-reseptor dalam penelitian obat baru. Dengan menggunakan teknik seperti titrasi STD-NMR (saturation transfer difference NMR), kita dapat mempelajari interaksi antara senyawa obat dengan reseptor target secara langsung dan memahami mekanisme kerja obat secara lebih mendalam.

Selain itu, spektroskopi NMR juga digunakan dalam pengembangan obat baru. Metode seperti metode dosis tunggal radioaktif (SAD) NMR dan metode obat tunggal ganda radioaktif (MAD) NMR digunakan untuk memeriksa keterikatan senyawa obat dengan target protein dalam proses penelitian dan pengembangan obat.



Gambar 3. 5. Contoh spektrum NMR pada Losartan (Kuballa et al., 2023)

Dengan demikian, spektroskopi NMR memiliki banyak aplikasi yang penting dalam berbagai aspek farmasi, mulai dari identifikasi senyawa hingga analisis struktural, validasi metode, pemantauan reaksi kimia, penelitian obat baru, dan studi interaksi obat-reseptor. Teknik ini menjadi alat yang sangat berharga dalam penelitian dan pengembangan obat serta dalam memastikan kualitas dan keamanan sediaan farmasi.

3.8 Penggunaan spektroskopi massa (MS) dalam farmasi

Penggunaan spektroskopi massa (MS) dalam farmasi memiliki berbagai aplikasi yang penting dalam penelitian, pengembangan, dan produksi obat. Berikut adalah beberapa cara di mana spektroskopi massa digunakan dalam farmasi:

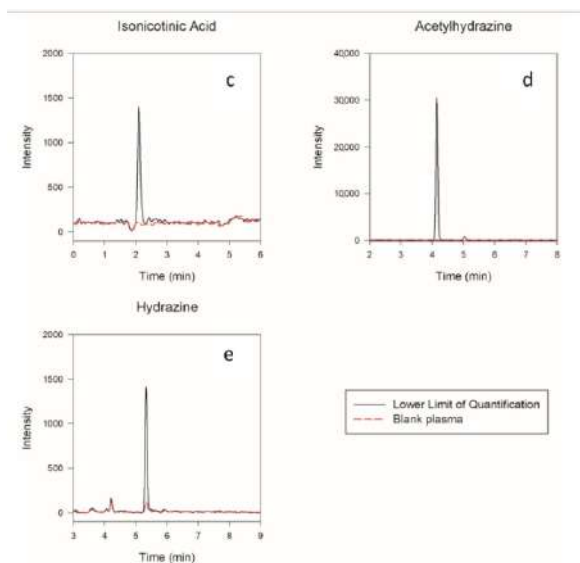
Identifikasi Senyawa: Salah satu aplikasi utama spektroskopi massa adalah dalam identifikasi senyawa. Dengan teknik ini, senyawa-senyawa dalam sampel farmasi dapat diidentifikasi berdasarkan pada pola fragmentasi yang unik dari ion-ion yang terbentuk dalam spektrometer massa.

Ini memungkinkan peneliti untuk menentukan struktur kimia dari senyawa-senyawa tidak dikenal dalam sediaan farmasi.

Kuantifikasi Senyawa: Spektroskopi massa juga digunakan untuk kuantifikasi senyawa dalam sampel farmasi. Teknik-teknik seperti spektrometri massa tandem (MS/MS) dapat digunakan untuk mengukur konsentrasi senyawa tertentu dalam sampel dengan sensitivitas dan presisi yang tinggi. Hal ini penting dalam memastikan bahwa sediaan farmasi memiliki konsentrasi bahan aktif yang sesuai dengan yang ditetapkan.

Analisis Efek Metabolisme: Spektrometri massa digunakan dalam farmakokinetika dan farmakodinamika untuk mempelajari metabolisme obat. Dengan menggunakan teknik ini, metabolit-metabolit dari obat dalam tubuh dapat diidentifikasi dan dikuantifikasi. Hal ini membantu dalam memahami perubahan obat dalam tubuh, mengevaluasi efek samping, dan merancang dosis yang tepat.

Penelitian Obat: Dalam penelitian obat, spektrometri massa digunakan untuk mempelajari sifat-sifat fisik dan kimia dari senyawa-senyawa potensial. Hal ini termasuk memahami stabilitas, kelarutan, dan sifat farmakokinetik dari kandidat obat. Informasi ini penting dalam proses pengembangan obat untuk memastikan efektivitas dan keamanan yang optimal.



Gambar 3. 6. Contoh kromatogram Spektroskopi massa (Kibbe and Muddiman, 2024)

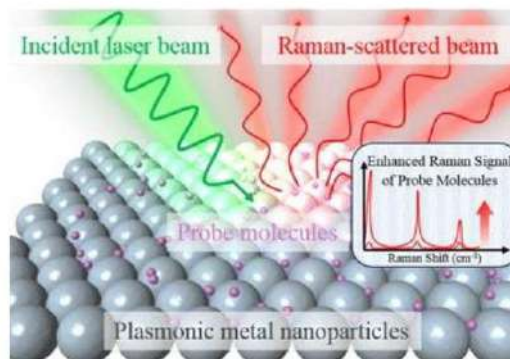
Validasi Metode Analisis: Spektrometri massa juga digunakan dalam validasi metode analisis farmasi. Metode spektrometri massa harus divalidasi untuk memastikan keandalan, keakuratan, dan ketepatan dalam pengukuran konsentrasi senyawa dalam sediaan farmasi. Validasi ini melibatkan pengujian metode terhadap parameter-parameter yang ditetapkan, seperti ketepatan, presisi, kekhususan, dan linieritas.

Pemantauan Kontaminan: Spektrometri massa digunakan untuk mendeteksi dan mengidentifikasi kontaminan dalam sediaan farmasi. Hal ini penting dalam memastikan bahwa produk farmasi tidak mengandung bahan-bahan yang berbahaya atau tidak diinginkan yang dapat membahayakan kesehatan konsumen.

Dengan demikian, spektrometri massa memiliki banyak aplikasi yang penting dalam berbagai aspek farmasi, mulai dari identifikasi dan kuantifikasi senyawa hingga penelitian obat, validasi metode analisis, dan pemantauan kontaminan. Teknik ini menjadi alat yang sangat berharga dalam memastikan kualitas, keamanan, dan efektivitas produk farmasi.

3.9 Spektroskopi Raman dan aplikasinya dalam farmasi

Spektroskopi Raman adalah teknik analisis spektroskopi yang memanfaatkan efek Raman, yaitu perubahan panjang gelombang cahaya yang dipancarkan atau tersebar oleh molekul setelah terkena cahaya laser. Prinsip dasar spektroskopi Raman didasarkan pada interaksi antara foton cahaya laser dengan getaran molekul dalam sampel, yang menghasilkan pergeseran panjang gelombang Raman yang khas. (Orlando et al., 2021)

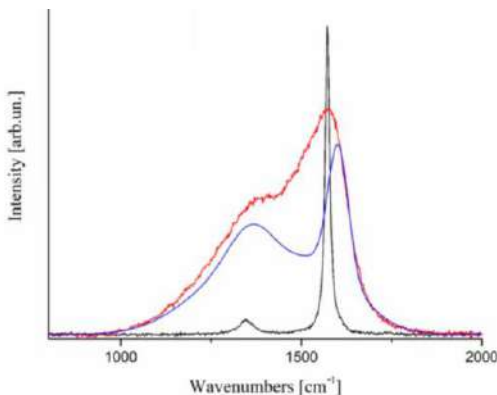


Gambar 3. 7. Ilustrasi teknik tembakan cahaya pada permukaan dengan spektroskopi raman (Orlando et al., 2021)

Dalam farmasi, spektroskopi Raman memiliki beberapa aplikasi penting:

Analisis Non-Destruktif: Salah satu keunggulan utama spektroskopi Raman adalah kemampuannya untuk melakukan analisis non-destruktif. Ini berarti sampel farmasi dapat dianalisis secara langsung tanpa memerlukan persiapan sampel yang rumit atau penghancuran sampel. Hal ini sangat berguna untuk pengujian di tempat, pengujian langsung pada sediaan farmasi tanpa merusak integritas atau struktur fisik mereka.

Identifikasi Polimorfisme Obat: Polimorfisme adalah fenomena di mana sebuah senyawa dapat mengkristal dalam berbagai bentuk kristalin yang berbeda. Hal ini dapat mempengaruhi sifat fisik, stabilitas, dan efikasi obat. Spektroskopi Raman dapat digunakan untuk mengidentifikasi polimorfisme dalam sediaan padat dengan mendeteksi pergeseran panjang gelombang Raman yang khas yang terkait dengan struktur kristal yang berbeda. Ini memungkinkan untuk pemantauan dan kontrol kualitas yang tepat dalam pengembangan dan produksi sediaan farmasi.



Gambar 3. 8. Contoh hasil spektrum raman (Orlando et al., 2021)

Dengan demikian, spektroskopi Raman adalah alat yang sangat berharga dalam analisis farmasi karena kemampuannya untuk memberikan informasi yang cepat, akurat, dan non-destruktif tentang sediaan farmasi. Dengan menggunakan teknik ini, para ilmuwan farmasi dapat mengidentifikasi polimorfisme obat, memantau stabilitas sediaan farmasi, dan melakukan analisis non-destruktif yang efisien untuk memastikan kualitas dan keamanan produk farmasi.

3.10 Pengembangan metode analisis berbasis optika dan spektroskopi dalam validasi obat

Pengembangan metode analisis berbasis optika dan spektroskopi dalam validasi obat merupakan proses penting dalam memastikan keandalan, keakuratan, dan kecocokan metode analisis yang digunakan dalam pengujian obat. Berikut adalah langkah-langkah utama dalam pengembangan metode analisis tersebut:

Penetapan Tujuan Validasi: Langkah pertama dalam pengembangan metode analisis adalah menetapkan tujuan validasi yang jelas. Hal ini melibatkan menentukan parameter-parameter yang akan divalidasi, seperti presisi, ketepatan, kekhususan, linearitas, batas deteksi, dan batas kuantifikasi.

Pemilihan Teknik Optika dan Spektroskopi: Berdasarkan sifat sampel dan parameter yang ingin divalidasi, pemilihan teknik optika dan spektroskopi yang paling cocok harus dilakukan. Misalnya, jika ingin mengukur konsentrasi senyawa dalam larutan, spektroskopi UV-Vis mungkin menjadi pilihan yang tepat. Sedangkan jika ingin melakukan identifikasi senyawa dalam sediaan padat, spektroskopi inframerah atau Raman mungkin lebih sesuai.

Optimasi Metode Analisis: Setelah pemilihan teknik, langkah berikutnya adalah mengoptimalkan kondisi analisis untuk memastikan sensitivitas, selektivitas, dan akurasi yang optimal. Ini melibatkan penyesuaian parameter seperti panjang gelombang, kekuatan laser, waktu integrasi, dan pengaturan instrumen lainnya.

Validasi Metode: Setelah metode analisis telah dioptimalkan, proses validasi dimulai. Ini melibatkan pengujian metode terhadap parameter-parameter validasi yang telah ditetapkan sebelumnya. Misalnya, untuk menguji presisi metode, beberapa pengukuran dapat dilakukan pada sampel yang sama dan hasilnya dievaluasi untuk melihat seberapa dekat hasilnya. Hal yang sama berlaku untuk parameter-parameter lain seperti ketepatan, kekhususan, dan linearitas.

Analisis Data dan Penentuan Batas: Setelah pengujian validasi selesai, data yang diperoleh dievaluasi secara statistik dan interpretatif untuk menentukan apakah metode analisis memenuhi kriteria validasi yang ditetapkan. Jika metode tersebut dinyatakan valid, batas validasi untuk masing-masing parameter ditentukan, dan metode tersebut dianggap cocok untuk digunakan dalam pengujian obat.

Dengan demikian, pengembangan metode analisis berbasis optika dan spektroskopi dalam validasi obat melibatkan serangkaian langkah yang teliti dan terarah untuk memastikan keandalan dan kecocokan metode yang digunakan dalam pengujian obat. Langkah-langkah tersebut penting untuk memastikan bahwa hasil pengujian obat akurat, konsisten, dan dapat diandalkan.

Dalam bab ini, telah dibahas tentang pengembangan metode analisis berbasis optika dan spektroskopi dalam validasi obat. Pentingnya pengembangan metode analisis

yang akurat dan andal dalam pengujian obat tidak bisa diragukan lagi. Melalui pemilihan teknik optika dan spektroskopi yang tepat, optimasi kondisi analisis, serta proses validasi yang teliti, kita dapat memastikan bahwa metode analisis yang digunakan memenuhi standar validasi yang ditetapkan dan dapat diandalkan untuk pengujian obat yang akurat dan konsisten. Dengan demikian, langkah-langkah ini memainkan peran kunci dalam memastikan kualitas, keamanan, dan efektivitas obat yang diuji, serta mendukung kemajuan dalam penelitian dan pengembangan obat di bidang farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Alauhdin, M., Eden, W.T., Alighiri, D., n.d. Aplikasi Spektroskopi Inframerah untuk Analisis Tanaman dan Obat Herbal.
- Handoyo Sahumena, M., Ruslin, R., Asriyanti, A., Nurrohwindi Djuwarno, E., 2020. Identifikasi Jamu Yang Beredar Di Kota Kendari Menggunakan Metode Spektrofotometri UV-VIS. JSSCR 2, 65–72. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v2i2.6977>
- Kibbe, R.R., Muddiman, D.C., 2024. Quantitative mass spectrometry imaging (qMSI): A tutorial. J Mass Spectrom 59, e5009. <https://doi.org/10.1002/jms.5009>
- Kuballa, T., Kaltenbach, K.H., Teipel, J., Lachenmeier, D.W., 2023. Liquid Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy in Transition—From Structure Elucidation to Multi-Analysis Method. Separations 10, 572. <https://doi.org/10.3390/separations10110572>
- Orlando, A., Franceschini, F., Muscas, C., Pidkova, S., Bartoli, M., Rovere, M., Tagliaferro, A., 2021. A Comprehensive Review on Raman Spectroscopy Applications. Chemosensors 9, 262. <https://doi.org/10.3390/chemosensors9090262>
- Priyanto, T.H., SakaP, S., Naramoto, H., n.d. Pengaruh Iluminasi Laser Pada Film Campuran Emas-Fullerene (Auc60) Dalam Analisis Spektroskopi Raman.
- Rasyida, K., Kuswandi, B., Kristiningrum, N., 2014. Deteksi Kemurnian Air Zamzam Menggunakan Metode Spektrofotometri Fourier Transform Infrared (FTIR) dan Kemometrik 2.
- Sriarumtias, F.F., Rimosan, S.H.L., n.d. Penetapan Kadar Vitamin C Dan Formulasi Sediaan Granul Instan Ekstrak Kulit Jeruk.
- Wahyuni, A.M., Afthoni, M.H., Rollando, R., 2022. Pengembangan dan Validasi Metode Analisis Spektrofotometri UV Vis Derivatif untuk Deteksi Kombinasi Hidrokortison Asetat dan Nipagin pada Sediaan Krim. sbtek 3, 239–247. <https://doi.org/10.33479/sb.v3i1.181>
- Warono, D., 2013. Unjuk Kerja Spektrofotometer Untuk Analisa Zat Aktif Ketoprofen 2.

Zloh, M., 2019. NMR spectroscopy in drug discovery and development: Evaluation of physico-chemical properties. ADMET DMPK 7, 242–251. <https://doi.org/10.5599/admet.737>

BAB 4

MEKANIKA FLUIDA DALAM FARMASI

Oleh W. Widyastuti

4.1 Pendahuluan

Sediaan cairan farmasi dikenal sebagai bahan yang dapat dituangkan dan mengalir, dan tidak mempunyai kemampuan untuk mempertahankan bentuk aslinya. Semipadat adalah pengelompokan sediaan antara padat dan cair. Sediaan semipadat pada dasarnya mempertahankan bentuknya ketika tidak dibatasi tetapi mengalir atau berubah bentuk ketika ada gaya eksternal yang diterapkan. Bahan-bahan yang mudah keluar dari botol jelas merupakan sediaan bentuk cair. Salep atau sediaan semipadat, yang tetap mempertahankan bentuknya, setelah dikeluarkan dari tube, secara khas berhubungan dengan karakteristik sediaan semipadat farmasi (Khar dkk, 2016).

Rheologi (dari kata Yunani rheos yang berarti aliran dan logos yang berarti ilmu) adalah ilmu yang mempelajari aliran atau deformasi materi di bawah pengaruh tekanan. Reologi dapat diterapkan pada benda padat (yang benar-benar tahan terhadap deformasi), cairan (yang cukup tahan), dan gas (yang sama sekali tidak tahan). Dalam penelitian dan teknologi farmasi dan penelitian terkait, pengukuran reologi terlibat dalam operasi pemrosesan farmasi seperti pencampuran bahan, pengisian dan pengemasan ke dalam wadah, dan dengan demikian mempengaruhi pilihan

peralatan pemrosesan yang akan digunakan dalam manufaktur (Khar dkk, 2016).

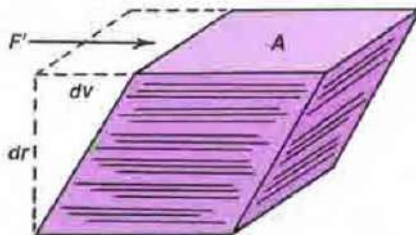
Reologi juga terlibat dalam pengeluaran sediaan dari kemasan, baik dengan menuangkan dari botol, ekstrusi dari tabung atau wadah lain yang dapat diubah bentuknya, menyemburkan cairan dari alat penyemprot atau kaleng aerosol, atau melewati jarum suntik. Menggosokkan sediaan ke dan dalam kulit dikontrol oleh sifat reologinya. Hal ini mempengaruhi dari stabilitas fisik suatu sediaan, dan sangat penting baik dalam pengembangan produk maupun jaminan kualitas untuk memastikan bahwa bentuk dan aliran yang diinginkan dipertahankan selama masa simpan produk yang disyaratkan. Hal ini mempengaruhi keseragaman dosis dan bioavailabilitas suatu produk karena viskositas telah terbukti mempengaruhi laju penyerapan obat dari saluran pencernaan (GI). Pelepasan obat dari bentuk sediaan dan sistem penghantaran dikendalikan oleh karakteristik reologi matriks formulasi. Ruang lingkup biorheologi berkaitan dengan peredaran darah dan getah bening melalui kapiler dan pembuluh besar, aliran lendir pada saluran pernafasan, pembengkokan sendi, kontraksi otot dan transit isi lumen melalui saluran pencernaan (Khar dkk, 2016).

Mekanika fluida dalam farmasi sering disebut dengan istilah rheologi, yang digunakan pertama kali oleh Bingham dan Crawford (1929) untuk menggambarkan aliran cairan dan deformasi dari padatan (tetapi lebih sering digunakan untuk istilah aliran dalam sediaan cair dan semipadat) (Sinko & Singh, 2011). Viskositas suatu fluida dapat digambarkan secara sederhana sebagai ketahanannya terhadap aliran atau pergerakan. Oleh karena itu, air yang lebih mudah diaduk dibandingkan sirup dikatakan memiliki viskositas yang lebih rendah. Meningkatnya ketergantungan pada pengujian disolusi bentuk sediaan dan penggunaan

polimer telah menambah pentingnya pengetahuan tentang sifat aliran. Selain itu, kemajuan dalam metode evaluasi sifat viskoelastik bahan semipadat dan bahan biologis telah menghasilkan korelasi yang berguna dengan bioavailabilitas dan fungsi. Pemahaman yang tepat tentang sifat reologi bahan farmasi sangat penting untuk penyiapan, pengembangan, evaluasi dan kinerja bentuk sediaan farmasi (Aulton, 2002).

4.2 Fluiditas Cairan Newton dan Non-Newton

Definisi viskositas diberikan secara kuantitatif oleh Newton, yang merupakan orang pertama yang menyadari bahwa laju aliran (γ) berhubungan langsung dengan tegangan yang diterapkan (σ): konstanta proporsionalitas adalah koefisien viskositas dinamis, lebih besar dari biasanya disebut hanya sebagai viskositas. Fluida sederhana yang mematuhi hubungan tersebut disebut fluida Newtonian dan yang tidak mematuhi hubungan tersebut disebut fluida non-Newtonian. Fenomena viskositas paling baik dipahami dengan mempertimbangkan sebuah kubus fluida hipotetis yang terdiri dari lapisan-lapisan yang sangat tipis (laminae) yang dapat meluncur satu sama lain (Aulton, 2002).

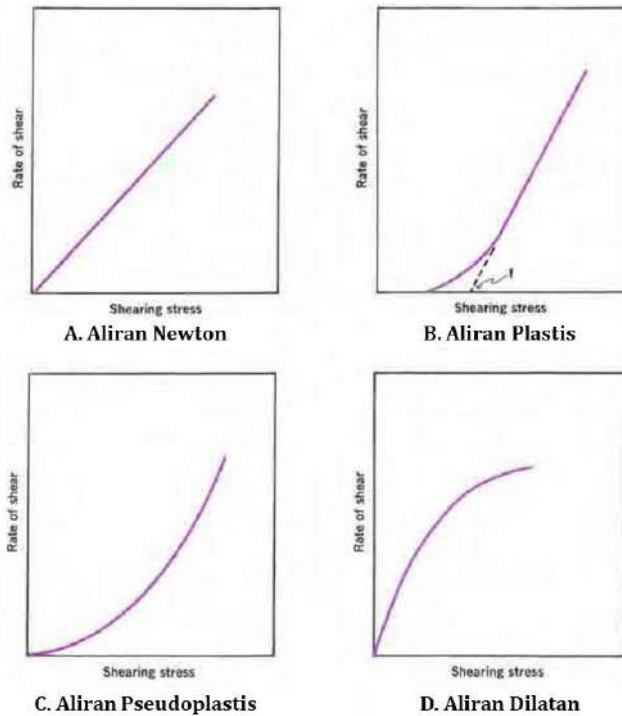


Gambar 4. 1. *Shearing force* yang diperlukan untuk menghasilkan suatu perbedaan kecepatan (Sinko & Singh, 2011)

Ketika gaya tangensial diterapkan pada lapisan paling atas, diasumsikan bahwa setiap lapisan berikutnya akan bergerak dengan kecepatan yang semakin menurun dan lapisan bawah akan diam (Gambar 4.1). Oleh karena itu akan ada gradien kecepatan, dan ini akan sama dengan kecepatan lapisan atas dalam m/detik dibagi dengan tinggi kubus dalam meter. Gradien yang dihasilkan, yang secara efektif merupakan laju aliran tetapi biasanya disebut sebagai laju geser, dv , akan memiliki satuan detik timbal balik (/detik). Tegangan yang diterapkan, yang dikenal sebagai tegangan geser, cr , diperoleh dengan membagi gaya yang diterapkan dengan luas lapisan atas dan mempunyai satuan Nm^2 (Aulton, 2002). Hukum Newton dapat dinyatakan sebagai:

$$\sigma = \eta \gamma \quad \text{dimana} \quad \eta = \frac{\sigma}{\gamma} \quad \text{dan} \quad \frac{F'}{A} = \eta \frac{dv}{dr} \quad \text{dan} \quad \eta \frac{F}{G} \quad (4.1)$$

Perbedaan kecepatan (dv) antara dua bidang cairan dipisahkan oleh suatu jarak yang kecil sekali (dr) merupakan perbedaan kecepatan atau *rate of shear* dv/dr . Gaya per satuan luas F'/A diperlukan untuk menyebabkan aliran yang disebut *shearing stress*. Newton menemukan bahwa makin besar viskositas suatu cairan, akan makin besar pula gaya per satuan luas (*shearing stress*) yang diperlukan untuk menghasilkan suatu *rate of shear* tertentu. Oleh karena itu, *rate of shear* harus berbanding langsung dengan *shearing stress*. η merupakan koefisien viskositas, yang sering dinyatakan dengan viskositas saja. Suatu gambaran kurva aliran atau rheogram, diperoleh dengan memplot F vs G , untuk sistem Newton dapat dilihat pada Gambar 4.2-A, dengan persamaan 4.1 yang diperoleh suatu garis lurus melalui titik (0,0) (Sinko & Singh, 2011).



Gambar 4. 2. Kurva aliran berbagai bahan (Sinko & Singh, 2011)

Satuan viskositas (η) adalah *poise* sebagai *shearing force* yang dibutuhkan untuk menghasilkan kecepatan 1 cm/detik antara dua bidang cairan yang paralel dimana luas masing-masing adalah 1 cm² dan dipisahkan oleh jarak 1 cm. Satuan cgs untuk *poise* adalah $\frac{\text{dyne} \cdot \text{detik}}{\text{cm}^2}$ atau $\frac{g}{\text{cm} \cdot \text{detik}}$. Satuan yang lebih sering digunakan adalah *centipoise* (cp) dimana 1 cp = 0,01 *poise*. Istilah fluiditas (ϕ) didefinisikan sebagai kebalikan dari viskositas ($1/\eta$). Viskositas kinematis merupakan viskositas absolut ($\frac{\eta}{\rho}$) dengan satuan *stoke* dan *centistoke* (cs) (Sinko & Singh, 2011).

$$\eta = \frac{F' dr}{A dv} = \frac{\text{dyne cm}}{\text{cm}^2 \text{ cm/detik}} = \frac{\text{dyne detik}}{\text{cm}^2} = \frac{g \text{ cm/detik}^2 \text{ detik}}{\text{cm}^2} = \frac{g}{\text{cm detik}}$$

Bila viskositas gas meningkat dengan naiknya temperatur, maka viskositas cairan justru menurun jika temperatur dinaikkan. Fluiditas dari suatu cairan yang merupakan kebalikan dari viskositas akan meningkat dengan makin tingginya temperatur. Ketergantungan viskositas cairan terhadap temperatur untuk sebagian besar zat dinyatakan dengan:

$$\eta = Ae^{E_v/RT} \quad (4.2)$$

dimana A merupakan konstanta yang bergantung pada bobot molekul dan volume molar dari cairan tersebut, dan E_v adalah suatu energi pengaktifan yang dibutuhkan untuk memulai aliran antara molekul-molekul tersebut (Sinko & Singh, 2011).

Fluida Newtonian, rheogramnya linier dan melewati titik asal yang menunjukkan bahwa tegangan minimal yang diterapkan akan menyebabkan geseran. Kemiringan kurva tersebut disebut fluiditas dan kebalikan dari kemiringan tersebut adalah viskositas fluida. Karena menurut definisi, *shear stress* (tegangan geser) dan *shear rate* (laju geser) berbanding lurus, satu titik viskometri dapat mencirikan reologi cairan. Viskogram untuk fluida Newton adalah garis lurus yang sejajar dengan sumbu laju geser yang menunjukkan bahwa viskositas Newton tidak bergantung pada laju geser. Fluida non-Newtonian adalah fluida yang tidak memiliki hubungan linier langsung antara tegangan geser dan laju geser, yaitu tidak mengikuti hukum aliran Newton. Sebagian besar sistem yang ada dalam sediaan farmasi (suspensi, emulsi dan semipadat) termasuk dalam kategori ini. Perilaku reologi fluida non-Newton dapat dicirikan sebagai fluida non-Newton yang tidak bergantung pada waktu (*time-independent*) atau bergantung pada waktu (*time-dependent*) (Khar dkk, 2016). Jika bahan atau zat non-Newton dianalisis dalam suatu viskometer dan hasilnya

diplot, diperoleh berbagai kurva aliran yaitu (Sinko & Singh, 2011):

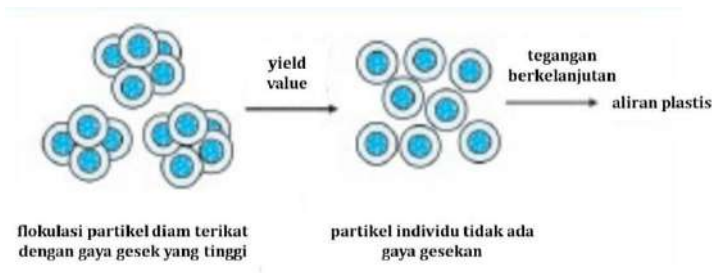
1. Fluida non-Newton *time-independent*
 - a. Aliran plastis
 - b. Aliran pseudoplastis
 - c. Aliran dilatan
2. Fluida non-Newton *time-dependent*
 - a. Aliran thiksotropi
 - b. Aliran thiksotropi negatif
 - c. Aliran rheopeksi
 - d. Aliran rheopeksi negatif

Suspensi flokulasi pekat (misalnya suspensi seng oksida pekat) dan bentuk sediaan semipadat, seperti gel, krim, dan salep, memerlukan gaya awal yang terbatas, sebelum aliran reologi dapat dimulai. Tegangan awal ini disebut nilai luluh (*yield value*) dan zat semacam ini dikenal sebagai aliran plastis atau *Bingham-bodies*. Pada nilai tegangan geser di bawah *yield value*, zat tersebut berperilaku sebagai padatan elastis yang menunjukkan deformasi reversibel, dan di atas *yield value*, zat tersebut berperilaku seperti sistem Newton (Gambar 4.2-B). Rheogram plastis Bingham diwakili oleh garis lurus atau kurva pada plot laju tegangan-geser, yang dipindahkan dari titik asal dengan *yield value* (Khar dkk, 2016).

Kemiringan bagian linier dikenal sebagai mobilitas, yang merupakan kebalikan dari viskositas plastis, analog dengan fluiditas dalam sistem Newton, dan kebalikannya dikenal sebagai viskositas plastis (U), dimana f adalah *yield value*, atau intersep pada sumbu shear stress dalam dyne/cm² (Sinko & Singh, 2011):

$$U = \frac{(F-f)}{G} \quad (4.3)$$

Satuan dimensi *yield value* harus sama dengan tegangan geser. Viskositas plastik didefinisikan sebagai tegangan geser yang melebihi *yield value* yang harus diterapkan untuk menginduksi laju geser satuan. Plastisitas sering ditunjukkan oleh suspensi flokulasi pekat, dimana partikel tertarik oleh gaya *van der Waals* (gaya flokulasi) yang memberikan struktur pada sistem. Gaya geser yang diperlukan untuk memutus gaya flokulasi antar partikel berkontribusi terhadap nilai hasil. Sifat saling bertautan atau jalinan dalam struktur menentukan apakah aliran awal sukar terjadi hingga struktur cukup hilang atau apakah diperlukan gaya awal yang cukup untuk memulai gerakan, yaitu apakah *yield value* harus dilampaui. Dalam kasus apa pun, pemotongan yang terus-menerus akan memutus hubungan lebih lanjut, sehingga viskositas nyata turun seiring dengan peningkatan geser. Ketika *yield value* terlampaui, tegangan geser dan laju geser menjadi berbanding lurus. Penjelasan diagram perilaku plastik digambarkan pada Gambar 8.3 (Khar dkk, 2016).



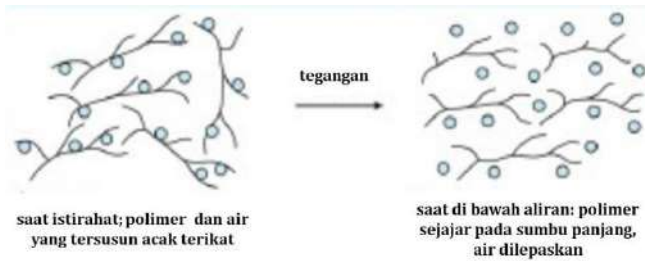
Gambar 4. 3. Aliran plastis (Khar dkk, 2016)

Kadang-kadang, sistem semipadat, terutama yang mengandung bahan padat yang cukup besar atau sistem yang strukturnya dikembangkan melalui polimer tiga dimensi (sistem silikat), mengembangkan bidang geser yang hampir tidak ada interaksi, dan karenanya, aliran menjadi

mudah. Bidang selip ini menghasilkan kurva aliran yang menyimpang dari garis lurus pada tegangan yang mendekati *yield value*. Fenomena ini disebut aliran sumbat karena material bergerak dalam bentuk bongkahan atau sebagai sumbat, bukan dalam gerak laminar. Seperti yang akan dibahas nanti, hal ini menghasilkan implikasi reologi yang membingungkan terhadap kinerja produk. Secara umum, pengukuran seperti itu kurang dapat direproduksi (Khar dkk, 2016).

Banyak larutan polimer, terutama larutan tragacanth, natrium alginat dan turunan selulosa, suspensi yang terflokulasi lemah, dan sistem semipadat yang mengandung komponen polimer, menjadi lebih cair jika semakin cepat larutan tersebut diaduk. Perilaku penipisan geser ini sering disebut sebagai pseudoplastisitas. Rheogram bahan pseudoplastik dimulai dari titik asal yang menunjukkan bahwa ikatan partikel-partikel terlalu lemah untuk menahan tegangan geser yang diterapkan. Untuk material pseudoplastik, kenaikan laju geser lebih besar daripada kenaikan tegangan geser dan reogramnya cekung terhadap sumbu laju geser (Gambar 4.2-C). Jadi, jika viskositas dihitung pada masing-masing rangkaian titik laju geser, maka nilai yang dihasilkan akan menurun seiring dengan meningkatnya laju geser. Fakta bahwa satu nilai viskositas tidak dapat mengkarakterisasi perilaku kental bahan pseudoplastik karena aliran non-Newtoniannya memerlukan penggunaan beberapa persamaan keadaan. Salah satu persamaan tersebut adalah hukum pangkat empiris atau persamaan Ostwald-de Waele yang dapat diterapkan pada rentang tegangan yang luas (Sinko & Singh, 2011):

$$\tau^n = \eta' G \quad \text{atau} \quad \log G = N \log \tau - \log \eta' \quad (4.4)$$



Gambar 4. 4. Aliran pseudoplastis (Khar dkk, 2016)

Dalam larutan polimer, makromolekul rantai lurus panjang dan fleksibel diterpa terus-menerus oleh molekul air di sekitarnya dalam agitasi termal. Untuk mencapai kondisi energi minimum, makromolekul cenderung mempunyai beberapa kumparan. Kumparan ini dapat mengembangkan tingkat saling terkait. Dengan polimer bercabang, peluang terjadinya interlock gesekan jelas lebih besar. Selain itu, atau sebagai alternatif, penghubungan intramolekul dapat terjadi melalui ikatan hidrogen sederhana. Ikatan ini dapat menciptakan jembatan yang tak terhitung banyaknya antara molekul-molekul yang berdekatan untuk menciptakan ikatan silang sempurna yang dapat ditembus oleh air. Setelah penerapan geser, gerakan laminar searah terjadi dan rantai makromolekul terlepas dan sejajar dengan arah aliran, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 8.4 (Khar dkk, 2016)

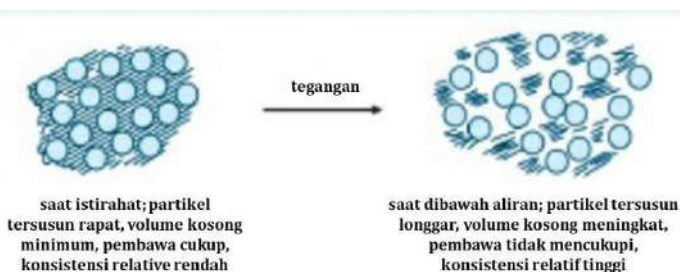
Penerapan laju geser yang meningkat memungkinkan rantai makromolekul terlepas dan mengurangi jebakan air, sehingga mengurangi hambatan aliran, dan mengurangi viskositas. Dengan menghilangkan tegangan geser, gerak Brown membangun kembali konformasi kumparan dan hubungan antarpartikel secara instan, dan sistem dikembalikan ke kondisi viskositas tinggi. Oleh karena itu, restorasi tidak bergantung pada waktu. Aliran pseudoplastis

ditunjukkan oleh suspensi yang terflokulasi lemah, pada minimum sekunder, yang menghasilkan struktur “*house of card*”. Dalam kasus gel silika atau alumina, air dapat berfungsi sendiri atau dengan bahan lain dari ikatan silang untuk menciptakan struktur polimer tiga dimensi. Secara klasik, sebagian besar zat pensuspensi menunjukkan kemampuan serupa dalam pengembangan struktur. Tergantung pada sifat bahan pensuspensi dan pengikat silang yang digunakan, bahan pembantu ini mungkin berada dalam larutan homogen lengkap atau tidak. Sebaliknya, mereka mungkin memiliki afinitas yang kuat terhadap pelarut namun sebagian tidak larut. Dalam sistem dengan padatan terdispersi, larutan koloid ini dapat berfungsi sebagai bahan jalinan yang menyatukan keseluruhan sistem (Khar dkk, 2016).

Bahan dilatan adalah bahan yang kenaikan laju gesernya lebih besar daripada kenaikan tegangan gesernya. Jadi, jika viskositas dihitung pada masing-masing serangkaian titik laju geser, maka nilai yang dihasilkan meningkat untuk bahan dilatan, dan oleh karena itu, bahan tersebut dikenal sebagai sistem penebalan geser. Bahan-bahan tersebut bertambah volumenya, seperti melebar, ketika ditegangkan dan karenanya dikenal sebagai dilatan. Saat tegangan dihilangkan, material ini kembali ke kondisi fluiditas aslinya. Sifat aliran bahan tersebut berlawanan dengan sifat aliran pseudoplastik. Rheogram dan viskogram bahan dilatan diilustrasikan pada Gambar 4.2-D. Persamaan Ostwald-de Waele (persamaan 4.4) yang digunakan untuk menggambarkan pseudoplastisitas juga berlaku untuk bahan dilatan (Khar dkk, 2016).

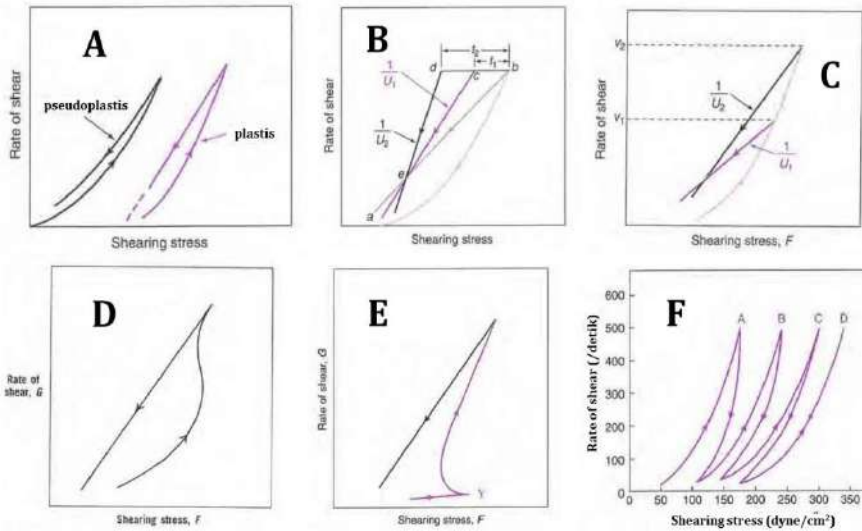
Suspensi yang mengandung sejumlah kecil cairan dan konsentrasi tinggi $>50\%$ (b/b) partikel kecil yang terdeflokulasi, menunjukkan sifat dilatan. Dalam keadaan

diam, partikel-partikel yang terdeflokulasi tidak cenderung beragregasi, namun tersusun rapat dengan volume antar partikel minimum. Pada laju geser yang rendah, jumlah pembawa cukup untuk mengisi volume, dan untuk melumasi serta memungkinkan partikel melewati satu sama lain. Pada tahap ini, bahan yang bersifat cair dapat dituang atau diaduk. Saat tegangan geser meningkat, partikel-partikel akan berkumpul bersama, membentuk pengepakan terbuka, dan membentuk rongga yang besar, bukannya saling tergelincir. Jumlah pembawa yang konstan tidak mampu mengisi ruang kosong secara sempurna dan suspensi tampak kering, seolah-olah partikel tersuspensi mengembang atau melebar. Dengan meningkatnya laju geser, material menjadi lebih kental, mencapai konsistensi seperti pasta padat, dan karenanya dikenal sebagai sistem penebalan geser. Ketika geseran dihilangkan, volume rongga berkurang dan viskositas turun serta suspensi tampak basah. Kembali, perilaku dilatan tampak pada Gambar 4.5. Di antara beberapa sistem yang dilaporkan menunjukkan aliran dilatan adalah suspensi pigmen anorganik yang dideflokulasi dalam air (30–50% (v/v) titanium dioksida, 12% oksida besi merah, dan 39% barium sulfat), atau dalam cairan non-polar (18 % v/v oksida besi merah), dan suspensi pati dalam air gliserin atau etilen glikol (Khar dkk, 2016).



Gambar 4. 5. Aliran dilatan (Khar dkk, 2016)

Dalam pembahasan sebelumnya, untuk sistem penipisan geser, diasumsikan bahwa sistem tersebut beradaptasi terhadap perubahan geser secara instan, yaitu begitu cepat sehingga reogram pada laju geser yang meningkat atau menurun merupakan kurva tunggal. Namun, jika suspensinya kental atau jika partikel tersuspensi berukuran besar, gerak Brown-nya terlalu lambat untuk memulihkan ikatan antarpartikel yang putus secara instan. Jika struktur tidak segera pulih, rheogram menurun akan memiliki nilai tegangan yang lebih rendah pada setiap laju geser dibandingkan dengan rheogram naik dan viskositas nyata menurun bahkan ketika sistem berada dalam geser konstan. Aliran seperti ini dikatakan tiksotropik, oleh karena itu, tiksotropi adalah fenomena yang dihasilkan dari ketergantungan waktu dari penguraian atau pembangunan kembali struktur pada tegakan, yaitu transformasi gel menjadi sol yang reversibel dan isothermal. Misalnya, gel bentonit natrium 8% (b/b), bila diaduk di atas nilai rendemen selama beberapa menit, akan mengalir dan dapat dituang. Jika tidak diganggu, selama satu atau dua jam, ia akan kembali ke keadaan gel seiring dengan gerakan Brown yang membangun kembali struktur “house of card” (Khar dkk, 2016).



Gambar 4. 6. Aliran thiksotropi (Sinko & Singh, 2011)

Thiksotropi dalam sistem pseudoplastis ditunjukkan pada Gambar 4.6-A. Dimulai dengan sistem diam, dalam reogram untuk sistem tersebut diperoleh dengan memplot tegangan geser laju geser, diperoleh dua kurva, kurva ke atas ketika laju geser dinaikkan dan kurva ke bawah ketika laju geser dikurangi. Kurva atas dan bawah adalah *non-super-imposable* dan kurva bawah dipindahkan lebih rendah ke kurva atas yang menunjukkan bahwa viskositas sistem pada setiap laju geser lebih rendah pada kurva bawah dibandingkan pada kurva atas (melengkung). Dengan demikian, tegangan geser yang diperlukan untuk mempertahankan laju geser berkurang dan viskositas nyata turun. Hal ini kontras dengan reogram bahan pseudoplastis (Gambar 4.2-C), dimana kurva naik dan kurva turun bertepatan (Khar dkk, 2016).

Thiksotropi dalam sistem plastis ditunjukkan pada Gambar 4.6-A. Setelah penerapan satu atau lebih siklus geser, nilai hasil mungkin tetap tidak berubah atau mungkin hilang. Lingkaran histeresis adalah area yang dibatasi oleh kurva atas dan kurva bawah (Gambar 4.6-B dan Gambar 4.6-C) atau oleh kurva atas, kurva bawah, dan sumbu tegangan. Area yang dibatasi oleh kedua kurva mengukur tingkat kerusakan thiksotropi sistem, dan dengan penurunan area loop, kerusakan struktural berkurang. Bahan yang tidak memiliki struktur adalah bahan Newtonian. Tidak adanya histeresis pada reogram sistem plastis dan pseudoplastik disebabkan karena pembentukan kembali struktur melalui gerak Brown pada sistem ini sama cepatnya atau bahkan lebih cepat dibandingkan dengan kerusakan struktur akibat geseran. Besarnya perbedaan kurva atas dan bawah dikenal sebagai derajat histeresis dan menentukan waktu yang dibutuhkan untuk memperoleh kembali struktur tersebut (Khar dkk, 2016).

Tonjolan (*Bulge*) dan taji (*Spur*) mewakili loop histeresis kompleks yang diamati dalam sistem dispersi farmasi (Gambar 4.6-D dan Gambar 4.6-E). aliran ini diperoleh ketika dispersi ditegangkan dalam viskometer di mana laju geser dinaikkan sampai suatu titik dan kemudian diturunkan, dan kemudian tegangan geser dibaca pada setiap nilai laju geser untuk menghasilkan reogram. *Bulge* adalah karakteristik tonjolan pada kurva ke atas yang diamati pada loop histeresis gel bentonit pekat, 10–15% (b/b). Hal ini disebabkan oleh struktur “*house of card*” yang dibentuk oleh lempeng kristal bentonit yang menyebabkan pembengkakan magma bentonit dan tonjolan pada reogram. Dalam sistem yang sangat terstruktur, misalnya formulasi gel prokain penisilin, kurva ke atas menghasilkan tonjolan seperti taji. Bahan-bahan tersebut menunjukkan nilai hasil yang tinggi, yang dikenal sebagai nilai *Spur*, yang menelusuri

kurva melengkung ke atas ketika struktur tiga dimensi pecah dalam viskometer. Nilai *Spur* menggambarkan titik kerusakan struktural yang tajam pada laju geser yang rendah (Khar dkk, 2016).

Aliran tiksotropi negatif (anti-tiksotropi) didefinisikan sebagai peningkatan viskositas yang bergantung pada waktu dan dapat dibalik pada laju geser tertentu. Pada rheogram sistem anti-tiksotropik (Gambar 4.6-F), kurva ke bawah muncul di atas kurva ke atas yang menunjukkan bahwa viskositas sistem pada setiap laju geser lebih tinggi pada kurva ke bawah dibandingkan pada kurva ke atas. Sistem anti-tiksotropik adalah suspensi flokulasi yang mengandung kandungan padatan rendah (1–10%). Dalam anti-tiksotropi terdapat peningkatan frekuensi tumbukan partikel terdispersi atau molekul polimer dalam suspensi, yang menyebabkan peningkatan ikatan antarpartikel seiring waktu. Dengan demikian, keadaan awal dari sejumlah besar partikel individu dan flokulan kecil diubah menjadi keadaan yang mengandung sejumlah kecil flokulan yang relatif besar. Saat diam, flokulan besar pecah dan keadaan awal partikel individu dan flokulan kecil dikembalikan. Magma magnesia adalah contoh farmasi klasik dari tipe perilaku ini. Dalam studi reologi, ditemukan bahwa pada magma magnesia yang digeser secara bergantian dengan laju geser yang meningkat dan menurun, magma akan mengental, tetapi dengan laju yang menurun. Akhirnya, ia mencapai keseimbangan dimana tidak ada peningkatan konsistensi pada penerapan lebih lanjut siklus laju geser yang meningkat dan menurun. Pada tahap akhir, kurva atas dan kurva bawah dipadankan (Khar dkk, 2016).

Pada aliran rheopeksi, ketika hubungan antarpartikel atau belitan di antara rantai makromolekul telah diputus oleh tegangan geser, pemulihannya melalui gerak Brown

akan lambat jika partikelnya besar, atau suspensi atau larutannya kental. Dalam kasus seperti itu, getaran dan guncangan lembut (goyang dan berguling) dapat mempercepat pemulihan hubungan antar partikel antar makromolekul. Gerakan lembut tersebut memberikan turbulensi ringan, yang membantu membubarkan partikel untuk memperoleh orientasi acak, dan dengan demikian membangun kembali jaringan. Dalam kasus dispersi bentonit natrium 8%, (b/b), getaran atau rotasi yang lembut mempercepat proses reformasi gel dengan membangun kembali struktur "*house of card*" (Khar dkk, 2016).

Aliran rheopeksi negatif (anti-rheopeksi), hal ini diamati dalam sistem anti-tiksotropik di mana getaran lembut, guncangan dan turbulensi ringan mempercepat reformasi larutan dari keadaan gel. Dalam hal ini, sistem anti-thiksotropi, seperti magma magnesita menjadi lebih mobile di bawah pengaruh turbulensi ringan (Khar dkk, 2016).

4.3 Pengukuran Viskositas

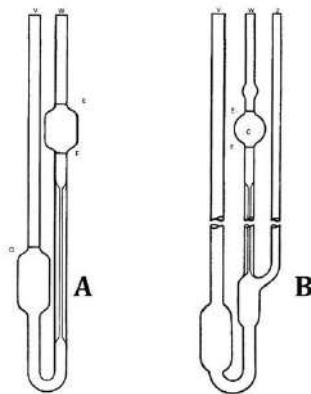
Pemilihan metode instrumental yang tepat penting dalam keberhasilan penentuan dan evaluasi sifat reologi. Viskometer berdasarkan prinsip pengukuran viskositas (Khar dkk, 2016):

1. Viskometer kapiler, berdasarkan laju aliran suatu cairan melalui lubang atau kapiler halus.
2. Viskometer yang bergantung pada massa jenis, berdasarkan kecepatan benda jatuh (naiknya gelembung udara) melalui cairan di bawah pengaruh gravitasi.

3. Viskometer rotasi, berdasarkan ketahanan elemen berputar yang bersentuhan atau direndam dalam cairan.

Pemilihan instrumen dalam menentukan sifat reologi juga bergantung pada jenis bahan yang akan dianalisis. Instrumen berdasarkan jenis rheogram yang diperoleh (Khar dkk, 2016):

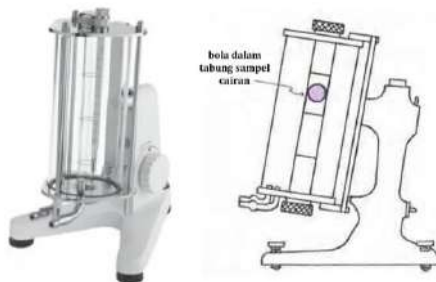
1. Instrumen satu titik, instrumen yang memberikan satu titik pada rheogram. Ekstrapolasi garis dari titik ini ke titik asal menghasilkan rheogram lengkap. Mereka hanya cocok untuk cairan Newtonian. Contohnya termasuk viskometer kapiler dan viskometer bola jatuh.
2. Instrumen multi titik, instrumen ini dapat digunakan untuk sistem non-Newtonian, dengan mengkarakterisasi sifat aliran pada laju geser yang bervariasi, maka reogram lengkap dapat diperoleh. Mereka juga dapat digunakan untuk penentuan viskositas fluida Newton. Contohnya termasuk viskometer cup dan bob, serta viskometer kerucut dan pelat.



Gambar 4. 7. Viskometer Kapiler (Aulton, 2002)

Viskometer kapiler dapat digunakan untuk menentukan viskositas untuk cairan fluida Newton. Laju aliran fluida melalui kapiler diukur berdasarkan pengaruh gravitasi atau tekanan eksternal. Dalam viskometer kapiler atau tabung, fluida mengalir melalui kapiler atau tabung dengan lubang bulat. Fluida yang bersentuhan langsung dengan dinding tidak bergerak sedangkan fluida yang berada di pusat berada pada kecepatan maksimum. Di antara kedua batas ini terdapat gradien kecepatan. Gaya penggerak yang menyebabkan zat cair mengalir adalah beratnya, sedangkan gaya hambat zat cair menahan aliran. Bentuk viscometer kapiler yang paling sering digunakan adalah sistem kaca yang ditandai dengan viskometer Ostwald (Gambar 4.7-A) dan viskometer Ubbelohde terdiri dari lengan vertikal ketiga tambahan yang dipasang pada bohlam di bawah bagian kapiler (Gambar 4.7-B). Lengan ketiga mengalirkan cairan ke bawah tabung kapiler dan menjaga volume di lengan tengah tetap konstan (Khar dkk, 2016). Viskositas absolut dari cairan yang tidak diketahui (η_1) ditentukan dengan mensubstitusi dimana harga densitas dari masing-masing cairan diketahui dan waktu untuk melewati viskometer kapiler diukur. Harga η_1/η_2 disebut sebagai viskositas relatif (Sinko & Singh, 2011):

$$\frac{\eta_1}{\eta_2} = \frac{\rho_1 t_1}{\rho_2 t_2} \quad (4.5)$$



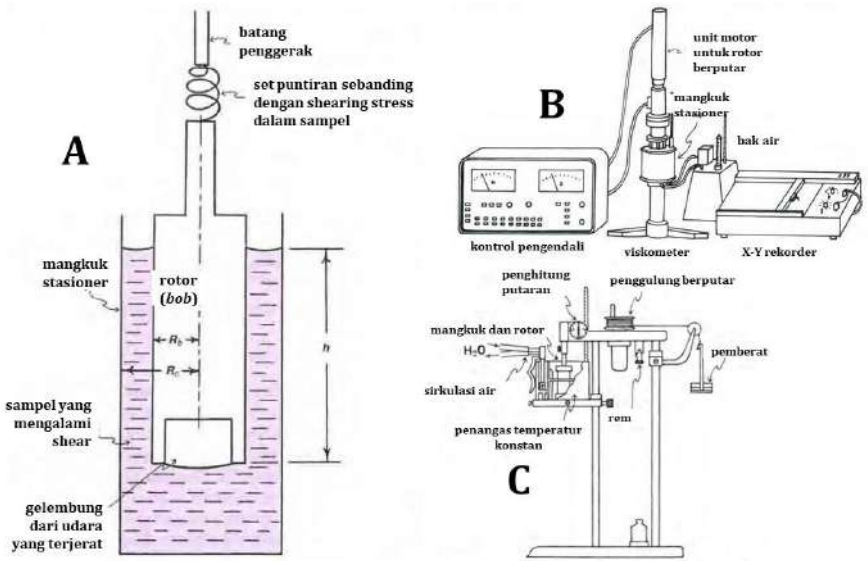
Gambar 4. 8. Viskometer Hoesppler (Sinko & Singh, 2011)

Hukum Stokes adalah dasar dari viskometer bola jatuh yang menyatakan bahwa gerakan suatu benda melalui medium kental dilawan oleh gaya hambat viskos. Awalnya, benda mengalami percepatan karena gravitasi, tetapi segera percepatan ini diseimbangkan oleh gaya hambat viskos dan benda jatuh dengan kecepatan terminal yang seragam. Secara fisis, viskometer bola jatuh memerlukan penentuan waktu t bagi bola yang massa jenisnya ρ_B untuk jatuh melalui jarak tertentu dari suatu cairan yang mempunyai massa jenis ρ_L dan viskositas diketahui. Viskometer Hoeppler, tabung 200 mm dengan radius 8 mm dan kemiringan normal 10° dari vertikal digunakan untuk pengukuran ini (Gambar 8.8). menggunakan bola yang tepat, memiliki jangkauan yang bisa diterapkan dari 0,01 cp hingga 10.000 *poise* (Khar dkk, 2016). Waktu bagi bola tersebut untuk jatuh antara dua tanda diukur dengan teliti dan diulang beberapa kali, kemudian viskositas cairan Newton diukur, K merupakan konstanta faktor interaksi dinding kaca pada alat (Sinko & Singh, 2011):

$$\eta = t (\rho_B - \rho_L) K \quad (4.6)$$

Viskometer rotasi, instrumen ini didasarkan pada kenyataan bahwa benda padat berputar yang direndam dalam cairan dikenai gaya perlambatan akibat gaya hambat viskos, yang berbanding lurus dengan viskositas cairan. Viskometer mangkuk (*cup*) dan rotor (*bob*), prinsip kerjanya ditunjukkan oleh Gambar 4.9-A. Viskometer ini terdiri dari rotor atau silinder pusat dan mangkuk koaksial atau konsentris. Salah satu atau keduanya bebas berputar satu sama lain. Diantaranya terdapat zat uji, di dalam annulus. Viskometer tipe MacMichael atau viskometer Rotovisco (Gambar 4.9-B) menghasilkan rotasi mangkuk dengan kekuatan beban yang digantung pada wadah yang digantung

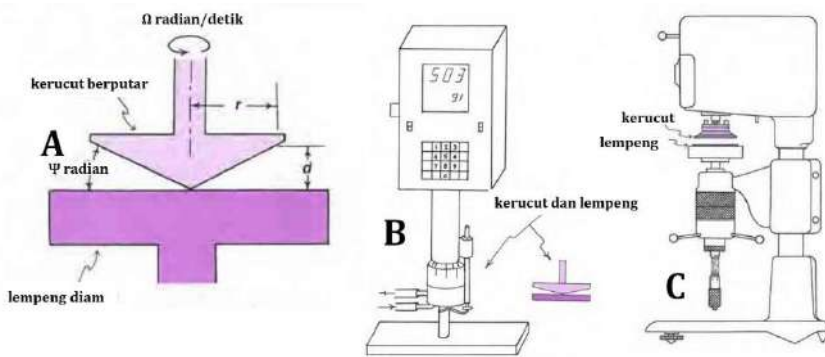
pada tali yang dililitkan di sekitar mangkuk. Perpindahan rotor di tengah dibatasi oleh pegas yang sesuai dengan modulus yang diketahui sehingga perpindahan sudut dapat disamakan dengan torsi sudut pada rotor. Viskometer Stormer (Gambar 4.9-C), mangkuk tidak bergerak, rotor digerakkan oleh beban yang digantung di ujung katrol. Tegangan geser divariasikan dengan menerapkan bobot yang berbeda dan laju geser yang sesuai diukur dengan kecepatan putaran rotor. Jumlah putaran per menit ditentukan dengan menggunakan penghitung putaran (Khar dkk, 2016).



Gambar 4. 9. Viskometer rotasi (Sinko & Singh, 2011)

Viskometer kerucut dan pelat termasuk kedalam viskometer rotasi, pada jenis ini kerucut merupakan pelat yang agak miring sehingga idealnya sudut antara kerucut dan pelat hanya beberapa derajat; bahkan dalam bentuk yang lebih kasar, besarnya kurang dari 10° (Gambar 4.10-A)

Kecepatan linier di setiap titik pada kerucut r dari puncak adalah $r\Omega$ dengan Ω adalah kecepatan sudut sedangkan jarak pisahnya adalah $r\psi$. Viskometer Brookfield (Gambar 4.10-B), rotasi biasanya pada bagian dalam, dihasilkan oleh motor listrik sinkron, dengan penggerak rasio variabel yang memberikan serangkaian kecepatan diskrit, dengan bagian lainnya bersifat kaku. motor yang memberikan variasi kecepatan secara kontinyu melalui kontrol transmisi yang sesuai atau dengan penggerak motor berkecepatan variabel. Hubungan mekanis pada poros mengukur perpindahan sudut rotor dari jangkar penggerak, dalam beberapa bentuk memungkinkan perekaman elektronik langsung atau pembacaan secara digital. Viskometer Ferranti-Shirley (Gambar 4.10-C), yang penggunaannya dalam berbagai sediaan farmasi dan kosmetik dalam bentuk semipadat termasuk kedalam viskometer kerucut dan lempeng (Khar dkk, 2016).



Gambar 4. 10. Viskometer kerucut dan lempeng (Sinko & Singh, 2011)

Viskometer kerucut dan lempeng mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan dengan tipe mangkuk dan rotor, dimana *rate of shear* konstan di seluruh sampel

yang di *shear*. Akibatnya, setiap aliran berkesempatan untuk disumbat dan dicegah. Bila viskometer mangkuk dan rotor memerlukan volume 20 – 50 mL, untuk viskometer kerucut dan lempeng dapat 0,1 – 0,2 mL (tergantung alat yang digunakan). Prinsip ini bisa dilihat pada Gambar 8.10-A, dimana G , rate of shear pada setiap diameter adalah perbandingan dari kecepatan linear Ωr terhadap perbedaan d , sehingga didapatkan (Sinko & Singh, 2011):

$$G = \frac{\Omega r \text{ cm/detik}}{d \text{ cm}} \quad (4.7)$$

4.4 Viskoelastisitas

Metode untuk pengukuran konsistensi dari sediaan semisolid farmasetik dan kosmetik difokuskan pada dasar steady shear rheometry atau continuous shear rheometry dari bahan atau zat non-Newton (Sinko & Singh, 2011). Di antara batas deformasi elastis dan aliran viskos murni, terdapat kontinum kombinasi batas-batas ini. Perilaku seperti ini disebut aliran viskoelastis. Bahan viskoelastis menunjukkan fluiditas kental dan soliditas elastis ketika mengalami deformasi. Bahan kental menahan aliran geser dan regangan secara linier terhadap waktu ketika tegangan diterapkan, sedangkan bahan elastis mengalami regangan seketika ketika tegangan diterapkan dan dengan cepat kembali ke keadaan semula setelah tegangan dihilangkan. Bahan viskoelastik memiliki unsur dari kedua sifat ini dan, dengan demikian, menunjukkan regangan yang bergantung pada waktu. Proporsi relatif deformasi elastis dan aliran viskos bergantung pada durasi tegangan (Khar dkk, 2016).

Ketika tegangan diterapkan pada bahan viskoelastis seperti polimer, bagian rantai polimer panjang mengubah posisinya dan penataan ulang ini disebut *Creep*. Selama penataan ulang, polimer tetap menjadi bahan padat. Penataan ulang terjadi untuk menyertai tegangan, dan jika

hal ini terjadi, maka timbul tegangan balik pada material. Ketika besarnya tegangan balik menjadi sama dengan tegangan yang diberikan, material tidak lagi merambat. Jika tegangan yang diberikan dihilangkan, akumulasi tegangan balik akan menyebabkan polimer kembali ke bentuk aslinya. Jadi, viskoelastisitas adalah penataan ulang molekul. Bahan viskoelastis mempunyai sifat yaitu histeresis pada kurva tegangan-regangan, regangan bergantung waktu pada tegangan konstan dan tegangan bergantung waktu pada regangan konstan (Khar dkk, 2016).

Relaksasi *creep* dan *stress* merupakan manifestasi dari mekanisme molekuler yang sama, dan diharapkan keduanya saling terkait. Secara khusus, respon relaksasi bergerak menuju nilai keseimbangannya lebih cepat dibandingkan dengan respon *creep*. Sifat viskoelastis ditunjukkan oleh sebagian besar bahan semipadat farmasi seperti krim, losion, salep, dispersi koloid, dan supositoria. Polimer amorf dan semikristalin, gel karbopol, dan larutan berair poli (etilen-oksida) dengan berat molekul tinggi juga memiliki viskoelastisitas. Cairan biologis seperti darah, sputum dan cairan serviks juga menunjukkan viskoelastisitas. Viskoelastisitas tersebar luas bahkan di antara sistem plastis jika diuji pada laju geser yang kecil karena laju geser yang lebih tinggi akan merusak jaringan elastis pada bahan tersebut. Misalnya, emulsi bersifat sedikit viskoelastis pada geseran yang sangat rendah karena flokulasi dari butiran-butiran yang terdispersi dan saling terkaitnya flok (Khar dkk, 2016).

DAFTAR PUSTAKA

- Aulton, M. E. (2002). *Pharmaceutics: The Science of Dosage form Design*. Churchill Livingstone.
- Khar, R.K., Vyas, S.P., Ahmad, F.J., & Jain, G.K. (2016). *Lachman/Lieberman's: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, fourth edition. CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd.
- Sinko, P. J., & Singh, Y. (2011). *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in The Pharmaceutical Sciences*, sixth edition. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins.

BAB 5

RADIASI DALAM FARMASI

Oleh Nur Rahayuningsih

5.1 Radiofarmasi

Radiasi telah lama digunakan dalam dunia farmasi sebagai salah satu metode dalam terapi kanker, dengan menggunakan sinar energi yang sangat kuat untuk membunuh atau merusak sel kanker. Terapi ini dinamakan radioterapi.

Pemakaian radioisotop dalam medis bermula pada tahun 1901 ketika Henri Danlos memanfaatkan radium radioisotop untuk mengobati tuberculosis kulit. Kemudian, pada tahun 1927, Blumgart dan Weiss melakukan penelitian tentang kecepatan peredaran darah pada individu sehat dan pasien dengan penyakit jantung dengan memakai gas Radon yang dicampur dalam larutan garam fisiologis (Wiharto, 1996)

5.2 Pembuatan Sediaan Radiofarmaka

Radioterapi merupakan terapi dengan penggunaan radiasi, biasanya sinar X, untuk mengobati kanker. Radioterapi terbagi menjadi 2 jenis yaitu dari dalam tubuh, disebut radioterapi internal dan radioterapi eksternal, yaitu dari luar tubuh. Pada radioterapi eksternal, mesin digunakan untuk menembakkan sinar radiasi ke area terlokalisasi

hanya di lokasi kanker, sementara itu untuk radioterapi internal, sumber radiasi disimpan di dalam tubuh pasien tepat di lokasi kanker atau di sekitar lokasi kanker. Sumber radiasi pada radioterapi internal dapat berupa zat padat (implant logam) atau cairan (Lerouge *et al.*, 2024). Penggunaan zat padat sebagai sumber radiasi dinamakan brakiterapi, dan penggunaan cairan sebagai sumber radiasi dilakukan dengan menelan kapsul atau meminum cairan (terapi radioisotop) dan merupakan terapi sistemik yang mengandalkan aliran darah untuk di sirkulasi ke seluruh tubuh termasuk jaringan kanker. Istilah lain yang digunakan dalam farmasi yaitu radiofarmaka.

Radiofarmaka merupakan senyawa kimia yang mengandung radioisotop dan memenuhi standar farmakologis untuk digunakan dalam diagnostik, terapi, dan penelitian medis klinis dalam bidang kedokteran nuklir, sesuai dengan peraturan badan pengawas tenaga nuklir. Unsur yang membedakan radiofarmaka dari obat-obatan lain adalah keberadaan radioisotop di dalamnya. Radioisotop adalah isotop yang tidak stabil yang memancarkan energi radioaktif untuk mencapai kestabilan. Sinar radioaktif yang dikeluarkan oleh berbagai jenis radioisotop dalam radiofarmaka memiliki karakteristik yang unik.

Variasi dalam pancaran radioaktif menentukan penggunaan radiofarmaka yang berbeda. Radioisotop yang memancarkan sinar gamma biasanya digunakan untuk tujuan diagnostik, sementara radioisotop yang memancarkan sinar beta digunakan dalam terapi. Selain itu, perbedaan antara sifat metal dan non-metal pada radioisotop juga mempengaruhi metode pembuatan radiofarmaka yang berbeda (Khazaei Monfared *et al.*, 2023). Berdasarkan Undang-undang Republik Indonesia Nomor 36

Tahun 2009 tentang Kesehatan disebutkan bahwa Sediaan farmasi dan alat kesehatan harus aman, berkhasiat/bermanfaat, bermutu, dan terjangkau. Dengan demikian sebagai salah satu bentuk sediaan farmasi, pembuatan radiofarmaka harus memperhatikan beberapa aspek sebelum radiofarmaka tersebut diberikan kepada pasien dengan berpedoman pada Cara Pembuatan Obat Yang Baik (CPOB). Kendali mutu berdasarkan standar pembuatan obat Farmakope Indonesia, British Farmakope atau US Farmakope untuk menjamin bahwa radiofarmaka tersebut aman.

Adanya aktivitas radioaktif pada radiofarmaka menjadikan suatu keharusan untuk memenuhi beberapa syarat dalam memilih radionuklida yang digunakan untuk terapi, diantaranya jumlah penyerapan dosis radiasi atau energi yang dialihkan ke sel-sel jaringan. Radiofarmaka untuk terapi harus terakumulasi dengan cepat secara spesifik oleh bagian yang akan diterapi (waktu paruh akumulasi pendek), dimetabolisme, namun tetap tinggal di dalam sel kanker selama mungkin (waktu paruh eliminasi panjang)

Berdasarkan peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 7 tahun 2024 tentang Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik, karakteristik khas dari radiofarmaka yaitu :

- a. Rantai pasok sederhana, dengan distribusi langsung sediaan jadi dari produsen radiofarmaka ke rumah sakit dengan layanan kedokteran nuklir.
- b. Ukuran *batch* kecil.
- c. Masa simpan singkat dari beberapa menit hingga beberapa hari.
- d. Pengawasan mutu sampel yang mewakili keseluruhan batch.

- e. Radiofarmaka diagnostik memiliki potensi rendah menimbulkan efek farmakologi atau toksik, dikarenakan dosis administrasi dalam satuan yang kecil.
- f. Radiofarmaka diadministrasikan sebelum seluruh pengujian pengawasan mutu selesai. Oleh karena itu penerapan CPOB penting dilakukan untuk meminimalkan risiko terhadap produk yang mungkin tidak teridentifikasi sebelum dilakukan pengujian mutu dalam rangka pelulusan produk.

5.3 Struktur Dasar Radiofarmasi

Radiofarmaka terbagi menjadi dua komponen utama: ligan dan radioisotop. Ligan berperan penting dalam mengantarkan radiofarmaka ke jaringan tubuh yang spesifik, menetapkan durasi tinggal radiofarmaka di jaringan tersebut, dan mengarahkan radiofarmaka ke jalur metabolisme tertentu, proses biokimia, atau fungsi fisiologis yang diinginkan. Sementara itu, radioisotop bertindak sebagai sumber energi radiasi yang digunakan dalam terapi (Ahmadova *et al.*, 2023; Fani and Nicolas, 2023)

Bagian ligan merupakan senyawa protein, peptida, hormon, ligan anorganik maupun organik, senyawa hasil metabolisme dan proses biokimia, atau senyawa monoklonal antibodi. Bagian radioisotop merupakan isotop radioaktif dari salah satu unsur yang telah ada dalam senyawa substrat, atau merupakan isotop radioaktif yang tidak seisotop dengan unsur-unsur yang ada dalam substrat asalnya.

Ligan sebagai senyawa pembawa harus memenuhi beberapa persyaratan, diantaranya yaitu :

- a. Berupa senyawa kimia tunggal murni
- b. Relatif mudah berikatan dengan radiosotop yang diinginkan tanpa mengalami perubahan sifat biologis maupun kimianya, kecuali apabila diperlukan
- c. Bersifat spesifik untuk proses metabolisme, biokimia atau fisiologis tertentu
- d. Waktu paruh biologis pendek, tetapi mempunyai waktu retensi pada jaringan patologis cukup panjang apabila diperlukan untuk terapi
- e. Tidak mempunyai aktivitas farmakologi dan toksisitas, efek yang dihasilkan hanya berasal dari radiasi yang demisikan radioisotop

Radioisotop sebagai senyawa aktif yang digunakan dalam radiofarmaka harus memenuhi beberapa kriteria, yaitu :

- a. Ikatan yang stabil dengan substrat sehingga tetap terikat pada molekul substrat dalam proses metabolisme dan ekskresi
- b. Tidak mempunyai toksisitas pada tubuh
- c. Akumulasi pada sel sasaran jauh lebih tinggi dibandingkan pada organ non-target
- d. Mempunyai kemurnian tinggi
- e. Mempunyai waktu paruh yang cukup untuk dapat memberikan efek terapi
- f. Memberikan dosis radiasi rendah

5.4 Mekanisme Kerja Sediaan Radiofarmasi

Sel tubuh memiliki kemampuan untuk beregenerasi, memperbaiki diri setelah mengalami kerusakan akibat penyakit atau cedera. Selain itu, sel-sel yang sudah menua akan digantikan oleh sel-sel baru karena memiliki umur yang terbatas. Ketika terjadi kelainan, sel-sel dapat berkembang secara tidak normal, menghasilkan tumor atau kanker. Jika kanker tidak diobati sejak awal, bisa menyebar ke jaringan sekitarnya. Kanker bisa juga bermetastasis, dimana sel-sel kanker lepas dan menyebar melalui aliran darah atau sistem limfatik ke bagian lain dari tubuh, dimana mereka tumbuh lagi (Munteanu *et al.*, 2024; Peng *et al.*, 2024)

Sel-sel kanker yang bermetastasis umumnya terdiri dari sel-sel yang mudah melakukan mitosis dan belum sepenuhnya matang, sehingga lebih rentan terhadap radiasi dibandingkan sel-sel sehat di sekitarnya. Kondisi ini menjadi dasar penggunaan radiasi ionisasi dalam terapi kanker. Keberhasilan terapi radiasi terhadap kanker bergantung pada jenis, lokasi, dan tingkat penyebaran kanker, serta usia dan kondisi kesehatan pasien, di antara faktor-faktor lain.

Tabel 5. 1. Radiofarmaka Untuk Diagnostik

No	Radiofarmaka	Isotop	Penggunaan Klinik
1	Teknesium-99m MDP	^{99m} Tc	Pencitraan tulang
2	Yodium-131	¹³¹ I	Terapi kanker tiroid
3	Fluorodeoxyglucose (FDG)	¹⁸ F	PET scan untuk mendeteksi keganasan dan metastasis
4	Galium-67 sitrat	⁶⁷ Ga	Deteksi inflamasi dan

No	Radiofarmaka	Isotop	Penggunaan Klinik
			infeksi
5	Indium-111 oksin	^{111}In	Pencitraan sel darah putih dan penanda tumor
6	Teknesium-99m sestamibi	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Pencitraan perfusi miokardial

Sumber: Saha, G.B. (2010), Welch, M.J. & Redvanly, C.S. (2003), Vallabhajosula, S. (2011)

Tabel 5. 2. Radiofarmaka Untuk Terapi

No	Radiofarmaka	Isotop	Indikasi
1	Yodium-131	^{131}I	Menghancurkan sel tiroid kanker dengan radiasi beta
2	Lutetium-177 DOTATATE	^{177}Lu	Terapi peptida radionuklida untuk tumor neuroendokrin
3	Radium-223	^{223}Ra	Target dan hancurkan sel kanker tulang dengan radiasi alpha
4	Samarium-153 EDTMP	^{153}Sm	Palliative care untuk nyeri tulang metastatik
5	Ibritumomab Tiuxetan	^{90}Y	Target limfoma B-sel non-Hodgkin dengan radiasi beta
6	Teknesium-99m sestamibi	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Pencitraan perfusi miokardial sebagai terapi diagnostik

Sumber: Saha, G.B. (2010), Strosberg, J., et al. (2017), Parker, C., et al. (2013), Welch, M.J. & Redvanly, C.S. (2003), Vallabhajosula, S. (2011)

Mekanisme kerja radiofarmaka dimulai dengan pelabelan radioisotop pada molekul farmasi yang dirancang untuk berinteraksi secara spesifik dengan target biologis tertentu, seperti reseptor atau antigen pada sel tumor. Proses pelabelan ini, yang disebut radiopelabelan, dilakukan tanpa mengganggu fungsi biologis molekul, tetapi memungkinkan untuk memantau proses biologis di dalam tubuh.

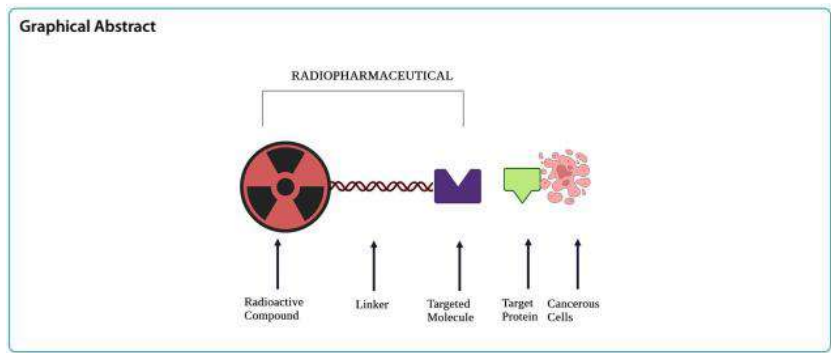
Dalam diagnostik, radiofarmaka seperti yang digunakan dalam PET (*Positron Emission Tomography*) dan SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) menghasilkan radiasi yang dideteksi oleh pemindai, memberikan gambaran detail tentang fungsi organ dan struktur tubuh pada tingkat molekuler. Hal ini memungkinkan deteksi dini penyakit, penentuan tahap penyakit, dan pemantauan respons terhadap terapi secara real-time.

Untuk aplikasi terapeutik, radiofarmaka bekerja dengan menargetkan radiasi langsung ke sel-sel yang sakit, misalnya pada terapi radionuklida yang ditargetkan, di mana radiasi digunakan untuk merusak atau menghancurkan sel-sel kanker dengan minimalisasi efek samping pada jaringan sehat. Radiofarmaka seperti Lutetium-177 dapat diarahkan ke reseptor tertentu, misalnya reseptor somatostatin pada tumor neuroendokrin, untuk meningkatkan efektivitas terapi.

Teknologi pengiriman obat yang lebih canggih, seperti *Enhanced Permeability and Retention (EPR) effect*, digunakan untuk memastikan akumulasi radiofarmaka di lokasi tumor, sehingga radiasi dapat diberikan dengan lebih efektif. Selain itu, sistem pelepasan obat yang responsif terhadap stimulus, seperti perubahan pH atau suhu, semakin meningkatkan presisi dan efektivitas terapi dengan mengendalikan

pelepasan bahan aktif sesuai dengan kondisi tertentu di dalam tubuh (Dhoundiyal *et al.*, 2024)

Dalam pengembangan lebih lanjut, radiofarmaka digunakan dalam pendekatan theranostics yang menggabungkan diagnosis dan terapi dalam satu agen tunggal, memungkinkan personalisasi pengobatan berdasarkan hasil pencitraan real-time.



Gambar 5. 1. Integrasi Senyawa Radioaktif Dan Molekul Target (Sumber : (Dhoundiyal *et al.*, 2024)

5.5 Efek Samping Radiofarmaka

Efek samping akibat penggunaan radiofarmaka tergantung pada dosis radiasi yang diberikan, seperti terjadinya kerusakan jaringan, terutama pada organ-organ yang memiliki penyerapan radiofarmaka yang tinggi, seperti tiroid, ginjal, atau sumsum tulang. Kerusakan ini sering kali disebabkan oleh efek ionisasi yang dihasilkan oleh radiasi, yang dapat menyebabkan pembentukan radikal bebas serta kerusakan langsung pada DNA dan struktur seluler lainnya. Hal ini dapat mengakibatkan apoptosis atau nekrosis pada jaringan yang terpapar radiasi dalam dosis tinggi. Sel kanker tersusun dari sel-sel yang mudah bermitosis dan belum matang sehingga lebih mudah terbunuh oleh radiasi

dibandingkan dengan sel di sekelilingnya. Hal ini menjadi dasar terapi kanker dengan ionisasi radiasi (Bolus, 2001) (Pouget et al., 2011).

Reaksi alergi terhadap radiofarmaka jarang terjadi tetapi tetap memerlukan perhatian. Reaksi ini umumnya dimediasi oleh sistem imun, terutama melalui mekanisme hipersensitivitas tipe I, yang melibatkan pelepasan histamin dari sel mast dan basofil, menyebabkan gejala seperti urtikaria, angioedema, dan dalam kasus yang lebih parah, anafilaksis. Meskipun reaksi ini biasanya ringan dan bersifat sementara, namun penting bagi tenaga medis untuk mengenali dan menangani gejala secara efektif. Beberapa radiofarmaka yang sering dikaitkan dengan reaksi alergi termasuk diphosphonate yang dilabeli ^{99m}Tc dan albumin. Reaksi ini seringkali terkait dengan komponen farmasi yang membawa isotop radioaktif, bukan isotop itu sendiri. Langkah-langkah preventif seperti premedikasi dengan antihistamin atau kortikosteroid dapat diambil untuk mengurangi risiko pada pasien yang diketahui memiliki riwayat alergi (N Nyakale, 2015)

Radiofarmaka yang diekskresikan melalui ginjal dapat menimbulkan risiko toksisitas ginjal dan dapat memperburuk fungsi ginjal yang sudah terganggu. Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa dosimetri yang cermat sangat penting untuk memantau distribusi non-uniform radiofarmaka di jaringan ginjal, yang berpotensi meningkatkan risiko nefrotoksitas pada pasien dengan penyakit ginjal (Miladinova et al., 2023; Vargas et al., 2023)

Beberapa radiofarmaka juga dapat menyebabkan penurunan produksi sel darah di sumsum tulang, yang mengakibatkan anemia, leukopenia, atau trombositopenia. Sebagai contoh yaitu radioiodine (^{131}I) mengakibatkan supresi sumsum tulang yang dapat menurunkan jumlah sel

darah merah, putih, dan trombosit, seperti yang dilaporkan dalam penelitian oleh Silberstein (2014). Selain itu, penelitian oleh Bodei et al. (2011) menunjukkan bahwa terapi menggunakan Lutetium-177 (^{177}Lu) dapat menyebabkan efek samping hematologis, termasuk anemia dan leukopenia. Penelitian lain oleh Sgouros et al. (2010) juga menyoroti risiko toksisitas hematopoietik yang terkait dengan terapi radionuklida, yang perlu dipantau dengan cermat selama pengobatan (Sgouros *et al.*, 2010; Silberstein, 2014; Weber *et al.*, 2022)

Gejala gastrointestinal berupa mual, muntah, dan gejala gastrointestinal lainnya dapat terjadi, terutama jika radiofarmaka diberikan secara oral atau mempengaruhi saluran pencernaan. Penelitian oleh Silberstein (2014) mengonfirmasi bahwa mual dan muntah adalah efek samping yang sering terjadi pada pasien yang menerima terapi dengan ^{131}I . Studi lain oleh Hesse et al. (2012) mengidentifikasi bahwa efek samping gastrointestinal ini dapat bervariasi tergantung pada dosis dan jenis radiofarmaka yang digunakan (Hesse *et al.*, 2012; Silberstein, 2014)

5.6 Bentuk Sediaan Radiofarmaka

Bentuk sediaan radiofarmaka untuk pemakaian oral di antaranya larutan dan kapsul gelatin. Selain untuk pemakaian oral, juga terdapat larutan injeksi dan bentuk Lyophilized Products atau Sediaan Liofilisasi. Kapsul gelatin sering digunakan untuk administrasi oral radioiodine karena stabilitas dan kemudahan penggunaannya. Larutan radiofarmaka seperti sodium iodide dalam bentuk oral sering digunakan dalam diagnosis dan terapi. Produk liofilisasi, yang biasanya digunakan dalam bentuk injeksi,

menyediakan stabilitas lebih tinggi dan umur simpan yang lebih lama.

5.6.1 Larutan Untuk Pemakaian Oral

Untuk pemakaian secara oral, radiofarmaka dikemas dalam wadah yang dinamakan *Penicillin type bottles*. Agar terhindar dari kontaminasi mikroorganisme digunakan *Single dose bottles*. Sediaan Radiofarmaka untuk pemakaian oral ini berupa larutan air, alkohol dan minyak, misalnya larutan ^{24}Na , ^{42}K , dan ^{131}I .

5.6.2 Kapsul Gelatin Untuk Pemakaian Oral

Selain kemudahan penggunaannya, kapsul gelatin yang digunakan secara oral mengurangi risiko kontaminasi. Zat cair di dalamnya diserap oleh dinding kapsul atau bahan tambahan inert, seperti Na_2HPO_4 anhidrat. Namun, kelemahan dari kapsul gelatin adalah tidak semua larut sempurna di lambung, atau bisa terjadi interaksi antara radionuklida dengan bahan-bahan dalam kapsul seperti gelatin, pewarna, atau antiseptik.

5.6.3 Larutan Injeksi

Larutan injeksi dikemas dalam kemasan yang mengandung satu dosis atau lebih. Seperti halnya larutan injeksi dengan zat aktif non-radioaktif, sterilitas, isotonisitas, dan bebas pirogen juga harus dipenuhi oleh larutan injeksi dengan unsur radioaktif. Sediaan ini dirancang khusus untuk radioisotop dengan waktu paruh yang sangat singkat agar unsur aktif cepat sampai ke target dan dapat dengan segera terdeteksi, seperti $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang memiliki waktu paruh 6 jam, $^{113\text{m}}\text{In}$ dengan waktu paruh 1,7 jam.

5.6.4 Bentuk Lyophilized Products atau Sediaan Liofilisasi

Sebelum penggunaan, sediaan yang disimpan dalam botol perlu dilarutkan dalam pelarut yang cocok (Model Kit) (Rosilawati *et al.*, 2017)

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmadova, G.E. *et al.* (2023) *Baku Application of radiopharmaceuticals in the diagnosis and treatment of oncological diseases pp, Journal of Radiation Researches.*
- Bolus, N.E. (2001) *Basic Review of Radiation Biology and Terminology, J Nucl Med Technol.*
- Dhoundiyal, S. *et al.* (2024) 'Radiopharmaceuticals: navigating the frontier of precision medicine and therapeutic innovation', *European Journal of Medical Research*. BioMed Central Ltd. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01627-0>.
- Fani, M. and Nicolas, G.P. (2023) '61Cu-labeled radiotracers: Alternative or choice?', *Journal of Nuclear Medicine*, 64(12), pp. 1855–1857. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.266171>.
- Hesse, B. *et al.* (2012) 'Adverse events in nuclear medicine - Cause for concern?', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, pp. 782–785. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2071-6>.
- Khazaei Monfared, Y. *et al.* (2023) 'DNA Damage by Radiopharmaceuticals and Mechanisms of Cellular Repair', *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122761>.
- Lerouge, L. *et al.* (2024) 'Non-targeted effects of radiation therapy for glioblastoma', *Heliyon*. Elsevier Ltd. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30813>.

- Miladinova, D. *et al.* (2023) 'The Current State of Nuclear Nephrology in Modern Medicine', *PRILOZI*, 44(3), pp. 7–16. Available at: <https://doi.org/10.2478/prilozi-2023-0042>.
- Munteanu, C. *et al.* (2024) 'The Relationship between Circadian Rhythm and Cancer Disease', *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms25115846>.
- N Nyakale (2015) 'NUCLEAR MEDICINE-INDUCED ALLERGIC REACTIONS', *Current Allergy & Clinical Immunology*, 28, pp. 10–17.
- Peng, Z. *et al.* (2024) 'FEN1 upregulation mediated by SUMO2 via antagonizing proteasomal degradation promotes hepatocellular carcinoma stemness', *Translational Oncology*, 44. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.101916>.
- Pouget, J.P. *et al.* (2011) 'Clinical radioimmunotherapy-the role of radiobiology', *Nature Reviews Clinical Oncology*, pp. 720–734. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.160>.
- Rosilawati, N.E. *et al.* (2017) *Penggunaan Radiofarmaka Untuk Diagnosa Dan Terapi Di Indonesia Dan Asas Keamanan Penggunaan Obat*, *Jurnal Hukum Kesehatan*.
- Sgouros, G. *et al.* (2010) 'MIRD pamphlet No. 22 (Abridged): Radiobiology and dosimetry of α -particle emitters for targeted radionuclide therapy', *Journal of Nuclear Medicine*, pp. 311–328. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.058651>.
- Silberstein, E.B. (2014) 'Prevalence of adverse events to radiopharmaceuticals from 2007 to 2011', *Journal of*

Nuclear Medicine, 55(8), pp. 1308–1310. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.138057>.

Vargas, C.S. *et al.* (2023) 'A Realistic Multiregion Mouse Kidney Dosimetry Model to Support the Preclinical Evaluation of Potential Nephrotoxicity of Radiopharmaceutical Therapy', *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 64(3), pp. 493–499. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264453>.

Weber, M. *et al.* (2022) 'EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(5), pp. 1682–1699. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05600-z>.

Wiharto, K. (1996) 'KEDOKTERAN NUKLIR DAN APLIKASI TEKNIK NUKLIR DALAM KEDOKTERAN', *prosiding presentasi ilmiah keselamatan radiasi dan lingkungan*, pp. 8–15.

BAB 6

NANOTEKNOLOGI DALAM FARMASI

Oleh Maria Dona Octavia

6.1 Pendahuluan

Nanoteknologi telah menjadi salah satu kemajuan ilmu pengetahuan terpenting di abad ke-20. Nanoteknologi memberikan perspektif baru pada perubahan revolusioner dalam berbagai aplikasi di bidang teknik, komputasi, bioteknologi, dan bahkan industri farmasi (Jeevanandam *et al.*, 2022). Nanoteknologi dalam bentuk nanopartikel memiliki aplikasi potensial penting dalam pemberian agen terapeutik dan prosedur diagnostik. Sistem penghantaran obat nanopartikel menawarkan banyak keuntungan dibandingkan bentuk sediaan konvensional, misalnya mengurangi toksisitas, meningkatkan biodistribusi, dan meningkatkan kepatuhan pasien (Ahmad *et al.*, 2012). Nanoteknologi adalah studi tentang struktur yang sangat kecil. Nanoteknologi Farmasi berkaitan dengan pembentukan dan pengembangan struktur kecil seperti atom, molekul atau senyawa berukuran 0,1 hingga 100 nm menjadi struktur yang dapat dikembangkan lebih lanjut menjadi perangkat khusus dengan karakteristik dan sifat yang diinginkan (Fadel *et al.*, 2015; Muntha, 2016). Nanoteknologi Farmasi telah memainkan peran yang sangat penting untuk mengatasi beberapa kelemahan bentuk sediaan konvensional seperti tablet, kapsul. Bentuk

konvensional memiliki kelemahan seperti bioavailabilitas yang rendah, kepatuhan pasien yang buruk, kerusakan sel, yang dapat diperbaiki dengan menggunakan nanoteknologi farmasi (Muntha, 2016).

Nanopartikel farmasi adalah struktur berukuran nano, yang mengandung obat atau zat bioaktif, dan terdiri dari beberapa puluh atau ratusan atom atau molekul dalam bentuk kristal, amorf, bola, atau jarum (Ahmad *et al.*, 2012). Nanopartikel merupakan partikel yang memiliki diameter 10–1000 nm Dimana bahan aktif farmasi terjebak, dienkapsulasi, terlarut, dalam matriks nanopartikel (Mazayen *et al.*, 2022). Tujuan utama desain nanopartikel sebagai sistem pengiriman adalah untuk mengontrol ukuran partikel, sifat permukaan, dan penghantaran obat serta pelepasan zat aktif farmasi untuk memastikan aktivitas obat yang ditargetkan pada lokasi terapi dan rejimen dosis yang tepat (Mazayen *et al.*, 2022)

Sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel mempunyai potensi besar menjadi sistem yang efektif secara terapeutik untuk pengobatan, memiliki potensi besar untuk mengatasi beberapa hambatan dalam menargetkan sel dan molekul secara efisien, mengatasi masalah resistensi obat pada sel target dan memfasilitasi pergerakan obat melintasi sawar darah otak (Ahmad *et al.*, 2012). Nanopartikel terbukti berguna sebagai sarana penghantaran obat dalam terapi gen, terapi kanker, terapi AIDS, dan radiasi serta juga dapat digunakan untuk mengangkut protein, antibiotik, dan vaksinasi (Mazayen *et al.*, 2022).

6.2 Keuntungan dan kerugian nanoteknologi

Keuntungan dan Kerugian Nanopartikel

Keuntungan nanopartikel (Sneha and Sailaja, 2023):

1. Ukuran dan sifat permukaan nanopartikel dapat dengan mudah diubah untuk mencapai penargetan aktif dan pasif.
2. Pelepasan obat dapat dikontrol atau dipertahankan untuk meningkatkan efek terapeutik dan mengurangi efek samping.
3. Dapat disimpan selama hingga satu tahun, meningkatkan stabilitas penyimpanan.
4. Memiliki kemampuan untuk menggabungkan molekul obat hidrofilik dan hidrofobik.
5. Mereka memiliki kapasitas pembawa yang lebih tinggi dan dapat dimasukkan ke dalam obat tanpa reaksi kimia yang menjaga aktivitas obat.
6. Sistem nanopartikel dapat diberikan melalui rute yang berbeda termasuk oral, hidung, parenteral.
7. Berpotensi meningkatkan bioavailabilitas.
8. Mereka memiliki waktu terapi yang lebih lama.
9. Penargetan lokasi khusus dapat dicapai dengan ligan penargetan menempel pada permukaan partikel atau dengan menggunakan panduan magnetis.

Kerugian Nanopartikel (Sneha and Sailaja, 2023):

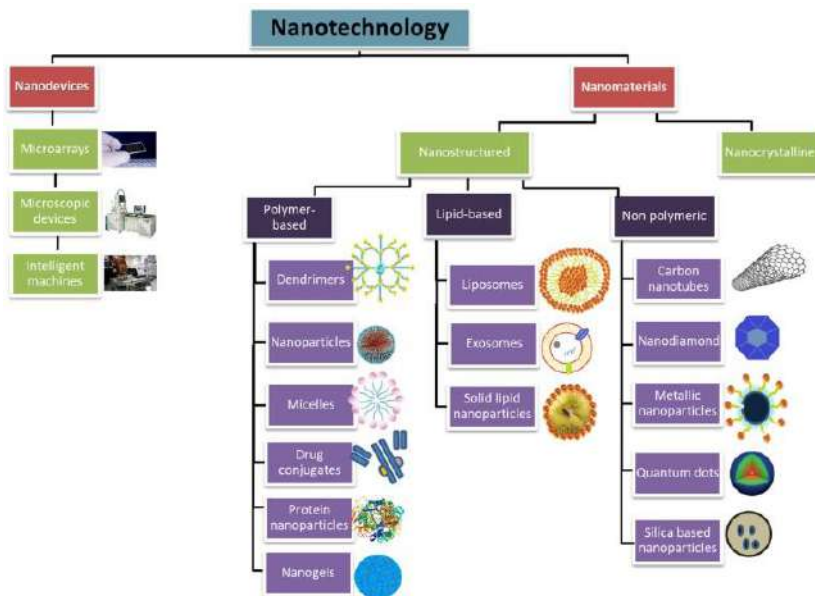
1. Menimbulkan biaya produksi yang lebih tinggi, sehingga meningkatkan biaya formulasi.
2. Memiliki kemandirian enkapsulasi yang rendah.
3. Obat yang larut dalam air dapat dengan cepat bocor jika ada kompondarah.
4. Ukurannya yang kecil dan luas permukaannya yang besar dapat menyebabkan agregasi partikel-partikel, sehingga sulit untuk menangani nanopartikel dalam bentuk kering dan cair secara fisik.
5. Bahan-bahan ini dapat memicu reaksi imun dan reaksi

alergi.

6. Pada proses pembuatan bahan ini mungkin melibatkan penggunaan pelarut.

6.3 Klasifikasi Nanoteknologi

Nanomaterial diklasifikasikan dalam dua kategori utama, yaitu *nanostructured* dan *nanocrystalline*. *Nanostructured* dikategorikan menjadi bahan yang berbasis polimer, non-polimer dan nanopartikel berbasis lipid. Nanopartikel berbasis polimer meliputi dendrimer, nanopartikel, misel, nanogel, nanopartikel protein, dan *drug conjugates*. Nanopartikel yang berbasis non-polimer termasuk *carbon nanotubes*, *nanodiamonds*, *metallic nanoparticles*, *quantum dot*, berlian, dan *silica nanoparticles*. Nanopartikel berbasis lipid terdiri dari liposom, *exosomes*, *solid lipid nanoparticles* (Yetisgin *et al.*, 2020).



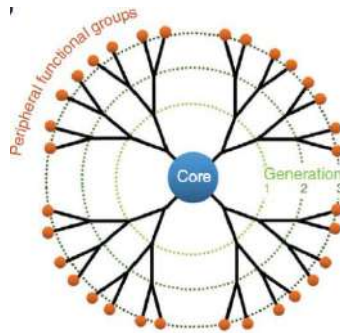
Gambar 6. 1. Klasifikasi Nanopartikel
(Sumber: Yetisgin *et al.*, 2020).

Sejauh ini, sebagian besar nanopartikel yang disetujui secara klinis untuk digunakan dalam pengobatan berbasis polimer atau komponen berbasis lipid. Partikel nanokristalin yang dibentuk oleh kombinasi agen terapeutik dalam bentuk kristal juga digunakan dalam berbagai aplikasi klinis (Afzal *et al.*, 2022; Kannadasan *et al.*, 2020). Klasifikasi nanoteknologi seperti yang tercantum pada Gambar 6.1 (Yetisgin *et al.*, 2020).

6.3.1 Nanopartikel Berbasis Polimer

a. Dendrimers

Dendrimer adalah polimer yang banyak digunakan dalam aplikasi klinis karena strukturnya yang sangat bercabang, terkotak-kotak, dan monodispersitasnya yang tinggi seperti yang terlihat pada Gambar 6.2. Mengontrol jumlah cabang di dalamnya nanopartikel berbasis polimer memungkinkan mereka dibuat dalam ukuran yang sangat kecil, sekitar 1-5 nm. Mereka dapat dibuat dengan polimerisasi dalam bentuk bola, yang menciptakan rongga di dalam molekul dendrimer. Oleh karena itu, dendrimer generasi tinggi yang memiliki lebih dari 64 kelompok permukaan daripada dendrimer yang lebih kecil digunakan untuk mengirimkan agen terapeutik (Hsu *et al.*, 2016; Mendes *et al.*, 2017).



Gambar 6. 2. Struktur dendimers.

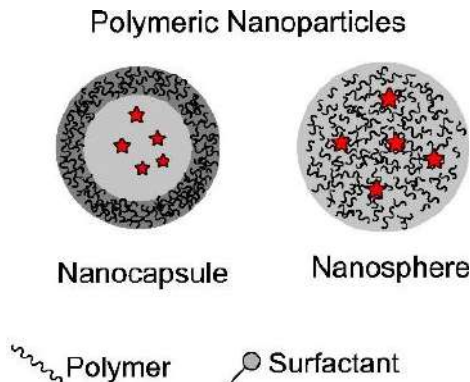
(Sumber; Hsu *et al.*, 2016)

Selain itu, dendrimer mengandung gugus ujung bebas, yang dapat dengan mudah dimodifikasi atau digunakan untuk berkonjugasi dengan senyawa biokompatibel guna meningkatkan biopermeabilitas molekul dan sitotoksitas yang rendah. Modifikasi permukaan seperti ini juga dapat digunakan untuk meningkatkan penyebaran agen terapeutik yang khusus pada target. Metode yang menarik untuk mengirimkan molekul aktif biologis, seperti vaksin, obat, dan gen, secara bersamaan ke lokasi target adalah enkapsulasi dan kompleksasi dendrimer. Mono atau kopolimer, seperti kitin, polietilenimina, poliamidoamina, poli(propilenaimin), dan sebagainya, saat ini digunakan sebagai dendrimer untuk aplikasi medis (Hsu *et al.*, 2016; Mendes *et al.*, 2017)

b. Nanopartikel

Nanopartikel berbasis polimer, baik sintetik maupun alami, memberikan cara alternatif untuk aplikasi terapeutik karena karakteristik tertentu, seperti biokompatibilitas, non-imunogenisitas, non-toksisitas, dan biodegradabilitas. Polimer sintetik seperti polikaprolakton, asam polilaktat, dan monomernya digunakan untuk mengurangi toksisitas dan imunogenisitas mereka. Di sisi lain, nanopartikel

berbasis polimer alami seperti kitosan, gelatin, albumin, dan alginat dapat mengurangi toksisitas dan memberikan peningkatan signifikan dalam efisiensi agen terapeutik dibandingkan metode konvensional.



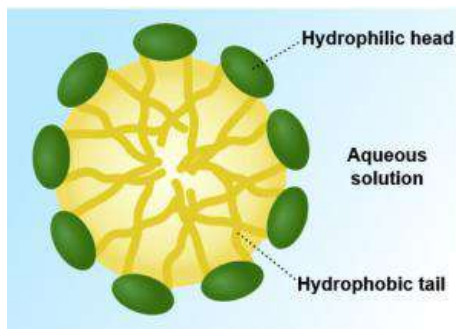
Gambar 6. 3. Skema Nanopartikel berbasis polimer

(Sumber; Crucho and Barros, (2017).

Nanopartikel polimer dianggap sebagai sistem matriks, di mana matriksnya tersebar secara merata. Mereka dapat diklasifikasikan sebagai nanokapsul atau nanosfer tergantung pada komposisinya, seperti yang tergambar pada Gambar 6.3. Dalam nanokapsul, membran polimer unik membungkus agen terapeutik, sedangkan agen terapeutik secara langsung tersebar ke seluruh atau di dalam matriks polimer di nanosfer. Metode preparasi polimer nanopartikel dapat mengontrol karakteristik pelepasan agen terapeutik, yang memungkinkan pengiriman agen dengan konsentrasi lebih tinggi ke lokasi target. Apalagi permukaannya nanopartikel polimer dapat dengan mudah dimodifikasi dan difungsikan dengan ligan pengenalan tertentu yang meningkatkan spesifisitas agen terapeutik pada jaringan target (Yetisgin *et al.*, 2020).

c. Misel

Misel berbasis polimer sebagian besar digunakan untuk pengiriman agen terapi yang tidak larut dalam air secara sistemik. Misel berukuran kecil dari 100 nm dan dibentuk dalam larutan sebagai agregat. Komponen molekul misel polimer tersusun dalam struktur bulat, di dalamnya terdapat gugus hidrofilik mengelilingi inti hidrofobik. Struktur misel dapat dilihat pada Gambar 6.4.



Gambar 6. 4. Struktur misel

(Sumber: Schmitz, 2018)

Permukaan hidrofilik melindungi serapan nonspesifik dari sistem retikuloendotelial, yang memastikan stabilitas fisiologis sistem yang tinggi. Di sisi lain, agen terapi hidrofobik yang tidak larut dalam air akan terperangkap dalam inti misel yang bersifat hidrofobik. Molekul komponen dengan inti hidrofobik dapat bersifat kovalen. Oleh karena itu, struktur dinamis misel memberikan sistem pengiriman terkemuka untuk agen terapeutik yang memungkinkan pemuatan multifungsi, konjugasi ligan yang ditargetkan, dan tingkat disolusi yang lebih rendah (Ahmad *et al.*, 2014; Schmitz, 2018).

d. Drug Conjugates

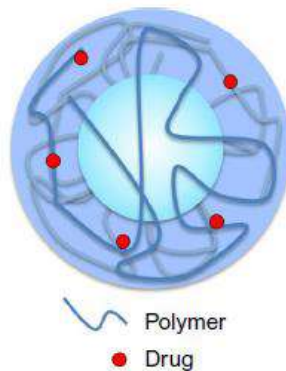
Konjugasi polimer dengan molekul obat umumnya digunakan untuk agen terapi dengan berat molekul rendah, khususnya dalam pengobatan kanker. Konjugasi ini meningkatkan berat molekul keseluruhan obat, yang menginduksi disposisi farmakokinetik dalam sel. Konjugat obat juga berfungsi sebagai pembawa dengan kelarutan dan stabilitas tinggi dan meningkatkan efek pada sel kanker. Konjugasi obat terbukti lebih dapat diandalkan untuk pelepasan obat berkelanjutan. Konjugat obat sensitif terhadap pH dibuat dengan menggunakan bahan kimia yang responsif terhadap pH ikatan antara polimer dan obat. Oleh karena itu, sensitivitas pH nanopartikel mengontrol pelepasan obat di lokasi tumor karena lingkungannya asam. Selain itu, ada terbukti bahwa konjugat obat meningkatkan ketersediaan hayati obat (Yetisgin *et al.*, 2020).

e. Nanopartikel Protein

Sistem pembawa nano seperti *virus-like particles* (VLP), merupakan sejenis nanopartikel protein, diisolasi dari virus tetapi tidak membawa materi genetik virus. Selain itu, protein yang terperangkap atau *cages proteins* (CPs) didefinisikan sebagai struktur nano protein yang dirakit sendiri, secara morfologis mirip dengan virus, namun tidak berasal dari virus. VLP dan CPs adalah sistem pembawa nano yang menarik untuk pengembangan vaksin untuk kanker karena dapat menginduksi respon imun spesifik antigen terhadap sel kanker. Nanopartikel protein yang dibuat dari polimer protein terisolasi berasal dari hewan atau tumbuhan seperti kolagen, gelatin, sutra, albumin, elastin, dan kedelai (Yetisgin *et al.*, 2020).

f. Nanogel

Nanogel adalah nanopartikel hidrogel koloid berdiameter kecil dari 100 nm dengan jaringan tiga dimensi terbentuk secara fisik melalui ikatan silang atau kimia. Nanogel dapat menampung air dalam jumlah besar tanpa larut ke dalam media berair. Nanogel memiliki ukuran yang fleksibel dan kandungan air yang tinggi. Nanogel pertama dibuat secara fisik dari ikatan silang polisakarida amfifilik, dan mengandung kolesterol menjadi nanogel dalam air melalui interaksi hidrofobik (Garcia *et al.*, 2018; Yetisgin *et al.*, 2020). Struktur nanogel dapat dilihat pada Gambar 6.5.



Gambar 6. 5. Struktur nanogels

(Sumber: Garcia *et al.*, 2018)

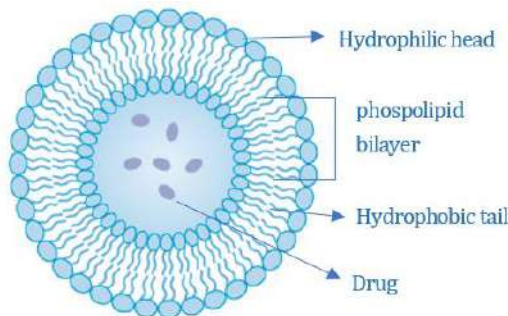
Nanogel memiliki keunggulan dibandingkan dengan sistem pembawa nano lainnya seperti dengan *encapsulating* berbagai molekul obat dalam satu formulasi, mengurangi pelepasan obat yang tidak diinginkan, dan mudah digunakan melalui mukosal atau parental. Nanogel digunakan dalam berbagai aplikasi, termasuk biosensor, biokimia pemisahan, kultur sel, biokatalisis, pemberian obat, terapi antitumor, dan sebagainya. Diantaranya, pemberian terapi seperti asam

nukleat, vaksin, sitokin, dan vaksin hidung merupakan aplikasi nanogel yang dipelajari secara luas dan banyak dikembangkan (Garcia *et al.*, 2018; Yetisgin *et al.*, 2020).

6.3.2 Lipid-Based Nanoparticles

a. Liposom

Liposom adalah vesikel yang disintesis melalui hidrasi fosfolipid. Mereka dibuat dalam struktur, komposisi, ukuran, dan fleksibilitas yang berbeda dengan berbagai molekul lipid dan modifikasi permukaan. Salah satu keuntungan paling penting dari liposom adalah kemampuannya untuk menyatu dengan membran sel dan melepaskan isinya ke dalam sitoplasma, yang menjadikannya sistem pembawa yang cocok untuk pengiriman yang ditargetkan (Daraee *et al.*, 2016).



Gambar 6. 6. Struktur Liposom

(Sumber: Mitchell *et al.*, 2021)

Liposom paling sederhana terdiri dari lapisan ganda lipid yang mengelilingi inti berongga dengan diameter 50–1000 nm (Daraee *et al.*, 2016; Mitchell *et al.*, 2021) Struktur liposom dapat dilihat pada Gambar 6.6. Molekul obat dapat masuk ke dalam inti berongga ini untuk dikirimkan ke

traget. Berdasarkan pada jumlah bilayer, liposom diklasifikasikan menjadi tiga tipe dasar, yaitu multilamellar, unilamellar kecil, dan unilamellar besar. Vesikel multilamellar terdiri dari beberapa lapisan ganda lipid yang dipisahkan satu sama lain oleh ruang berair. Sebaliknya, vesikel unilamellar terdiri dari lapisan ganda tunggal yang mengelilingi ruang air yang terperangkap. Sifat struktural ini memungkinkannya membawa molekul hidrofobik dan hidrofilik. Molekul hidrofilik dapat dibawa dalam bagian liposom, sedangkan molekul hidrofobik dapat dilarutkan dalam membran lipid. Lebih dari satu molekul obat dapat dimuat dalam dua kompartemen yaitu lipid dan air atau beberapa lapisan liposom multilamellar. Hal ini juga memungkinkan molekul obat yang berbeda dilepaskan secara berurutan dengan pemisahan lapisan dari luar cangkang ke inti bagian dalam. Liposom kecil yang netral atau bermuatan positif memiliki waktu sirkulasi yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan liposom besar yang tidak dimodifikasi. Selain itu, modifikasi permukaan juga bisa dilakukan diperoleh dengan melapisinya dengan polimer dapat meningkatkan pengiriman yang ditargetkan dan meningkatkan waktu sirkulasinya dalam sistem biologis. Liposom diselidiki untuk berbagai macam aplikasi terapeutik, seperti diagnostik dan terapi kanker, vaksin, pemberian obat yang ditargetkan pada otak, dan terapi anti-mikroba (Oberholzer and Luisi, 2002; Yetisgin *et al.*, 2020)

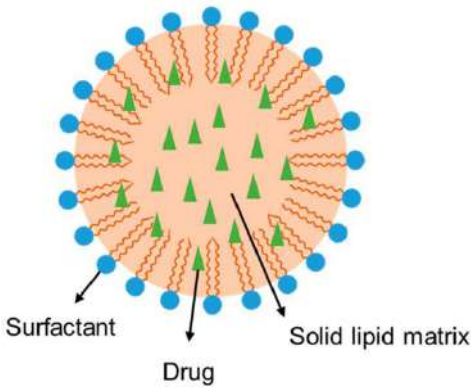
b. Eksosom

Eksosom secara alami dibentuk dan disekresikan oleh berbagai jenis sel. Mereka adalah vesikel ekstraseluler turunan endosom dengan ukuran 30–150 nm dan biasanya terdapat di berbagai cairan tubuh seperti air liur, darah, urin, dan ASI. Eksosom adalah vesikel bilayer lipid seperti membran sel, yang mengandung berbagai zat, termasuk

RNA, DNA, glikolipid, dan protein. Eksosom memainkan peran penting dalam komunikasi intraseluler dengan mentransfer berbagai senyawa dalam mekanisme fisiologis seperti respon imun, komunikasi saraf, presentasi antigen pada penyakit seperti kanker, penyakit kardiovaskular, diabetes, dan peradangan. Karena vesikel ini dapat diisolasi dari cairan tubuh pasien, eksosom alogenetik memiliki keunggulan dibandingkan sistem kekebalan tubuh, yang dapat dengan mudah melindungi muatan dari pembersihan yang cepat dan meningkatkan pengiriman obat ke lokasi yang ditargetkan. Oleh karena itu, penelitian tentang potensi eksosom untuk digunakan sebagai pembawa obat untuk kanker dan penyakit autoimun, biomarker diagnostik kanker, dan bahkan untuk regenerasi jaringan sedang bermunculan.

c. Solid lipid nanoparticles (SLNs)

Dispersi koloid berair terdiri dari matriks lipid padat pada suhu kamar dan surfaktan yang teremulsifikasi dikenal sebagai *solid lipid nanoparticles* (SLNs). Pilihan lipid berdampak pada karakteristik penghantaran, dan penggunaan surfaktan dapat meningkatkan stabilitasnya. Berdasarkan metode produksi, ukuran SLNs berkisar dari 10 hingga 1000 nm. SLN, dengan pembawa lipid, dapat mengangkut obat lipofilik, hidrofilik, dan asam nukleat dalam jumlah besar. SLN dapat diubah atau diisi dengan berbagai komponen, seperti magnetic nanoparticles, antibodi, dan lipid atau polimer yang sensitif terhadap pH untuk mengubah pengiriman yang ditargetkan dan rangsangan pelepasan obat (Kannadasan *et al.*, 2020; Yetisgin *et al.*, 2020; Nguyen and Duong, 2022).



Gambar 6. 7. Struktur *Solid Lipid Nanoparticles*

(Sumber: Nguyen and Duong, 2022)

Lipid padat yang digunakan dalam formulasi SLNs meliputi asam lemak (misalnya asam palmitat, asam dekanat, dan asam behenat), trigliserida (misalnya trilaurin, trimiristin, dan tripalmitin), steroid (misalnya kolesterol), gliserida parsial (misalnya gliseril monostearat dan glyceryl behenate) dan lilin (misalnya setil palmitat). Beberapa jenis surfaktan biasa digunakan sebagai pengemulsi untuk menstabilkan disperse lipid, diantaranya lesitin, fosfatidilkolin, poloxamer 188, natrium kolat, dan natrium glikolat. Keuntungan SLNs ini adalah penggunaan lipid fisiologis, penghindaran pelarut organik dalam proses persiapan, dan spektrum aplikasi potensial yang luas (kulit, oral, intravena) dan telah terbukti menjadi sistem penghantaran obat yang efektif untuk obat paru-paru, dan kanker (Kannadasan *et al.*, 2020; Yetisgin *et al.*, 2020).

6.3.3. Nanopartikel Non Polimer

a. *Carbon Nanotubes*

Carbon nanotube adalah struktur tubular berbasis karbon dengan diameter 1 nm dan lebar 1–100 nm. Struktur ini dapat diperoleh dengan membungkus satu lapisan grafit yang disebut *graphene* ke dalam bentuk silinder. Konfigurasi *carbon nanotube* mencakup nanotube berdinding tunggal, nanotube multi-dinding, dan *C60 fullerene*. Ukuran dan bentuk geometris *carbon nanotube* yang stabil menjadikannya nanopartikel non-polimer yang menarik sebagai agen terapeutik. *carbon nanotube* digunakan untuk memberikan terapi seperti antibiotik dan agen antivirus dan antikanker, serta memungkinkan penargetan selektif jaringan mitokondria (Yetisgin *et al.*, 2020).

b. *Nanodiamond (NDs)*

Nanodiamond adalah nanopartikel berbasis karbon dengan diameter kurang dari 100 nm dan memiliki bentuk berbeda berdasarkan metode pembuatannya, seperti detonasi, deposisi uap kimia, dan tekanan tinggi/suhu tinggi. Metode NDs tertua dan paling umum digunakan adalah metode peledakan, di mana NDs diproduksi dengan mengaktifkan ledakan terkendali pada prekursor yang mengandung karbon pada ruangan tertutup. NDs yang dibuat dengan metode ini biasanya mengandung karbon sp² di permukaannya, dan potensi elektrostatis permukaan bergantung pada bentuk dan struktur NDs.

Metode deposisi uap kimia lebih disukai untuk menyimpan NDs ke berbagai substrat sebagai film tipis, karena menghasilkan NDs berkualitas tinggi, memiliki sifat elektrostatis permukaan, sitotoksitas rendah, inert secara kimia, dan pemutihan foto yang rendah dengan penambahan cacat nitrogen dan dapat terjadi difungsikan dengan

imobilisasi berbagai jenis biomolekul. Nanodiamond digunakan untuk aplikasi biomedis seperti *magnetic resonance imaging* (MRI), sintesis lensa kontak, dan pemberian obat untuk terapi kanker (Yetisgin *et al.*, 2020).

c. *Metallic Nanoparticle*

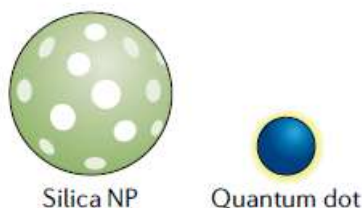
Nanopartikel logam yang digunakan dalam aplikasi medis berukuran 1–100 nm dan sebagian besar merupakan buatan dari kobalt, nikel, besi, emas, dan masing-masing oksidanya seperti magnetit, maghemit, kobalt ferit, dan kromium dioksida. Mereka dapat disintesis dan dimodifikasi dengan bahan kimia fungsional, yang memungkinkan mereka untuk dihiasi dengan berbagai molekul termasuk agen terapeutik, molekul biologis seperti peptida, protein, dan DNA. Sebagai pembawa, mereka memberikan karakteristik unik seperti sifat magnetic, stabilitas dan biokompatibilitas. Jadi, nanopartikel magnetic dapat ditargetkan ke lokasi tertentu di dalam tubuh dengan menggunakan medan magnet eksternal Yetisgin *et al.*, 2020).

Nanopartikel emas merupakan nanopartikel logam yang banyak digunakan, terutama dalam diagnosis kanker dan terapi. Alasannya adalah resonansi plasmon permukaan optic, terlokalisasi, sitotoksitas yang relatif rendah karena sifat inert emas. Selain itu, Nanopartikel emas digunakan untuk penghantaran obat, dimana (di tempat yang ditargetkan) dengan iradiasi cahaya dapat memicu obat tersebut dilepaskan (Yetisgin *et al.*, 2020).

d. *Quantum dots*

Quantum dots (QDs) adalah partikel kecil atau nanokristal dari bahan semikonduktor dengan diameter berkisar 2-10 nm. Partikel-partikel ini terdiri dari inti anorganik semikonduktor seperti CdSe dan an cangkang

berlapis organik yang berair seperti ZnS. QDs menghasilkan warna fluoresensi yang khas. Struktur inti QDs menentukan warna yang dipancarkan, sedangkan cangkang berair terluar dapat digunakan untuk konjugasi biomolekul seperti peptida, protein, atau DNA. QDs juga dapat memiliki penutup, yang dapat meningkatkan kelarutan. Karena emisinya yang sempit, fluoresensi yang terang, dan stabilitas foto yang tinggi, QDs dapat digunakan untuk melacak agen terapeutik dalam sel/jaringan, namun penggunaannya secara medis masih diperdebatkan (Yetisgin *et al.*, 2020; Mitchell *et al.*, 2021).



Gambar 6. 8. Struktur dari *Silica nanopertibels* dan *quantum dots*

(Sumber: Mitchell *et al.*, 2021)

e. Silica nanoparticles

Nanopartikel berbasis silika menawarkan keuntungan besar dalam nanoteknologi karena sifat permukaannya yang unik, porositas, dan kemampuan untuk fungsionalisasi, nanopartikel berbasis silika menjadi alat yang menarik untuk pemberian terapi. Dengan luas permukaan yang besar yang ditutupi oleh gugus silanol polar, nanopartikel silika membantu adsorpsi air dan meningkatkan stabilitas agen terapeutik. Mereka juga dapat berinteraksi dengan asam nukleat, yang membuatnya dapat digunakan sebagai penghantaran obat ke target. Ukuran dan kepadatan nanopori dapat diubah untuk menjaga tingkat pengiriman

yang konstan. Selain itu, enkapsulasi agen terapeutik dalam nanopartikel berbasis silika membuat media padat yang dapat digunakan untuk mengirimkan agen. Untuk meningkatkan laju pelepasan obat di jaringan target, nanopartikel silika dapat ditutup dengan berbagai rangsangan yang responsive molekul. Misalnya, nanopartikel silika mesopore yang ditutup dengan siklodekstrin dikembangkan untuk melepaskan obat yang dienkapsulasi dalam suasana asam dalam jaringan tumor. Kombinasi nanopartikel ini dengan zat kontras seperti pewarna organik, titik kuantum, emas, perak, dan besi oksida membuatnya lebih mudah untuk dilacak dalam sistem biologis. Nanopartikel ini juga digunakan sebagai tambahan dalam pembuatan farmasi untuk meningkatkan mekanik sifat dan biokompatibilitas produk (Yetisgin *et al.*, 2020; Mitchell *et al.*, 2021). Struktur dari silika nanopartikel dapat dilihat pada Gambar 6.8.

6.4 Metode Pembuatan Nanopartikel

Metode pembuatan nanopartikel adalah sebagai berikut (Kannadasan *et al.*, 2020; Mazayen *et al.*, 2022; Sneha and Sailaja, 2023):

a. *Polymer precipitation methods*

- 1) *Solvent extraction/evaporation*
- 2) *Solvent displacement (Nano precipitation)*
- 3) *Salting out*

b. *Polymerisation methods*

- 1) *Emulsion polymerisation*
- 2) *Dispersion polymerisation*

c. *Cross linking methods*

- 1) *Cross linking of amphiphilic macromolecules*
- 2) *Heat cross linking*

3) *Chemical cross linking*

d. *Ionic gelation or coacervation of hydrophilic polymers.*

e. *Metode lainnya;*

1) *Super critical fluid technology (SFT)*

2) *Rapid expansion of super critical solution (RESS),*

3) *Rapid expansion of super critical solution into liquid solvent (RESOLV),*

4) *Particle replication in non-wetting templates (PRINT)*

Nanopartikel dapat dibuat dari berbagai bahan seperti protein, polisakarida dan polimer sintetik. Pemilihan bahan matriks bergantung pada berbagai faktor yang meliputi Kannadasan *et al.*, 2020):

1) Ukuran nanopartikel yang dibutuhkan

2) Sifat bawaan obat, misalnya kelarutan dan stabilitas dalam air

3) Karakteristik permukaan seperti muatan dan permeabilitas

4) Tingkat biodegradasi biokompatibilitas dan toksisitas

5) Profil pelepasan obat yang diinginkan

6) Antigenisitas produk akhir.

6.5 Karakterisasi Nanoteknologi

Karakterisasi nanopartikel didasarkan pada ukuran, morfologi dan muatan permukaan, menggunakan teknik mikroskopis canggih seperti mikroskop kekuatan atom, *Scanning electron microscopy* (SEM), dan TEM. Sifat-sifat seperti distribusi ukuran, diameter ukuran partikel rata-rata, muatan mempengaruhi stabilitas fisik dan distribusi nanopartikel secara *in vivo* (Sneha and Sailaja 2023). Berikut karakterisasi nanopartikel;

1) Studi interaksi obat-ekspien

Ada beberapa metode yang tersedia untuk menentukan interaksi obat-ekspien. Proses yang paling umum digunakan adalah *differential scanning calorimetry* (DSC), difraksi sinar-X, FTIR. DSC mendeteksi transisi fase seperti kaca, Keadaan kristal dan amorf dari molekul obat ditentukan dengan teknik XRD. FTIR merupakan spektroskopi inframerah modern yang mampu menentukan struktur molekul obat dan interaksi fisik antara obat dan polimer.

2) Analisis ukuran partikel dan stabilitas

Analisis ukuran partikel dan stabilitas umumnya ditentukan oleh *zeta sizer*. *Zeta sizer* memberikan kemampuan untuk mengukur tiga karakteristik partikel atau molekul dalam media cair. Ketiga parameter tersebut adalah ukuran partikel, zeta potensial, dan berat molekul. Nanopartikel dengan zeta potensial di atas (+/-) 30mV telah terbukti stabil dalam suspensi, karena muatan permukaan mencegah agregasi partikel. Zeta potensial dapat digunakan untuk menentukan apakah suatu bahan aktif bermuatan terbungkus dalam pori kapsul nano atau terserap pada permukaan.

3) Morfologi Permukaan dengan *scanning electron microscopy* (SEM)

Scanning electron microscopy (SEM), sejenis mikroskop elektron yang menggambarkan sampel dengan menggunakan berkas elektron tinggi dalam pola pemindaian cepat, biasanya digunakan untuk menentukan morfologi permukaan partikel. Mikrograf SEM memiliki kedalaman bidang yang sangat besar karena berkas elektron yang sangat sempit, dan mereka menghasilkan sinyal tiga dimensi yang membantu memahami struktur permukaan

sampel. Sinyal yang dihasilkan ketika elektron berinteraksi dengan atom sampel mengandung informasi tentang topografi permukaan, komposisi, dan sifat lainnya, seperti konduktivitas listrik.

4) Kandungan obat

Kandungan obat di dalam nanopartikel diuji kandungan obatnya untuk mengetahui berapa banyak obat yang sebenarnya ada dalam produk.

5) *Entrapment efficiency and loading capacity*

Entrapment efficiency (EE%) dan *loading capacity* (LC%) dapat dihitung dengan rumus;

$$\%EE = \frac{\text{total drug added} - \text{un entrapped drug}}{\text{total drug added}} \times 100$$

$$\%LC = \frac{\text{total drug added} - \text{un entrapped drug}}{\text{weight of nanoparticles}} \times 100$$

6) Studi pelepasan obat in-vitro.

Kinetika pelepasan obat secara in vitro obat yang terperangkap dalam nanopartikel dapat dievaluasi dengan beberapa metode eksperimental seperti *side by side diffusion cells with artificial or biological membranes, dialysis bag diffusion technique, reverse dialysis sac technique, ultracentrifugation, ultra filtration, centrifugal ultra-filtration technique* dan *orbital shaker technique*.

Faktor yang mempengaruhi laju pelepasan obat dalam nanopartikel tergantung pada struktur nanopartikel, jenis dan panjang polimer dan degradasi erosi.

6.6 Aplikasi Nanoteknologi

Aplikasi Nanoteknologi dalam bidang Farmasi
(Muntha, 2016)

1. Sistem penghantaran obat

Sistem penghantaran obat konvensional memiliki berbagai keterbatasan seperti kurangnya spesifisitas, laju metabolisme obat yang lebih tinggi, sitotoksitas, kebutuhan dosis tinggi, kepatuhan pasien yang buruk. Hal ini dapat diatasi dengan sistem penghantaran obat yang diformulasikan dengan nanoteknologi farmasi.

2. Diagnosis

Diagnose secara molekuler adalah ilmu yang mengkarakterisasi, dan mengukur proses biologis dalam organisme yang meliputi ekspresi gen, interaksi protein-protein, transduksi sinyal, metabolisme sel dan perdagangan intraseluler dan antar sel.

3. Penemuan obat

Nanoteknologi farmasi memainkan peran penting dalam penemuan dan pengembangan obat karena membantu dalam meningkatkan karakteristik seperti kelarutan, ketersediaan hayati dari bahan obat dan eksipien

DAFTAR PUSTAKA

- Afzal, O., Altamimi, A. S. A., Nadeem, M. S., Alzarea, S. I., Almalki, W. H., Tariq, A., Mubeen, B., Murtaza, B. N., Iftikhar, S., Riaz, N., and Kazmi, I. (2022). Nanoparticles in Drug Delivery: From History to Therapeutic Applications. *Nanomaterials*. 12(24), 1-27.
- Ahmad, M. U., Ali, S. M., & Ahmad, I. (2012). Application of Nanotechnology in pharmaceutical development. 171–190.
- Ahmad, Z., Shah, A., Siddiq, M., Kraatz, H. B. (2014). Polymeric micelles as drug delivery vehicles. *RSC Advanced*, 4, 17028–17038.
- Crucho, C. I. C., and Barros, M. T. (2017). Polymeric nanoparticles: a study on the preparation variables and characterization methods. *Materials Science and Engineering*, 80, 771–784
- Daraee, H., Etemadi, A., Kouhi, M., Alimirzalu, S., Akbarzadeh, A. (2016). Application of liposomes in medicine and drug delivery. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 44, 381–391.
- Fadel, M., Fadeel, D. A., Ahmed, R. M., Ibrahim, M. A., and Hanafy, M. S. (2015). Antitumor Efficiency of Doxorubicin Loaded in Liposomes and Poly Ethylene Glycol Coated Ferrofluid Nanoparticles. *J Nanomater Mol Nanotechnol*. 4(1).
- Garcia, M.C., Aloisio, C., Onnainty. R., Ullio-Gamboa, G. (2018). Self-assembled nanomaterials. *Nanobiomaterials*, 41-94
- Hsu, H.J., Bugno, J., Lee, S.R., Hong, S. (2016). Dendrimer-based nanocarriers: A versatile platform for drug delivery. *Nanomed. Nanobiotechnol*. 2017, 9, 1–21.

- Jeevanandam, J., Dable-Tupas, G., and De Guzman, M. B. (2022). Chapter 6 - Applications of nanotechnology in pharmaceutical products. *Applications of Nanotechnology in Drug Discovery and Delivery*. Elsevier. 119-156
- Kannadasan, M., Bichala, P. K., Agrawal, A., Singh, S. (2020). A Review; Nano particle drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*. 5(12). 46-58.
- Mazayen, Z. M., Ghoneim, A. M., Elbatanony, R. S., Basalious, E. B., and Bendas, E. R. Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market. *Futur J Pharm Sci*. 8(1).
- Mitchell, M.J., Billingsley, M.M., Haley, R.M., Wechsler, M., E., and Peppas, N., A. (2021). Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* **20**, 101–124
- Muntha, P. (2016). Pharmaceutical Nanotechnology-Applications of Nanotechnology in Pharmaceutics. *Journal of Pharmaceutics and Nanotechnology*. 4(2), 1-7.
- Nguyen, T. T.-L., and Duong, V. A. (2022). Solid Lipid Nanoparticles. *Encyclopedia*. 2(2), 952-973.
- Oberholzer, T., Luisi, P.L. (2002). The use of liposomes for constructing cell models. *J. Biol. Phys.* 28, 733–744.
- Mendes, L., P, Pan, J., and Torchilin, V., P. (2017). Dendrimers as Nanocarriers for Nucleic Acid and Drug Delivery in Cancer Therapy. *Molecules*. 22, 1401.
- Schmitz, K. S. (2018). Life Science. Physical Chemistry, 755–832.
- Sneha, K., and Sailaja, A., K. (2023). Nanoparticle Drug Delivery System and their Applications. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology Research*. 6(2), 1-6.

Yetisgin AA, Cetinel S, Zuvun M, Kosar A, Kutlu O. (2020).
Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted
Delivery Applications. *Molecules*. 8(25), 1-31.

BAB 7

FARMASI FISIKA TERAPAN

Oleh Uly Chairunisa

7.1 Pendahuluan

Sekarang ini seorang farmasis harus mampu menunjukkan keahliannya dalam bidang farmakologi, kimia organik, biokimia dan penerapan ilmiah mengenai sifat – sifat fisika dan kimia dari produk obat yang akan dibuat (preformulasi), yang baru dibuat (formulasi) dan obat yang akan diedarkan (obat yang sudah beredar). Farmasi Fisika merupakan dua ilmu gabungan antara ilmu fisika dengan ilmu farmasi. Dalam bab ini mempelajari mengenai fisika farmasi dan sifat fisik suatu sediaan obat. Sifat fisika bahan obat perlu dipelajari karena berhubungan dengan rencana preformulasi suatu sediaan obat. Farmasi fisika mempelajari aplikasi dari sifat-sifat fisika kimia suatu zat aktif untuk pembuatan sediaan farmasi, agar menghasilkan bentuk sediaan obat yang baik dan memenuhi persyaratan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik). Nama farmasi fisik telah diasosiasikan dalam bidang farmasi yang menggeluti prinsip – prinsip ilmu penjumlahan dan teoritis karena mereka menggunakannya untuk farmasi praktis. Farmasi fisika mencoba mempersatukan pengetahuan fakta farmasi melalui penerapan prinsip – prinsip yang luas dalam bidang farmasi.

7.2 Farmasi Fisika Terapan

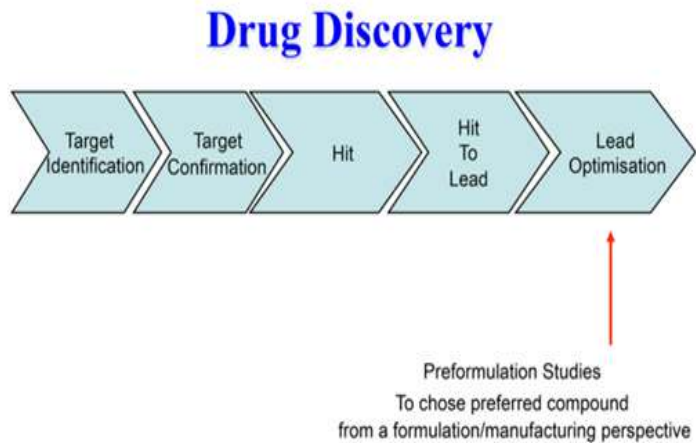
Farmasi Fisika Terapan memiliki peranan sangat penting dalam dunia kefarmasian. Ini berhubungan dengan sifat – sifat zat aktif dan excipient (bahan pembantu agar dapat dikombinasikan sehingga menjadi suatu sediaan farmasi yang aman, berkhasiat dan berkualitas. Farmasi fisika terapan juga diperlukan untuk pengujian sifat molekul zat obat agar memastikan tingkat kemurnian senyawa tersebut sehingga yang akan diformulasi (preformulasi), benar – benar dipastikan asli dan murni(Aspadijah *et al.*, 2016).

Farmasi fisika berperan dalam evaluasi dan karakterisasi suatu sediaan obat berupa kestabilan fisika yakni kelarutan, kestabilan, tercampurnya obat, dan aksi biologi dari obat (formulasi). Ilmu Farmasi fisika terapan ini juga bermanfaat untuk mengevaluasi sediaan obat yang sudah beredar misalnya dalam pemeriksaan (kemurnian) obat ada di pasaran (diduga obat palsu). Tujuannya, memastikan agar sediaan tersebut dapat bertahan dalam jangka waktu tertentu, tanpa mengurangi kemurnian zat aktif dan mengurangi efek dari obat(Hardani, 2022).

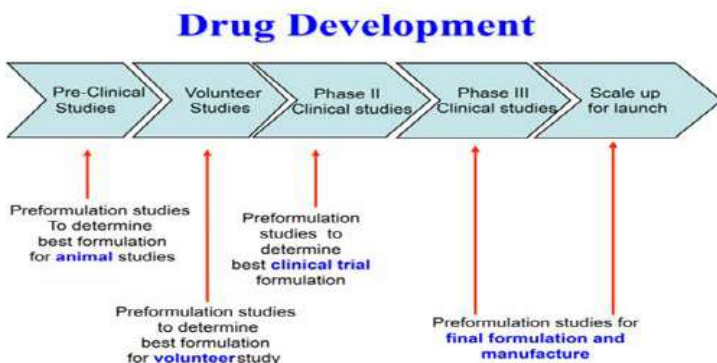
7.2.1 Penerapan Ilmu Farmasi Fisika pada Rancangan Suatu Sediaan Obat (preformulasi)

Menemukan dan mengembangkan obat-obatan baru merupakan proses yang panjang, rumit, dan mahal proses dan tingkat kegagalannya tinggi selama proses tersebut. Untuk itu penting memahami karakteristik fisikokimia senyawa atau entitas biologis yang menjadi kandidat untuk dikembangkan menjadi produk akhir. Pada berbagai tahap selama pengembangan produk medis baru calon obat harus diformulasikan menjadi bentuk sediaan yang sesuai untuk studi yang dimaksud, misalnya. skrining in vitro

menggunakan bahan kimia, fisikokimia uji fisik atau biologis, uji keamanan laboratorium pra-klinis in vitro, in vivo studi kemanjuran dan keamanan pada spesies hewan yang relevan, penelitian pertama pada manusia upaya untuk menentukan obat optimal untuk maju ke pengembangan klinis, studi awal pada sukarelawan/pasien dan uji klinis skala penuh (Gambar 7.1 dan 7.2) (Chaurasia, 2016).



Gambar 7. 1. Studi Preformulasi Tahap Awal (Lau, 2001)



Gambar 7. 2. Pengembangan Studi Preformulasi pada berbagai tahapan (Chaurasia, 2016)

Sifat dan komposisi formulasi akan berbeda untuk masing-masing formulasi tahap pengembangan tetapi formulasi dipilih untuk uji klinis skala penuh juga harus, sejauh mungkin, sama dengan produk yang dimaksudkan pemasaran. Jika tidak, uji komparatif klinis yang ekstensif mungkin diperlukan untuk menunjukkan kesamaan antara formulasi yang digunakan dalam klinis uji coba dan yang diusulkan untuk pemasaran selanjutnya. Preformulasi adalah sekelompok studi yang berfokus pada sifat fisiko kimia calon obat baru yang dapat mempengaruhi kinerja obat dan pengembangan bentuk sediaan. Ini dapat memberikan informasi penting untuk desain atau dukungan formulasi kebutuhan akan modifikasi molekuler (Lau, 2001).

Setiap obat memiliki bahan kimia intrinsik dan sifat fisik yang telah dipertimbangkan sebelum pengembangan formulasi farmasi. Properti ini menyediakan kerangka kerja untuk kombinasi obat dengan bahan farmasi di dalamnya pembuatan bentuk sediaan. Tujuan dari studi praformulasi adalah untuk mengembangkan bentuk sediaan yang elegan, stabil, efektif dan aman dengan menetapkan profil laju kinetik, kompatibilitas dengan yang lain bahan dan menetapkan parameter fisika-kimia obat baru zat. Diantara sifat-sifat tersebut, kelarutan obat, partisi koefisien, laju disolusi, bentuk polimorfik dan stabilitas berperan penting dalam studi praformulasi. Polimorfisme memiliki kristal dan bentuk amorf menunjukkan perbedaan fisika kimia dan deskripsi terapeutik dari molekul obat. (preformulasi 1) Stabilitas obat dan produk bagaimana dampaknya dan pencegahannya disebutkan. Studi praformulasi adalah langkah menghemat waktu sembilan itu adalah dampak buruk setelah formulasi dicegah terlebih dahulu (Vilegave and Vidyasagar, 2015).

Preformulasi dimulai setelah pencarian literatur tentang jenis senyawa serupa untuk memberikan dan memahami :

1. Degradasi proses,
2. Kondisi buruk apa pun yang terkait dengan obat,
3. Bioavailabilitas,
4. Farmakokinetik dan formulasi senyawa serupa
5. Toksisitas.

Tabel 7. 1. Hal – hal yang mempengaruhi preformulasi

No.	Hal – hal yang mempengaruhi preformulasi	Keterangan
1.	Pemilihan zat aktif	Dalam memilih zat aktif yang akan dibuat sediaan obat harus diyakini memiliki efektifitas sebagai obat
2.	Pemilihan komponen formulasi	Bahan – bahan pembantu (exipient) haruslah dipilih yang (inner) mudah tercampurkan dengan zat aktif.
3.	Pembuatan API (Active Pharmaceutical Ingredients) & produk obat proses,	Metoda yang digunakan dalam membuat suatu obat haruslah sesuai dengan sifat fisika molekul obat

No.	Hal – hal yang mempenagruhi preformulasi	Keterangan
4.	Penentuan sistem penutupan peti kemas yang paling tepat,	Dalam proses packaging suatu obat harus diperhatikan sifat stabilitas fisis dari suatu sediaan obat
5.	Penetapan periode pengujian ulang API	Pengujian kemurnian API dilakukan sesuai validasi CPOB
6.	Rute sintetik API	Rute pemberian obat sesuai dengan kemampuan sintesa API didalam tubuh
7.	strategi toksikologi	Penentuan dosis API sesuai keamanan dan efektifitas obat

Kajian preformulasi memperkuat landasan keilmuan pedoman, memberikan keringanan peraturan dan menghemat sumber daya dalam proses pengembangan dan evaluasi obat, meningkatkan standar keselamatan publik, meningkatkan kualitas produk, memfasilitasi penerapan yang baru teknologi, memfasilitasi pengembangan kebijakan dan pengambilan keputusan peraturan. Studi preformulasi memberikan arah pengembangan formulasi dalam pemilihan bentuk obat, eksipien, komposisi, fisik struktur, membantu penyesuaian sifat farmakokinetik dan biofarmasi,

mendukung proses pengembangan dukungan zat obat untuk PAT (Process Analytical Technology) (proses kritis parameter), menghasilkan data yang diperlukan dan berguna untuk pengembangan metode analisis (Gopinath and Naidu, 2011).

Data yang diperoleh dari studi preformulasi juga menjadi dasar penting untuk memahami potensi farmakokinetik suatu obat pada manusia dan hewan. Selain itu, seiring dengan peningkatan skala produksi produk yang dipilih dan pengembangan proses lebih lanjut dilakukan misalnya untuk menggunakan peralatan atau teknologi alternatif. Data preformulasi dapat menjadi sumber informasi yang berguna untuk memahami peluang dan keterbatasan dalam proses perubahan dalam bidang farmasi lanjutan. Sejumlah karakteristik diukur dalam preformulasi digunakan untuk memprediksi kestabilan formulasi selama pembuatan, pengangkutan dan penyimpanan sehingga dapat menentukan umur simpan produk yang dipasarkan. oleh karena itu studi praformulasi dapat didefinisikan sebagai, studi laboratorium untuk menentukan karakteristik zat aktif dan eksipien yang dapat mempengaruhi formulasi dan desain proses serta kinerja.

Untuk memastikan bahwa berbagai formulasi dioptimalkan **sesuai** tujuan akhirnya, studi preformulasi harus dilakukan tidak hanya untuk mengevaluasi karakteristik calon obat tetapi juga eksipien formulasi potensial, dan interaksinya dengan zat obat, untuk memilih yang tepat bahan formulasi. Selain itu, studi preformulasi harus menilai pengaruh kemungkinan kondisi persiapan, pembuatan dan penyimpanan pada stabilitas, sehingga memberikan keyakinan bahwa penilaian dapat diandalkan obat didate telah dilakukan selama pengembangan dan penggunaan reguler pasca pemasaran.

7.2.1.1. Kelarutan

Karakteristik kelarutan dalam air dan lipid dari suatu zat aktif obat (API) adalah kepentingan mendasar dalam menentukan apakah ia mampu mencapainya situs penyerapan, interaksi dengan target terapi dan metabolisme dan ekskresi akhir (ADME). Oleh karena itu, penilaian karakteristik kelarutan biasanya merupakan titik awal titik untuk studi preformulasi. Kelarutan dalam berbagai pelarut yang digunakan selama formulasi akan mempengaruhi hasil akhir suatu sediaan obat.

Selain menentukan karakteristik kelarutan dalam lingkungan berair, hal ini juga berguna untuk memperoleh data awal mengenai kelarutan obat/eksipien dalam pelarut tidak berair yang mungkin digunakan dalam formulasi, misalnya salep/obat gosok topikal atau suntikan berminyak, dan untuk menyediakan data yang dapat digunakan untuk memilih pelarut untuk pembuatan bahan aktif, misalnya. ekstraksi atau kristalisasi, dan untuk formulasi akhir, misalnya granulasi tablet. Karena ada banyak pelarut organik yang dapat digunakan, pra studi praformulasi terbatas harus fokus pada pemilihan pelarut seperti tabel dibawah ini :

Tabel 7. 2. Pelarut dalam studi preformulasi (Lau, 2001)

Pelarut yang digunakan untuk Formulasi	Pelarut yang digunakan untuk manufacture
● etil alkohol ● Gliserin ● propilen glikol ● Minyak arachis	● Minuman beralkohol industri ● Isopropil alkohol ● Benzil alkohol ● polietilen glikol

Pelarut yang digunakan untuk Formulasi	Pelarut yang digunakan untuk manufacture
● etil oleat ● Parafin cair	

Meskipun pengetahuan tentang kelarutan sangat penting, kecepatan kelarutan obat atau eksipien dalam media tertentu juga penting. Tingkat kelarutan akan bergantung pada banyak faktor, seperti ukuran partikel, distribusi ukuran partikel dan porositas partikel, luas permukaan yang tersedia, akan mengubah nilai kelarutan, keterbasahan permukaan partikel, sifat cairan disolusi, polaritasnya, sifat reologi dan derajat pengadukan atau pengadukan selama formulasi. Oleh karena itu, studi preformulasi awal harus fokus pada model sistem disolusi, misalnya. menggunakan metodologi disolusi dayung farmakope. penelitian harus dilakukan pada suhu dan ph konstan menggunakan fraksi ukuran partikel yang serupa (ayakan serbuk) bila dibandingkan dengan bahan referensi.

7.2.1.2 Difusi

Cairan didalam jaringan (organ) atau sel dalam cairan biologis, misalnya cairan sinovial, cairan vitreus, dan lendir. Obat perlu berdifusi ke target obat, kecepatan difusi obat bergantung pada berbagai sifat fisikokimia seperti viskositas cairan yang digunakan untuk berdifusi, suhu cairan, gradien konsentrasi melintasi cairan, dan jumlah obat. Dalam tubuh dan luas permukaan yang bersentuhan, fluida dengan sifat reologi newtonian murni, laju difusi suatu entitas kimia dapat dihitung menggunakan persamaan noyes – Whitney. Seperti terlihat dibawah ini :

$$dM/dt = DS(Cs - Cb)/H$$

Keterangan :

- dM/dt adalah laju disolusi (yaitu jumlah M yang berdifusi dalam waktu t)
- D adalah koefisien difusi dari lapisan cairan jenuh yang berdekatan dengan permukaan kristal
- S adalah luas permukaan yang terbuka
- C_s adalah konsentrasi dalam lapisan cairan jenuh yang berbatasan langsung dengan permukaan padat kristal
- C_b adalah konsentrasi dalam larutan curah yang jauh dari kristal
- $(C_s - C_b)$ adalah gradien konsentrasi
- H adalah ketebalan lapisan jenuh cairan

Studi difusi praformulasi dapat dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz. Selain menentukan laju dan kuantitas obat yang telah diserap, koefisien difusi memberikan cara lain untuk membandingkan senyawa terkait dan senyawa yang memiliki karakteristik *in vivo* yang diketahui.

7.2.1.3 Koefisien partisi

Ketika zat obat mudah larut pada pH fisiologis, kemampuannya untuk berpindah melintasi membran sangat bergantung pada kapasitasnya untuk berpartisipasi ke dalam dan melintasi substrat lipofilik, misalnya. komponen dinding sel. Lipofilisitas ini dapat diukur untuk tujuan perbandingan dengan menentukan koefisien partisi P dengan persamaan dibawah ini :

$$P_{o/w} = (C_{oil})/(C_{water}) \text{ at equilibrium}$$

Koefisien partisi merupakan ukuran distribusi obat yang terionisasi antara fase air dan fase organik pada kesetimbangan. Teknik yang digunakan adalah dengan melarutkan senyawa yang konsentrasinya diketahui dalam larutan berair dan mengocoknya bersama-sama dalam labu dengan volume lipid yang sama. Setelah fase terpisah, jumlah obat yang tersisa dalam larutan air ditentukan, dari mana jumlah obat yang telah dipartisi ke dalam lipid dapat dihitung. Zat obat melakukan kontak dengan berbagai zat lipid di berbagai kompartemen tubuh sehingga pemilihan lipid untuk menentukan koefisien partisi dapat menjadi sangat penting. Selama bertahun-tahun, n-oktanol telah dipilih sebagai model lipid dalam studi preformulasi karena memiliki sifat yang tidak terlalu berbeda dengan banyak lipid hidrokarbon rantai pendek biologis. Oleh karena itu, dimungkinkan untuk memformulasi nilai obat-obatan yang sudah dikenal yang dapat dibandingkan dengan obat baru tersebut. Ketika kandidat obat sedang dioptimalkan untuk memilih senyawa untuk pengembangan, penelitian lebih lanjut dapat dilakukan untuk menguji partisi obat tersebut dalam pelarut yang meningkatkan lipofilisitas (kelarutan dalam lemak). Banyak faktor yang menentukan aktivitas, penyerapan dan permeasi obat melintasi membran ke dalam jaringan dan sel, koefisien partisi itu sendiri hanyalah titik awal untuk memahami ikatan biofarmasi suatu zat aktif obat.

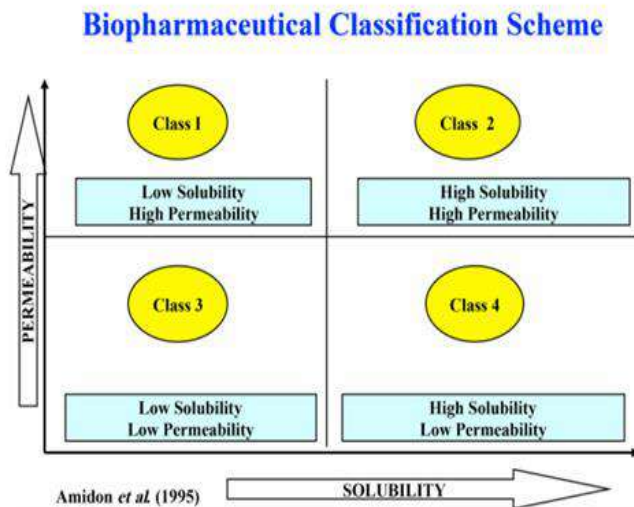
7.2.1.4 Pemeabilitas

Obat dalam cairan fisiologis seperti cairan lambung atau plasma darah, suatu obat harus menembus sel dan jaringan untuk mencapai ke tempat targetnya. Ini akan melibatkan mekanisme transpor pasif dan/atau aktif. Untuk difusi pasif, obat perlu berpartisi dengan komponen lipid sel dan/atau berdifusi melalui pori-pori air di jaringan. Indeks permeabilitasnya dapat diperoleh secara *in vitro* dengan mengukur permeabilitas melintasi membran model pada suhu konstan. Biasanya obat dalam larutan ditempatkan di satu sisi sel dua kompartemen yang dipisahkan dari kompartemen kedua oleh membran polimer. Kompartemen kedua berisi cairan representasi fisiologis, mis. garam biasa. Jumlah obat yang menembus membran dapat diukur pada berbagai interval waktu. Berbagai macam membran dapat dipilih, masing-masing berbeda dalam komposisi lipidnya. Data yang diperoleh memungkinkan perhitungan laju difusi dan perbandingan permeabilitas dengan obat yang sifat-sifatnya telah diketahui atau perbandingan dengan kandidat obat terkait. Oleh karena itu, permeabilitas bukanlah suatu ciri tunggal tetapi terutama bergantung pada kelarutan, partisi (berair: lipid), koefisien difusi dan sifat membran (komposisi dan ketebalan kimia dan biologis). Laju permeabilitas juga akan bergantung pada sifat fisikokimia larutan lainnya (misalnya suhu fluida, viskositas, densitas).

7.2.1.5 The Biopharmaceutical Classification System

Sistem biofarmasi klasifikasi menggabungkan pengetahuan tentang kelarutan dengan pengetahuan tentang permeabilitas memungkinkan perkiraan awal bioavailabilitas. Amidon dkk. menyarankan skema Klasifikasi Biofarmasi (Gambar 7.4, Tabel 7.1) yang telah digunakan sebagai indikasi awal ketersediaan hayati.

Kategorisasi ini dapat digunakan untuk menentukan apakah kandidat senyawa memiliki sifat fisikokimia yang cenderung lebih rendah dalam hal bioavailabilitas dan oleh karena itu menyarankan agar percobaan kimia medis lebih lanjut harus dilakukan untuk mencapai potensi bioavailabilitas yang lebih baik sambil tetap mempertahankan potensinya. Hal ini juga menjadi dasar peraturan FDA tentang perlunya studi bioavailabilitas dan bioekivalensi.⁴ Penting untuk diketahui bahwa klasifikasi ini hanyalah perkiraan kemungkinan bioavailabilitas. Setelah pemberian obat secara oral, banyak proses lain yang mengatur sifat farmakokinetiknya (Chen *et al.*, 2011).



Gambar 7. 3. Pembagian BCS (Chen *et al.*, 2011)

Tabel 7. 3. Klasifikasi sistem biofarmasi (Dahan, Miller and Amidon, 2009)

Class 1	High permeability	High solubility	Decreasing Bioavailability ↓
Class 2	High permeability	Low solubility	
Class 3	Low permeability	High solubility	
Class 4	Low permeability	Low solubility	
Highly soluble	Highest dose fully soluble in <250 ml over the pH range 1–7.5		
Highly permeable	>90% absorbed (humans)		
Rapidly dissolving	>85% dissolved in 30 min		
Dissolution rate limited : solubility rate limited			

Ini termasuk *in vivo*, stabilitas dan metabolisme dalam berbagai cairan dan kompartemen tubuh, aviditas reseptor dan laju filtrasi glomerulus. Selain itu, cairan biologis yang terkena obat mungkin mengandung berbagai zat terlarut yang dapat mempengaruhi kelarutan. zat aktif permukaan sehingga terkadang berguna untuk mengukur kelarutan dalam media berair “biorelevan” selain larutan buffer pH standar. Selain itu, penyerapan dan ekskresi dan ketersediaan hayati dapat dipengaruhi oleh sifat biologis dari transporter serap dan penghabisan.

7.2.1.6 Stabilitas

Stabilitas obat (dan eksipien formulasi) sangat penting untuk memastikan bahwa pasien menerima dosis bahan aktif yang tepat. Lebih jauh lagi, untuk obat-obatan yang dapat terurai menjadi bahan beracun, penting untuk menentukan kondisi di mana hal ini mungkin terjadi sehingga dapat menemukan metode pencegahan atau stabilisasi dan/atau untuk menentukan batasan tambang dalam hal umur simpan dan kondisi penyimpanan. Selain itu, stabilitas eksipien dan stabilitasnya dalam kombinasi dengan eksipien lain dan zat obat dapat menjadi faktor penting dalam mencapai produk yang stabil dan dapat

dipasarkan, misalnya. stabilitas bahan pengawet antimikroba atau antioksidan dalam formulasi cair.

Degradasi dapat terjadi melalui sejumlah jalur kimia/fisiokimia dan biologi. misalnya ● hidrolisis ● isomerisasi ● oksidasi ● polimerisasi ● transformasi fase padat ● dehidrasi atau desolvasi ● siklisasi ● degradasi fotolitik ● serangan mikroba Yang penting, kinetika ketidakstabilan dapat bervariasi sesuai dengan rute dan laju degradasi(Putri, Darusman and Hidayat, 2023).

7.2.2 Penerapan Ilmu Farmasi Fisika pada Suatu Sediaan Obat Baru (formulasi)

Pada formulasi suatu sediaan farmasi baik solid, semi solid dan liquid maka perlu di perhatikan penerapan ilmu farmasi fisika berupa wujud zat, sifat fisika molekul obat, kelarutan dan stabilitas obat dalam sediaan. Kelarutan merupakan salah satu sifat fisiko kimia yang penting dalam absorpsi obat. Banyak cara dalam meningkatkan kelarutan suatu zat seperti dispersi padat, kokristal dan nanopartikel.

A. Dispersi padat

Sistem dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih bahan aktif pada suatu matriks atau pembawa di kondisi padatan. Dispersi padat mengarah ke kondisi padat suatu zat yang mengalami dispersi pada material lainnya. Dari pada formula yang biasanya digunakan, dispersi padat bisa disusun menggunakan bermacam cara dan mempunyai berbagai kelebihan. Dispersi padat merupakan gabungan obat hidrofobik dan matriks hidrofilik. Obat pada dispersi padatan bisa terdispersi melalui bentuk molekul, padatan amorf, maupun kristal. Pembawa yang digunakan dalam sistem dispersi padatan yakni polimer. Saat polimer serta obat terjadi interaksi maka obat mengisi rongga diantara rantai-rantai polimer dan menyebabkan rantai polimer

cenderung fleksibel. Rendahnya kelarutan bahan aktif dalam air menyebabkan rendahnya laju disolusi dan bioavailabilitas sehingga mempengaruhi tingkat keefektifan terapi. Maka dari itu, solubilitas adalah tolak ukur krusial ketika merancang sediaan yang berkualitas, aman, serta efektif. Metode dispersi padat telah banyak dimanfaatkan guna mengoptimalkan solubilitas serta disolusi bahan aktif obat. Solubilitas serta laju disolusi dapat ditingkatkan melalui bermacam mode pembentukkan dispersi padat diantaranya *Dropping Method*, *Spray Drying*, *Co-grinding*, *Lyophilization Technique*, *Fusion Method*, *Kneading*, and *Solvent Evaporation*. Berbagai jenis polimer pembawa yang bisa dimanfaatkan untuk membuat dispersi padatan juga dibahas pada artikel ini. Hasil review artikel memperlihatkan bahwasanya kelarutan solubilitas serta laju disolusi bahan aktif obat dapat ditingkatkan menggunakan metode dispersi padat yang disandingkan dengan bahan aktif murni (Zola, E. G., Umar, S., Zaini, 2023).

B. Kokristalisasi

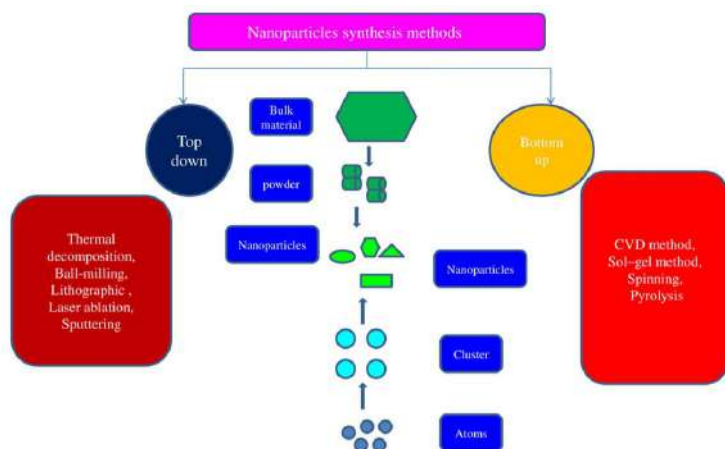
Merupakan salah satu upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi bahan aktif farmasi yang memiliki kelarutan yang buruk. Berdasarkan hasil kajian metode pembuatan kokristal dapat dibagi menjadi solvent based dan grinding. Padatan hasil kokristalisasi harus dikarakterisasi untuk memastikan terbentuknya kokristal menggunakan metode analisis termal, analisis difraktometri sinar X serbuk, spektrofotometri inframerah dan analisis morfologi dengan mikroskopi. Pembentukan kokristal telah meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari Glimepirid, Pirimetamin, Trimetoprim, dan Meloksikam dibandingkan dengan bentuk murninya (formulasi). Pembentukan ko-kristal dianggap salah satu strategi dalam meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi dengan tetap dalam keadaan stabil secara fisik dari bentuk kristal. Polimorf yang berbeda dapat

menghasilkan sifat fisik yang berbeda juga, misalnya seperti kelarutan, stabilitas, laju disolusi dan bioavailabilitas yang dapat berdampak kepada efek terapeutik yang dihasilkan. Memilih polimorf terbaik dan memastikan stabilitasnya sangat penting, agar menghindari transformasi yang tidak terduga selama pembuatan obat dan penyimpanan (ke kristal). Pada setiap modifikasi suatu formulasi kelarutan adalah point penting dalam keberhasilan dalam pembuatan sediaan farmasi (Saputro, 2024).

C. Nanopartikel

Nanopartikel adalah salah satu metode yang dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi. Dalam sejarahnya nanopartikel sudah diterapkan sejak tahun 1991 sebagai sistem penghantaran obat tertarget, namun setelah dikembangkan lebih dalam metode ini juga dapat meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif farmasi (nanopartikel). Nanoteknologi hijau adalah bidang ilmu baru yang berfokus pada produksi nanopartikel oleh sel-sel hidup jalur biologis. Topik ini memainkan tanggung jawab yang sangat penting di berbagai bidang, termasuk farmasi, energi nuklir, bahan bakar dan energi, elektronik, dan bioteknologi. Proses biologis dengan alat sintesis hijau lebih banyak cocok untuk mengembangkan nanopartikel mulai dari 1 hingga 100 nm dibandingkan dengan metode terkait lainnya, karena keamanannya, ramah lingkungan, keramahan, tidak beracun, dan hemat biaya. Secara khusus, nanopartikel logam disintesis secara top-down dan pendekatan bottom-up melalui berbagai teknik seperti metode fisik, kimia, dan biologi. Karakterisasi mereka adalah sangat penting dan konfirmasi sifat nanopartikel dilakukan dengan berbagai analisis instrumentasi seperti spektrofotometri UV-Vis, fotometri (UV – Vis), spektroskopi inframerah transformasi Fourier (FT-IR), pemindaian

mikroskop elektron (SEM), transmisi mikroskop elektron sion (TEM), difraksi sinar-X (XRD), mikroskop gaya atom (AFM), pencitraan medan gelap annular (HAADF), dan tekanan intrakranial (ICP). Dalam ulasan ini, kami memberikan informasi khusus tentang logam sintesis ramah lingkungan nanopartikel, yang bermanfaat untuk meningkatkan aplikasi biomedis dan lingkungan. Secara khusus, metode dan kondisi sintesis nabati, teknik karakterisasi, dan penerapan perak hijau, emas, besi, selenium, dan nanopartikel tembaga diulas. Adapun 2 metode pembuatan nanopartikel yaitu “Top down dan botton up”.



Sintesis nanopartikel pembentukan secara “top-down” dan “bottom-up” (Gbr. 7). Dalam “top-down” pendekatan, dimensi nanopartikel lebih besar dan maka metode mekanis atau penambahan asam adalah diperlukan untuk mengurangi ukuran partikel nanopartikel. Umumnya, pendekatan top-down memerlukan penggunaan komunikasi analisis kompleks (metode dekomposisi termal, mekanis metode/metode ball-milling, metode litograf, laser ablasi,

sputtering). Pendekatan “bottom-up” cukup baik berbeda dari proses top-down dan dimulai pada tingkat atom melalui pembentukan molekul. Dari bawah ke atas metode dilakukan dengan menggunakan cara yang berbeda-beda (kimia metode deposisi uap (CVD), metode sol-gel, pemintalan, pirolisis). Banyak faktor dalam pembuatan nanopartikel yakni pH, temperatur, waktu reaksi dan konsentrasi (Farjadian *et al.*, 2019).

DAFTAR PUSTAKA

- Aspadijah, V. *et al.* (2016) *Farmasi Fisik Dasar*.
- Chaurasia, G. (2016) 'a Review on Pharmaceutical Preformulation Studies in Formulation and Development of New Drug Molecules', *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(6), p. 2313. Available at: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(6\).2313-20](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(6).2313-20).
- Chen, M.L. *et al.* (2011) 'The BCS, BDDCS, and regulatory guidances', *Pharmaceutical Research*, 28(7), pp. 1774–1778. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0438-1>.
- Dahan, A., Miller, J.M. and Amidon, G.L. (2009) 'Prediction of solubility and permeability class membership: Provisional BCS classification of the world's top oral drugs', *AAPS Journal*, 11(4), pp. 740–746. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12248-009-9144-x>.
- Farjadian, F. *et al.* (2019) *Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: Challenges and opportunities*, *Nanomedicine*. Available at: <https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0120>.
- Gopinath, R. and Naidu, R. a S. (2011) 'Pharmaceutical Preformulation Studies – Current Review', *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 2(5), pp. 1391–1400.
- Hardani (2022) 'Buku Ajar Farmasi', *Buku Ajar Farmasi*, pp. 1–211.
- Lau, E. (2001) 'Preformulation studies', *Separation Science and Technology*, 3(C), pp. 173–233. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0149-6395\(01\)80007-6](https://doi.org/10.1016/S0149-6395(01)80007-6).

- Putri, S.S., Darusman, F. and Hidayat, A.F. (2023) 'Pembentukan Kokristal Sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Obat BCS Kelas II', *Bandung Conference Series: Pharmacy*, pp. 63–71. Available at: <https://doi.org/10.29313/bcsp.v3i2.7497>.
- Saputro, M.R. (2024) 'Teknik Peningkatan Kelarutan Bahan Aktif Farmasi Ibuprofen', *Jurnal Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 2(1), pp. 86–98.
- Vilegave, K. V and Vidyasagar, G. (2015) 'Preformulation Studies of Pharmaceutical New Drug Molecule & Products: An Preformulation Studies of Pharmaceutical New Drug Molecule & Products: An Overview.', (January 2013).
- Zola, E. G., Umar, S., Zaini, E. (2023) 'A Review : Solubility Enhancement Method By Solid Dispersion Review', *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(1), pp. 1880–1887.

BIODATA PENULIS



Vicko Suswidianoro

Dosen Program Studi Farmasi dan Kepala Penjamin Mutu
Fakultas Kesehatan Universitas Aisyah Pringsewu

Penulis lahir di Jakarta, 17 November 90. Jenjang Pendidikan S1 Farmasi dan Profesi Apoteker ditempuh di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Pendidikan S2 Fakultas Farmasi Universitas Indonesia. Saat ini merupakan dosen Program Studi Sarjana Farmasi dan Kepala Penjamin Mutu Fakultas Kesehatan Universitas Aisyah Pringsewu. Aktif sebagai Ketua Ikatan Apoteker Indonesia Tanggamus Lampung dan anggota *Young Pharmacist Group* Lampung.

Email : vicko.suswidianoro@ui.ac.id
vickosuswidianoro@gmail.com

BIODATA PENULIS



Dr. apt. Ine Suharyani, M. Si

Dosen Program Studi Farmasi

Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Cirebon

Penulis lahir di Bandung tanggal 25 Juli 1979. Penulis adalah dosen pada Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Cirebon. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan Apoteker di Unpad (1998-2004), melanjutkan S2 dengan kompetensi Farmasetika dan teknologi Farmasi di ITB pada tahun 2011-2013 dengan beasiswa BPPS (Beasiswa Program Pasca Sarjana) dari DIKTI, sementara S3 dilanjutkan di Unpad dengan kompetensi Teknologi Farmasi dan Kimia Medisinal tahun 2019-2022 dengan pendanaan penelitian dari Kemendikbud pada skema Penelitian Disertasi Doktor (PDD). Selanjutnya mendapat hibah program Post-doktoral di Unpad pada tahun 2022-2023.

Beberapa jurnal terindeks di Scopus Q1-Q3 sudah diterbitkan, diantaranya : *α -Mangosteen γ -Cyclodextrin Inclusion Complex Formation and Thermodynamic Study (First author, Jurnal : Q1, Impact factor 4,329), Evolution of Drug Delivery Systems for Recurrent Aphthous Stomatitis*

(First author, Jurnal : Q1, SJR 0,96), Enhancement of α -Mangostin Wound Healing Ability by Complexation with 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin in Hydrogel Formulation (co-author, Jurnal : Q1, Impact factor 5.863).

Selain itu hak paten untuk sediaan film hidrogel mukoadhesif alginat-kitosan-gliserin yang terbit pada tahun 2023, dan menyusul hak paten untuk kompleks alfa-mangostin siklodekstrin sedang tahap revisi.

Penulis aktif dalam penerbitan buku bersama CV. Leguty Media, diantaranya dengan judul Dongeng Sains,"Kenapa Manusia Membutuhkan Makanan dan Minuman". MPASI,"Tim Brokoli Udang Cincang". Ayo Mengenal Tanaman Herbal Bermanfaat, "Buah Pisang (Buah Rakyat dengan Segudang Manfaat)". Penemuan Hebat yang Mengubah Dunia,"Ginjal, Sang Penyaring Racun", diterbitkan selama tahun 2021.

Penulis aktif sebagai reviewer pada jurnal ilmiah nasional (Medical Sains, Majalah Farmasetika, Indonesian Journal of Pharmacy/IdJP, Galenika, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology/IJPST*, Pharmacoscprints), serta jurnal internasional (BMC Oral Health, Pharmaceutical Analysis, Journal of Pharmaceutical Research)

BIODATA PENULIS



Framesti Frisma Sriarumtias., S.Farm., M.Si.

Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Garut

Penulis lahir lahir di Garut pada 3 Februari 1991. Penulis merupakan dosen tetap di Program Studi S1 Farmasi Universitas Garut sejak 2017 sampai sekarang. Penulis menempuh pendidikan Sarjana Farmasi di Universitas Islam Bandung dan Magister Farmasi di Institut Teknologi Bandung. Penulis aktif menulis beberapa buku terkait farmasi terutama di bidang *Novel Drug Delivery System*. Penulis memiliki bidang keilmuan Teknologi Farmasi dan memiliki fokus penelitian pada pengembangan bahan alam untuk eksipien maupun zat aktif di bidang farmasi. Penulis telah menerbitkan beberapa buku seperti sistem penghantaran obat dan istilah-istilah penting dalam farmasi.

BIODATA PENULIS

Dr. apt. Widyastuti, S.Si., M.Farm.

Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia

Penulis lahir di Bukittinggi tanggal 12 April 1975. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Perintis Indonesia. Menyelesaikan pendidikan S1 dan Profesi Apoteker pada Jurusan Farmasi Universitas Andalas, melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi dengan bidang peminatan Teknologi Farmasi di Universitas Andalas, mengikuti Program Doktorat S3 Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Menjadi dosen sejak tahun 2003 dengan mata kuliah yang diampu antara lain Farmasetika, Teknologi Farmasi, Formulasi Sediaan Cair dan Semisolid, Kosmetologi, Sistem Penghantaran Obat dan Farmakokinetika. Tahun 2015 menerima Sertifikasi Dosen pada bidang ilmu Farmasetika dan Teknologi Farmasi. Sebagai dosen selain mengajar juga membimbing penelitian mahasiswa. Berbagai hasil penelitian yang terkait dengan bidang farmasetika dan kosmetika telah dipublikasikan diberbagai jurnal baik nasional maupun internasional. Memperoleh penghargaan

sebagai *Master Agent of Change* GeMa CerMat dari Kementerian Kesehatan RI tahun 2018.

BIODATA PENULIS**apt. Nur Rahayuningsih, M.Si**

Dosen Program Studi S1 Farmasi dan Pendidikan Profesi
Apoteker

Fakultas Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada

Penulis lahir di Tasikmalaya tanggal 26 Januari 1982. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi dan Pendidikan Profesi Apoteker Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi Universitas Padjadjaran, Program Profesi Apoteker Universitas Padjadjaran dan melanjutkan S2 Farmakologi Toksikologi Institut Teknologi Bandung serta saat ini sedang melanjutkan Program Doktor Farmasi Universitas Padjadjaran. Selain melaksanakan pengajaran, penelitian dan juga pengabdian kepada masyarakat, Penulis menekuni bidang menulis. Sampai saat ini Penulis sudah menghasilkan beberapa karya tulis ilmiah, baik dalam bentuk buku, leaflet, review artikel, dan artikel riset yang dipublikasi dalam jurnal nasional terakreditasi serta jurnal internasional bereputasi dan berindeks scopus dalam bidang farmakologi farmasi klinik dan farmasi lainnya.

BIODATA PENULIS



Dr. Apt. Maria Dona Octavia., M.Farm

Dosen Program Studi Sarjana (S1) Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang (STIFARM)

Penulis lahir di Alahan Panjang tanggal 10 Oktober 1981. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana (S1) Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas. Penulis melanjutkan S2 pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas dan menyelesaikan S3 pada program Doktorat Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penulis saat ini aktif mengajar di bidang Teknologi Farmasi pada program Studi Sarjana Farmasi S1 dan Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang.

BIODATA PENULIS

apt. Ully Chairunisa, S.farm, M.farm

Dosen Program Studi Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang

Penulis lahir di Padang tanggal 17 November 1988. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi pada tahun 2010 di Universitas Andalas, profesi apoteker (2011) juga di Universitas Andalas dan magister farmasi bagian sains pada tahun 2019 di Universitas Andalas di Padang, Sumatera Barat. Saat ini penulis sedang menekuni bagian teknologi formulasi, mengajar di STIFARM-PADANG pada tahun 2021 sampai sekarang. Bahan ajar yang diajarkan farmasi fisika, teknologi formulasi steril, nanopartikel, teknologi fitofarmaka dan kosmetologi. Semoga buku ini bermanfaat bagi pembaca dan menambah ilmu tentang farmasi fisika yang diterapkan dalam dunia farmasi baik preformulasi, formulasi dan obat yang beredar di pasaran.