

Buku Ajar
Farmasi Fisika

**Sanksi Pelanggaran Pasal 113 Undang-Undang
Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 Tentang Hak Cipta**

1. Hak Cipta adalah hak eksklusif pencipta yang timbul secara otomatis berdasarkan 1. prinsip deklaratif setelah suatu ciptaan diwujudkan dalam bentuk nyata tanpa mengurangi pembatasan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. (Pasal 1 ayat [1]).
2. Pencipta atau Pemegang Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8 2. memiliki hak ekonomi untuk melakukan: a. Penerbitan ciptaan; b. Penggandaan ciptaan dalam segala bentuknya; c. Penerjemahan ciptaan; d. Pengadaptasian, pengaransemenan, atau pentransformasian ciptaan; e. pendistribusian ciptaan atau salinannya; f. Pertunjukan Ciptaan; g. Pengumuman ciptaan; h. Komunikasi ciptaan; dan i. Penyewaan ciptaan. (Pasal 9 ayat [1]).
3. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang 3. Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/ atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah). (Pasal 113 ayat [3]).
4. Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang 4. dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah). (Pasal 113 ayat [4]).

Buku Ajar Farmasi Fisika

Hardani, M.Si

apt. Ajeng Dian Pertiwi, M.Farm

apt. Fajar Agung Dwi Hartanto, M.Sc

apt. M. Reza Ghozaly, M.Si

Abdul Rahim, M.Farm

apt. Sri Idawati, M.Pd

Dr. apt. Indri Kusuma Dewi, M.Sc

apt. Dwi Monika Ningrum, M.Farm

apt. Tuhfatul Ulya, M.Farm



BUKU AJAR FARMASI FISIKA

© Hardani, M.Si., dkk.

x + 214 halaman; 15,5 x 23 cm.

ISBN:

Hak cipta dilindungi oleh Undang-Undang.

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apa pun juga tanpa izin tertulis dari penerbit.

Cetakan I, November 2021

Penulis : Hardani, M.Si., dkk.

Editor :

Sampul :

Layout : Fadhal Akhyari

Diterbitkan oleh:

Penerbit Samudra Biru (Anggota IKAPI)

Jln. Jomblangan Gg. Ontoseno B.15 RT 12/30

Banguntapan Bantul DI Yogyakarta

Email: admin@samudrabiru.co.id

Website: www.samudrabiru.co.id

WA/Call: 0812-2607-5872

PRAKATA PENULIS

Ketersediaan sumber belajar yang makin banyak sangat diperlukan oleh para mahasiswa pada semua jenjang (D3, S1, S2 dan S3). Dalam mengembangkan bahan kuliah, para dosen biasanya merujuk kepada berbagai sumber belajar yang relevan. Ketersediaan buku ajar yang ditulis sendiri oleh Dosen Pengampu mata kuliah pada jenjang D3 atau S1 masih jarang. Sesungguhnya, ketersediaan buku teks/buku ajar mata kuliah yang ditulis sendiri oleh Dosen Pengampu mata kuliah itu memiliki beberapa keuntungan. Pertama, dosen yang berpengalaman memiliki penguasaan yang baik mengenai struktur kajian bidang ilmu yang ditekuninya, sehingga buku tersebut akan memiliki keunggulan dibandingkan dengan buku yang ditulis oleh penulis lainnya. Kedua, buku teks/buku ajar jenis ini, akan memudahkan proses pembelajaran, karena baik dosen maupun mahasiswa, dalam proses perkuliahannya, dengan mudah dapat mengikuti struktur kajian keilmuan yang sedang dibahasnya.

Buku ajar ini memberikan dasar-dasar teori dan praktik untuk meningkatkan pengetahuan dan kemampuan merancang, melaksanakan dan melaporkan hasil-hasil pembelajaran bidang farmasi fisika. Semoga kehadiran buku ajar ini bisa semakin memperkaya khasanah pengetahuan para pembaca dan mahasiswa khususnya.

Penulis sudah berupaya semaksimal mungkin dalam mendeskripsikan konsep-konsep dasar farmasi fisika, namun penulis sadar karena keterbatasannya menyebabkan tulisan ini masih terdapat kekurangan-kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan

saran yang konstruktif dan membangun sangat diharapkan, sebagai bahan untuk memperbaiki buku ajar ini.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu penulisan ini. Dan mudah-mudahan buku ajar ini memberikan manfaat bagi para pembaca.

Mataram, Desember 2021

Tim Penulis

DAFTAR ISI

PRAKATA PENULIS	v
DAFTAR ISI	vii
BAB 1	
DASAR-DASAR FARMASI FISIKA DAN SIFAT FISIKA MOLEKUL	
Pendahuluan	1
Dasar-Dasar Farmasi Fisika	3
A. Hubungan Ilmu Farmasi Dengan Ilmu Fisika	4
B. Peranan Ilmu Farmasi Fisika	5
Sifat Fisika Molekul Obat 1 (Massa Jenis dan Rotasi Optik)	10
A. Massa Jenis	10
B. Rotasi Optik	12
Sifat Fisika Molekul Obat 2 (Indeks Bias dan Konstanta dielektrikum)	14
A. Indeks Bias	14
B. Konstanta dielektrikum	15
BAB 2	
MIKROMERITIK DAN FENOMENA ANTARPERMUKAAN	
A. Mikromeritik	18
B. Tegangan Antarmuka	32
BAB 3	
KELARUTAN DAN DISTRIBUSI OBAT	
A. Kelarutan Obat	43
B. Interaksi Pelarut – Zat Terlarut	47
C. Hal-Hal Yang Memengaruhi Kecepatan Kelarutan	51

D. Hal-Hal Yang Perlu Diperhatikan Dalam Melarutkan Zat-Zat	51
E. Kelarutan Fase Dalam Cairan	56
F. Distribusi Zat Terlarut Di Antara Pelarut Yang Tidak Bercampur	58
BAB 4	
RHEOLOGI	
A. Pendahuluan	63
A. Rheologi	64
B. Rheologi dan Viskositas	65
C. Viskositas	66
D. Aplikasi Rheologi dalam Bidang Farmasi	72
E. Tipe Aliran	73
BAB 5	
SUSPENSI DAN EMULSI	
SUSPENSI	85
A. Pendahuluan	85
B. Teori	87
C. Latihan	103
D. Ringkasan	104
E. Tes soal	105
EMULSI	107
A. Pendahuluan	107
B. Teori	107
C. Latihan	133
D. Ringkasan	133
E. Tes soal	135
BAB 6	
DIFUSI DAN DISOLUSI	
Pendahuluan	137
Topik 1 Difusi Obat	139
A. Jenis-Jenis Difusi	140
B. Faktor-Faktor Yang Memengaruhi Difusi	143

C. Hukum Fick	143
D. Uji Difusi	144
Topik 2 Disolusi Obat	148
A. Konsep Disolusi	148
B. Kecepatan Disolusi	149
C. Uji Disolusi	154
BAB 7	
KOLOID	
A. Sistem Koloid	163
B. Sifat Koloid	165
C. Kestabilan Koloid	167
D. Jenis Koloid	169
BAB 8	
DISPERSI KASAR	
A. Pendahuluan	171
B. Dispersi Kasar	172
BAB 9	
KINETIKA DAN STABILITAS OBAT	
A. Pendahuluan	185
B. Kinetika Kimia	186
DAFTAR PUSTAKA	199
KUNCI JAWABAN	203
GLOSARIUM	207
INDEKS	209
PROFIL PENULIS	213

BAB 1

DASAR-DASAR FARMASI FISIKA DAN SIFAT FISIKA MOLEKUL

A. 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.

Bab I ini menjelaskan pengenalan awal mengenai mata kuliah Farmasi Fisika, mengapa Farmasi Fisika itu merupakan ilmu yang penting dan wajib dipelajari dalam ilmu Farmasi. Berhubungan dengan ilmu ini, ilmu Fisika sangat mendukung dalam memenuhi kestabilan obat yang baik. Pengetahuan mengenai sifat fisika molekul zat obat merupakan dasar dalam penyusunan formula sediaan obat karena sifat fisika molekul obat lah yang akan memengaruhi aspek-aspek formulasi zat obat menjadi sebuah sediaan farmasi yang memenuhi syarat.

Setelah mempelajari mata kuliah ini, mahasiswa diharapkan mampu menjelaskan cara pengujian sediaan obat berdasarkan sifat fisika molekul obat. Secara khusus mahasiswa diharapkan mampu menjelaskan dasar-dasar Farmasi Fisika serta mampu menjelaskan

sifat fisik molekul obat. Untuk mencapai tujuan ini maka sebelum mengambil mata kuliah Farmasi Fisika, mahasiswa diharapkan telah memahami mata kuliah Fisika Dasar.

Melihat pentingnya ilmu di atas, maka diperlukan penjelasan mengenai dasar-dasar Farmasi Fisika dan sifat fisika molekul obat meliputi indeks bias, rotasi optik, massa jenis dan konstanta dielektrikum yang dituangkan dalam bab I ini. Dengan adanya bahan ajar cetak ini, diharapkan mampu mempermudah mahasiswa dalam mengenal ilmu Farmasi Fisika, yang selanjutnya mahasiswa diarahkan mengenal sifat fisika molekul obat, yang merupakan dasar awal kestabilan sediaan farmasi.

Materi dalam bab ini meliputi:

1. Dasar-dasar Farmasi Fisika.
2. Sifat Fisika Molekul Obat 1 (Massa Jenis dan Rotasi Optik).
3. Sifat Fisika Molekul Obat 2 (Indeks Bias dan Konstanta dielektrikum).

Dasar-Dasar Farmasi Fisika

Anda mahasiswa?, pernahkah Anda mendengar ilmu Farmasi Fisika? Untuk mengarahkan Anda memahami tentang ilmu ini, tahu kah Anda bagaimana cara menentukan bahwa zat itu murni atau tidak, misalnya menentukan bensin murni atau palsu?

Salah satu cara dalam menentukan kemurnian bensin tersebut yaitu dengan menentukan berat jenisnya menggunakan alat piknometer atau hidrometer. Nah, pengukuran-pengukuran semacam inilah yang akan dijelaskan dalam Farmasi Fisika. Pengujian-pengujian dan aplikasi dasar berdasarkan sifat fisik molekul obat tersebut akan diterapkan dalam sediaan Farmasi yang telah jadi.

Jika Anda memasuki bidang Farmasi maka ilmu ini sangat penting dan wajib diketahui karena berhubungan dengan hakekat Farmasi itu sendiri yaitu obat. Farmasi merupakan salah satu bidang ilmu yang tidak dapat dipisahkan dari dunia pengobatan karena Farmasi adalah inti dari pengobatan itu sendiri. Farmasi menyediakan zat aktif yang berefek pengobatan pada suatu penyakit yang dikenal sebagai obat. Di sinilah Farmasi menghasilkan obat yang disesuaikan dengan jenis penyakit, kebutuhan, dan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi.

Farmasi bukan merupakan ilmu pasti, akan tetapi berupa ilmu terapan ketika ilmu ini adalah gabungan antara ilmu pasti dan seni. Farmasi membutuhkan ilmu lain seperti ilmu fisika, ilmu biologi, ilmu kedokteran, ilmu manajemen, ilmu kimia, ilmu teknologi, ilmu seni, dan lain-lain. Salah satu ilmu di atas yaitu ilmu fisika, dapat digabungkan menjadi suatu ilmu yang disebut Farmasi Fisika.

Farmasi adalah suatu ilmu yang mempelajari cara mencampur bahan dengan bahan lain dan atau dengan pelarut, meracik, memformulasi suatu sediaan farmasi (baik berupa sediaan padat, sediaan cair, sediaan semi padat maupun sediaan steril), melakukan pengujian pada bahan dasar obat dan pengujian akhir sediaan secara *in vitro* dan *in vivo*, mengidentifikasi, menganalisis, serta menstandarkan obat dan pengobatan juga sifat-sifat obat beserta pendistribusian dan penggunaannya secara aman.

Farmasi dalam bahasa Yunani (Greek) disebut **farmakon** yang berarti medika atau obat. Sedangkan Fisika adalah ilmu yang mempelajari tentang sifat fisika dari suatu zat. Jadi, Farmasi Fisika adalah kajian atau cabang ilmu hubungan antara fisika (sifat-sifat Fisika) dengan kefarmasian (sediaan Farmasi, farmakokinetik, serta farmakodinamiknya) yang mempelajari tentang analisis kualitatif serta kuantitatif senyawa organik dan anorganik yang berhubungan dengan sifat fisiknya serta menganalisis pembuatan dan pengujian hasil akhir dari sediaan obat.

Dengan adanya perkembangan teknologi, Farmasi Fisika juga dituntut berkembang, bukan hanya mempelajari teknologi farmasetis, tetapi juga mempelajari bagaimana sistem penghantaran bekerja dan memberi respons terhadap pasien. Misalnya, teknologi penghantaran obat molekuler, skala, dan mikroskopik.

Apakah Anda sudah mengerti dengan apa yang dimaksud dengan ilmu Farmasi Fisika. Jadi, ilmu ini menggabungkan Fisika Dasar dan ilmu Farmasi. Selain itu, ilmu ini akan berkembang sesuai dengan perkembangan zaman dan teknologi. Jadi ilmu ini, bukan ilmu yang stagnan, melainkan ilmu yang berkembang.

A. Hubungan Ilmu Farmasi Dengan Ilmu Fisika

Di atas telah dijelaskan apa itu ilmu Farmasi Fisika. Berdasarkan penjelasan di atas, apakah Anda mengetahui hubungan ilmu Farmasi dan Ilmu Fisika, sehingga kedua ilmu ini tidak dapat dipisahkan?

Ilmu Farmasi erat hubungannya dengan ilmu fisika yaitu senyawa obat memiliki sifat fisika yang berbeda antara yang satu dengan

yang lainnya, dan sifat-sifat fisika ini akan sangat memengaruhi cara pembuatan dan cara formulasi sediaan obat, yang pada akhirnya akan memengaruhi efek pengobatan dari obat serta kestabilan dari sebuah sediaan obat.

Sifat-sifat fisika dari suatu senyawa obat mencakup massa jenis, momen dipol, konstanta dielektrikum, indeks bias, rotasi optik, kelarutan, titik lebur, titik didih, pH, dan lain-lain. Sifat-sifat ini lah yang merupakan dasar dalam formulasi sediaan farmasi.

Sifat-sifat fisika ini akan menentukan kemurnian dari suatu zat yang akan dijadikan obat. Jadi, dengan mengukur sifat-sifat fisika di atas maka murni atau palsunya suatu zat dapat diketahui. Selain itu, berdasarkan sifat-sifat fisika di atas, akan mengiring seorang farmasis dalam memformulasi suatu zat baik yang dapat maupun tidak dapat dibuat menjadi sebuah sediaan, yang akhirnya akan menghasilkan suatu sediaan farmasi yang bermutu dan berefek.

B. Peranan Ilmu Farmasi Fisika

Berdasarkan pengertian ilmu Farmasi Fisika di atas maka dapat diambil kesimpulan bahwa ilmu Farmasi Fisika sangat penting adanya dalam dunia kefarmasian yaitu Farmasi Fisika mempelajari sifat fisika dari berbagai zat yang digunakan untuk membuat sediaan obat, ketika sudah menjadi sediaan obat, dan juga meliputi evaluasi akhir dari sediaan obat tersebut sehingga mampu membuat obat yang sesuai standar, aman, dan stabil hingga sampai ke tangan pasien.

1. Farmasi Fisika mempelajari sifat-sifat zat aktif dan excipient (bahan pembantu) agar dapat dikombinasikan sehingga menjadi suatu sediaan farmasi yang aman, berkhasiat, dan berkualitas.

Misalnya, dalam hal melarutkan zat aktif. Jika senyawa obat tidak memiliki sifat kelarutan yang baik, maka Farmasi Fisika mempelajari bagaimana senyawa tersebut dibantu kelarutannya, misalnya

- Penambahan zat penambah kelarutan (disebut kosolven) seperti surfaktan berupa tween dan span, alkohol, gliserin, dan lain-lain.
 - Pemilihan zat dalam bentuk turunannya berupa garam misalnya zat dalam bentuk *basenya* seperti piridoksin yang sifatnya tidak larut dalam air. Untuk membantu kelarutannya dalam air maka dipilih bentuk garam yaitu piridoksin HCl yang sifatnya mudah larut dalam air.
 - Kelarutan dibantu dengan adanya reaksi kompleksometri misalnya zat iodium (I_2) tidak dapat larut air, namun dengan penambahan kalium iodida (KI), maka akan terjadi reaksi kompleks sehingga iodium dapat larut dalam air.
 - Selain itu, senyawa tersebut dapat diformulasi dalam bentuk sediaan yang diperuntukkan bagi zat-zat yang tidak dapat larut yaitu berupa sediaan suspensi.
2. Farmasi Fisika mempelajari cara pengujian sifat molekul zat obat agar memastikan tingkat kemurnian senyawa tersebut, sehingga senyawa yang akan diformulasi, benar-benar dipastikan asli dan murni serta memenuhi standar dan syarat. Pengujian tersebut meliputi pengukuran indeks bias menggunakan refraktometer, rotasi optik dengan menggunakan polarimeter, massa jenis dengan menggunakan piknometer, viskositas cairan dengan menggunakan viskometer, dan lain-lain.
 3. Farmasi Fisika mempelajari kestabilan fisis meliputi kinetika kimia sediaan farmasi yang akan beredar di pasaran. Hal ini memastikan agar sediaan tersebut dapat bertahan lama dalam jangka waktu tertentu, tanpa mengubah keefektifan efek zat tersebut.

Obat yang telah dibuat tentu harus tetap stabil selama proses distribusi obat, agar ketika diterima oleh pasien, obat masih dalam keadaan yang stabil, tidak ada pengurangan aktivitas atau terjadi

kerusakan zat aktif. Melalui penerapan ilmu farmasi fisika, dapat ditetapkan beberapa *point* yaitu;

- Waktu kadaluarsa berdasarkan hasil uji sediaan pada berbagai kondisi dalam ilmu kinetika kimia.
- Pengukuran kadar zat aktif dengan menggunakan alat spektrofotometer.
- Pengujian partikel zat berupa ukuran partikel dalam pembuatan tablet.

Pengujian keefektifan zat dalam sediaan, melarut dalam cairan tubuh manusia. Ilmu ini mencakup dalam uji disolusi obat. Uji ini menyatakan kecepatan sediaan dalam melarutkan zat sehingga zat tersebut dapat berefek dalam tubuh manusia. Misalnya, pengujian kestabilan fisis yaitu pengujian pada sediaan emulsi, yang dikenal istilah kondisi yang dipercepat (*stress condition*) yaitu sediaan ditempatkan pada dua suhu yang berbeda 25°C dan 40°C minimal dilakukan dalam 10 siklus.

Latihan

- 1) Jelaskan yang dimaksud ilmu Farmasi Fisika!
- 2) Jelaskan hubungan ilmu Farmasi dengan ilmu Fisika!
- 3) Jelaskan peranan ilmu Farmasi Fisika dalam bidang kefarmasian!

Petunjuk Jawaban Latihan

Untuk membantu Anda dalam mengerjakan soal latihan tersebut silakan pelajari kembali materi tentang;

- 1) Pengertian ilmu Farmasi Fisika.
- 2) Hubungan ilmu Farmasi dengan ilmu Fisika.
- 3) Peranan ilmu Farmasi Fisika dalam bidang kefarmasian.

Ringkasan

1. Farmasi Fisika yaitu kajian atau cabang ilmu hubungan antara fisika (sifat-sifat Fisika) dengan kefarmasian (sediaan Farmasi, farmakokinetik, dan sebagainya) yang mempelajari tentang analisis kualitatif serta kuantitatif senyawa organik dan anorganik yang berhubungan dengan sifat fisiknya serta menganalisis pembuatan dan hasil akhir dari sediaan obat.
2. Ilmu Farmasi erat hubungannya dengan fisika yaitu senyawa obat memiliki sifat fisika yang berbeda antara yang satu dengan yang lainnya, dan sifat-sifat fisika ini akan sangat memengaruhi cara pembuatan dan cara formulasi sediaan obat, yang pada akhirnya akan memengaruhi efek pengobatan dari obat serta kestabilan dari sebuah sediaan obat.
3. Peranan ilmu Farmasi Fisika sangat penting dalam dunia kefarmasian yaitu meliputi hal berikut.
 - a. Farmasi Fisika mempelajari sifat-sifat zat aktif dan *excipient* (bahan pembantu) agar dapat dikombinasikan sehingga menjadi suatu sediaan farmasi yang aman, berkhasiat, dan berkualitas.
 - b. Farmasi Fisika mempelajari cara pengujian sifat molekul zat obat agar memastikan tingkat kemurnian senyawa tersebut sehingga senyawa yang akan diformulasi, benar-benar dipastikan asli dan murni.
 - c. Farmasi Fisika mempelajari kestabilan fisis sediaan farmasi yang akan beredar di pasaran. Hal ini memastikan agar sediaan tersebut dapat bertahan lama dalam jangka waktu tertentu, tanpa mengubah keefektifan efek zat tersebut.

Tes 1

- 1) Ilmu yang mempelajari tentang analisis kualitatif serta kuantitatif senyawa organik dan anorganik yang berhubungan dengan sifat fisiknya serta menganalisis pembuatan dan hasil akhir dari sediaan obat yaitu

- A. Kimia Farmasi
 - B. Farmasi Fisika
 - C. Farmaseutika
 - D. Biokimia
- 2) Senyawa obat memiliki sifat fisika yang akan memengaruhi cara formulasi sediaan obat. Hubungan kedua hal ini merupakan
- A. Hubungan antara ilmu Farmasi dan ilmu Fisika
 - B. Hubungan antara ilmu Farmasi dan ilmu Kimia
 - C. Hubungan antara ilmu Farmasi dan ilmu Biologi
 - D. Hubungan antara ilmu Farmasi dan ilmu Mikrobiologi
- 3) Salah satu tujuan Farmasi Fisika mempelajari sifat-sifat fisik molekul zat aktif obat yaitu
- A. Memastikan tingkat kemurnian senyawa tersebut
 - B. Menentukan waktu kadaluarsa obat
 - C. Menentukan efek kerja obat
 - D. Menentukan kadar obat
- 4) Salah satu tujuan Farmasi Fisika mempelajari kestabilan fisis meliputi kinetika kimia yaitu
- A. Memastikan tingkat kemurnian senyawa tersebut
 - B. Menentukan waktu kadaluarsa obat
 - C. Menentukan efek kerja obat
 - D. Menentukan kadar obat
- 5) Tujuan umum yang dapat dicapai dalam ilmu Farmasi Fisika adalah
- A. Mampu membuat sediaan obat
 - B. Mampu mengidentifikasi sifat-sifat molekul obat
 - C. Mampu menguji sediaan obat
 - D. Mampu membuat obat yang sesuai standar, aman, berefek pengobatan, dan stabil hingga sampai ke tangan pasien.

Sifat Fisika Molekul Obat 1

(Massa Jenis dan Rotasi Optik)

A. Massa Jenis

Massa jenis atau densitas atau rapatan adalah pengukuran massa setiap satuan volume benda. Semakin tinggi massa jenis suatu benda maka semakin besar pula massa setiap volumenya. Massa jenis rata-rata setiap benda merupakan total massa dibagi dengan total volumenya. Kerapatan suatu zat disebut massa jenis, yang dilambangkan dengan ρ (rho), yakni hasil bagi massa zat oleh volumenya. Hal ini sesuai dengan sifat utama dari suatu zat, yakni massa dan volume. Massa jenis relatif didefinisikan sebagai nilai perbandingan massa jenis bahan dengan massa jenis air. Massa jenis air diketahui yakni 1 g cm^{-3} atau 1.000 kg m^{-3} .

Massa jenis atau kerapatan (*density*) adalah tingkat kerapatan suatu zat. Benda tersusun atas bahan murni, misalnya emas murni, yang dapat memiliki berbagai ukuran ataupun massa, tetapi kerapatannya akan sama untuk semuanya. Setiap benda di permukaan bumi ini tersusun atas bahan yang berbeda sehingga memiliki massa jenis yang berbeda pula. Inilah yang menyebabkan setiap benda berbeda dengan benda lainnya, meskipun memiliki struktur yang mirip atau hampir sama jika terlihat secara fisik, seperti besi dan baja. Massa jenis berfungsi untuk menentukan jenis suatu zat. Setiap zat memiliki massa jenis yang berbeda. Dan suatu zat berapapun massanya, berapapun volumenya akan memiliki massa jenis yang sama. Massa jenis suatu benda merupakan perbandingan antara massa terhadap volumenya. Secara matematis, definisi ini dapat dituliskan:

$$\rho = \frac{m}{v}$$

Keterangan:

ρ = massa jenis (kg.m^{-3})

m = massa (kg)

V = volume (m^3)

Satuan massa jenis dalam SI adalah kg/m^3 (kg.m^{-3}). Dalam sistem CGS, satuan massa jenis adalah g.cm^{-3} dimana $1 \text{ g.cm}^{-3} = 1000 \text{ kg.m}^{-3}$. Berdasarkan persamaan di atas, terlihat bahwa massa jenis suatu bahan sebanding dengan massanya dan berbanding terbalik dengan volumenya. Artinya, semakin besar massa jenis suatu benda, maka semakin besar pula massa setiap volumenya.

Berikut ini adalah berbagai contoh massa jenis bahan yang sudah pernah diukur.

Bahan	Massa Jenis (kg.m^{-3})
Zat Padat	
Kayu	$0,3 - 0,9 \times 10^3$
Es	$0,92 \times 10^3$
Tulang	$1,7 - 2,0 \times 10^3$
Gelas	$2,4 - 2,8 \times 10^3$
Aluminium	$2,70 \times 10^3$
Seng	$7,14 \times 10^3$
Besi & Baja	$7,8 \times 10^3$
Kuningan	$8,4 \times 10^3$
Tembaga	$8,9 \times 10^3$
Perak	$10,5 \times 10^3$
Timah	$11,3 \times 10^3$
Emas	$19,3 \times 10^3$
Platina	$21,45 \times 10^3$
Zat Cair	
Bensin	$0,68 \times 10^3$
Alkohol, Alkil	$0,79 \times 10^3$

Bahan	Massa Jenis ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$)
Air pada Suhu 4°C	$1,00 \times 10^3$
Air Laut	$1,025 \times 10^3$
Darah, plasma	$1,03 \times 10^3$
Darah seluruhnya	$1,05 \times 10^3$
Air raksa	$13,6 \times 10^3$
Zat Gas	
Hidrogen	0,08994
Helium	0,179
Uap air pada suhu 100°C	0,598
Udara pada suhu 27°C	1,293
Karbondioksida	1,98

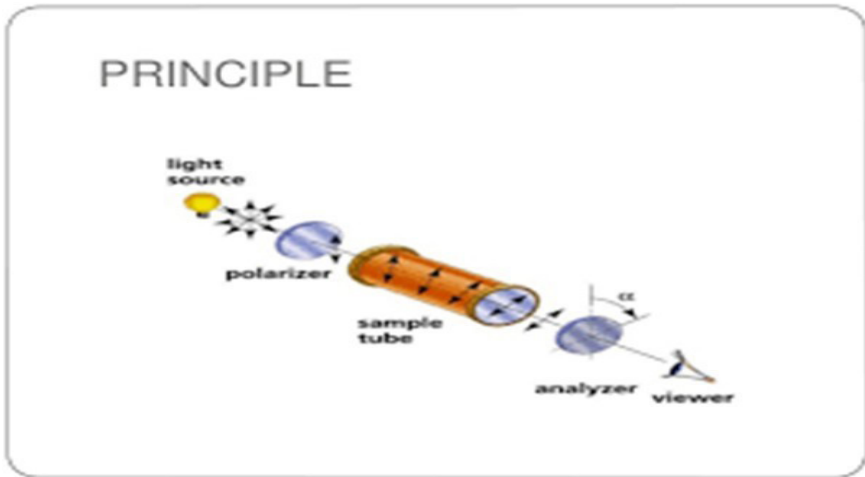
Catatan: Massa jenis di atas diukur pada suhu 0°C dan tekanan 1 atm

Latihan

Sebuah balok dari bahan kuningan mempunyai panjang 8 cm, lebar 5 cm, dan tinggi 2,5 cm. Bila diketahui massa jenis balok kuningan tersebut 8.400 kg/m^3 , berapa massa balok tersebut?

B. Rotasi Optik

Rotasi optik adalah besar sudut pemutaran bidang polarisasi yang terjadi jika sinar terpolarisasi dilewatkan melalui cairan kecuali dinyatakan pengukuran yang dilakukan menggunakan sinar Na pada lapisan cairan setebal 1 cm pada suhu 20°C . Jika cahaya terpolarisasi bidang dilewatkan suatu larutan yang mengandung enantiomer tunggal maka bidang polarisasi cahaya itu diputar ke kiri atau ke kanan. Perputaran cahaya terpolarisasi disebut rotasi optis. Suatu senyawa yang memutar bidang polarisasi suatu cahaya terpolarisasi bidang dikatakan bersifat aktif optis. Faktor-faktor yang mempengaruhi rotasi optik adalah struktur molekul, temperature, kerapatan, konsentrasi dan panjang gelombang.



Gambar 1. Polarimeter

Sifat Fisika Molekul Obat 2

(Indeks Bias dan Konstanta dielektrikum)

A. Indeks Bias

Fisika merupakan disiplin ilmu yang kompleks dan konsep-konsepnya banyak diterapkan sebagai dasar berbagai bidang ilmu. Salah satu konsep yang diterapkan dalam bidang ilmu lain adalah indeks bias. Definisi dari indeks adalah perbandingan antara kecepatan cahaya di dalam udara dengan kecepatan cahaya di dalam zat tersebut pada suhu tertentu. Indeks bias diperoleh dengan membagi kelajuan gelombang datang dalam medium pertama dengan kelajuan gelombang bias dalam medium kedua.

Indeks bias ditentukan dengan refraktometer. Refraktometer adalah alat yang digunakan untuk menetapkan nilai indeks bias. Refraktometer merupakan alat yang tepat dan cepat untuk menetapkan nilai indeks bias dan merupakan suatu metode yang sederhana dan hanya digunakan sampel yang relatif sedikit.

Dalam dunia farmasi, indeks bias sangat dibutuhkan penerapannya. Karena dengan indeks bias dapat diketahui kadar dan konsentrasi obat atau bahan obat sebelum dipasarkan. Atas dasar itulah mengapa percobaan indeks bias ini dilakukan. Dengan memahami konsep indeks bias diharapkan mahasiswa jurusan farmasi dapat mengaplikasikannya di dunia farmasi.

Secara sistematis indeks bias dapat dituliskan sebagai berikut:

$$n = \frac{\sin i}{\sin r} = \frac{\text{kecepatan cahaya dalam zat pertama}}{\text{kecepatan cahaya dalam zat ke dua}}$$

Di mana $\sin i$ adalah sinus sudut sinar datang dari cahaya dan $\sin r$ adalah sudut sinar yang dibiaskan. Pada umumnya, pembilang diambil sebagai kecepatan cahaya di udara, dan penyebut adalah bahan yang diselidiki.

B. Konstanta dielektrikum

Konstanta dielektrik adalah suatu besaran tanpa dimensi yang merupakan rasio antara kapasitas elektrik medium (C_x) terhadap vakum (C_y). Konstanta ini melambangkan rapatnya fluks elektrostatik dalam suatu bahan bila diberi potensial listrik. Konstanta dielektrik merupakan perbandingan energi listrik yang tersimpan pada bahan tersebut jika diberi sebuah potensial, relatif terhadap vakum (ruang hampa).

Dalam ilmu kimia, konstanta dielektrik dapat dijadikan pengukur relatif dari kepolaran suatu pelarut. Misalnya air yang merupakan pelarut polar memiliki konstanta dielektrik 80,10 pada 20 °C sedangkan n-heksana (sangat non-polar] memiliki nilai 1,89 pada 20 °C. Karena dapat kita ketahui bahwa zat yang memiliki konstanta dielektrik dengan nilai yang tinggi merupakan zat yang bersifat polar. Sebaliknya, zat yang konstanta dielektriknya rendah merupakan senyawa nonpolar.

BAB 2

MIKROMERITIK DAN FENOMENA ANTARPERMUKAAN

Salah satu cabang ilmu Farmasi Fisika adalah tentang ukuran partikel (ilmu mikromeritik) dan tegangan antarmuka. Keduanya menjadi hal yang harus diketahui sebelum melakukan formulasi suatu sediaan farmasi. Pengetahuan mengenai ukuran partikel dan tegangan antarmuka akan memudahkan proses formulasi suatu sediaan sehingga menghasilkan produk yang baik, bermutu, berkualitas dan efektif sesuai tujuan penggunaannya.

Pada BAB ini akan dibahas secara rinci mengenai mikromeritik dan fenomena antarpermukaan. Pokok bahasan mikromeritik meliputi pengertian, cara penentuan ukuran partikel, serta sifat partikel. Ilmu mikromeritik menggambarkan sifat suatu partikel dan pengaruhnya terhadap formulasi suatu sediaan farmasi. Sedangkan pembahasan mengenai fenomena antar permukaan meliputi pengertian tegangan antarmuka, cara menentukan tegangan antarmuka, serta aplikasinya dalam bidang farmasi.

Ukuran partikel dan tegangan antarmuka berperan sangat penting dalam bidang farmasi, dimana keduanya dapat mempengaruhi stabilitas sediaan padat maupun cair. Ukuran partikel berkaitan dengan sifat fisika, kimia, dan farmakologi suatu obat. Selain itu ukuran partikel juga dapat memengaruhi pelepasan obat dari sediaan, baik yang diberikan secara peroral, parenteral, rektal maupun topikal. Pada pembuatan tablet dan kapsul, kontrol ukuran partikel penting dilakukan untuk

mencapai sifat alir yang diinginkan dalam pencampuran granul/serbuk. Keberhasilan formulasi sediaan cair seperti suspensi dan emulsi dari aspek stabilitas fisik dan respon farmakologis juga bergantung pada ukuran partikel. Sedangkan tegangan antarmuka dapat mempengaruhi dispersi serbuk dalam sediaan suspensi dan pembentukan sediaan emulsi yang terdiri dari fase minyak dan air.

A. Mikromeritik

Ilmu partikel mikromeritik yaitu suatu ilmu dan teknologi yang mempelajari tentang partikel kecil terutama mengenai ukuran partikel. Ukuran partikel dalam bidang farmasi sangat penting karena berhubungan dengan kestabilan dan pelepasan obat dari suatu bentuk sediaan. Selain itu, ukuran partikel juga menentukan sistem dispersi farmasetik sediaan. Oleh karena itu penting menentukan ukuran partikel suatu obat. Di bawah ini merupakan pembagian sistem dispersi berdasarkan ukuran partikelnya:

Tabel 2.1. Pembagian Sistem Dispersi Berdasarkan Ukuran Partikel

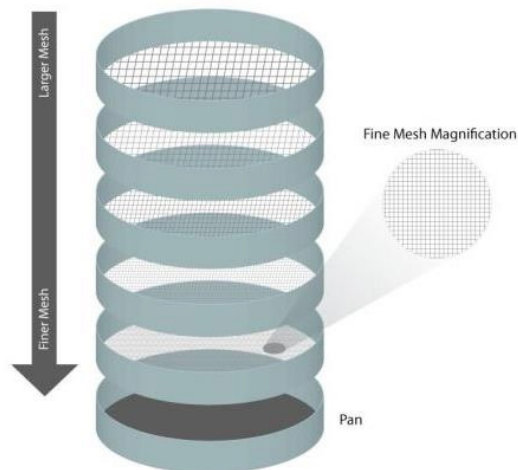
Ukuran Partikel		Ukuran Ayakan	Contoh
Mikrometer (μm)	Milimeter		
0,5 - 10	0,0005 - 0,010	-	Suspensi, emulsi halus
10 - 50	0,010 - 0,050	-	Batas atas jarak di bawah ayakan, partikel emulsi kasar; partikel suspensi terflokulasi
50 - 100	0,050 - 0,100	325 - 140	Batas bawah ayakan, jarak serbuk halus
150 - 1000	0,150 - 1,000	100 - 18	Jarak serbuk kasar
1000 - 3360	1,000 - 3,360	18 - 6	Ukuran granul rata-rata

1. Penentuan Ukuran Partikel

Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan dalam pengukuran partikel yaitu metode pengayakan, mikroskopik optik, sedimentasi dan *coulter counter*.

a. Pengayakan

Metode pengayakan merupakan metode paling sederhana untuk mengetahui ukuran partikel obat menggunakan alat ayakan dengan kecepatan dan ukuran ayakan (mesh) tertentu yang telah dikalibrasi. Metode ini hanya bisa digunakan untuk partikel yang mempunyai ukuran minimal 44 mikrometer (ayakan nomor 325). Prinsip metode ini adalah sampel diayak melalui sebuah susunan ayakan yang disusun menurut ukuran mesh. Ayakan dengan nomor mesh paling kecil memiliki lubang ayakan yang terbesar, berarti ukuran partikel yang melewatinya juga berukuran besar, begitupun sebaliknya (Gambar 1). Partikel obat yang akan diayak diletakkan pada ayakan teratas dengan nomor mesh kecil. Partikel dengan ukuran lebih kecil dari lebar lubang ayakan akan berjatuh melewati. Sedangkan partikel yang tinggal pada ayakan berukuran lebih besar dan kasar.



Gambar 2.1. Penyusunan nomor ayakan dari mesh yang paling rendah ke paling tinggi. (Sumber: <http://www.particletechlabs.com/particle-size/sieve-analyses>)

Metode pengayakan dalam penentuan ukuran partikel sering digunakan karena sederhana, praktis, mudah dan cepat. Selain itu, metode ini tidak membutuhkan keahlian khusus untuk dilakukan, ukuran partikel dapat diketahui dari yang paling kecil hingga besar dan mudah untuk diamati. Namun metode ini tidak dapat digunakan untuk mengetahui bentuk partikel seperti pada metode mikroskopis. Ukuran partikel yang didapatkan juga tidak diketahui pasti karena ditentukan secara kelompok (berdasarkan keseragaman), sehingga tidak dapat menentukan diameter partikel. Adanya agregasi akibat getaran juga memengaruhi validasi data, serta resiko terjadinya erosi pada bahan yang berbentuk granul.

Terlepas dari kelebihan dan kekurangan metode pengayakan, terdapat beberapa faktor yang dapat memengaruhi proses pengayakan, antara lain :

1) Waktu atau lama pengayakan

Biasanya pengayakan dilakukan selama 5 menit. Pengayakan yang terlalu lama dapat membuat sampel jadi pecah karena saling bertumbukan satu sama lain, sehingga bisa lolos melalui mesh selanjutnya. Sedangkan jika kurang dari lima menit, biasanya proses pengayakan akan kurang sempurna.

2) Massa sampel

Jika sampel terlalu banyak maka sampel akan sulit terayak. Begitu pula jika sampel sedikit maka akan lebih mudah untuk turun dan terayak.

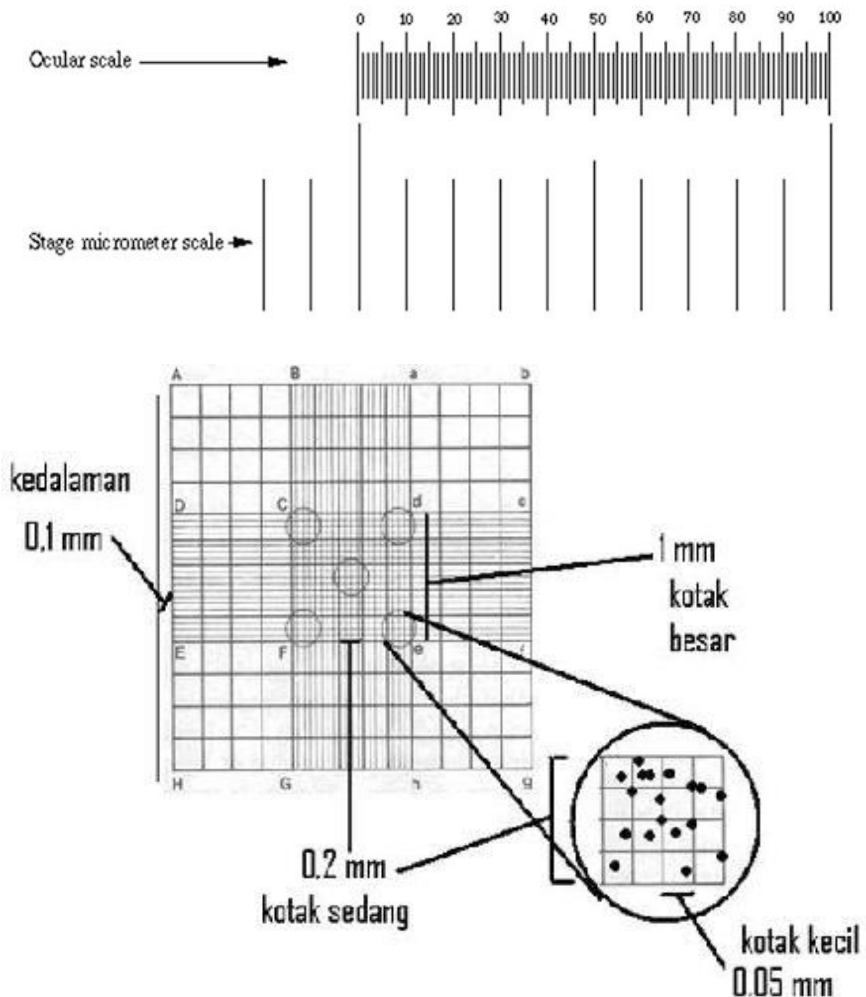
3) Intensitas getaran

Semakin tinggi intensitas getaran maka akan semakin banyak pula tumbukan antar partikel yang menyebabkan terkikisnya partikel, dengan demikian partikel dengan ukuran tertentu dapat tidak terayak.

b. Mikroskopik Optik

Pengukuran partikel dengan menggunakan metode mikroskopik biasanya digunakan untuk mengukur partikel yang memiliki kisaran

ukuran dari 0,2 - 100 μm . Metode ini dapat digunakan untuk menghitung ukuran partikel pada sediaan suspensi dan emulsi. Sejumlah tertentu sediaan diletakkan pada *object glass*, kemudian diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran tertentu dalam standar skala mikrometer. Selanjutnya, jumlah partikel yang berada dalam area jangkauan ukuran tertentu dihitung satu persatu, kemudian hasil perhitungan dimasukkan ke dalam analisis data (Gambar 2).



Gambar 2.2. (A) Skala okular mikrometer pada mikroskop; (B) Bentuk pengamatan pada lensa mikroskop (Sumber: <http://www.ruf.rice.edu/>)

Metode mikroskopik memiliki keuntungan dimana pengamat dapat dengan mudah mendeteksi adanya gumpalan atau agregasi pada serbuk yang diamati. Metode ini juga merupakan metode penghitungan secara langsung jumlah serbuk pada ukuran partikel tertentu. Namun metode ini juga memiliki kekurangan dimana jumlah partikel yang harus dihitung (300-500 partikel) cukup memakan waktu dan tenaga. Selain itu, variasi antar operator pengamat cukup besar, tapi hal ini dapat diatasi dengan melakukan fotomikrograf, proyeksi, maupun scanner hasil pengamatan secara otomatis.

c. Sedimentasi

Metode sedimentasi (pengendapan) adalah suatu metode yang digunakan untuk mengukur diameter partikel berdasarkan prinsip ketergantungan laju sedimentasi partikel tersebut pada ukurannya. Ukuran partikel ini dinyatakan dalam Hukum Stokes melalui persamaan berikut :

$$d_{st} = \sqrt{\frac{18 \eta_0 h}{(\rho_s - \rho_0) g t}}$$

Keterangan :

d_{st} = Diameter rata-rata dari partikel berdasarkan kecepatan sedimentasi

η_0 = Viskositas dari medium

h = Jarak jatuh dalam waktu t

ρ_s = Kerapatan partikel

ρ_0 = Kerapatan medium dispersi

g = Percepatan gravitasi

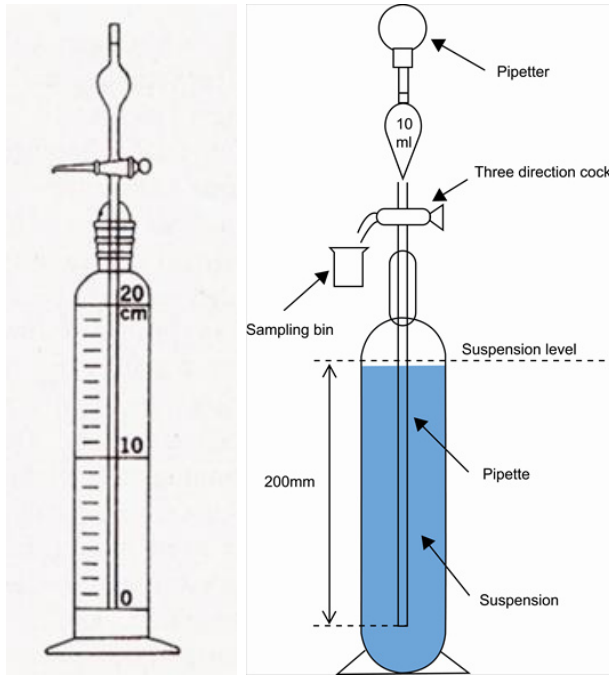
Persamaan tersebut digunakan untuk partikel yang berbentuk tidak beraturan dari berbagai ukuran. Untuk menggunakan Hukum Stokes, laju sedimentasi dari suatu partikel tidak boleh mengalami aliran turbulensi karena akan memengaruhi sedimentasi dari partikel tersebut. Tipe aliran dapat diketahui menggunakan Bilangan Reynolds. Bilangan Reynolds (Re) membagi aliran menjadi

tiga tipe yaitu aliran laminer, turbulen dan transisi. Aliran laminer adalah suatu tipe aliran yang ditunjukkan oleh gerakan partikel menurut garis-garis arusnya yang halus dan sejajar. Aliran turbulen mempunyai Nilai Re lebih besar dan memiliki garis arus yang tidak beraturan dan tidak sejajar. Sedangkan aliran transisi biasanya paling sulit diamati, memiliki Nilai Re yang berkisar antara nilai laminer dan turbulen.

Hukum Stokes tidak dapat digunakan jika Nilai Re lebih besar dari 0,2 karena pada nilai ini terjadi turbulensi. Berdasarkan hal tersebut, maka ukuran partikel dapat dirumuskan dengan persamaan berikut ini:

$$d^3 = \frac{18 Re \eta^2}{(\rho_s - \rho_0) \rho_0 g}$$

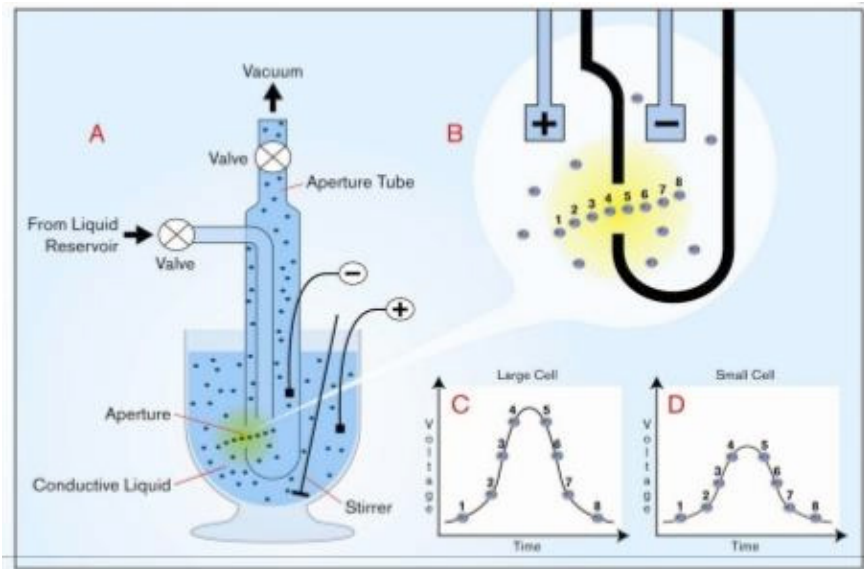
Salah satu alat yang mekanisme kerjanya berdasarkan pada prinsip sedimentasi dalam penentuan ukuran partikel yaitu Alat Andreasen (Gambar 3). Cara analisis alat tersebut adalah suspensi 2% dimasukkan ke dalam bejana silinder sampai mencapai tanda 550 ml. Bejana kemudian ditutup, lalu dikocok untuk mendistribusikan partikel-partikel secara merata. Pada berbagai interval waktu, diambil sebanyak 10 ml sampel dan dikeluarkan melalui penutupnya. Sampel tersebut diuapkan, ditimbang dan dianalisis dengan metode yang sesuai. Garis tengah partikel pada setiap interval waktu dihitung dengan persamaan Hukum Stokes, dimana h adalah tinggi dari cairan di atas ujung pipet yang terendah pada waktu setiap sampel dikeluarkan. Sisa atau sampel yang dikeringkan pada waktu tertentu adalah fraksi berat yang mempunyai ukuran partikel kurang dari ukuran yang diperoleh oleh perhitungan Hukum Stokes selama periode waktu pengendapan.



Gambar 2.3. Bentuk Alat Andreasen (Sumber: Martin, A.N., 1993)

d. Coulter Counter (Pengukuran Volume Partikel)

Pada pengukuran volume partikel menggunakan *coulter counter* prinsipnya adalah suatu partikel disuspensikan dalam suatu cairan elektrolit kemudian dilewatkan melalui suatu lubang kecil, yang pada kedua sisinya terdapat elektroda. Saat partikel melewati lubang tersebut, maka ia akan memindahkan sejumlah elektrolit sesuai dengan volumenya, mengakibatkan terjadinya suatu perubahan tahanan listrik (Gambar 4). Laju penghitungannya yaitu 4000 partikel / detik.



Gambar 2.4. Diagram Skematis Mekanisme Kerja dari *Coulter Counter*
(Sumber: Martin, A.N., 1993)

2. Sifat Partikel

Sifat partikel diantaranya adalah porositas atau rongga \square , kerapatan partikel, dan kerapatan bulk.

a. Porositas atau Rongga ϵ

Porositas atau rongga dari serbuk adalah perbandingan volume rongga terhadap volume bulk yang dinyatakan dalam persen, $\epsilon \times 100$.

$$\epsilon = \frac{V_b - V_p}{V_b} = 1 - \frac{V_p}{V_b}$$

$$v = V_b - V_p$$

Keterangan :

V_p = Volume sebenarnya partikel

V_b = Volume bulk

Contoh:

Sampel serbuk kalsium oksida dengan kerapatan sebenarnya 3,203 dan berat 131,3 mempunyai volume bulk 82,0 cm³ jika ditempatkan dalam gelas ukur 100 ml. Hitunglah nilai porositasnya.

Jawaban:

$$\rho = \frac{g}{\text{cm}^3}$$

$$3,203 = \frac{131,3}{V_p}$$

$$V_p = 41,0 \text{ cm}^3$$

$$\epsilon = \frac{V_b - V_p}{V_b}$$

$$\epsilon = \frac{82 - 41}{82} = 0,5 \text{ atau } 50\%$$

b. Kerapatan Partikel

Kerapatan secara umum didefinisikan sebagai berat per satuan volume. Kerapatan partikel dibagi menjadi kerapatan sebenarnya dan kerapatan granul.

1) Kerapatan Sebenarnya

Kerapatan sebenarnya (r) adalah kerapatan dari bahan itu sendiri, tidak termasuk rongga dan pori-pori. Alat yang digunakan untuk mengukur kerapatan sebenarnya yaitu densitometer helium, piknometer dan hidrometer.

a. Densitometer Helium

Densitometer Helium digunakan untuk menentukan kerapatan serbuk yang berpori.

b. Piknometer

Piknometer adalah sebuah alat yang digunakan untuk mengukur kerapatan sebenarnya dari sebuah padatan dan benda cair. Di mana kerapatan sebenarnya dapat dihitung dengan persamaan di bawah ini:

$$\rho = \frac{m}{V}$$

Keterangan :

ρ = Densitas/massa jenis (g/cm³) atau (g/ml)

m = Massa benda (g)

V = Volume benda (cm³) atau (ml)

Contoh:

Berapakah kerapatan 5 ml serum jika mempunyai massa 5,23 gram?

$$\rho = \frac{m}{V}$$

$$\rho = \frac{5,23 \text{ gram}}{5 \text{ ml}} = 1,05 \text{ gram/ml}$$

c. Hidrometer

Hidrometer merupakan alat untuk mengukur kerapatan sebenarnya dari zat cair.

2) Kerapatan Granul

Kerapatan granul didefinisikan sebagai volume granul yang merupakan volume partikel + ruang dalam partikel. Penentuan kerapatan granul dengan menggunakan metode pemindahan cairan (air raksa).

Dalam kerapatan granul dikenal istilah *porositas dalam partikel* yang dirumuskan sebagai :

$$\epsilon \text{ dalam partikel} = \frac{V_g - V_p}{V_g} = 1 - \frac{V_p}{V_g}$$

$$\epsilon \text{ dalam partikel} = 1 - \frac{\rho_g}{\rho}$$

Keterangan :

V_p = Volume sebenarnya dari partikel-partikel padat

V_g = Volume dari partikel bersama dengan pori-pori dalam partikel

ρ_g = Kerapatan granul
 ρ = Kerapatan sebenarnya

Contoh :

Kerapatan granul, ρ_g dari Na bikarbonat adalah 1,450 dan $r = 2,033$. Hitung porositas dalam partikel !

Jawaban :

$$\epsilon_{\text{dalam partikel}} = 1 - \frac{\rho_g}{\rho}$$
$$\epsilon_{\text{dalam partikel}} = 1 - \frac{1,450}{2,033} = 0,286 = 28,6\%$$

3) Kerapatan Bulk (ρ_g)

Kerapatan bulk didefinisikan sebagai massa dari suatu serbuk dibagi dengan volume bulk. Kerapatan bulk ini tergantung dari Tergantung pada distribusi ukuran partikel, bentuk partikel dan kohesi antar partikel. Dalam kerapatan bulk dikenal dua macam porositas yaitu porositas celah dan porositas total.

a. Porositas celah / ruang antara

Porositas celah adalah volume relatif celah-celah ruang antara dibandingkan dengan volume bulk serbuk dan tidak termasuk pori-pori di dalam partikel. Porositas celah dinyatakan dalam rumus berikut ini :

$$\epsilon_{\text{ruang antara}} = \frac{V_b - V_g}{V_b} = 1 - \frac{V_g}{V_b}$$
$$\epsilon_{\text{dalam partikel}} = 1 - \frac{\rho_b}{\rho_g}$$

b. Porositas total

Porositas total dinyatakan sebagai keseluruhan pori dari celah-celah antara partikel dan pori-pori di dalam partikel. Porositas total dinyatakan dalam rumus sebagai berikut :

$$\epsilon_{total} = \frac{V_b - V_p}{V_b} = 1 - \frac{V_p}{V_b}$$

$$\epsilon_{total} = 1 - \frac{\rho_b}{\rho}$$

Keterangan :

V_b = Volume bulk

V_p = Volume bahan padat itu sendiri

Contoh:

Berat sebuah tablet NaI adalah 0,3439 gram dan volume bulk adalah 0,0963 cm³. Kerapatan sebenarnya dari NaI adalah 3,667 gram/cm³. Berapa kerapatan bulk dan porositas total tablet tersebut?

Diketahui :

w = 0,3439 gram

V_b = 0,0963 cm³

ρ = 3,667 gram/cm³

Ditanyakan ρ_b dan ϵ_{total} ?

Jawaban :

$$\rho_b = \frac{g}{v_b} = \frac{0,3439}{0,0963} = 3,571 \text{ gram/cm}^3$$

$$\epsilon_{total} = 1 - \frac{\rho_b}{\rho}$$

$$\epsilon_{total} = 1 - \frac{3,571}{3,667} = 0,026 = 2,6 \%$$

Ringkasan

- 1) Mikromeritik merupakan ilmu dan teknologi tentang ukuran partikel. Ilmu mikromeritik sangat memegang peranan penting dalam dunia farmasi karena berhubungan dengan proses formulasi, pembuatan dan kestabilan sediaan farmasi.
- 2) Terdapat empat metode sederhana dalam menentukan ukuran partikel yaitu metode pengayakan, metode

mikroskopik optik, metode sedimentasi dan metode *coulter counter*.

- 3) Serbuk bahan padatan memiliki sifat-sifat diantaranya porositas dan kerapatan partikel. Kerapatan partikel terdiri dari tiga jenis yaitu kerapatan sebenarnya, kerapatan granul, dan kerapatan bulk.

Latihan

1. Menurut pengertiannya, mikromeritik adalah
 - A. Ilmu dan teknologi tentang ukuran partikel
 - B. Ilmu dan teknologi pembuatan tablet
 - C. Ilmu dan teknologi tentang serbuk
 - D. Ilmu dan teknologi tentang sediaan farmasi
2. Metode yang digunakan untuk menentukan ukuran partikel yaitu
 - A. Metode kenaikan pipa kapiler
 - B. Metode mikroskopik optik
 - C. Metode emulsifikasi
 - D. Metode viskometer
3. Suatu bahan dengan kerapatan 3,1 disuspensikan dalam suatu cairan yang viskositasnya $0,483 \text{ g/cm}^3$ dan kerapatan cairan tersebut 1,9. Jika nilai Re tidak melebihi 0,2 dan gravitasi 981 cm/det^2 maka diameter dari bahan tersebut adalah
 - A. $14,72 \mu\text{m}$
 - B. $72,14 \mu\text{m}$
 - C. $7,214 \mu\text{m}$
 - D. $1,472 \mu\text{m}$
4. Jika 75 gram sampel aluminium oksida dimasukkan ke dalam gelas ukur dan mempunyai volume bulk 62 cm^3 maka porositas dari serbuk tersebut bila mempunyai kerapatan sebenarnya $4,0 \text{ g/cm}^3$ yaitu

- A. 78,8%
 - B. 69,8%
 - C. 45,3%
 - D. 88,1%
5. Porositas dalam granul aspirin jika kerapatan sebenarnya dari aspirin adalah 1,37 dan kerapatan granul adalah 1,33 yaitu
- A. 7 %
 - B. 6 %
 - C. 4 %
 - D. 3 %
6. Jelaskan pentingnya ilmu mikromeritik dalam bidang farmasi !
7. Sebutkan metode apa saja yang digunakan dalam menentukan ukuran partikel ?
8. Suatu bahan serbuk dengan kerapatan 2,7 disuspensikan dalam sirup yang mengandung sukrosa 60%, berapakah ukuran partikelnya bila Re tidak melebihi 0,2, dimana viskositas sirup tersebut adalah 0,567 poise dan kerapatannya 1,3 ?
9. Berapa persen porositas dari talkum yang kerapatan sebenarnya 2,70 g/cm³. Jika 324 gram serbuk tersebut dimasukkan ke dalam gelas ukur, dan volume bulk yang diperoleh 200 ml ?
10. Sebutkan 3 keuntungan dan kerugian metode pengayakan dan mikroskop optik?

B. Tegangan Antarmuka

Tegangan antarmuka dalam bidang farmasi adalah faktor yang mempengaruhi adsorpsi obat dalam bentuk sediaan padat, penetrasi molekul melalui membran biologi, dan digunakan pada pembuatan sediaan emulsi yang mempengaruhi stabilitasnya. Emulsi merupakan sediaan hasil campuran antara minyak dan air, dimana diketahui minyak dan air tidak dapat saling bercampur. Hal ini karena adanya tegangan antarmuka antara kedua jenis zat tersebut. Sebuah bahan yang disebut surfaktan, bekerja dengan cara menurunkan tegangan antarmuka kedua zat yang mengakibatkan globul air dan globul minyak dapat bersatu membentuk sebuah emulsi.

Pada subbab ini, kita akan membahas mengenai fenomena antar permukaan meliputi pengertian tegangan antarmuka, perhitungan pada tegangan antarmuka, metode pengukuran tegangan antarmuka, adsorpsi pada antarmuka cairan, dan aplikasi tegangan antarmuka dalam bidang farmasi.

1. Pengertian Tegangan Antarmuka

Setiap zat memiliki permukaan, contohnya permukaan meja, permukaan air, permukaan tembok, dan lain-lain. Bila fase berada bersama-sama, batas antara keduanya disebut suatu antarmuka. Diantara permukaan kedua fase terdapat sebuah gaya. Gaya inilah yang disebut sebagai Tegangan Antarmuka. Oleh karena itu, tegangan antarmuka adalah gaya per satuan panjang yang terdapat pada antarmuka dua fase yang tidak dapat tercampur.

Selain istilah tegangan antarmuka dikenal pula istilah Tegangan Permukaan. Tegangan permukaan terjadi karena adanya gaya kohesi yaitu gaya tarik-menarik antar partikel sejenis. Tegangan permukaan adalah gaya per satuan panjang yang diberikan sejajar dengan permukaan untuk mengimbangi tarikan ke dalam, tegangan permukaan mempunyai satuan dyne dalam cgs. Tegangan antarmuka adalah gaya per satuan panjang yang terdapat pada antarmuka dua fase cair yang tidak bercampur, mempunyai satuan

dyne/cm. Tegangan antarmuka selalu lebih kecil dari pada tegangan permukaan karena gaya adhesive dua fase cair yang membentuk suatu antarmuka lebih besar daripada bila suatu fase cair dan suatu fase gas berada bersama-sama. Jadi, bila cairan bercampur dengan sempurna, tidak ada tegangan antarmuka yang terjadi.

Secara matematis, besar tegangan permukaan untuk benda yang memiliki satu permukaan dapat ditulis dalam persamaan berikut :

$$\gamma = \frac{F}{L}$$

Jika lapisan yang terbentuk memiliki dua permukaan maka persamaannya menjadi :

$$\gamma = \frac{F}{2L}$$

Keterangan :

γ = Tegangan permukaan (N/m)

F = Gaya permukaan (N)

L = Panjang permukaan benda (m)

Contoh :

Bila panjang dari Batang L adalah 5 cm dan massa yang dibutuhkan untuk memecah film adalah 0,50 gram, berapakah tegangan permukaan larutan tersebut ?

Jawab :

Ingat bahwa gaya ke bawah sama dengan massa dikalikan dengan percepatan karena adanya gravitasi, $F = m \cdot a = 0,50 \times 981 \text{ cm/det}^2 = 490,5 \text{ dyne}$

$$\gamma = \frac{F}{2L} = \frac{490,5 \text{ dyne}}{2 \times 5 \text{ cm}} = 49 \text{ dyne / cm}$$

Energi Bebas Permukaan

Energi bebas permukaan adalah kerja yang harus dilakukan untuk memperbesar permukaan dengan satu satuan luas, sesuai persamaan berikut ini :

$$W = \gamma \Delta A$$

Dimana W adalah kerja yang dilakukan atau kenaikan energi bebas permukaan yang dinyatakan dalam erg, γ adalah tegangan permukaan dalam dyne/cm dan ΔA adalah kenaikan luas dalam cm^2 . Setiap bentuk energi dapat dibagi dalam faktor intensitas dan faktor kapasitas. Tegangan permukaan adalah faktor intensitas, dan perubahan luas permukaan adalah faktor kapasitas dari energi bebas permukaan. Jadi, tegangan permukaan dapat didefinisikan sebagai perubahan energi bebas permukaan per satuan.

2. Metode Pengukuran Tegangan Antarmuka

Ada beberapa metode yang dapat digunakan dalam mengukur tegangan permukaan dan tegangan antarmuka, diantaranya adalah metode kenaikan kapiler dan metode cincin *Du Nouy*. Metode kenaikan kapiler merupakan cara yang paling sederhana tetapi hasilnya cukup teliti. Perlu dicatat bahwa pemilihan suatu metode tertentu bergantung pada tegangan permukaan atau tegangan antarmuka yang akan ditentukan, ketepatan dan kemudahan yang diinginkan, ukuran sampel yang tersedia, dan efek waktu pada tegangan permukaan.

a. Metode Kenaikan Kapiler

Metode kenaikan kapiler digunakan untuk mengukur tegangan permukaan. Prinsip metode ini adalah bila suatu tabung kapiler dimasukkan dalam labu berisi zat cair maka pada umumnya zat cair akan naik di dalam tabung kapiler sampai jarak tertentu (Gambar 5). Gaya (f) yang menyebabkan cairan naik besarnya adalah :

$$F = 2\pi r \gamma \cos \theta$$

Keterangan :

r = Jari-jari kapiler

γ = Tegangan permukaan cairan (N/m)

F = Gaya yang menyebabkan cairan naik (N)

θ = Sudut sentuh antara cairan dengan dinding gelas

Gaya lainnya adalah gaya hidrostatis (F') yang melawan gaya (F). Gaya hidrostatis ini dirumuskan dengan persamaan berikut ini :

$$F' = \pi r^2 \rho g h$$

Keterangan :

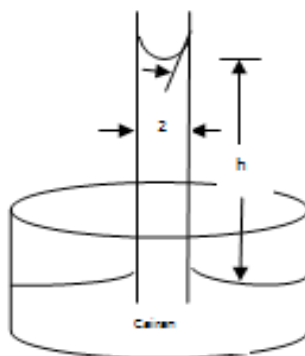
h = Tinggi kolom

ρ = Massa jenis cairan

g = Percepatan gravitasi

Pada saat cairan berhenti merambat naik menunjukkan bahwa kesetimbangan telah tercapai, dengan kata lain kedua gaya F dan F' adalah sama. Dengan menggabung kedua persamaan di atas maka akan di dapatkan persamaan berikut ini :

$$\gamma = \frac{r h \rho g}{2 \cos \theta} \quad \gamma = \frac{1}{2} r h \rho g$$



Gambar 2.5. Metode kenaikan pipa kapiler untuk mengukur tegangan permukaan

(Sumber: Martin, A.N., (1993))

Contoh :

Suatu sampel kloroform naik sampai ketinggian 3,67 cm pada 20 dalam suatu tabung kapiler yang mempunyai jari-jari dalam 0,01 cm. Berapakah tegangan permukaan kloroform pada temperatur ini? Kerapatan kloroform adalah 1,476 g/cm³.

Jawab :

$$\gamma = \frac{1}{2} r h \rho g$$

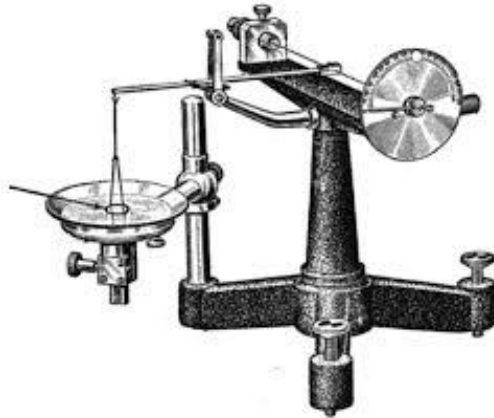
$$\gamma = \frac{1}{2} \times 0,01 \text{ cm} \times 3,67 \text{ cm} \times 1,476 \text{ g/cm}^3 \times 981 \text{ cm/det}^2$$

$$= 26,6 \text{ dyne / cm}$$

b. Metode Cincin *Du Nouy*

Tensiometer *Du Nouy* dipakai untuk mengukur tegangan permukaan dan tegangan antarmuka. Prinsip kerjanya adalah gaya yang diperlukan untuk melepaskan suatu cincin platina-iridium yang dicelupkan pada permukaan atau antarmuka sebanding dengan tegangan permukaan atau tegangan antarmuka. Gaya yang diperlukan tersebut dalam satuan dyne. Alat ini mengukur bobot dari cairan yang dikeluarkan dari bidang antarmuka tepat sebelum cincin tersebut menjadi lepas (Gambar 6). Suatu faktor koreksi diperlukan karena teori sederhana tersebut tidak memperhitungkan variabel tertentu seperti jari-jari cincin, jari-jari kawat yang dipakai untuk membentuk cincin, dan volume cairan yang diangkat keluar dari permukaan. Kesalahan sebesar 25% bisa terjadi bila faktor koreksi tidak dipergunakan. Berikut persamaan yang digunakan untuk menghitung besar tegangan permukaan :

$$\gamma = \frac{\text{yang terbaca pada alat (satuan dyne)}}{2 \times \text{keliling cincin}} \times \text{faktor koreksi}$$

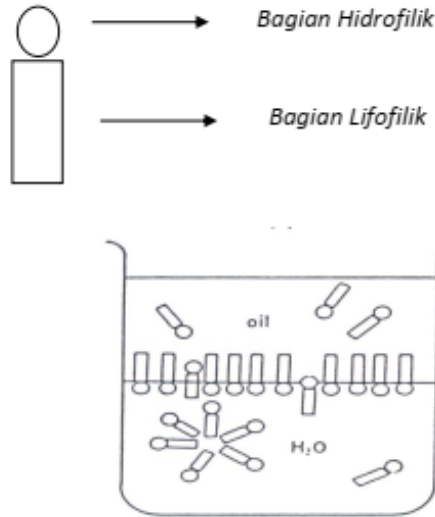


Gambar 2.6. Alat yang digunakan pada metode *du nouy* untuk mengukur tegangan permukaan (Sumber: Martin, A.N., (1993))

3. Adsorpsi Pada Antarmuka Cairan

Molekul dan ion tertentu apabila terdispersi dalam cairan akan bergerak dengan sendirinya ke arah antarmuka masing-masing fase. Hal ini disebut sebagai adsorpsi. Adsorpsi adalah dispersi suatu zat hanya di permukaan fasenya saja, contohnya cat yang ada di permukaan tembok, sedangkan absorpsi adalah zat dapat menembus ke dalam ruang-ruang kapiler dari zat pengabsorpsi, misalnya peresapan air ke dalam busa (*sponge*).

Molekul dan ion yang diadsorpsi pada antarmuka dinamakan zat aktif permukaan (surfaktan) atau amfifil. Surfaktan adalah salah satu bahan yang membantu untuk membuat emulsi, berfungsi untuk menstabilkan zat atau bahan aktif terlarut dalam air atau minyak yang diemulsikan. Struktur surfaktan terdiri dari bagian liofilik (rantai alkil) dan bagian hidrofilik (grup karboksil dan karboksilat) (Gambar 7).



Gambar 2.7. Mekanisme Kerja Surfaktan pada Fase Air dan Fase Minyak
(Sumber: Gennaro, AR, (1990))

4. Aplikasi Tegangan Antarmuka dalam Bidang Farmasi

Fenomena tegangan permukaan atau tegangan antarmuka dalam bidang farmasi terutama digunakan pada proses pembuatan sediaan emulsi yang mencampurkan fase minyak dengan fase air, berikut aplikasi fenomena tegangan permukaan di bawah ini :

1. Aplikasi dari adsorpsi pada antarmuka cairan aktivitas antibakteri zat aktif tertentu. Surfaktan dapat mempengaruhi aktivitas senyawa antibakteri atau bisa jadi surfaktan itu sendiri memberikan suatu kerja antibakteri. Contoh :
 - a. Pada konsentrasi rendah surfaktan pada heksilresorsinol akan membantu penetrasi zat tersebut ke dalam cacing kremi *Ascaris sp.* Hal ini disebabkan karena terjadinya penurunan tegangan antarmuka antara fase cair dan dinding sel organisme cacing, sehingga mempermudah adsorpsi dan penyebaran heksiresorsinol di permukaan sel cacing.

- b. Senyawa amonium kuarterner yang merupakan salah satu surfaktan justru mempunyai aktivitas antibakteri dengan mekanisme menaikkan permeabilitas (kebocoran) membran sel lipid yang menyebabkan kematian organisme bakteri dikarenakan hilangnya bahan-bahan esensial dari sel.
2. Aplikasi adsorpsi antarmuka padat / cair berupa fenomena pembasahan dan proser kerja deterjen. Zat pembasah yang merupakan suatu surfaktan dapat menurunkan sudut kontak dengan membantu memindahkan fase udara pada permukaan dan menggantikannya dengan suatu fase cair. Contoh :
 - a. Pendispersian obat-obat seperti sulfur, arang dan serbuk-serbuk lain dengan air
 - b. Pemandahan udara dari matriks kapas dan perban penyerap sehingga larutan obat bisa diadsorbsi untuk pemakaian pada berbagai area tubuh
 - c. Pembersihan kotoran dengan menggunakan cairan antiseptik pencucian luka
 - d. Pemakaian lotio dan spray obat pada permukaan kulit dan selaput lendir.
 - e. Detergen adalah surfaktan yang digunakan untuk menghilangkan kotoran. Proses kerja detergen adalah proses kompleks penghilangan zat – zat asing dari permukaan benda. Proses itu meliputi pembasahan awal kotoran dan permukaan yang akan dibersihkan, deflokulasi dan suspensi, pengemulsian atau pelarutan dari partikel – partikel kotoran dan pembusaan untuk mengambil dan menghilangkan partikel tersebut dengan pencucian.

Ringkasan

1. Tegangan Antarmuka adalah tegangan yang terjadi pada permukaan antar dua fase. Misalnya, antara fase cair - fase padat, antara fase padat - fase padat dan antara fase cair - fase cair. Sedangkan tegangan permukaan adalah tegangan yang terjadi antarmuka dari fase gas dengan fase padat serta antara fase gas dengan fase cair.
2. Tegangan antarmuka adalah gaya per satuan panjang yang terdapat pada antarmuka dua fase cair yang tidak bercampur. Tegangan antarmuka dapat dirumuskan sebagai berikut.

$$\gamma = \frac{F}{2L}$$

3. Metode dalam pengukuran tegangan permukaan dan tegangan antarmuka diantaranya ada 2 yaitu metode kenaikan pipa kapiler dan metode tensiometer *du nouy*.
4. Aplikasi tegangan permukaan dan tegangan antarmuka dalam bidang Farmasi yaitu mengenai aktivitas antibakteri dari zat aktif permukaan tertentu, pembuatan sediaan emulsi farmasi, deterjen, dan aplikasi zat pembasah dalam bidang farmasi.

Latihan

1. Pengertian dari tegangan antarmuka adalah ...
 - A. Tegangan yang terjadi antara fase gas dengan fase cair.
 - B. Tegangan yang terjadi antara fase gas dengan fase padat.
 - C. Tegangan yang terjadi pada permukaan antar dua fase.
 - D. Tegangan yang terjadi pada dua fase yang saling bercampur.
2. Tegangan permukaan yang terjadi pada larutan bila panjang dari batang besi adalah 7 cm dan massa yang dibutuhkan untuk memecah film 0,85 gram adalah...

- A. 59,6 dyne/cm
 - B. 56,9 dyne/cm
 - C. 45,1 dyne/cm
 - D. 67,8 dyne/cm
3. Sebuah pipa kapiler dengan diameter 0,04 cm (dimana jari-jari (r) = $\frac{1}{2} d$) dimasukkan ke dalam zat cair yang mempunyai kerapatan $1,92 \text{ g/cm}^3$. Bila kenaikan cairan dalam kapiler 1,5 cm dan gravitasi (g) 981 cm/det^2 , maka tegangan permukaan zat cair tersebut adalah ...
- A. 33,4 dyne/cm
 - B. 25,28 dyne/cm
 - C. 30,3 dyne/cm
 - D. 28,25 dyne/cm
4. Aplikasi dari tegangan antarmuka di bidang farmasi adalah...
- A. Penggunaan zat pembasah dan pembuatan sediaan emulsi
 - B. Pembuatan larutan sirup
 - C. Fenomena terapungnya nyamuk dipermukaan air
 - D. Fenomena bentuk bulatan embun air di permukaan daun
5. Jelaskan perbedaan antara tegangan antarmuka dan tegangan permukaan !
6. Hitunglah tegangan permukaan larutan bila panjang dari batang L adalah 3 cm dan massa yang dibutuhkan untuk memecah film adalah 0,45 gram !
7. Hitunglah tegangan permukaan dari suatu larutan zat pembasah mempunyai kerapatan $1,008 \text{ g/cm}^3$ dan yang naik setinggi 6,60 cm pada tabung kapiler yang mempunyai jari-jari dalam 0,02 cm !
8. Bagaimana hubungan antara kenaikan konsentrasi larutan detergen terhadap nilai tegangan permukaannya pada temperature konstan menurut metode rambat kapiler ?
9. Jelaskan prinsip pengukuran tegangan permukaan dengan metode cincin Du Nouy ?

10. Suatu sampel kloroform naik sampai ketinggian 3,87 cm pada 25°C dalam suatu tabung kapiler yang mempunyai diameter 0,025 cm. Berapakah tegangan permukaan kloroform pada temperatur tersebut jika diketahui kerapatan kloroform 1,476 g/cm³?

BAB 3

KELARUTAN DAN DISTRIBUSI OBAT

A. Kelarutan Obat

Larutan adalah sediaan cair yang mengandung satu atau lebih zat kimia (obat) yang terlarut, misalnya terdispersi secara molekuler dalam pelarut yang saling bercampur. Oleh karena molekul-molekul dalam larutan tersebut terdispersi secara merata maka penggunaan larutan sebagai bentuk sediaan, umumnya memberikan jaminan keseragaman dosis dan memiliki ketelitian yang baik jika larutan tersebut diencerkan atau dicampur.

Larutan adalah campuran homogen yang terdiri atas satu atau lebih zat terlarut dalam pelarut yang sesuai membentuk sistem termodinamika yang stabil secara fisika dan kimia di mana zat terlarut terdispersi dalam sejumlah pelarut tersebut. Bentuk larutan dapat dilihat dalam kehidupan kita sehari-hari seperti teh manis, larutan garam, dan lain-lain. Dalam bidang Farmasi, larutan dapat diaplikasikan dalam bentuk sediaan sirup obat, mouthwash, tetes hidung, tetes telinga, tetes mata, gargle, betadine, dan lain-lain.

Larutan terjadi apabila bahan padat tercampur atau terlarut secara kimia maupun fisika ke dalam bahan cair. Larutan dapat digolongkan menjadi larutan langsung (*direct*) dan larutan tidak langsung (*indirect*).

Larutan langsung adalah larutan yang terjadi karena peristiwa fisika bukan peristiwa kimia. Misalnya NaCl dilarutkan ke dalam air atau KBr dilarutkan dalam air, jika pelarutnya (air) diuapkan maka NaCl atau KBr akan diperoleh kembali,

Larutan tidak langsung adalah larutan yang terjadi karena peristiwa kimia bukan fisika, misalnya Zn ditambahkan H_2SO_4 . akan terjadi reaksi kimia menjadi $ZnSO_4$ yang tidak dapat kembali menjadi Zn dan H_2SO_4 .

Suatu larutan dapat pula digolongkan menjadi:

1. Larutan mikromolekuler adalah suatu larutan yang secara keseluruhan mengandung mikrounit yang terdiri atas molekul atau ion, seperti alcohol, gliserin, ion natrium, dan ion klorida dengan ukuran $1 - 10 \text{ \AA}$.
2. Larutan miseler adalah suatu larutan yang mengandung bahan padat terlarut berupa agregat (misel) baik dalam bentuk molekul atau ion. Sifat-sifat larutan secara fisik seperti kejernihan dan kekentalan adalah sama dengan larutan mikromolekuler. Namun, nilai ukuran fisika seperti tekanan uap, tekanan osmose, hantaran listrik menunjukkan perbedaan nyata disbanding nilai larutan mikromolekuler. Larutan misel sering dianggap sebagai larutan perserikatan koloidal karena misel sendiri berarti agregat polimolekuler atau polionik yang dapat mencapai jarak ukuran partikel koloidal.
3. Larutan makromolekuler adalah larutan yang mengandung bahan padat terlarut berupa larutan mikromolekuler tetapi ukuran molekul atau ionnya lebih besar daripada mikromolekuler. Sebagai contoh larutan PGA, larutan CMC, larutan albumin, dan larutan polivinil pirolidon.

Larutan dapat digolongkan sesuai dengan keadaan terjadinya zat terlarut dan pelarut. Tipe larutan dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3.1. Tipe larutan

Zat Terlarut	Pelarut	Contoh
Gas	Gas	Udara
Zat cair	Gas	Air dalam oksigen
Zat padat	Gas	Uap iodium dalam udara
Gas	Zat cair	Air bikarbonat

Zat cair	Zat cair	Alcohol dalam air
Zat padat	Zat cair	Larutan NaCl dalam air
Gas	Zat padat	Hydrogen dalam palladium
Zat Cair	Zat padat	Minyak mineral dalam paraffin
Zat padat	Zat padat	Campuran emas perak

Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik untuk mencapai kebutuhan respon farmakologis. Obat-obatan yang memiliki kelarutan buruk akan memerlukan dosis tinggi untuk mencapai konsentrasi plasma terapeutik setelah pemberian oral. Kelarutan yang rendah adalah masalah utama yang dihadapi pada pengembangan obat baru. Sebagian besar obat merupakan asam lemah atau basa lemah yang memiliki kelarutan yang buruk. Lebih dari 40% senyawa baru yang dikembangkan di industri farmasi praktis tidak larut air. Obat-obatan yang memiliki kelarutan rendah akan lebih lambat diserap, menyebabkan rendahnya bioavailabilitas obat dalam tubuh.

Menurut kesetimbangan, larutan dibagi menjadi tiga yaitu:

1. Larutan jenuh. Larutan jenuh adalah suatu larutan dimana zat terlarut berada dalam kesetimbangan (tepat larut dalam batas kelarutannya) dengan fase pelarutnya.
2. Larutan tidak jenuh atau hampir jenuh. Suatu larutan yang mengandung zat terlarut dalam konsentrasi di bawah konsentrasi yang dibutuhkan untuk penjumlahan sempurna pada temperatur tertentu.
3. Larutan lewat jenuh. Suatu larutan yang mengandung zat terlarut dalam konsentrasi yang banyak pada suhu tertentu sehingga terdapat zat terlarut yang tidak dapat larut lagi.

Pernyataan kelarutan zat dalam bagian tertentu pelarut adalah kelarutan pada suhu 20°, kecuali dinyatakan lain menunjukkan 1 bagian bobot zat padat atau 1 bagian volume zat cair larut dalam bagian volume tertentu pelarut. Pernyataan kelarutan zat dalam bagian tertentu pelarut adalah kelarutan pada suhu kamar.

Pernyataan bagian dalam kelarutan berarti 1 gram zat padar atau 1 ml zat cair dalam sejumlah ml pelarut.

Kelarutan suatu zat yang tidak diketahui secara pasti dapat dinyatakan dengan istilah-istilah seperti yang termuat pada tabel 3.2.

Tabel 3.2. Istilah-istilah kelarutan

Istilah Kelarutan	Jumlah Bagian Pelarut yang Diperlukan untuk Melarutkan
Sangat mudah larut	< 1
Mudah larut	1 – 10
Larut	10 – 30
Agak sukar larut	10 – 100
Sukar larut	100 – 1.000
Sangat sukar larut	1.000 – 10.000
Praktis tidak larut	> 10.000

Tabel 3. Kelarutan (1 gram zat dalam x ml pelarut) zat organik dalam air dan alkohol

Nama Obat	Air	Alkohol
Atropine	0,5	5
Codeinum	120	2
Codeine sulfas	30	1.280
Codeine phospas	2,5	325
Morphine sulfas	16	565
Luminal	1.000	8
Luminal natrium	1	18
Procaine Hydrochloridum	1	15
Sulfadiazinum	1.000	Agar sukar larut
Natrii sulfadiazinum	2	Sedikit larut

Kelarutan zat anorganik yang digunakan dalam farmasi adalah:

1. Dapat larut dalam air

- Klorida, kecuali Hydrargyrosi Chloridum, Argenti Chloridum, Plumbi Chloridum tidak larut.
- Nitrat, kecuali Nitrat Base, seperti Bismuth Subnitras tidak larut.
- Sulfat kecuali Bari sulfas, Plumbi Sulfas tidak larut dan Calcii Sulfas sedikit larut.

2. Tidak larut dalam air

- Carbonat kecuali Kalii Carbonas, Natrii Carbonas, Ammonia Carbonas, Dan Lithii Carbonas larut.
- Oksida dan hidroksida kecuali Kalii, Natrii, Ammonia, Calcii, Bari Oksydum, dan Hydroxydum larut
- Fosfat, kecuali Kalii Phosphas, Natrii Phosphas dan Ammonia Phosphas. Dalam Farmakope disebutkan suhu dari air hangat 60° - 70° dan air panas mempunyai suhu 85° - 95°.

B. Interaksi Pelarut – Zat Terlarut

1. Polaritas

Prinsipnya adalah *like dissolves like* berdasarkan pada observasi bahwa molekul-molekul dengan distribusi muatan yang sama dapat larut timbal balik, yaitu molekul polar akan larut dalam media yang serupa yaitu polar, sedangkan molekul nonpolar akan larut dalam media nonpolar. Konsep polaritas kurang jelas apabila diterapkan pada kelarutan yang rendah terbentuk misel dan terbentuk hidrat padat.

Non polar	1 – 20
Semi polar	20 – 50
Polar	50

Tabel 4. Konstanta dielektrik dan polaritas

2. Co-solvency

Cosolvensi adalah peristiwa kenaikan kelarutan suatu zat karena adanya penambahan pelarut lain atau modifikasi pelarut. Misalnya luminal tidak larut dalam air, tetapi larut dalam campuran air dan gliserin atau solutio petit.

3. Parameter Kelarutan

Dikembangkan oleh Hildbrand sebagai alat untuk meramal kelarutan cairan dan substansi amorf dalam banyak macam pelarut di industry.

$$\Delta\delta = \frac{\Delta E}{V^{\frac{1}{2}}}$$

$\frac{\Delta E}{V}$ = kerapatan energy kohesif

= ukuran energy yang diperlukan untuk 1 ml cairan mengatasi semua kekuatan intermolekuler yang memegang molekul-molekul bersama-sama

$\Delta\delta$ = parameter kelarutan

4. Suhu

Zat padat umumnya bertambah larut bila suhunya dinaikkan, zat padat tersebut dikatakan bersifat **endoterm** karena pada proses kelarutannya membutuhkan panas.

Contoh:

Zat terlarut + pelarut + panas \rightarrow larutan.

Beberapa zat yang lain justru kenaikan temperatur menyebabkan tidak larut, zat tersebut dikatakan bersifat **eksoterm**, karena pada proses kelarutannya menghasilkan panas.

Contoh:

Zat terlarut + pelarut \rightarrow larutan + panas

Misalnya zat KOH dan K_2SO_4 .

Berdasarkan pengaruh ini maka beberapa sediaan farmasi tidak boleh dipanaskan, misalnya:

- Zat-zat yang atsiri, Contohnya: Etanol dan minyak atsiri.
- Zat yang terurai, misalnya: natrium karbonat.
- Saturatio
- Senyawa-senyawa kalsium, misalnya : Aqua calsis.

5. Salting Out

Salting Out adalah peristiwa adanya zat terlarut tertentu yang mempunyai kelarutan lebih besar dibanding zat utama, akan menyebabkan penurunan kelarutan zat utama atau terbentuknya endapan karena ada reaksi kimia.

Contohnya: kelarutan minyak atsiri dalam air akan turun bila ke dalam air tersebut ditambahkan larutan NaCl jenuh.

6. Salting In

Salting in adalah adanya zat terlarut tertentu yang menyebabkan kelarutan zat utama dalam solvent menjadi lebih besar.

Contohnya: Riboflavin tidak larut dalam air tetapi larut dalam larutan yang mengandung Nicotinamida.

7. Hidrotopi

Hidrotopi merupakan peristiwa bertambahnya kelarutan suatu senyawa yang tidak larut atau sukar larut dengan penambahan suatu senyawa lain yang bukan zat surfaktan (S.a.a). mekanismenya mungkin *salting in*, kompleksasi atau kombinasi beberapa factor.

8. Pembentukan kompleks

Pembentukan kompleks adalah peristiwa terjadinya interaksi antara senyawa tak larut dengan zat yang larut dengan membentuk garam kompleks. Contohnya: Iodium larut dalam larutan KI atau NaI jenuh.

9. Common ion effect

Obat yang tak larut sering dibuat sebagai suspensi, di sini ada keseimbangan antarpartikel padat dengan larutan jenuhnya. Sebagai contoh adalah suspensi Procain Penicilin dengan penambahan Procain HCl yang mudah larut dalam air akan mengurangi Penicilin ion dalam larutan karena produk keterlarutan (K_{sp}) suatu senyawa pada suhu konstan adalah tetap. Dapat digambarkan sebagai berikut:

K_{sp} Procain Penicillin = [Procain][Penicillin]. Karena procain naik maka penicillin akan turun. Dengan demikian *shelf life* dari penisilin akan naik.

10. Ukuran partikel

Efek ukuran partikel dari zat terlarut dalam sifat keterlarutannya terjadi hanya bila partikel mempunyai ukuran dalam submikro dan akan terlihat kenaikan kira-kira 10% dalam kelarutannya. Kenaikan ini disebabkan oleh adanya energi bebas permukaan yang besar dihubungkan dengan partikel yang kecil.

11. Ukuran dan bentuk molekul

Sifat-sifat obat melarutkan dari air sebagian besar disebabkan oleh ukuran yang kecil dari molekulnya. Zat air dapat mempunyai polaritas, konstanta dielektrik dan ikatan hidrogen dapat menjadi pelarut yang kurang bagi senyawa ionik, disebabkan ukuran partikelnya lebih besar dan akan sukar bagi zat cair untuk menembus dan melarutkan kristal. Bentuk dari molekul zat terlarut juga merupakan faktor di dalam meneliti keterlarutan. Keterlarutan yang tinggi dari ammonia yang cocok tanpa ada kesukaran berada di dalam struktur dari air. Efek bentuk dari molekul zat terlarut terhadap kelarutannya di dalam suatu pelarut lebih banyak merupakan efek entropi.

12. Struktur dari air

Struktur air merupakan anyaman molekul tiga dimensi dan struktur ikatan hidrogen menentukan sifat-sifat air dan interaksinya

dengan zat terlarut. Strukturnya dapat dimodifikasi secara kualitatif dan kuantitatif oleh banyak factor seperti suhu, permukaan, dan zat terlarut. Struktur air adalah peka terhadap banyak factor yang dapat memperkuat, melemahkan mengubah atau memecah seluruhnya. Factor-faktor ini termasuk suhu, zat terlarut non polar, ion monovalent, dan polivalen, s.a.a., makromolekul dan permukaan.

C. Hal-Hal Yang Memengaruhi Kecepatan Kelarutan

1. Ukuran partikel

Semakin halus *solute*, makin kecil ukuran partikel; makin luas permukaan *solute* yang kontak dengan *solvent*, *solute* makin cepat larut.

2. Suhu

Umumnya kenaikan suhu menambah kenaikan kelarutan *solute*

3. Pengadukan

Pengadukan mekanik akan menambah kecepatan kelarutan disbanding jika tidak diaduk.

D. Hal-Hal Yang Perlu Diperhatikan Dalam Melarutkan Zat-Zat

1. Melarutkan alkaloid

Alkaloid merupakan basa lemah yang tidak larut dalam air, tetapi garamnya dapat mudah larut dalam air. Garam alkaloid yang tidak/sukar larut dalam air ialah quinine sulfas, quinine tannas, ergotamine tartas, quinine aethylcarbonas. Alkaloid base yang dapat larut dalam air adalah: codeinum (1:20), ephedrinum (1:20), coffeinum (1:50).

Garam alkaloid larut dalam air tetapi tidak larut dalam minyak sedangkan alkaloid base larut dalam minyak dan tidak larut dalam air. Larutan faram alkaloid dalam air dapat diendapkan oleh Tanninum dan zat penyamak yang lain Hydrargyri Chloridum, larutan Iodium (IKI) dan Kalii Hydrargyri Iodidum.

2. Melarutkan senyawa argentum

Argentum colloidalis digerus dengan sedikit air (1/4 beratnya) setelah itu ditambah sisa airnya. Argenti Proteicicum (Protargol) ditaburkan pada air (dua kali beratnya) di dalam cawan dan dibiarkan 15 menit. Apabila terdapat gliserin, digerus dahulu dengan gliserin dalam mortar lalu ditambahkan dengan air. Protargol akan cepat melarut.

3. Melarutkan senyawa barbital

Garam barbital lebih mudah larut dalam air sedangkan bentuk asamnya tidak larut dalam air. Luminal kelarutannya ialah 1:1000 dan veronal 1:160. Senyawa barbital merupakan asam lemah, apabila dalam larutan terdapat senyawa yang bereaksi asam maka akan terjadi pengendapan barbital dari larutan garamnya.

4. Melarutkan camphora

Kelarutan kamfer dalam air adalah 1 bagian dalam 700 bagian. Cara melarutkannya adalah: Camphora digerus halus lalu dimasukkan dalam botol kering dan ditambahkan Sp. fortior 2x berat camphora hingga larut, tambahkan air panas yang tersedia. Goyok kuat-kuat hingga larut. Apabila berat camphora lebih banyak maka diatur: camphora dilarutkan dalam sp. fortior 2x berat camphora kemudian disuspensikan dengan 2% PGA.

5. Melarutkan ekstrak air

Ekstrak kental digerus dengan air sama banyak dalam mortar lalu diencerkan sedikit demi sedikit dengan air hangat. Sebagai contoh: Liquiritae Extractum aquosum spissum. Hal ini dilakukan dengan melarutkan seperti succus liq dalam air. Sedangkan untuk melarutkan ekstrak kering yang pembuatannya menggunakan air dilakukan dengan cara ekstrak digerus halus, lalu ditaburkan dalam air sama banyak dan dibiarkan beberapa menit agar ekstrak tersebut larut lalu diencerkan dengan air.

6. Melarutkan zat-zat yang merupakan larutan koloidal
 - a. Gelatin dapat berupa serbuk atau lembaran tipis.

Larutan 2% gelatin dalam keadaan panas merupakan larutan kental sukar dituang. Dapat diperoleh larutan 2% gelatin pada suhu kamar dengan menambahkan sedikit asam sitrat dan dididihkan selama $\frac{1}{2}$ jam. Larutan gelatin akan memberi endapan dengan tannin, sedangkan fenol mengurangi daya membeku gelatin.
 - b. CMC atau Tylose

Dilarutkan dengan menaburkan serbuk di dalam air, dan dibiarkan selama $\frac{1}{2}$ jam lalu diaduk. Biasanya merupakan larutan 1% atau 2% untuk mensuspensikan zat yang tidak larut.
 - c. PGA dan Pulvis Gummosus

Pulvis gummosus adalah campuran serbuk sama banyak Pulvis Gummi arabici, tragacant, dan saccharum alb.
 - d. Agar-agar, berupa batangan yang dipotong-potong atau serbuk. Cara melarutkan agar-agar dengan air hangat atau dengan merendam potongan agar-agar dalam beberapa waktu.
7. Melarutkan hexaminum dan derivatnya

Hexaminum dan derivatnya dilarutkan dalam air dingin, bila panas akan mudah pecah keluar formaldehidum dan ammonia.
8. Melarutkan zat yang memberi warna tua pada larutan

Zat-zat yang mudah larut tetapi larutannya berwarna tua seperti PK, mercurochrome, rivanol dan sebagainya dilarutkan dalam labu Erlenmeyer dengan air hangat sambil digoyang-goyangkan. Untuk larutan PK karena oksidator jangan disaring dengan kertas saring dan kapas karena PK akan terurai.

9. Melarutkan zat yang menimbulkan panas atau gas

Melarutkan kalii hydras dan natrii hydras dilakukan dalam labu Erlenmeyer tanpa tutup sambil digoyang-goyangkan karena banyak mengeluarkan panas. Melarutkan magnesii citras yang dibuat dengan mereaksikan larutan acidum citricum dan magnesias carbonas dilakukan dalam labu Erlenmeyer tanpa tutup dan menggunakan air hangat atau lebih baik dilakukan dalam cawan memberi kesempatan gas CO₂ untuk menguap, setelah itu disaring dalam keadaan larutan panas. Larutan magnesias citras harus dibuat baru karena mudah menjadi pengkristalan.

10. Melarutkan nipagin dan nipasol

Kelarutan nipagin dalam air adalah 1 bagian dalam 2000 bagian. Nipagin dan nipasol merupakan zat yang digunakan sebagai pengawet larutan terhadap jamur dan bakteri. penggunaan nipagin dan nipasol antara 0,1 – 0,2% yang digunakan dalam larutan air adalah nipagin sedangkan nipasol untuk larutan minyak. Cara melarutkan nipagin dalam air dengan pemanasan sambil digoyang-goyang.

11. Melarutkan natrii bicarbonas

Kelarutan natrii bicarbonas adalah 1 dalam 10,5 air. Larutannya dalam air mudah terurai keluar gas CO₂ pada pemanasan atau penggojogan. Cara melarutkan natrii bicarbonas yaitu:

- Dalam mortar na bicarbonas ditambahkan sebagian air dan digerus. Cairan yang jernih dituang dan sisa Kristal natrii bicarb ditambah air lagi, digerus dan cairan jernih dituang. Hal ini diulang sampai Kristal na bicarbonas larut sempurna.
- Natrii bicarbonas digerus halus dilarutkan dalam botol tertutup dengan air suling sambil digoyang-goyangkan sampai larut, apabila tidak maka kelarutan na bicarbonas akan berkurang. Larutan campuran tersebut dalam penyimpanan akan berwarna gelap.

Hal ini dikarenakan Na_2CO_3 mengandung ion Mn^{+++} dan Fe^{+++} yang akan memberi warna violet dengan Na_2CO_3 dalam larutan. Untuk mencegah terjadinya warna gelap pada larutan diberi $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 0,25% dari larutan.

12. Melarutkan phenolum

Untuk melarutkan phenolum biasanya menggunakan Phenolum liquefactum (1,2xberat yang diminta) yaitu larutan 20 bagian air dalam 100 bagian fenol. Apabila pengenceran dengan air cukup maka diperoleh larutan yang jernih apabila kurang terjadi larutan yang keruh.

13. Melarutkan succus liq

Succus liq dilarutkan dengan menggerus dalam mortar succus liq dengan air sama banyak, kemudian diaduk sambil ditambah air sampai larut.

14. Melarutkan tanninum

Tanninum dapat larut baik dalam gliserin maupun air. Dalam tanninum terdapat produk oksidasi tanninum yang dapat larut dalam air tetapi mengendap dalam gliserin sehingga perlu dilakukan penyaringan.

15. Melarutkan zinci chloridum

Cara melarutkan zinc chloridum harus dengan semua air yang tersedia kemudian disaring. Jika tidak disaring, larutan yang disaring pada pengenceran dengan air akan mengendap zinc oxychloridum.

16. Melarutkan piperazinum

Piperazinum biasanya terdapat dalam bentuk heksahidrat yang bereaksi alkalis dan larut dalam air. Larutan tersebut sebagian atau seluruhnya dinetralkan dengan asam sitrat dan dibuat dengan membuat larutan pekat. Asam sitrat dilarutkan dahulu baru dilarutkan piperazine heksahidrat sehingga diperoleh larutan dengan keasaman yang berbeda tergantung jumlah penambahan asam sitrat.

E. Kelarutan Fase Dalam Cairan

a. Kelarutan gas dalam cairan

Diartikan sebagai konsentrasi gas yang terlarut dalam larutan pada kesetimbangan dengan gas murni. Kelarutan gas dalam cairan dinyatakan dalam hukum Henry:

$$C_2 = \sigma p$$

Di mana:

C_2 = Konsentrasi gas terlarut dalam gram/liter pelarut

p = tekanan parsial gas yang tidak terlarut di atas larutan dalam mmHg

σ = tetapan perbandingan untuk larutan tertentu yang sedang diselidiki (koefisien kelarutan)

b. Kelarutan cairan dalam cairan

Dalam kasus ini sebagai contoh alcohol ditambahkan dalam air membentuk larutan hidroalkohol, minyak menguap dengan air, minyak menguap dengan alcohol membentuk spirit, dll. Jika kelarutan cairan dalam cairan berdasarkan hukum Raoult maka disebut sebagai Larutan Ideal. Apabila larutan dianggap mendekati ideal, tekanan dalam (kal/cm^3) diperoleh menggunakan persamaan.

$$P_i = \frac{\Delta H_v - RT}{V}$$

Di mana:

ΔH_v = Panas penguapan

V = volume molar cairan pada temperature T.

c. Kelarutan zat padat dalam cairan

1. Larutan Ideal

Kelarutan zat padat dalam larutan ideal bergantung pada temperatur, titik leleh zat padat, panas peleburan molar ΔH_f .

$$-\log x_2 = \frac{\Delta H_v}{2,303R} \times \frac{T_0 - T}{TT_0}$$

Di mana:

x_2 = kelarutan ideal zat terlarut (fraksi mol)

ΔH_f = panas peleburan molar

R = Bilangan Avogadro (1,987)

T_0 = Titik leleh zat terlarut ($^{\circ}\text{K}$) ($^{\circ}\text{C} + 273$)

T = Temperatur mutlak larutan ($^{\circ}\text{K}$) ($^{\circ}\text{C} + 273$)

2. Larutan Non Ideal

Kelarutan zat padat dalam larutan nonideal dinyatakan dalam persamaan berikut.

$$-\log x_2 = \frac{\Delta H_f}{2,303R} \times \frac{T_0 - T}{TT_0} + \log y_2$$

Di mana:

y_2 = koefisien keaktifan

3. Kelarutan Elektrolit Lemah yang Dipengaruhi pH

Larutan homogeny yang jernih untuk mencapai keefektifan yang maksimum, pembuatannya harus disesuaikan dengan pH maksimum. Ph maksimum dari larutan ini bergantung pada sifat keelektrolitan dari zat terlarut.

a. Asam tidak terdisosiasi

$$\text{pHp} = \text{pKa} + \log \frac{S - S_0}{S_0}$$

Di mana:

pHp = pH di mana di bawah pH ini obat akan terpisah dari larutan sebagai asam tidak terdisosiasi

S = Konsentrasi molar awal

S_0 = konsentrasi molar dari asam tidak terdisosiasi

b. Basa Lemah

$$\text{pHp} = \text{pKw} - \text{pKa} + \log \frac{S - S_0}{S_0}$$

F. Distribusi Zat Terlarut Di Antara Pelarut Yang Tidak Bercampur

Dalam distribusi zat terlarut pada pelarut yang tidak bercampur, zat terlarut akan terdistribusi di antara kedua lapisan dengan perbandingan konsentrasi tertentu. Perbandingan ini disebut sebagai **koefisien distribusi atau koefisien partisi**, yang dinyatakan dalam persamaan berikut.

$$K = \frac{C_1}{C_2}$$

Koefisien Distribusi dalam Ekstraksi

$$K = \frac{\text{konsentrasi zat terlarut dalam pelarut semula}}{\text{konsentrasi zat terlarut dalam pelarut pengestraksi}}$$

$$K = \frac{\omega_1/V_1}{(\omega - \omega_1)/V_2}$$

$$\omega_1 = \omega \left(\frac{KV_1}{KV_1 + V_2} \right)$$

Proses ini dapat diulangi dan setelah n kali ekstraksi

Di mana:

W1 = Berat zat yang terekstraksi

W = berat zat total

K = koefisien distribusi

V1 = Volume total larutan

V2 = volume pelarut pengestraksi

Tes Soal

1. Larutan yang disebabkan bukan dari peristiwa fisika melainkan dari peristiwa kimia disebut..
 - A. Larutan
 - B. Larutan tidak langsung
 - C. Larutan langsung
 - D. Larutan jenuh
 - E. Larutan lewat jenuh

2. Uap iodium dalam udara merupakan contoh dari tipe larutan...
 - A. Zat padat; Gas
 - B. Zat cair; Gas
 - C. Zat padat; Zat padat
 - D. Zat cair; Zat padat
 - E. Gas; Zat cair

3. Permasalahan utama yang mempengaruhi dalam proses pengembangan obat baru adalah...
 - A. Jumlah bahan
 - B. Kelembapan
 - C. Kelarutan
 - D. Kerapuhan
 - E. Kekerasan

4. Berapa kisaran jumlah pelarut yang digunakan untuk melarutkan bahan yang sukar larut...
 - A. 10-100
 - B. 100-1000
 - C. 600-10000
 - D. 1000 -10000
 - E. 10-300

5. Istilah kelarutan yang menggunakan pelarut dengan kisaran 10-30 adalah...
 - A. Praktis tidak larut
 - B. Sangat sukar larut
 - C. Sukar larut
 - D. Agak sukar larut
 - E. Larut

6. Penurunan kelarutan zat utama yang disebabkan oleh zat terlarut memiliki kelarutan lebih besar dibandingkan zat utama merupakan peristiwa dari...
 - A. *Salting out*
 - B. *Salting in*

- C. Hidrotopi
 - D. *Co-solvency*
 - E. *Common ion effect*
7. Kecepatan kelarutan dipengaruhi oleh beberapa faktor di bawah ini kecuali...
- A. Ukuran partikel
 - B. Suhu
 - C. Pengadukan
 - D. Viskositas
 - E. Temperatur
8. Berikut yang bukan termasuk komponen yang mempengaruhi hasil perhitungan koefisien distribusi dan koefisien partisi adalah...
- A. Berat zat total
 - B. Volume total larutan
 - C. Bobot pelarut zat ekstrak
 - D. Koefisien distribusi
 - E. Berat zat terekstraksi
9. Tujuan utama dari menggunakan Erlenmeyer tanpa tutup dalam melarutkan magnesia citras adalah...
- A. Memudahkan pengkristalan
 - B. Mempercepat kelarutan
 - C. Pemenuhan gas O₂
 - D. Memudahkan gas CO₂ menguap
 - E. Magnesia citras menjadi terurai
10. Tanninum dapat larut secara sempurna di dalam...
- A. Etanol
 - B. Kloroform
 - C. Etil asetat
 - D. Metanol
 - E. Gliserin

Ringkasan

Larutan adalah campuran dari dua atau lebih fase yang homogen secara fisika dan kimia.. Larutan berdasarkan fase keseimbangan dibagi tiga jenis yaitu larutan jenuh, larutan hampir jenuh, dan larutan jenuh. Kelarutan dinyatakan sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada suhu tertentu. Interaksi zat terlarut dengan pelarutnya didasarkan atas prinsip *like dissolves like*, di mana zat ionik akan larut pada pelarut yang polar berdasarkan pemecahan ikatan kovalen serta mengurangi gaya tarik menarik antara ion-ion elektrolit. Sedangkan senyawa nonpolar dapat melarutkan zat terlarut nonpolar melalui interaksi dipol induksi. Untuk pelarut semipolar dapat menginduksi derajat polaritas dalam molekul pelarut non polar. Kelarutan dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu sifat dari zat terlarut dan pelarut, penambahan kosolven, kelarutan zat, temperatur (suhu), salting out, salting in, pembentukan kompleks, common ion effect, ukuran partikel, ukuran dan bentuk molekul, dan struktur dari air. Kecepatan kelarutan dipengaruhi oleh faktor ukuran partikel, suhu, dan pengadukan.

Kelarutan zat dalam fase cairan terbagi dalam beberapa bagian:

- Tekanan dalam (kal/cm³) diperoleh dengan menggunakan persamaan.

$$P_i = \frac{\Delta H_v - RT}{V}$$

- Kelarutan zat padat dalam larutan ideal:

$$-\log x_2 = \frac{\Delta H_v}{2,303R} \times \frac{T_0 - T}{TT_0}$$

- Ph maksimum untuk melarutkan zat dalam keadaan asam lemah

$$pH_p = pK_a + \log \frac{S - S_0}{S_0}$$

- Jumlah zat yang terdistribusi ke dalam pelarut yang tidak

$$\omega_1 = \omega \left(\frac{KV_1}{KV_1 + V_2} \right)$$

BAB 4

RHEOLOGI

A. Pendahuluan

Rheologi merupakan ilmu aliran yang sangat penting dalam dunia farmasi. Banyak jenis sediaan obat yang dihasilkan dari sifat rheologi ini. Rheologi dari suatu zat dapat mempengaruhi penerimaan obat bagi pasien, stabilitas obat dan bioavailabilitas dalam tubuh. Sifat dari rheologi ini, dapat diaplikasikan dalam semua bentuk jenis sediaan farmasi mulai dari serbuk, tablet, emulsi, suspensi, krim, lotion maupun salep. Aplikasi dari sifat rheologi mencakup dalam hal preformulasi, formulasi, pengemasan dan pemakaian produk farmasi.

Tahap preformulasi rheologi berperan dalam menentukan bahan-bahan yang dipakai dalam formulasi suatu sediaan obat. Dalam pembuatan tablet diperlukan studi mengenai rheologi dari masing-masing bahan yang digunakan dalam tahap formulasi, agar dihasilkan tablet obat yang berkualitas. Dengan adanya studi preformulasi terhadap sifat rheologi suatu bahan kita dapat meminimalkan adanya kegagalan dalam proses formulasi. Kita juga dapat menentukan metode dalam formulasi obat yang akan kita gunakan sehingga akan menhemat waktu dan biaya.

Tahap formulasi rheologi mempengaruhi proses dari awal hingga akhir. Pada pembuatan kapsul gelatin, viskositas rendaman gelatin harus mempunyai viskositas yang dibutuhkan. Ketebalan dari kapsul gelatin akan tergantung pada viskositas gelatin yang dihasilkan, jika viskositas gelatin meningkat, maka ketebalan kapsul juga akan meningkat begitu juga pun sebaliknya. Pada sediaan

emulsi, suppositoria, krim dan lotion harus memiliki konsistensi yang tepat untuk dapat mempertahankan viskositasnya. Pada proses pembuatan tablet, granul yang mengalir melalui Hopper harus memiliki kecepatan yang diinginkan agar terjadi keseragaman bobot.

Tahap pengemasan kedalam wadah yang sesuai, rheologi juga sangat berperan besar. Misalnya dalam pengemasan sediaan sirup, jika cairan sirup yang dihasilkan mempunyai tingkat konsistensi yang sangat kental akan menyebabkan kesulitan dalam penuangan ke dalam botol. Selain itu juga dapat dilihat dari pengisian sediaan krim atau salep dalam tube yang membutuhkan konsistensi sesuai agar dapat mudah dimasukkan dalam wadah dan juga dapat dikeluarkan.

Tahap pemakaian, sifat rheologi ini dapat dilihat pada saat penggunaan sediaan semisolid. Sediaan semisolid seperti lotion, krim, salep harus mempunyai konsistensi dan kelembutan yang sesuai agar bisa dipakai pasien dengan benar dan nyaman. Tingkat kenyamanan dalam pemakaian sediaan ini, nantinya juga akan berpengaruh pada tingkat kepatuhan pasien yang pada akhirnya akan berpengaruh pada keberhasilan terapi pengobatan itu sendiri. Ketika menggunakan sediaan krim dengan konsistensi yang terlalu kental akan menyebabkan pada proses pemakaian menjadi sangat susah karena daya sebar menjadi rendah dan bahkan bisa menimbulkan lapisan yang tebal. Hal itu juga akan mempengaruhi tingkat penerimaan pasien dalam penggunaannya.

Rheologi sangat penting karena secara langsung akan mempengaruhi formulasi obat dan pengembangannya, kualitas produk, keefektifan atau kemanjuran obat, kepatuhan pasien akan obat, dan juga berpengaruh pada biaya perawatan kesehatan secara keseluruhan. Dengan melihat banyaknya manfaat dari rheologi khususnya dalam bidang farmasi, maka diperlukan penjelasan lebih mendalam mengenai dasar-dasar rheologi.

A. Rheologi

Istilah rheologi ditemukan pada tahun 1920 oleh Eugene Bingham di Lafayette Perguruan Tinggi di Indiana Amerika Serikat

yang juga pendiri “Society of Rheology”. Bingham, seorang profesor Kimia, mempelajari material baru dengan perilaku aliran yang unik, khususnya pada material cat. Menurut Bingham, rheologi berasal dari bahasa Yunani yaitu Rheo (mengalir) dan Logos (Ilmu) yang menggambarkan aliran dari suatu cairan dan deformasi padatan. Secara singkat rheologi merupakan ilmu tentang aliran dan deformasi suatu materi.

Dalam bidang farmasi, istilah rheologi menggambarkan suatu bentuk aliran pada suatu sediaan.

Rheologi meliputi pencampuran dan aliran bahan, pemasukan dalam wadah, pemindahan sebelum digunakan, pengeluaran dari tube dan pelewatan dari jarum suntik. Rheologi dari suatu produk menggambarkan konsistensinya dari bentuk cair ke semisolid sampai ke bentuk padatan yang dapat memengaruhi tingkat penerimaan bagi pasien, memengaruhi stabilitas fisika dan bahkan memengaruhi avabilitas biologis suatu zat aktif. Selain itu, dalam hal pembuatan dan pengemasan produk farmasi, sifat rheologi mempengaruhi dalam pemilihan alat yang akan digunakan untuk proses produksi.

Dalam rheologi mempelajari hubungan antara tekanan gesek (shearing stress) dengan kecepatan geser (shearing rate) pada cairan atau hubungan antara strain dan stress pada benda padat. Rheometri adalah teknologi pengukuran yang digunakan untuk menentukan sifat rheologi dari suatu material. Alat yang digunakan untuk menentukan sifat rheologi dari suatu material yaitu rheometer. Rheogram merupakan kondisi yang menunjukkan karakteristik sifat rheologi suatu material, biasanya dalam bentuk grafik aliran shearing stress dengan shearing rate.

B. Rheologi dan Viskositas

Sifat rheologi merupakan wujud dari adanya laju dan sifat deformasi yang terjadi ketika suatu bahan diberikan suatu tegangan. Parameter ini dapat digunakan untuk memprediksi bagaimana sifat dari suatu aliran dalam suatu proses dan menentukan kebutuhan energi yang digunakan. Rheologi mempelajari hubungan antara

tegangan shearing stress dengan shearing rate pada cairan, atau hubungan antara strain dan stress pada benda padat. Rheologi mempunyai kaitan yang erat dengan viskositas. Viskositas adalah suatu pernyataan tahanan dari suatu cairan untuk dapat mengalir. Semakin besar tahanan suatu zat, maka viskositas akan semakin tinggi. Perbedaan utama antara rheologi dan viskositas yaitu bahwa rheologi adalah studi tentang aliran materi, sedangkan viskositas adalah ukuran ketahanannya terhadap deformasi yang berhubungan dengan suatu cairan. Alat yang sering digunakan untuk mengukur viskositas suatu cairan disebut viskometer. Perbedaan antara viskometer dengan rheometer yaitu viskometer hanya dapat menguji viskositas cairan dalam kondisi tertentu, sedangkan rheometer dapat memberikan proses perubahan kecepatan geser secara terus menerus untuk memberikan kurva rheologi (rheogram) yang lengkap.

C. Viskositas

Viskositas disebut juga dengan istilah kekentalan. Salah satu contohnya adalah air yaitu merupakan contoh dari cairan yang encer dan misalnya kecap merupakan cairan yang kental. Kekentalan suatu zat merupakan faktor utama yang dapat memengaruhi daya mengalirnya suatu cairan. Semakin kental suatu zat maka kecepatan mengalirnya akan semakin rendah begitupun juga sebaliknya. Kekentalan pada zat cair ini disebabkan oleh adanya gaya kohesi yaitu gaya tarik menarik antara molekul sejenis. Jadi viskositas merupakan suatu pernyataan tahanan dari suatu cairan untuk mengalir. Makin tinggi viskositas, maka makin besar tahanannya. Viskositas dinyatakan dalam simbol η (baca: eta) yang menunjukkan koefisien viskositas. Jadi tingkat kekentalan suatu cairan dinyatakan oleh koefisien viskositas cairan tersebut. Satuan Sistem Internasional (SI) untuk koefisien viskositas adalah $\text{Ns/m}^2 = \text{Pa}\cdot\text{s}$ (pascal sekon). Satuan CGS (centimeter gram sekon) untuk koefisien viskositas adalah $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^2 = \text{poise (P)}$. Viskositas juga sering dinyatakan dalam sentipoise (cP). $1 \text{ cP} = 1/100 \text{ P}$.

Tabel 4.1. Viskositas beberapa zat Cair/Gas

Nama Zat	Viskositas dalam $\text{N/m}^2 \times 10^3$
Eter	0,23
Metil Alkohol	0,59
Benzene	0,65
Air (0°C)	1,01
Air (100°C)	0,3
Etil Alkohol	1,19
Minyak motor	40
Hidrogen	0,009
Udara	0,019
Glyserin	8,50
Raksa	1,59

Cairan dengan molekul lebih besar dan lebih kompleks, akan mempunyai viskositas yang tinggi. Seperti rantai molekul yang ditemukan pada polimer senyawa hidrokarbon. Molekul-molekul tersebut cenderung terjat dengan satu sama lain dan akan menghambat gerakan. Faktor lain yang tak kalah penting adalah cara molekul dalam berinteraksi satu dengan yang lain. Senyawa polar dapat membentuk suatu ikatan hidrogen yang menghubungkan molekul terpisah secara bersama-sama, sehingga akan meningkatkan suatu ketahanan terhadap aliran serta gerakan. Air merupakan suatu molekul polar, yang mempunyai viskositas rendah dikarenakan mempunyai molekul yang kecil. Cairan yang lebih kental terlihat pada molekul panjang seperti gliserin dan juga propilen glikol. Terdapat beberapa hal yang dapat memengaruhi kekentalan (viskositas) suatu cairan. Dan faktor-faktor ini biasa dijumpai dan dikerjakan dalam kehidupan sehari-hari. Faktorfaktor tersebut yaitu :

1. Tekanan

Viskositas cairan naik dengan naiknya tekanan, sedangkan viskositas gas tidak dipengaruhi oleh tekanan. Semakin tinggi tekanan tersebut maka akan semakin besar viskositas suatu cairan.

2. Suhu

Viskositas berbanding terbalik dengan suhu. Jika suhu naik maka viskositas itu akan turun, begitupun sebaliknya. Pemanasan zat cair menyebabkan molekul-molekulnya memperoleh energi. Molekul-molekul cairan bergerak cepat sehingga gaya interaksi antar molekul melemah. Dengan demikian viskositas cairan akan turun dengan kenaikan temperatur.

3. Konsentrasi larutan

Viskositas berbanding lurus dengan adanya konsentrasi larutan. Larutan yang memiliki konsentrasi tinggi akan memiliki viskositas yang tinggi juga, disebabkan oleh karna konsentrasi larutan yang mengandung banyaknya partikel zat terlarut di tiap satuan volume. Semakin banyak partikel yang terlarut, maka gesekan antar partikel itu semakin tinggi yang menyebabkan viskositasnya semakin tinggi.

4. Berat molekul

Viskositas berbanding lurus dengan berat molekul solute. Hal ini disebabkan karena dengan adanya solute yang berat akan menghambat dan memberi suatu beban yang berat dicairan sehingga akan meningkatkan viskositas.

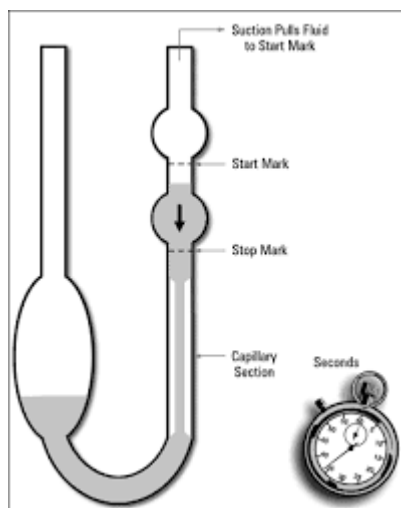
5. Penambahan bahan lain

Penambahan gula tebu akan meningkatkan viskositas air. Adanya bahan tambahan seperti bahan suspense akan menaikkan viskositas air.

Viskositas pada suatu cairan dapat diukur dengan viscometer. Ada beberapa jenis viskometer yang dapat digunakan dalam pengukuran viskositas yaitu:

1. Viskometer Ostwald (kapiler)

Viskositas cairan dapat ditentukan dengan mengukur waktu yang dibutuhkan oleh cairan tersebut untuk lewat di antara dua tanda ketika cairan mengalir akibat gravitasi melalui suatu tabung kapiler vertikal. Waktu alir dari cairan yang diuji dibandingkan dengan waktu yang dibutuhkan bagi suatu zat yang viskositasnya sudah diketahui (biasanya air) untuk melewati 2 tanda tersebut. Viskometer Ostwald (kapiler) biasanya digunakan untuk menentukan viskositas dari suatu cairan dengan menggunakan air sebagai pembandingnya.



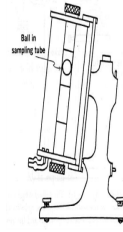
Gambar 4.1. Viskometer Ostwald (kapiler)

2. Viskometer Hoppler (bola jatuh)

Berdasarkan hukum Stokes pada kecepatan bola maksimum, terjadi keseimbangan sehingga gaya gesek = gaya berat – gaya archimides. Prinsip kerjanya adalah menggelindingkan bola (yang terbuat dari kaca) melalui tabung gelas yang berisi zat cair yang akan ditentukan. Kecepatan jatuhnya bola merupakan fungsi dari harga resiprok sampel. Sampel dan bola ditempatkan dalam tabung gelas dalam dan dibiarkan mencapai temperatur

keseimbangan dengan air yang berada dalam jaket di sekelilingnya pada temperatur konstans. Tabung dan jaket air tersebut kemudian di balik, yang akan menyebabkan bola berada pada puncak.

Jenis viskometer dengan prinsip ini yaitu Viskometer Hoesppler. Sampel dan bola ditempatkan dalam tabung gelas dalam dan dibiarkan mencapai temperatur keseimbangan dengan air yang berada dalam jaket di sekelilingnya pada temperatur konstans. Tabung dan jaket air tersebut kemudian di balik, yang akan menyebabkan bola berada pada puncak.



Gambar 2. Viskometer Bola Jatuh Hoesppler (Martin, A.N., (1993), Physical Pharmacy)

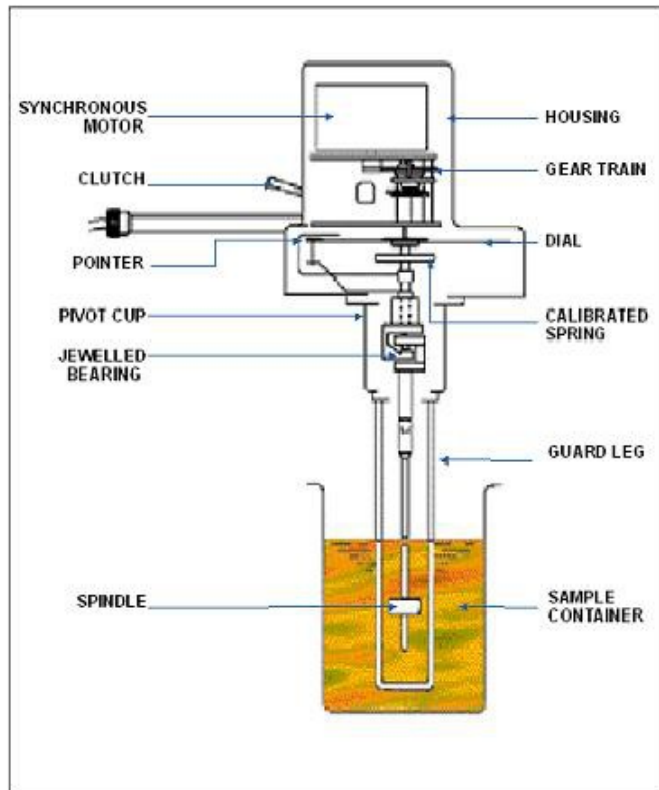
Persamaan yang digunakan dalam prinsip viskometer ini adalah

$$\eta = t (S_b - S_f) B$$

Gambar 4.2. Viskometer Hoppler (bola jatuh)

3. Viskometer Cup and Bob

Prinsip kerjanya sampel digeser dalam ruangan antara dinding luar dari bob dan dinding dalam dari cup dimana bob masuk persis ditengah-tengah. Cara pengukuran pada viskometer cup and bob adalah dengan memasukkan cairan ke dalam mangkuk, memasang rotor kemudian menghidupkan alat. Kemudian, kadar viskositas larutan akan muncul pada skala. Akan tetapi, viskometer ini memiliki kekurangan yakni adanya penurunan konsentrasi akibat pergeseran antara bob dan cup. Hal ini membuat zat yang keluar memadat dan membentuk aliran sumbat.



Gambar 4.3 Viskometer Cup and Bob

4. Viskometer Cone and Plate

Viskometer Cone and Plate atau Brookfield merupakan alat ukur kekentalan untuk menentukan viskositas absolut cairan dalam volume sampel kecil dan dapat mengukur level viskositasnya dengan presisi. Cone dan plate memberikan ketelitian yang diperlukan untuk pengembangan data rheologi lengkap. Cara pemakaiannya adalah dengan meletakkan sampel ditengah-tengah papan, kemudian dinaikkan hingga posisi di bawah kerucut. Kerucut digerakkan oleh motor dengan bermacam kecepatan dan sampelnya digeser di dalam ruang semitransparan yang diam dan kemudian kerucut yang berputar. Prinsip kerja dari viskometer ini adalah semakin kuat putaran semakin

tinggi viskositasnya sehingga hambatannya semakin besar. Pada metode ini sebuah spindle dicelupkan ke dalam cairan yang akan diukur viskositasnya. Gaya gesek antara permukaan spindle dengan cairan akan menentukan tingkat viskositas cairan, jadi semakin kuat putaran semakin tinggi viskositasnya sehingga hambatannya semakin besar.



Gambar 4.4. Viskometer Cone and Plate

D. Aplikasi Rheologi dalam Bidang Farmasi

Aplikasi prinsip rheologi yang diterapkan dalam bidang farmasi, diantaranya:

1. Cairan
 - a. Pencampuran cairan dengan bahan yang lain.
 - b. Pelewatan melalui mulut wadah, termasuk penuangan dari botol, pengemasan dalam botol dan pelewatan melalui jarum suntik.

- c. Perpindahan cairan, termasuk pemompaan dan pengaliran cairan melalui pipa.
 - d. Stabilitas fisik dari sistem-sistem dispersi.
2. Semisolid
 - a. Penyebaran dan pelekatan pada kulit.
 - b. Pemindahan dari wadah atau pengeluaran dari tube.
 - c. Kemampuan zat padat untuk bercampur dengan cairan-cairan yang saling bercampur satu dengan lainnya.
 - d. Pelepasan obat dari basisnya.
 3. Padatan
 - a. Aliran serbuk dari corong ke dalam lubang pencetak tablet atau ke dalam kapsul selama proses pembuatan.
 - b. Kemampuan pengemasan dari padatan dalam bentuk serbuk atau granul.
 4. Pemrosesan
 - a. Kapasitas produksi dari alat.
 - b. Efisiensi pemrosesan.

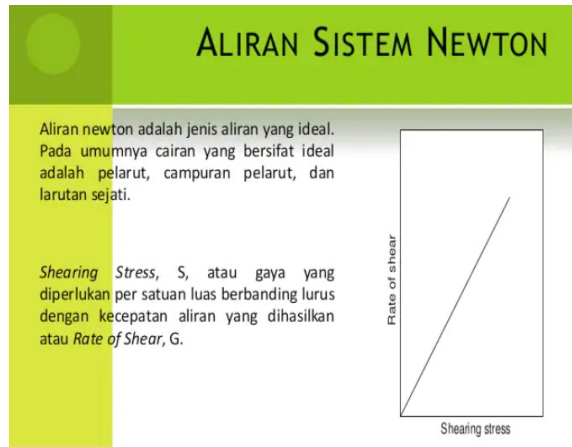
E. Tipe Aliran

Saat mengklasifikasikan bahan menurut jenis aliran dan deformasi, biasanya diklasifikasikan menjadi dua kategori yaitu sistem Newton atau non-Newton. Perbedaan utama antara aliran Newton dan non Newton adalah bahwa aliran Newtonian memiliki viskositas yang konstan, sedangkan aliran non-Newtonian memiliki viskositas yang bervariasi.

a. Sistem Newton

Nama Newton berasal dari kata Newtonian yang berasal dari nama Isaac Newton, merupakan ilmuwan pertama yang menggunakan persamaan diferensial untuk mendalilkan hubungan antara tegangan geser dan kecepatan geser cairan. Pada sistem newton cairan memiliki viskositas yang konstan dan laju geser nol pada tegangan geser nol. Atau dengan kata lain hubungan antara shearing rate (kecepatan tekanan) dan

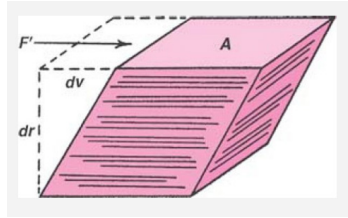
shearing stress (besarnya tekanan) adalah linear, dengan suatu tetapan viskositas atau koefisien viskositas. Dalam aliran newton suatu material dapat mengalir karena adanya gaya gravitasi dan tidak tekanan apapun. Hal ini dapat terlihat pada aliran air yang melewati bidang miring dengan adanya gaya gravitasi.



Gambar 4.5. Grafik aliran newton

Hukum aliran dari Newton dapat diasumsikan dengan adanya sebuah balok cairan yang terdiri dari lapisan-lapisan molekul paralel, bagaikan setumpuk kartu. Jika lapisan bawah tetap pada tempatnya dan bidang atas cairan dipindahkan pada kecepatan yang konstan, setiap lapisan bawah akan bergerak dengan kecepatan berbanding lurus dengan jaraknya dari lapisan bawah stasioner. Perbedaan kecepatan (dv) antara dua bidang cairan yang dipisahkan dengan jarak yang sangat kecil (dr) adalah gradien kecepatan atau laju geser (dv/dr). Gaya per satuan luas (F/A) yang diperlukan untuk menghasilkan aliran disebut tegangan geser dan diberi simbol F . Newton adalah orang pertama yang mempelajari sifat aliran cairan secara kuantitatif. Dia menyadari bahwa semakin tinggi viskositas suatu cairan, semakin besar gaya per satuan luas (tegangan geser) yang diperlukan untuk menghasilkan tingkat geser. Laju geser

diberi simbol G . Oleh karena itu, laju geser harus berbanding lurus untuk tegangan geser.



Gambar 4.6. Gambaran Shearing force

Dari gambar di atas, dapat dibuat sebuah persamaan :

$$\eta = \frac{F' dv}{A dr}$$

di mana:

η : viskositas

F'/A : gaya per satuan luas (shearing stress)

dv/dr : rate of shear

dv : perbedaan kecepatan antara dua bidang

dr : jarak antara dua bidang

Satuan yang digunakan adalah centipoise (cp).

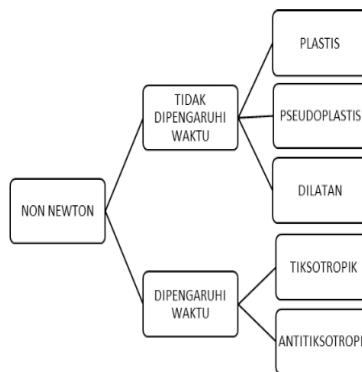
Tipe aliran newton ini pada umumnya dimiliki oleh zat cair tunggal serta larutan dengan struktur molekul sederhana dengan volume molekul yang kecil, jadi viskositasnya tetap pada suhu dan tekanan tertentu dan tidak tergantung pada kecepatan geser, sehingga viskositasnya cukup ditentukan pada satu kecepatan geser saja. Cairan yang mempunyai tipe aliran newton seperti air, etanol, gliserin, minyak pelumas serta larutan yang mempunyai senyawa terlarut dengan ukuran partikel kecil, misalnya larutan gula.

b. Sistem Non-Newton

Tipe aliran non-Newton merupakan kebalikan dari aliran Newton, di mana pada aliran ini dipengaruhi oleh

adanya kecepatan dan besarnya energi (tekanan) agar bisa mengalir. Bila tidak diberi tekanan, maka sediaan ini tidak akan mengalir. Artinya untuk mengalir sediaan ini membutuhkan bantuan. Karena adanya tekanan (energi) maka viskositas dari sediaan ini akan berubah. Pada aliran tipe non-Newton, shearing rate (kecepatan tekanan) dan shearing stress (besarnya tekanan) tidak memiliki hubungan linear, viskositasnya berubah-ubah tergantung dari besarnya tekanan yang diberikan. Tipe aliran non-Newton terjadi pada disperse heterogen antara cairan dengan padatan seperti pada koloid, emulsi, dan suspensi cair, salep. Dalam bidang farmasi, contoh aliran cairan non-Newton lebih banyak dibanding dengan cairan biasa.

Ketika material yang mempunyai sifat aliran non-Newton dianalisis dalam suatu viskometer kemudian hasilnya diplotkan, maka akan diperoleh berbagai kurva konsistensi yang menggambarkan adanya 3 kelas aliran, yaitu : plastis, pseudoplastis, dan dilatan.



Gambar 4.7. Klasifikasi tipe aliran non-newton

1. Aliran yang tidak dipengaruhi oleh waktu

a. Aliran plastis

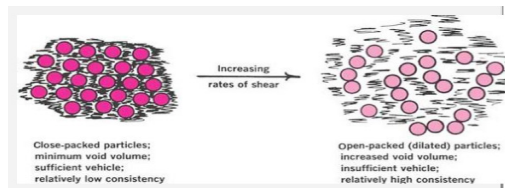
Aliran plastis berhubungan dengan adanya partikel-partikel yang terflokulasi dalam suatu suspensi yang

pekat, sehingga mengakibatkan terbetuknya struktur kontinue diseluruh sistem. Kurva aliran plastis tidak melalui titik (0,0) tapi memotong sumbu shearing stress (atau akan memotong jika bagian lurus dari kurva tersebut diekstrapolasikan ke sumbu) pada suatu titik tertentu yang dikenal dengan sebagai harga yield. Badan Bingham tidak akan mengalir sampai tegangan geser yang berkaitan dengan yield value terlampaui. Pada tegangan di bawah yield value, zat bertindak sebagai bahan elastis. Zat-zat yang memperlihatkan yield value termasuk ke dalam bentuk padatan, sedangkan zat-zat yang mulai mengalir pada tegangan geser terkecil dan tidak memperlihatkan yield value didefinisikan sebagai cairan. Yield value merupakan sifat penting dari dispersi-dispersi tertentu. Adanya yield value disebabkan oleh adanya kontak antara partikel-partikel yang saling berdekatan (disebabkan oleh adanya gaya van der Waals), yang harus dipecah sebelum aliran dapat terjadi. Akibatnya, yield value merupakan indikasi dari adanya kekuatan flokulasi. Makin banyak suspensi yang terflokulasi, makin tinggi yield value-nya.

b. Aliran pseudoplastis

Aliran pseudoplastis diperlihatkan oleh polimer-polimer dalam larutan, hal ini berkebalikan dengan sistem plastis, yang tersusun dari partikel-partikel tersuspensi dalam emulsi. Kurva untuk aliran pseudoplastis dimulai dari (0,0) dan tidak memiliki yield value. Viskositas zat pseudoplastis berkurang dengan meningkatnya rate of shear (pengadukan). Rheogram lengkung untuk bahan-bahan pseudoplastis disebabkan adanya shearing stress terhadap molekul-molekul polimer (atau suatu bahan berantai panjang). Dengan meningkatnya shearing stress, molekul-molekul yang secara normal tidak beraturan, mulai menyusun sumbu yang panjang dalam arah aliran. Contoh aliran pseudoplastis dapat dilihat dari beberapa bahan farmasi pada molekul berantai panjang seperti polimer-

polimer termasuk gom alam dan dispersi cair dari tragacanth, natrium alginat, metil selulosa, dan natrium karboksimetil selulosa. Untuk contoh dalam kehidupan sehari-hari adalah saus tomat. Saat sebelum dikocok, saus tomat akan susah dituang dari botol, tetapi setelah dikocok maka akan mudah dikeluarkan dari botol. Apabila semakin dikocok maka akan bertambah encer. Hal ini disebabkan karena pengocokan menyebabkan kekentalan menjadi berkurang. Kandungan natrium CMC pada saus tomat sebagai bahan pensuspensi karena adanya pengocokan maka struktur polimernya makin beraturan sehingga makin encer.

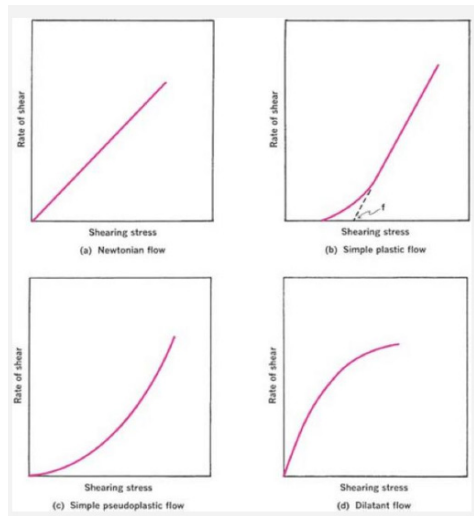


Gambar 4.8. Kondisi partikel tipe aliran pseudoplastis

c. Aliran dilatan

Tipe aliran ini merupakan kebalikan dari tipe yang dimiliki oleh sistem pseudoplastis. Aliran dilatan terjadi pada suspensi yang memiliki presentase zat padat terdispersi dengan konsentrasi tinggi misalnya: cat, tinta atau pasta menunjukkan peningkatan dalam daya hambat untuk mengalir dengan meningkatnya rate of shear. Terjadi peningkatan daya hambat untuk mengalir (viskositas) dengan meningkatnya rate of shear. Jika stress dihilangkan, suatu sistem dilatan akan kembali ke keadaan cairan aslinya. Jika bahan pseudoplastis sering kali dikenal sebagai “sistem geser pencair (shear-thinning system)”, bahan dilatan sering kali diberi istilah “sistem geser pemekat (shear thickening system)”. Contoh aliran dilatan dapat dilihat pada penggunaan bedak calamin, pada saat di dalam botol yang didiamkan, konsistensinya encer dan partikelnya mengendap, tetapi setelah adanya pengocokan

maka partikel yang tadinya mengendap akan menyebar dan menambah kekentalan dari lotio.



Gambar 4.9. Gambaran tipe aliran

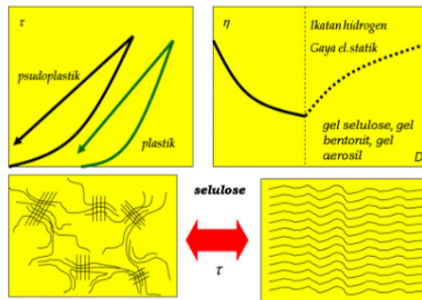
2. Aliran yang dipengaruhi oleh waktu

Sifat aliran yang dipengaruhi oleh waktu adalah ketika suatu material diberi laju geser tertentu akan mengalami pemecahan struktur yang bersifat reversibel, akan kembali ke struktur aslinya seiring dengan berjalannya waktu. Karakteristik umum dari bahan ini adalah jika mereka mengalami peningkatan laju geser secara bertahap dan segera diikuti oleh penurunan laju geser ke titik nol, maka akan dihasilkan kurva menurun yang berbeda dengan kurva menaikinya. Perbedaan kurva menaik dan menurun menyebabkan pembentukan loop. Daerah loop menandakan waktu yang dibutuhkan untuk suatu struktur kembali seperti semula setelah gaya dihilangkan.

a. Aliran Thiksotropi

Pada aliran tiksotropik merupakan aliran bergantung waktu dimana dengan meningkatnya laju geser, viskositas cairan menurun shear thinning. Pada aliran tiksotropi, struktur bahan rusak akibat adanya laju geser dan pulih pada saat pendiaman. Fenomena ini umumnya dijumpai pada zat

yang mempunyai aliran plastik dan pseudoplastik. Kondisi ini disebabkan karena terjadinya perubahan struktur yang tidak segera kembali ke keadaan semula pada saat tekanan geser diturunkan. Sifat aliran semacam ini umumnya terjadi pada partikel asimetrik (misalnya polimer) yang memiliki banyak titik kontak dan tersusun membentuk jaringan tiga dimensi. Pada keadaan diam, sistem akan membentuk gel dan bila diberi tekanan geser, gel akan berubah menjadi sol. Contoh pada sediaan suspensi harus memiliki sifat alir yang tepat baik selama pembuatan maupun penggunaan serta harus memiliki konsistensi yang tepat sehingga partikel dapat tersebar dalam kemasannya.

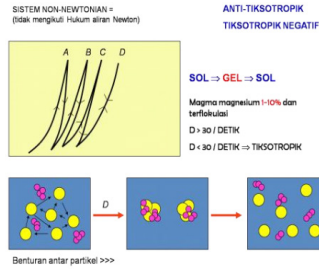


Gambar 4.10. Tipe aliran tiksotropi

b. Aliran Anti-Tiksotropi

Merupakan kebalikan dari aliran tiksotropi. Aliran antitiksotropi atau disebut juga tiksotropi negatif merupakan tipe aliran yang bergantung waktu dimana struktur terbentuk pada laju geser, sedangkan disintegrasi terjadi pada saat waktu pendiaman. Antitiksotropi terjadi karena meningkatnya frekuensi tumbukan dari partikel-partikel terdispersi yang kemudian membentuk gumpalan-gumpalan akibat adanya laju geser, sehingga terjadi peningkatan viskositas. Antitiksotropi juga timbul karena gumpalan tertentu yang menjadi longgar akibat adanya laju geser. Dalam suatu keadaan diam, gumpalan-gumpalan tersebut mengalami disintegrasi atau pemecahan menjadi

partikel yang lebih kecil, sehingga terjadi penurunan viskositas. Bila dikocok, struktur sol akan menjadi gel, dimana kekentalannya bertambah, sehingga terjadi hambatan untuk mengalir, namun bila didiamkan akan kembali menjadi bentuk sol.



Gambar 4.11. Tipe aliran antitiksotropi

Latihan

1. Jelaskan yang dimaksud dengan rheologi dan viskositas?
2. Jelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi viskositas?
3. Jelaskan metode cara penentuan viskositas?
4. Sebutkan aplikasi rheologi dalam bidang farmasi?
5. Jelaskan tipe jenis aliran cairan?

Untuk membantu Anda dalam mengerjakan soal latihan tersebut silahkan pelajari kembali materi tentang:

1. Pengertian rheologi dan viskositas
2. Faktor yang mempengaruhi viskositas
3. Metode dalam penentuan viskositas
4. Aplikasi rheologi dalam bidang farmasi
5. Tipe-tipe jenis aliran cairan

Ringkasan

Rheologi berasal dari bahasa Yunani yaitu Rheo (mengalir) dan Logos (Ilmu) yang menggambarkan aliran dari suatu cairan dan deformasi padatan. Dalam rheologi mempelajari hubungan antara tekanan gesek (shearing stress) dengan kecepatan geser (shearing

rate) pada cairan atau hubungan antara strain dan stress pada benda padat. Rheologi mempunyai kaitan yang erat dengan viskositas. Viskositas adalah suatu pernyataan tahanan dari suatu cairan untuk dapat mengalir. Faktor faktor yang mempengaruhi viskositas antara lain tekanan, suhu, konsentrasi larutan, berat molekul dan penambahan bahan lain.

Alat yang digunakan untuk mengukur viskositas disebut viskometer. Jenis-jenis viscometer yang digunakan yaitu:

1. Viskometer Kapiler.
2. Viskometer Bola Jatuh.
3. Viskometer Cup and Bob.
4. Viskometer Cone and Plate.

Jenis tipe aliran cairan dibedakan menjadi 2 yaitu tipe aliran newton dan non-newton. Jenis tipe aliran non newton dibedakan menjadi tipe aliran tidak dipengaruhi waktu (plastis, pseudoplastis dan dilatan) dan tipe aliran yang dipengaruhi waktu (tikotropi dan antitikotropi).

Tes soal

1. Berikut pernyataan yang sesuai dengan rheologi adalah :
 - a. Rheologi bermanfaat dalam bidang diagnosa penyakit
 - b. Rheologi hanya dapat menggambarkan aliran dari suatu cairan saja
 - c. Rheologi jarang diaplikasikan dalam bidang farmasi
 - d. Rheologi tidak ada kaitannya dengan viskositas cairan
 - e. Rheologi dapat dilihat dari peristiwa pengemasan sediaan krim dalam tube
2. Berikut pernyataan yang sesuai dengan viskositas adalah :
 - a. Semakin kental suatu cairan menunjukkan viskositas semakin rendah
 - b. Viskositas berbanding lurus dengan peningkatan suhu
 - c. Semakin besar berat molekul suatu zat maka viskositas semakin besar

- d. Viskositas merupakan suatu wujud tipe aliran suatu cairan
 - e. Semakin pekat konsentrasi larutan maka viskositas semakin rendah
3. Alat yang digunakan untuk mengukur viskositas disebut :
- a. Thermometer
 - b. Rheometer
 - c. Hygrometer
 - d. Viskometer
 - e. Tensimeter
4. Yang masuk kedalam jenis tipe aliran newton adalah :
- a. Larutan gula
 - b. Krim
 - c. Salep
 - d. Suspensi
 - e. Emulsi
5. Berikut pernyataan yang sesuai dengan tipe aliran pseudoplastis adalah :
- a. Tipe aliran bergantung waktu dimana dengan meningkatnya laju geser, viskositas cairan menurun
 - b. Sering disebut sebagai sistem geser pencair (shear-thinning system)
 - c. Kurva aliran tidak melalui titik (0,0)
 - d. Memiliki viskositas yang konstan dan laju geser nol pada tegangan geser nol
 - e. Memiliki harga yield value

BAB 5

SUSPENSI DAN EMULSI

SUSPENSI

A. Pendahuluan

Dalam membahas tentang hal – hal yang berkaitan dengan kefarmasian, secara tidak langsung kita membicarakan masalah obat-obatan. Farmasi secara terapan menunjukkan cara formulasi, proses pembuatan, dan pengemasan obat-obatan. Seiring berkembangnya zaman maka zat aktif yang berkhasiat obat, telah dikemas sedemikian rupa sehingga memberikan kenyamanan kepada pasien dan yang paling penting adalah menjaga kestabilan zat aktif dalam jangka waktu lama serta memberikan efek yang diinginkan pada tempat yang dituju (site effect).

Bab ini ini akan membahas salah satu bentuk sediaan farmasi yang mengemas zat aktif secara apik sehingga menghasilkan suatu sediaan yang bermutu dan berkualitas. Bentuk sediaan ini berupa dispersi kasar yaitu bentuk suspensi dan emulsi. Suspensi dan emulsi merupakan bentuk sediaan yang heterogen dimana terdiri dari dua fase yang tidak saling bercampur, namun disatukan dengan sebuah bahan yang disebut sebagai surfaktan. Meskipun tidak bercampur secara molekuler (larut), namun sediaan ini memberikan beberapa keuntungan yang tidak diberikan oleh bentuk sediaan lain.

Di zaman era modern sekarang ini sudah banyak bentuk sediaan obat yang dijumpai di pasaran, bentuk sediaan antara

lain dalam bentuk sediaan padat contohnya pil, tablet, kapsul, suppositoria. Dalam bentuk sediaan setengah padat contohnya krim, salep. Sedangkan dalam bentuk sediaan cair adalah sirup, elixir, suspensi, emulsi dan sebagainya. Dalam praktikum kali ini khususnya membahas tentang suspensi. Suspensi merupakan salah satu contoh sediaan cair yang secara umum dapat diartikan sebagai suatu system dispers kasar yang terdiri atas bahan padat tidak larut tetapi terdispers merata kedalam pembawanya. Alasan bahan obat diformulasikan dalam bentuk sediaan suspensi yaitu bahan obat mempunyai kelarutan yang kecil atau tidak larut dalam tetapi diperlukan dalam bentuk sediaan cair, mudah diberikan pada pasien yang sukar menelan obat dapat diberikan pada anak-anak.

Alasan sediaan suspensi dapat diterima oleh para konsumen dikarenakan penampilan baik dari segi warna, ataupun bentuk wadahnya. Penggunaan sediaan suspensi jika dibandingkan dengan bentuk larutan lebih efisien karena suspensi dapat mengurangi penguraian zat aktif yang tidak stabil dalam air. Sediaan dalam bentuk suspensi juga ditujukan untuk pemakaian oral dengan kata lain pemberian yang dilakukan melalui mulut. Sediaan dalam bentuk suspensi diterima baik oleh para konsumen dikarenakan penampilan baik itu dari segi warna ataupun bentuk wadahnya.

Kerugian dari obat tertentu yang mempunyai rasa tidak enak bila diberikan dalam bentuk larutan akan dapat tertutupi bila diberikan dalam bentuk suspensi. Hal ini karena rasa tidak enak akan tertutupi sebagai partikel yang tidak larut dalam suspensi. Pembuatan bentuk – bentuk yang tidak larut untuk digunakan dalam suspensi mengurangi kesulitan ahli farmasi untuk menutupi rasa yang tidak enak dari suatu obat .

Bentuk suspensi, memberikan pilihan kepada formulator untuk membuat zat aktif yang sifatnya tidak larut dalam pelarut air agar bisa dibuat dalam suatu bentuk sediaan yang memiliki penampilan yang menarik, mudah digunakan, serta sesuai dengan penggunaan. Obat maag, calamin lotio, sirup antibiotika, dan lain-lain merupakan contoh obat-obatan yang dibuat dalam bentuk suspensi. Sedangkan bentuk emulsi, membantu formulator, untuk dapat meracik zat-

zat aktif yang sifatnya larut dalam lemak (minyak) sehingga dapat menjaga kestabilan zat aktif tersebut dari kerusakan. Bentuk emulsi ini, juga menjadi dasar dalam perkembangan bidang kecantikan khususnya pembuatan kosmetika, di mana kosmetika itu langsung berhubungan dengan kulit. Lipstik, krim wajah dan tubuh, *handbody lotion, shaving shoap*, dan lain-lain, merupakan contoh kosmetika yang dibuat dalam bentuk emulsi.

B. Teori

Pengertian Suspensi

Ada beberapa pengertian suspense menurut beberapa sumber, diantaranya adalah :

1. Farmakope Indonesia IV Th. 1995 :

Suspensi adalah sediaan cair yang mengandung partikel padat tidak larut yang terdispersi dalam fase cair. Suspensi Oral : sediaan cair mengandung partikel padat yang terdispersi dalam pembawa cair dengan bahan pengaroma yang sesuai, dan ditujukan untuk penggunaan oral.

2. Farmakope Indonesia III, Th. 1979

Suspensi adalah sediaan yang mengandung bahan obat padat dalam bentuk halus dan tidak larut, terdispersi dalam cairan pembawa

3. USP XXVII, 2004

Suspensi oral: sediaan cair yang menggunakan partikel-partikel padat terdispersi dalam suatu pembawa cair dengan flavouring agent yang cocok yang dimaksudkan untuk pemberian oral. Suspensi topikal: sediaan cair yang mengandung partikel-partikel padat yang terdispersi dalam suatu pembawa cair yang dimaksudkan untuk pemakaian pada kulit. Suspensi otic: sediaan cair yang mengandung partikel-partikel mikro dengan maksud ditanamkan di luar telinga.

4. Fornas Edisi 2 Th. 1978

Suspensi adalah sediaan cair yang mengandung obat padat, tidak melarut dan terdispersikan sempurna dalam cairan pembawa, atau sediaan padat terdiri dari obat dalam bentuk serbuk halus, dengan atau tanpa zat tambahan, yang akan terdispersikan sempurna dalam cairan pembawa yang ditetapkan. Yang pertama berupa suspensi jadi, sedangkan yang kedua berupa serbuk untuk suspensi yang harus disuspensikan lebih dahulu sebelum digunakan.

5. Pengertian suspensi secara umum

Suspensi adalah sediaan cair yang mengandung partikel padat tidak larut yang terdispersi dalam fase cair. Sistem terdispers terdiri dari partikel kecil yang dikenal sebagai fase dispers, terdistribusi keseluruh medium kontinu atau medium dispersi. Untuk menjamin stabilitas suspensi umumnya ditambahkan bahan tambahan yang disebut bahan pensuspensi atau suspending agent.

6. Farmakope Indonesia Edisi VI

Sedangkan pengertian suspensi menurut Farmakope Indonesia edisi VI adalah sediaan cair yang mengandung partikel padat tidak larut yang terdispersi dalam fase cair.

Sediaan yang digolongkan sebagai suspensi adalah sediaan seperti tersebut di atas, dan tidak termasuk kelompok suspensi yang lebih spesifik, seperti suspensi oral, suspensi topikal, dan lain-lain. Beberapa suspensi dapat langsung digunakan, sedangkan yang lain berupa campuran padat yang harus dikonstitusikan terlebih dahulu dengan pembawa yang sesuai segera sebelum digunakan. Istilah susu kadang-kadang digunakan untuk suspensi dalam pembawa yang mengandung air yang ditujukan untuk pemakaian oral, seperti Susu Magnesia. Istilah Magma sering digunakan untuk menyatakan suspensi zat padat anorganik dalam air seperti lumpur, jika zat padatnya mempunyai kecenderungan terhidrasi dan teragregasi kuat yang menghasilkan konsistensi seperti gel dan sifat reologi tiksotropik seperti Magma Bentonit. Istilah Lotio banyak digunakan

untuk golongan suspensi topikal dan emulsi untuk pemakaian pada kulit seperti Lotio Kalamín. Beberapa suspensi dibuat steril dan dapat digunakan untuk injeksi, juga untuk sediaan mata dan telinga. Suspensi dapat dibagi dalam 2 jenis, yaitu suspensi yang siap digunakan atau yang dikonstitusikan dengan jumlah air untuk injeksi atau pelarut lain yang sesuai sebelum digunakan. Suspensi tidak boleh diinjeksikan secara intravena dan intratekal.

Suspensi yang dinyatakan untuk digunakan dengan cara tertentu harus mengandung zat antimikroba yang sesuai untuk melindungi kontaminasi bakteri, ragi dan jamur seperti yang tertera pada Emulsi dengan beberapa pertimbangan penggunaan pengawet antimikroba juga berlaku untuk suspensi. Sesuai sifatnya, partikel yang terdapat dalam suspensi dapat mengendap pada dasar wadah bila ditinggalkan. Pengendapan seperti ini dapat mempermudah pengerasan dan pemadatan sehingga sulit terdispersi kembali, walaupun dengan pengocokan. Untuk mengatasi masalah tersebut, dapat ditambahkan zat yang sesuai untuk meningkatkan kekentalan dan bentuk gel suspensi seperti tanah liat, surfaktan, poliol, polimer atau gula. Yang sangat penting adalah bahwa suspensi harus dikocok baik sebelum digunakan untuk menjamin distribusi bahan padat yang merata dalam pembawa, hingga menjamin keseragaman dan dosis yang tepat. Suspensi harus disimpan dalam wadah tertutup rapat.

Suspensi mengandung bahan obat padat dalam bentuk halus dan tidak larut, serta terdispersi dalam cairan pembawa. Zat yang terdispersi memiliki derajat kehalusan yang sesuai dengan persyaratan dan tidak larut, terdispersi dalam cairan pembawa. Jika dikocok perlahan, endapan harus segera terdispersi kembali. Suspensi dapat mengandung zat tambahan untuk menjamin stabilitas suspensi. Kekentalan tidak boleh terlalu tinggi agar mudah dikocok dan dituang.

Terdapat banyak pertimbangan dalam pengembangan dan pembuatan suatu suspensi yang baik, disamping khasiat terapeutik, stabilitas kimia dari komponen formuliasi, kestabilan sediaan dan bentuk estetik dari sediaan juga menjadi pertimbangan. Sifat – sifat yang diinginkan dalam sediaan suspensi adalah :

1. Sediaan suspensi yang dibuat dengan tepat dapat mengendap secara lambat dan harus rata lagi bila dikocok
2. Karakteristik suspensi harus sedemikian rupa sehingga ukuran partikel dari suspensoid tetap tegak konstan untuk waktu penyimpanan lama
3. Suspensi harus bisa dituang dari wadah dengan cepat dan homogen.

Jenis – Jenis Suspensi

Suspensi memiliki beberapa jenis sediaan. Sediaan yang digolongkan sebagai suspensi adalah:

1. **Suspensi oral** adalah sediaan cair mengandung partikel dapat yang terdispersi dalam pembawa cair dengan bahan pengaroma yang sesuai dan ditujukan untuk penggunaan oral. Beberapa suspensi yang diberi etiket sebagai susu atau magma termasuk dalam golongan ini. Beberapa suspensi dapat langsung digunakan sedangkan yang lain berupa campuran padat yang harus dikonstitusikan terlebih dahulu dengan pembawa yang sesuai segera sebelum digunakan.
2. **Suspensi topikal** adalah sediaan cair mengandung partikel padat yang terdispersi dalam pembawa cair yang ditujukan untuk penggunaan pada kulit. Beberapa suspensi yang diberi etiket sebagai “lotio” termasuk dalam kategori ini.
3. **Suspensi tetes telinga** adalah sediaan cair mengandung partikel-partikel halus yang ditujukan untuk diteteskan telinga bagian luar.
4. **Suspensi optalmik** adalah sediaan cair steril yang mengandung partikel-partikel yang terdispersi dalam cairan pembawa untuk pemakaian pada mata. Obat dalam suspensi harus dalam bentuk termikronisasi agar tidak menimbulkan iritasi atau goresan pada kornea. Suspensi obat mata tidak boleh digunakan bila terjadi massa yang mengeras atau menggumpal.

5. **Suspensi untuk injeksi** adalah sediaan berupa suspensi serbuk dalam medium cair yang sesuai dan tidak disuntikkan secara intravena atau ke dalam larutan spinal.
6. **Suspensi untuk injeksi terkonstitusi** adalah sediaan kering dengan bahan pembawa yang sesuai untuk membentuk larutan yang memenuhi semua persyaratan untuk suspensi steril setelah penambahan bahan yang sesuai.

Keuntungan dan Kerugian Sediaan Suspensi

1. Keuntungan suspensi
 - a. Suspensi oral memiliki bentuk sediaan yang menguntungkan dalam penggunaan pada anak – anak atau orang dewasa yang kesulitan dalam meminum tablet atau kapsul.
 - b. Rasa obat yang tidak enak dapat ditutupi dengan penggunaan suspensi yang disertai zat tambahan yang disukai, khususnya oleh anak – anak.
 - c. Suspensi merupakan sediaan obat yang memiliki kestabilan kimia yang baik.
 - d. Sediaan suspensi pemberian dosis obat dalam jumlah besar maupun kecil lebih untuk anak – anak lebih mudah.
2. Kerugian suspensi
 - a. Dapat terjadi sedimentasi sehingga terjadi ketidakseragaman bobot dan dosis obat
 - b. Jika terbentuk caking maka akan sulit terdispersi dengan sempurna sehingga homogenitasnya turun
 - c. Jika viskositasnya terlalu tinggi (kental) menyebabkan sediaan obat sukar dituang
 - d. Akibat dari sedimentasi membuat sediaan suspensi memiliki ketepatan dosis yang rendah.
 - e. Jika proses dan lingkungan penyimpanan obat tidak tepat, rentan terjadi perubahan system disperse
 - f. Sediaan suspensi harus dikocok terlebih dahulu untuk memastikan ketepatan dosis yang diinginkan.

Faktor – faktor yang Mempengaruhi Stabilitas Suspensi

Salah satu masalah yang dihadapi dalam proses pembuatan suspensi adalah suspensi terlalu cepat mengendap dan menjaga homogenitas partikel tersebut. Beberapa faktor yang mempengaruhi stabilitas suspensi adalah:

1. Ukuran partikel

Ukuran partikel sangat erat hubungannya dengan luas permukaan partikel serta daya tekan ke atas dari cairan suspensi tersebut. Luas partikel berbanding terbalik dengan ukuran partikel. Semakin kecil ukuran dari suatu partikel maka luas permukaan partikel tersebut akan semakin besar. Sedangkan semakin besar luas permukaan partikel maka daya tekan ke atas cairan akan semakin kecil.

2. Kekentalan (viskositas)

Viskositas suatu cairan akan mempengaruhi kecepatan alir dari cairan tersebut. semakin besar nilai viskositas dari suatu cairan maka kecepatan alirnya akan semakin kecil. Kecepatan alir dari cairan tersebut akan berpengaruh terhadap gerakan partikel yang terdapat didalamnya.

3. Jumlah partikel (konsentrasi)

Jumlah partikel juga berpengaruh dalam pergerakan partikel tersebut di dalam sediaan suspensi. Semakin banyak jumlah partikel suatu obat, maka konsentrasi obat tersebut akan semakin tinggi sehingga kemungkinan partikel tersebut akan mengendap ke dasar permukaan akan semakin besar.

4. Sifat partikel

Suspensi mengandung lebih dari satu senyawa kimia yang memiliki sifat yang berbeda – beda. Dengan perbedaan tersebut dapat terjadi interaksi antar bahan tersebut. Interaksi yang terjadi antara bahan – bahan dalam suspensi tersebut dapat berpengaruh terhadap kestabilan fisik dari suspensi dan dapat menyebabkan apakah bahan – bahan tersebut dapat larut satu sama lain atau tidak.

Stabilitas fisik suspensi farmasi adalah kondisi dimana partikel yang ada di dalam suspensi tidak mengalami agregasi dan tetap terdistribusi secara merata. Suspensi yang memiliki stabilitas fisik yang baik akan terlihat saat partikel dalam suspensi tersebut mengendap, maka akan mudah terdispersi merata lagi saat dilakukan pengocokan ringan. Ukuran partikel dalam suspensi sangat mempengaruhi stabilitas fisik suspensi. Bila ukurannya terlalu besar dapat diperkecil dengan mixer, mortar dan homogenizer colloid mill.

Persyaratan Sediaan Suspensi

Menurut Farmakope Indonesia Edisi III Halaman 32, suspensi yang baik memiliki beberapa persyaratan berikut:

1. Suspensi terdispersi harus halus dan tidak boleh mengendap
2. Jika dikocok harus segera terdispersi kembali
3. Dapat mengandung zat tambahan untuk menjamin stabilitas
4. Kekentalan suspensi tidak boleh terlalu tinggi agar mudah dikocok dan dituang.

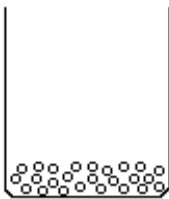

Sedangkan menurut Farmakope Indonesia Edisi IV halaman 18, sediaan suspensi harus memenuhi persyaratan berikut:

1. Suspensi tidak boleh diinjeksikan secara intravena dan intra rektal.
2. Suspensi yang dinyatakan untuk digunakan dengan cara tertentu harus mengandung zat anti mikroba
3. Suspensi harus dikocok sebelum digunakan
4. Suspensi harus disimpan dalam wadah yang tertutup rapat.

Tipe Suspensi

Sediaan suspensi berdasarkan partikel dibagi menjadi dua jenis.

1. Suspensi flokulasi
2. Suspensi deflokulasi

Flokulasi	Deflokulasi
1. Partikel berbentuk agregat bebas (memiliki ukuran yang besar)	1. Partikel berbentuk wujud yang memisah (memiliki ukuran yang kecil)
2. Memiliki laju pengendapan yang tinggi	2. Memiliki laju pengendapan yang lambat karena memiliki ukuran partikel yang sangat kecil sehingga partikel mengendap secara terpisah
3. Endapan yang terbentuk cepat	3. Endapan yang terbentuk lambat
4. Partikel dalam suspensi tidak terikat kuat satu sama lain sehingga endapan relative lebih mudah untuk didispersikan kembali dalam bentuk suspensi awal.	4. Endapan biasanya menjadi sangat padat sehingga antar partikel endapan terikat kuat satu sama lain dan lebih sulit untuk didispersikan kembali
5. Suspensi menjadi keruh karena terjadi pengendapan yang optimal dan memiliki supernatant yang jernih.	5. Penampilan suspensi menarik karena tersuspensi untuk waktu yang lama. Memiliki supernatant yang keruh saat terjadi pengendapan
6. Gambar 	6. Gambar 

Sifat Antarmuka dari Partikel Suspensi

Suspensi merupakan suatu sediaan yang tidak stabil secara termodinamika. Hal ini karena suspensi sangat dipengaruhi oleh tegangan antarmuka yang dimiliki. Sudah kita ketahui bahwa tegangan permukaan adalah tegangan yang terjadi antarmuka dari gas dengan fase padat serta antara fase gas dengan fase cair. Sedangkan tegangan antarmuka adalah tegangan yang terjadi pada permukaan yang memiliki dua fase. Misalnya fase cair – padat, fase padat – padat dan cair – cair.

Suspensi adalah suatu sediaan yang terdiri dari dua fase yang tidak saling bercampur. Dalam suspensi terdapat fase padat sebagai fase zat yang terdispersi dan fase cair sebagai zat pendispersi. Diantara kedua fase ini terdapat tegangan permukaan yang bekerja sebagai penstabil diantara dua fase tersebut. begitu halnya dengan suspensi, agar sediaan suspensi stabil, maka partikel – partikel yang berada di dalamnya membentuk suatu gumpalan – gumpalan. Hal ini dinamakan flokulasi.

$$\Delta F = \gamma SL \cdot \Delta A$$

Di mana:

$$\Delta F = \text{Energi Bebas}$$

$\gamma SL = \text{Tegangan Antarmuka antara medium cair dan padat}$

$\Delta A = \text{Luas permukaan partikel}$

Prinsip:

1. Dalam pembuatan suspensi, bahan padatan harus digerus terlebih dahulu agar partikel menjadi lebih kecil sehingga luas permukaan partikel mejadi semakin besar.
2. Suspensi merupakan sediaan yang terdiri dari dua fase yang tidak saling bercampur, yaitu fase padat sebagai zat yang terdispersi dan fase cair sebagai fase pendispersi.
3. Terdapat faktor luas permukaan partikel (ΔA) dan tegangan permukaan (γSL), dari rumus di atas dapat diketahui nilai dari energy bebas permukaan (ΔF).
4. Jika $\Delta F = 0$, maka sediaan suspensi akan stabil secara termodinamika
5. Jika $\Delta F = \emptyset$, maka sediaan suspensi tidak stabil menurut termodinamika.

Pengendapan dalam Suspensi

Salah satu aspek dalam pembuatan suspensi adalah menjaga partikel agar tetap terdispersi secara merata. Kecepatan pengendapan tergantung dari ukuran partikel obat dan nilai viskositas. Ukuran

partikel yang kecil akan membuat partikel akan lambat untuk mengendap dan cenderung membentuk agregat dan flokulasi dan jika mengendap akan menyebabkan caking dan bila viskositas besar maka suspensi akan sulit keluar dari dalam botol.

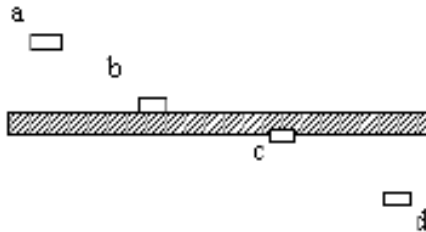
Kecepatan pengendapan dinyatakan dalam Hukun Stokes:

$$v = \frac{d^2(\rho_s - \rho_o)g}{18 \eta_o}$$

Di mana:

- v = kecepatan akhir dalam cm/det
- d = diameter partikel dalam cm
- ρ_s = kerapatan dari fase terdispersi
- ρ_o = kerapatan dari fase medium pendispersi

Di bawah ini adalah mekanisme pembasahan yang terjadi :



- a – b : Terjadi pembasahan adhesional dimana partikel yang tadinya memiliki kontak dengan udara mulai terbasahi dan terjadi kontak dengan cairan.
- b – c : Proses pencelupan dimana dengan tekanan partikel – partikel tercelup dan terbasahi semuanya sehingga tidak ada lagi kontak antara partikel dengan udara.
- c – d : Proses terjadinya pembasahan secara sempurna sehingga cairan menyebar pada seluruh partikel.

Komponen Suspensi

1. Suspending agent

Suspending agent adalah bahan tambahan yang berfungsi untuk mendispersikan partikel yang tidak larut dalam zat pembawa/pelarut

dan untuk meningkatkan viskositas sehingga kecepatan sedimentasi (pengendapan) diperlambat. Mekanisme kerja suspending agent adalah untuk memperbesar viskositas. Tetapi viskositas yang terlalu besar akan mempersulit proses pendispersian zat saat dikocok dan sediaan suspensi sulit keluar dari botol.

Bahan pensuspensi atau suspending agent dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu:

a. Bahan pensuspensi dari alam

Bahan pensuspensi dari bahan alam terbagi ke dalam dua golongan yaitu golongan gom dan golongan tanah liat. Bahan pensuspensi dari jenis gom sering dinamakan gom/hidrokoloid. Bahan pensuspensi ini dapat larut atau mengembang atau mengikat air sehingga membentuk mucilage atau lendir. Dengan terbentuknya mucilage maka viskositas suspensi akan bertambah dan akan menambah stabilitas sediaan suspensi. Viskositas mucilage dapat dipengaruhi oleh panas, pH, dan proses fermentasi bakteri. Ada percobaan yang dapat digunakan untuk membuktikan faktor – faktor yang dapat berpengaruh terhadap mucilage. Simpan 2 botol yang berisi mucilage yang sejenis. Botol pertama ditambah dengan asam lalu dipanaskan, botol kedua tidak diberikan perlakuan apapun. Lalu kedua botol disimpan di tempat yang sama. Setelah beberapa hari diamati ternyata botol pertama mengalami penurunan viskositas yang lebih cepat dibandingkan botol kedua. Telah diketahui bahwa suhu yang semakin tinggi akan berpengaruh menurunnya viskositas suatu zat. Yang termasuk ke dalam golongan gom adalah :

- Acasia (pulvis gummi arabici)

Bahan ini diperoleh dari eksudat tanaman acasia sp, dapat larut dalam air, tidak larut dalam alcohol dan bersifat asam. Kekentalan optimum 13 musilagonya adalah antara pH 5-9. Jika suatu zat yang menyebabkan pH tersebut menjadi diluar pH 5-9 akan menyebabkan

penurunan viskositas yang nyata. Musilago akasia dengan kadar 35% memiliki kekentalan kirakira sama dengan gliserin. Gom ini mudah dirusak oleh bakteri sehingga penggunaanya harus ditambahkan zat pengawet.

- Chondrus

Bahan ini diperoleh dari tanaman *Chondrus crispus* atau *Gigartina mamilosa*, dapat larut dalam air, tidak larut dalam alkohol dan bersifat basa. Ekstrak dari *Chondrus* disebut “karagen” yang banyak dipakai oleh industri makanan. Karagen merupakan derivat dari polisakarida sehingga mudah dirusak oleh bakteri sehingga memerlukan penambahan bahan pengawet dalam penggunaannya.

- Tragakan

Tragakan merupakan eksudat dari tanaman *Astragalus gummifera*. Tragakan sangat lambat mengalami hidrasi sehingga untuk mempercepat hidrasi biasanya dilakukan pemanasan. Musilago tragakan lebih kental dari pada musilago dari akasia. Musilago tragakan hanya baik sebagai stabilisator suspensi, tetapi bukan sebagai emulgator.

- Algin

Diperoleh dari beberapa spesies ganggang laut. Di perdagangan terdapat dalam bentuk garamnya, yaitu natrium alginat. Algin merupakan senyawa organik yang mudah mengalami fermentasi bakteri sehingga suspensi 14 dengan algin memerlukan bahan pengawet. Kadar yang dipakai sebagai bahan pensuspensi umumnya 1-2%.

Selain dari golongan gom, bahan pensuspensi dari alam adalah tanah liat. Tanah liat yang sering dipergunakan untuk tujuan menambah stabilitas suspensi ada tiga macam yaitu bentonite, hectorite dan veegum. Apabila tanah liat

dimasukkan kedalam air mereka akan mengembang dan mudah bergerak jika dilakukan penggojokan. Peristiwa ini disebut tiksotrofi. Karena peristiwa tersebut, kekentalan cairan akan bertambah sehingga stabilitas dari suspensi menjadi lebih baik. Sifat ketiga tanah liat tersebut tidak larut dalam air, sehingga penambahan bahan tersebut kedalam suspensi adalah dengan menaburkannya pada campuran suspensi. Kebaikan bahan suspensi dari bahan tanah liat adalah tidak dipengaruhi oleh suhu atau panas dan fermentasi dari bakteri, karena bahan-bahan tersebut merupakan senyawa anorganik, bukan golongan karbohidrat.

Keuntungan penggunaan suspending agent tanah liat adalah tidak terpengaruh oleh suhu, panas, fermentasi dan bakteri karena bahan-bahan tersebut merupakan senyawa anorganik bukan golongan karbohidrat.

b. Bahan pensuspensi sintetis

Bahan pensuspensi sintetis terbagi ke dalam dua jenis, yaitu turunan selulosa dan golongan organik polimer.

- Turunan selulosa

Derivat selulosa Termasuk dalam golongan ini adalah metil selulosa (methosol, tylose), karboksi metil selulosa (CMC), hidroksi metil selulosa. Dibelakang dari nama tersebut biasanya terdapat angka/nomor, misalnya methosol 1500. Angka ini menunjukkan kemampuan menambah viskositas da cairan yang dipergunakan untuk melarutkannya. Semakin besar angkanya berarti kemampuannya semakin tinggi. Golongan ini tidak diabsorpsi oleh usus halus dan tidak beracun, sehingga banyak dipakai dalam produksi makanan. Dalam farmasi selain untuk bahan pensuspensi juga digunakan sebagai laksansia dan bahan penghancur/disintegator dalam pembuatan tablet.

- Golongan organik polimer

Yang paling terkenal dalam kelompok ini adalah Carbophol 934 (nama dagang suatu pabrik) Merupakan serbuk putih bereaksi asam, sedikit larut dalam air, tidak beracun dan tidak mengiritasi kulit, serta sedikit pemakaiannya. Sehingga bahan tersebut banyak digunakan sebagai bahan pensuspensi. Untuk memperoleh viskositas yang baik diperlukan kadar $\pm 1\%$. Carbophol sangat peka terhadap panas dan elektrolit. Hal tersebut akan mengakibatkan penurunan viskositas dari larutannya.

Metode Pembuatan Suspensi

Metode pembuatan sediaan suspensi secara umum terbagi ke dalam dua jenis, yaitu:

1. Metode dispersi

Metode pembuatan suspensi dengan cara menambahkan serbuk bahan obat ke dalam mucilago yang terbentuk kemudian diencerkan, dalam hal ini serbuk yang terbagi harus terdispersi dalam cairan pembawa, umumnya adalah air. Metode dispersi digunakan karena partikel pada pembuatan suspensi harus benar-benar terdispersi dalam fase air.

Serbuk yang terbagi harus terdispersi dengan baik dalam cairan pembawa. Zat pembawa yang digunakan biasanya adalah air. Hal ini karena mendispersi zat – zat yang tidak larut dalam air lebih sukar karena adanya udara, lemak dan kontaminan lain.

2. Metode presipitasi

Metode pembuatan suspensi dengan cara ini menggunakan pelarut organik untuk melarutkan zat – zat yang tidak larut dalam pembawa air. Setelah larut dalam pelarut organik larutan zat ini kemudian di encerkan dengan larutan pensuspensi dalam air sehingga akan terjadi

endapan halus tersuspensi dalam air sehingga akan terjadi endapan halus tersuspensi dengan bahan pensuspensi.

Hampir semua sistem suspensi memisah pada penyimpanan, karena itu perhatian utama dalam pembuatan sediaan suspensi bukan untuk mengeliminasi pemisahan, tetapi untuk menahan laju pengendapan dan memberikan kemampuan tersuspensi kembali dengan mudah dari partikel yang mengendap. Suspensi yang baik harus tetap homogen, untuk menjamin keseragaman dosis obat setelah digojog sebelum dituang.

Tiga hal utama yang sangat penting dalam pembuatan bentuk sediaan suspensi, yaitu memastikan bahwa partikel benar-benar terdispersi dengan baik dalam cairan, meminimalkan pengendapan dari partikel kecil yang terdispersi dan mencegah terjadinya caking dari partikel-partikel ini ketika terjadinya pengendapan.

Evaluasi Stabilitas Suspensi

1. Organoleptis

Evaluasi organoleptis suspensi dilakukan dengan alat indera manusia untuk mengukur tingkat penerimaan sediaan yaitu menilai perubahan rasa, warna, dan bau.

2. Laju sedimentasi

Laju sedimentasi partikel bentuk bulat pada suspensi dinyatakan menurut hukum Stokes:

$$V = \frac{d^2 (\rho_1 - \rho_2) g}{18\eta}$$

Keterangan: V = kecepatan sedimentasi (cm/ detik)

d = diameter partikel (cm)

ρ_1 = kerapatan dari fase terdispers (g/ml)

ρ_2 = kerapatan dari medium pendispers (g/ml)

g = gaya gravitasi (980cm/dt²)

η = viskositas medium dispersi (poise)

Persamaan Stokes tidak bisa dipakai secara tepat untuk suspensi tidak teratur, dengan berbagai diameter partikel dan bukan bulat. Sehingga jatuhnya partikel mengakibatkan turbulensi dan tumbukan serta juga adanya afinitas yang cukup besar antara partikel terhadap medium suspensi. Tetapi konsep dasar dari persamaan tersebut memberikan satu pertanda yang tepat tentang faktor–faktor yang penting untuk partikel suspensi dan memberikan isyarat penyesuaian yang mungkin dapat dibuat pada suatu formulasi untuk mengurangi laju endap partikel.

3. Viskositas

Jika pada suspensi proses sedimentasi tidak dapat dicegah, maka dipilih suatu bahan pendispersi dengan sifat rheologis tertentu, yang tidak memungkinkan turunnya setiap partikel terdispersi. Diupayakan agar proses sedimentasi ataupun proses lain yang dapat mempengaruhi homogenitas sediaan seperti flokulasi, dapat dihambat.

Hal itu dapat diatasi dengan penambahan stabilisator yang mempertinggi viskositas sediaan. Akan tetapi daya alir suspensi (terutama pada suspensi per oral) tetap dipertahankan. Untuk meningkatkan viskositas digunakan bahan lendir makromolekuler, seperti metil selulosa, hidroksietil selulosa, natrium karboksimetil selulosa.

4. Volume Sedimentasi

Volume sedimentasi yaitu mempertimbangkan rasio tinggi akhir endapan (H_u) terhadap tinggi awal (H_o) pada waktu suspensi mengendap dalam suatu kondisi standar.

$$F = H_u/H_o$$

Makin besar fraksi ini, makin baik kemampuan suspensinya. Pembuat formulasi harus memperoleh rasio H_u/H_o , dan memplotkannya sebagai ordinat dengan waktu sebagai absisnya.

5. Kemampuan Redispersi

Redispersibilitas merupakan syarat dari suspensi, jadi sedimen yang terjadi harus mudah terdispersi kembali dengan penggojokan agar diperoleh keseragaman dosis.

6. Derajat Flokulasi

Perbandingan antara volume sedimentasi akhir dari suspensi flokulasi (F) terhadap volume sedimentasi akhir suspensi deflokulasi (Fo)

$$\beta = F/F_0$$

Untuk pengukuran volume sedimentasi suspensi yang berkonsentrasi tinggi yang mungkin sulit untuk membandingkannya karena hanya ada cairan supernatan yang minimum maka dilakukan dengan cara mengencerkan suspensi dengan penambahan pembawa yaitu dengan formula total semua bahan kecuali fasa yang tidak larut.

7. Ukuran Partikel

Availabilitas fisiologis dan efek terapi dari zat aktif mungkin dipengaruhi oleh perubahan dalam ukuran partikel. Ukuran partikel ditentukan secara mikroskopis. Metode ini menggunakan suspensi encer yang dihitung dengan bantuan kisi lensa okuler.

C. Latihan

1. Apa tujuan dibuat sediaan suspensi?
2. Sebut dan jelaskan beberapa komponen yang harus ada dalam membuat sediaan suspensi
3. Jelaskan metode pembuatan suspensi
4. Jelaskan alasan suspensi disebut sebagai termodinamika yang tidak stabil
5. Jelaskan tahap – tahap mekanisme pembasahan

D. Ringkasan

Suspensi adalah sediaan cair yang mengandung partikel padat tidak larut yang terdispersi dalam fase cair. Suspensi Oral : sediaan cair mengandung partikel padat yang terdispersi dalam pembawa cair dengan bahan pengaroma yang sesuai, dan ditujukan untuk penggunaan oral.

Suspensi dibedakan ke dalam beberapa jenis yaitu suspensi oral, suspensi topical, suspensi tetes telinga, suspensi optalmik, suspensi untuk injeksi dan suspensi untuk injeksi terkonstitusi.

Suspensi memiliki beberapa keuntungan diantaranya dalam penggunaan pada pasien yang kesulitan meminum sediaan tablet atau kapsul. Suspensi juga dapat menutupi rasa tidak enak pada suatu obat. Memiliki kestabilan kimia yang baik dan lebih mudah dalam pengaturan dosis untuk anak - anak maupun dewasa.

Menurut Farmakope Indonesia Edisi III, suspensi yang baik memiliki beberapa persyaratan, yaitu suspensi terdispersi halus dan tidak boleh mengendap, jika sediaan suspensi dikocok maka akan segera terdispersi kembali, sediaan suspensi mengandung zat tambahan untuk menjamin kualitas dan sediaan suspensi harus memiliki kekentalan yang tidak terlalu tinggi agar mudah dikocok dan dituang.

Suspensi terdiri atas dua jenis yaitu suspensi flokulasi dan suspensi deflokulasi. Perbedaan diantara keduanya terletak pada ukuran partikel, kecepatan pengendapan dan pembentukan caking.

Dalam suspensi terdapat suspending agent, yaitu zat yang membantu untuk mendispersikan partikel yang tidak larut dalam zat pembawa/pelarut dan untuk meningkatkan viskositas sehingga kecepatan sedimentasi (pengendapan) diperlambat. Mekanisme kerja suspending agent adalah untuk memperbesar viskositas. Tetapi viskositas yang terlalu besar akan mempersulit proses pendispersian zat saat dikocok dan sediaan suspensi sulit keluar dari botol. Bahan pensuspensi terdiri dari dua jenis yaitu bahan pensuspensi dari alam dan bahan pensuspensi dari sintetis.

Metode pembuatan suspensi ada dua macam, yaitu metode dispersi dan metode presipitasi. Perbedaan diantara keduanya adalah sifat kepolaran zat terlarut dan pelarutnya. Metode dispersi digunakan jika zat terlarut dapat larut dalam pelarut air. Sedangkan metode presipitasi digunakan jika zat terlarut larut dalam pelarut organik

E. Tes soal

1. Sediaan yang terdiri dari dua fase yang tidak bercampur, fase satu adalah zat padat dan fase dua adalah zat cair disebut:
 - a. Suspensi
 - b. Emulsi
 - c. Salep
 - d. Larutan

2. Metode pembuatan suspensi dimana zat terlarut dilarutkan dalam pembawa air dinamakan :
 - a. Metode dispersi
 - b. Metode presipitasi
 - c. Metode delusifikasi
 - d. Metode esterifikasi

3. Metode pembuatan suspensi dimana zat terlarut dilarutkan dalam pembawa organik dinamakan :
 - a. Metode dispersi
 - b. Metode presipitasi
 - c. Metode delusifikasi
 - d. Metode esterifikasi

4. Salah satu keuntungan sediaan suspensi adalah :
 - a. Rasa yang tidak enak dapat tertutupi dengan penggunaan sediaan suspensi
 - b. Sedimentasi yang kompak sulit terdispersi
 - c. Terkadang terjadi ketidak seragaman bobot
 - d. Jika suhu terlalu tinggi terkadang membuat sediaan menjadi tidak stabil

5. Tahap-tahap pembasahan secara berturut-turut meliputi :
 - a. Pencelupan, Pembasahan sempurna dan pembasahan adhisional
 - b. Pembasahan adhisional, pencelupan dan pembasahan sempurna
 - c. Pembasahan adhisional dan Pembasahan sempurna
 - d. Pencelupan dan pembasahan sempurna

EMULSI

A. Pendahuluan

Sama halnya dengan suspensi. Emulsi juga merupakan bentuk sediaan heterogen yang terdiri dari dua fase yang tidak saling bercampur, namun disatukan oleh bahan yang dinamakan sebagai surfaktan. Surfaktan memiliki kemampuan untuk menurunkan tegangan permukaan. Selain itu surfaktan juga memiliki dua kutub ikatan dimana di satu sisi dapat berikatan dengan senyawa – senyawa yang bersifat polar dan di sisi lain dapat berikatan dengan senyawa yang bersifat non polar. Salah satu contoh surfaktan yang sering digunakan sehari – hari adalah detergen, dimana salah satu kutub dapat mengikat air dan kutub lain mengikat kotoran yang biasanya berupa lemak (non polar).

Kedua sediaan ini (baik suspensi maupun emulsi) meskipun tidak bercampur satu sama lain antara kedua fasenya, dalam bidang kefarmasian memberikan keuntungan tersendiri bagi pada ilmuwan atau bidang industri untuk memilih berbagai macam zat yang tidak saling bercampur satu sama lain namun memiliki efek farmakologis yang baik untuk disatukan menjadi sediaan obat yang memiliki efek terapeutik bagi tubuh.

B. Teori

Pengertian Emulsi

1. FI VI, 2020; FI V, 2014; FI IV, 1995

Emulsi adalah sistem dua fase, yang salah satu cairannya terdispersi dalam cairan yang lain, dalam bentuk

tetesan kecil. Jika minyak yang merupakan fase terdispersi dan larutan air merupakan fase pembawa, sistem ini disebut emulsi minyak dalam air. Sebaliknya, jika air atau larutan air yang merupakan fase terdispersi dan minyak atau bahan seperti minyak merupakan fase pembawa, sistem ini disebut emulsi air dalam minyak.

2. Ansel, Hal 376

Emulsi adalah suatu dispersi dimana fasa terdispersi terdiri dari bulatan-bulatan kecil zat cair yang terdistribusi ke seluruh pembawa yang tidak bercampur. Dalam batasan emulsi, fasa terdispersi dianggap sebagai fasa dalam dan medium pendispersi dianggap sebagai fasa luar atau fasa kontinu.

3. Lachman (The Theory and Practice of Industrial Pharmacy), Hal 502

Secara kimia fisika: emulsi adalah campuran yang secara termodinamika tidak stabil, yang terdiri dari dua cairan yang tidak tercampurkan. Secara teknologi farmasi: emulsi adalah campuran homogen yang terdiri dari dua cairan yang tidak tercampurkan yang stabil pada sekitar suhu kamar.

4. Martin, Hal 486

Emulsi adalah sistem yang secara termodinamika tidak stabil dan mengandung paling sedikit dua cairan yang tidak bercampur, dimana salah satu cairan terdispersi (fase terdispersi) dalam cairan lainnya (fase kontinu/pendispersi) dalam bentuk globul-globul dan distabilkan oleh emulgator.

5. RPP (Remington Pharmaceutical Practice), Hal 242

Emulsi adalah sistem heterogen yang terdiri dari tetesan-tetesan cairan yang terdispersi dalam cairan lain.

6. RPS (Remington Pharmaceutical Science), Hal 1534

Emulsi adalah sistem 2 fase yang merupakan gabungan 2 cairan yang tidak tercampurkan, dimana salah satunya terdispersi dalam cairan lainnya dalam bentuk globul-

globul yang mempunyai ukuran sama atau lebih besar daripada partikel koloidal terbesar. Emulsi adalah sistem 2 fase dimana satu cairan terdispersi dalam bentuk droplet-droplet kecil dalam cairan lainnya. Cairan yang terdispersi disebut fase internal/diskontinu, sedang medium pendispersinya disebut fase eksternal/kontinu.

Emulsi merupakan suatu sistem yang tidak stabil secara termodinamika dengan kandungan paling sedikit dua fase cair yang tidak dapat bercampur, satu diantaranya didispersikan sebagai globula dalam fase cair lain. Ketidakstabilan kedua fase ini dapat dikendalikan menggunakan suatu zat pengemulsi/emulsifier atau emulgator. Sistem emulsi minyak dalam air (M/A) atau oil in water (O/W) adalah sistem emulsi dengan minyak sebagai fase terdispersi dan air sebagai fase pendispersi. Emulsi tersebut dapat ditemukan dalam beberapa bahan pangan yaitu mayonnaise, susu, krim dan adonan roti. Berkebalikan dengan M/A, emulsi air dalam minyak (A/M) atau water in oil (W/O) adalah emulsi dengan air sebagai fase terdispersi dan minyak sebagai fase pendispersi. Jenis emulsi ini dapat ditemukan dalam produk margarin dan mentega.

Emulsi terdiri dari dua fase yang tidak dapat bercampur (pada umumnya air dan minyak), dengan satu fase terdispersi sebagai droplet kecil di fase lainnya. Emulsi tidak dapat dibentuk begitu saja dengan menghomogenisasi air dan minyak bersama, karena kedua fase tersebut dapat memisah dengan cepat. Hal ini dikarenakan droplet minyak cenderung menyatu satu sama lain ketika saling bertumbukan, yang pada akhirnya menyebabkan pemisahan fase secara total. Pembentukan emulsi yang stabil memungkinkan apabila menggunakan pengemulsi. Salah satu aspek kritis dalam pembentukan emulsi yang baik adalah pemilihan pengemulsi yang tepat. Pengemulsi merupakan senyawa aktif permukaan yang memiliki peran memfasilitasi pembentukan emulsi dan mendorong peningkatan stabilitas emulsi.

Keuntungan Sediaan Emulsi

Sediaan obat dalam bentuk emulsi memiliki beberapa keuntungan, yaitu

1. Sediaan emulsi dapat menutupi rasa yang tidak enak pada bahan obat.
2. Lebih mudah dicerna dan dabsorpsi karena ukuran partikel minyak diperkecil
3. Meningkatkan efikasi minyak mineral sebagai katalisator bila diberikan dalam emulsi (minyak mineral sebagai katartik).
4. Ada beberapa obat yang lebih mudah diabsorpsi oleh tubuh jika obat tersebut diberikan secara oral dalam bentuk sediaan emulsi.
5. Penampilan fisik, viskositas dan kekasaran dari sediaan emulsi dapat dikontrol dengan baik.
6. Memperbaiki penamilan sediaan karena merupakan campuran homogen secara visual
7. Meningkatkan stabilitas obat yang lebih mudah terhidrolisa dalam air

Komponen Emulsi

Komponen emulsi dapat digolongkan menjadi dua macam, yaitu

1. Komponen dasar.

Komponen dasar adalah bahan pembentuk emulsi yang harus terdapat dalam emulsi. Komponen ini terdiri atas :

- a. Fase dispersi/fase internal/fase diskontinu. Fase ini adalah zat cair yang terbagi – bagi menjadi butiran kecil ke dalam zat cair lain.
- b. Fase kontinu/fase eksternal/fase luar. Fase ini adalah zat cair dalam emulsi yang berfungsi sebagai bahan dasar (pendukung) dari emulsi tersebut
- c. Emulgator. Zat ini adalah bagian dari emulsi yang berfungsi untuk menstabilkan emulsi. Emulgator Alam seperti : Tumbuh-tumbuhan (Gom Arab, tragachan, agar-agar, chondrus), Hewani (gelatin, kuning telur,

kasein, dan adeps lanae), Tanah dan mineral (Veegum/ Magnesium Alumunium Silikat). Emulgator Buatan: Sabun, Tween (20,40,60,80), Span (20,40,80).

2. Komponen tambahan

Komponen tambahan merupakan bahan tambahan yang sering digunakan dan ditambahkan pada emulsi untuk memperoleh hasil yang lebih baik. Komponen ini terdiri dari :

- a. Corrigen : Corigen actionis (memperbaiki kerja obat), Corigen saporis (memperbaiki rasa obat), corrigen odoris (memperbaiki bau obat), corrigen colouris (memperbaiki warna obat), corigen solubilis (memperbaiki kelarutan obat)
- b. Preservative (pengawet) : Preservative yang digunakan Antara lain metil dan propil paraben, asam benzoat, asam sorbat, fenol, kresol, dan klorbutanol, benzalkonium klorida, fenil merkuri asetas, dll.
- c. Anti oksidan. Antioksidan yang digunakan Antara lain asam askorbat, a-tocopherol, asam sitrat, propil gallat, asam gallat.

Sifat Emulsi

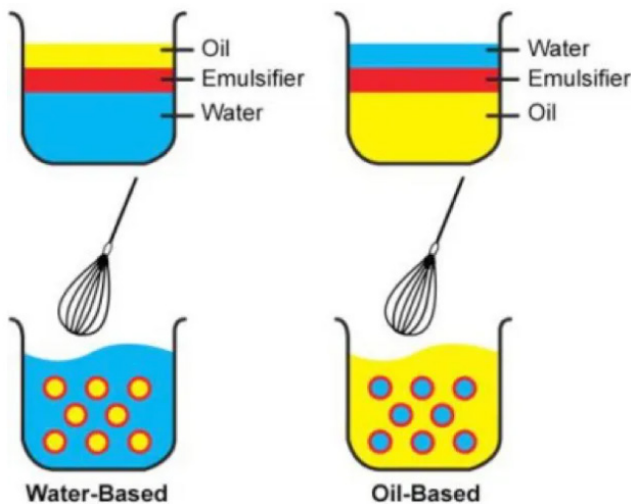
1. Partikel-partikel emulsi tak terhindarkan membentuk struktur tak omogen yang dinamis dalam skala kecil.
2. Emulsi adalah sistem yang sangat tidak stabil dan memerlukan zat pengemulsi atau pengemulsi (Ini biasanya merupakan zat aktif permukaan yang juga dikenal sebagai “surfaktan”).
3. Emulsi dibuat dengan pencampuran kontinu atau agitasi dari dua fase
4. Ketika disimpan untuk jangka waktu yang lebih lama atau dalam kasus tidak adanya zat pengemulsi, fase dalam emulsi cenderung terpisah, menghasilkan “retak emulsi” atau “fase inversi”.

Tipe Emulsi

Tipe emulsi berdasarkan macam zat cair yang berfungsi sebagai fase internal maupun fase eksternal, emulsi digolongkan menjadi dua macam, yaitu :

1. Emulsi tipe O/W (oil in water) atau M/A (minyak dalam air)
Emulsi ini terdiri dari butiran – butiran minyak yang tersebar ke dalam air. Minyak sebagai fase internal dan air sebagai fase eksternal
2. Emulsi tipe W/O (water in oil) atau A/M (air dalam minyak)
Emulsi ini terdiri dari butiran – butiran air yang tersebar ke dalam minyak. Air sebagai fase internal dan minyak sebagai fase eksternal.

Multiple emulsion adalah: jika sebagai emulgator digunakan surfaktan dapat terjadi emulsi dengan sistem kompleks, dimana sistem tersebut mirip jenis emulsi A/M atau M/A/M. Dual emulsion adalah: emulsi yang strukturnya tidak dapat dikenali karena fasa air dan fasa minyak sangat homogen. Mikroemulsi (emulsi miselar/micelles) adalah: umumnya dengan ukuran globul kurang dari 0,15 mikron dan berpenampilan transparan (umumnya berpenampilan seperti susu).



Gambar 5.1. Tipe – tipe Emulsi

Penentuan Tipe Emulsi

Tipe – tipe emulsi dapat ditentukan dengan cara berikut :

1. Uji pengenceran

Metode ini berdasarkan bahwa suatu emulsi m/a dapat diencerkan dengan air dan emulsi a/m dengan minyak. Saat minyak ditambahkan, tidak akan bercampur ke dalam emulsi m/a dan akan nampak nyata pemisahannya. Tes ini secara benar dibuktikan bila penambahan air atau minyak diamati secara mikroskop.

2. Uji konduktivitas (uji hantaran listrik)

Emulsi ketika fase kontinyu adalah air dapat dianggap memiliki konduktivitas yang tinggi dibanding emulsi yang fase kontinyunya adalah minyak. Ketika sepasang elektrode dihubungkan dengan sebuah lampu dan sumber listrik, dimasukkan dalam emulsi m/a, lampu akan menyala karena menghantarkan arus untuk kedua elektrode. Jika lampu tidak menyala, diasumsikan bahwa sistem a/m.

3. Uji kelarutan warna

Bahwa suatu pewarna larut air akan larut dalam fase berair dari emulsi. Sementara zat warna larut minyak akan ditarik oleh fase minyak. Jadi, ketika pengujian mikroskopik menunjukkan bahwa zat warna larut air menyebar dalam fase kontinyu maka dapat diasumsikan bahwa tipe m/a, dan sebaliknya bila menggunakan sejumlah kecil pewarna larut minyak, dan terjadi pewarnaan fase kontinyu maka menunjukkan tipe a/m.

4. Tes fluoresensi

Banyak minyak jika dipaparkan pada sinar UV, maka akan berfluoresensi, jika tetesan emulsi dibentangkan dalam lampu fluoresensi di bawah mikroskop dan semuanya berfluoresensi, menunjukkan emulsi a/m. Tapi jika emulsi m/a, fluoresensinya berbintik-bintik.

5. Uji arah creaming

Creaming adalah fenomena antara dua emulsi yang terpisah dari cairan aslinya ketika salah satunya mengapung pada permukaan lainnya. Konsentrasi fase terdispersi adalah lebih tinggi dalam emulsi yang terpisah. Jika berat jenis relatif tinggi dari kedua fase diketahui maka arah creaming dari fase terdispersi menunjukkan adanya tipe emulsi m/a. jika creaming emulsi menuju ke bawah berarti emulsi a/m. hal ini berdasarkan asumsi bahwa minyak kurang padat daripada air.

6. Metode kertas saring/ CoCl_2

Kertas saring dijenuhkan dengan CoCl_2 dan setelah itu dikeringkan. warna kertas saring yang semula berwarna biru akan berubah menjadi merah muda setelah emulsi tipe M/A ditambahkan ke atas kertas saring tersebut.

Teori Terjadinya Emulsi

Untuk mengetahui proses terbentuknya emulsi dikenal 4 macam teori. Masing – masing teori melihat proses terbentuknya emulsi dari sudut pandang yang berbeda – beda.

1. Teori tegangan permukaan (surface – tension)

Molekul memiliki daya tarik menarik antar molekul sejenis yang disebut dengan kohesi. Selain itu, molekul juga memiliki daya tarik menarik antar molekul yang tidak sejenis yang disebut dengan adhesi. Daya kohesi suatu zat selalu sama sehingga pada permukaan suatu zat cair akan terjadi perbedaan tegangan karena tidak adanya keseimbangan daya kohesi. Tegangan terjadi pada permukaan tersebut dinamakan dengan tegangan permukaan “surface tension”. Dengan cara yang sama dapat dijelaskan terjadinya perbedaan tegangan bidang batas dua cairan yang tidak dapat bercampur “immiscible liquid”. Tegangan yang terjadi antara 2 cairan dinamakan tegangan bidang batas. “interface tension”.

Semakin tinggi perbedaan tegangan yang terjadi pada bidang mengakibatkan antara kedua zat cair itu semakin susah untuk bercampur. Tegangan yang terjadi pada air akan bertambah dengan penambahan garam-garam anorganik atau senyawa-senyawa elektrolit, tetapi akan berkurang dengan penambahan senyawa organik tertentu antara lain sabun. Didalam teori ini dikatakan bahwa penambahan emulgator akan menurunkan dan menghilangkan tegangan permukaan yang terjadi pada bidang batas sehingga antara kedua zat cair tersebut akan mudah bercampur.

2. Teori orientasi bentuk baju (oriented wedge)

Teori ini menjelaskan fenomena terbentuknya emulsi berdasarkan adanya kelarutan selektif dari bagian molekul emulgator; ada bagian yang bersifat suka air atau mudah larut dalam air dan ada molekul yang suka minyak atau mudah larut dalam minyak. Setiap molekul emulgator dibagi menjadi dua:

- a. Kelompok hidrofilik, yaitu bagian emulgator yang suka air.
- b. Kelompok lipofilik, yaitu bagian emulgator yang suka minyak.

Masing-masing kelompok akan bergabung dengan zat cair yang disenanginya, kelompok hidrofil ke dalam air dan kelompok lipofil ke dalam minyak. Dengan demikian, emulgator seolah-olah menjadi tali pengikat antara minyak dengan air dengan minyak, antara kedua kelompok tersebut akan membuat suatu kesetimbangan.

Setiap jenis emulgator memiliki harga keseimbangan yang besarnya tidak sama. Harga keseimbangan itu dikenal dengan istilah HLB (Hydrophil Lypophil Balance) yaitu angka yang menunjukkan perbandingan Antara kelompok lipofil dengan kelompok hidrofil. Semakin besar harga HLB berarti semakin banyak kelompok yang suka pada air, itu artinya emulgator tersebut lebih mudah larut dalam air dan demikian sebaliknya

3. Teori interparsial film (teori plastic film)

Teori ini mengatakan bahwa emulgator akan diserap pada batas antara air dengan minyak, sehingga terbentuk lapisan film yang akan membungkus partikel fase dispers atau fase internal. Dengan terbungkusnya partikel tersebut, usaha antar partikel sejenis untuk bergabung menjadi terhalang. Dengan kata lain, fase dispers menjadi stabil. Untuk memberikan stabilitas maksimum.

Syarat emulgator yang dipakai adalah:

- a. Dapat membentuk lapisan film yang kuat tetapi lunak.
- b. Jumlahnya cukup untuk menutup semua permukaan partikel fase dispers.
- c. Dapat membentuk lapisan film dengan cepat dan dapat menutup semua partikel dengan segera.
- d. Teori Electric Double Layer (lapisan listrik rangkap)

Jika minyak terdispersi ke dalam air, satu lapis air yang langsung berhubungan dengan permukaan minyak akan bermuatan sejenis, sedangkan lapisan berikutnya akan mempunyai muatan yang berlawanan dengan lapisan di depannya. Dengan demikian seolah-olah tiap partikel minyak dilindungi oleh 2 benteng lapisan listrik yang saling berlawanan. Benteng tersebut akan menolak setiap usaha partikel minyak yang akan melakukan penggabungan menjadi satu molekul yang besar, karena susunan listrik yang menyelubungi setiap partikel minyak yang mempunyai susunan yang sama. Dengan demikian, antara sesama partikel akan tolak menolak, dan stabilitas akan bertambah.

4. Teori electric double layer (lapisan listrik ganda)

Jika minyak terdispersi kedalam air, satu lapis air yang langsung berhubungan dengan permukaan minyak akan bermuatan sejenis, sedangkan lapisan berikutnya akan bermuatan yang berlawanan dengan lapisan didepannya. Dengan demikian seolah-olah tiap partikel minyak dilindungi oleh dua benteng lapisan listrik yang

saling berlawanan. Benteng tersebut akan menolak setiap usaha dari partikel minyak yang akan menggandakan penggabungan menjadi satu molekul besar. Karena susunan listrik yang menyelubungi setiap partikel minyak mempunyai susunan yang sama. Dengan demikian antara sesama partikel akan tolak menolak dan stabilitas emulsi akan bertambah. Terjadinya muatan listrik disebabkan oleh salah satu dari ketiga cara dibawah ini.

- a. Terjadinya ionisasi dari molekul pada permukaan partikel.
- b. Terjadinya absorpsi ion oleh partikel dari cairan disekitarnya.
- c. Terjadinya gesekan partikel dengan cairan disekitarnya.

Cara Pembuatan Emulsi

Dalam membuat emulsi, dikenal tiga metode dalam pembuatan emulsi, yaitu:

1. Metode gom kering atau metode continental
Zat pengemulsi (gom arab) dicampur dengan minyak, kemudian tambahkan air untuk pembentukan corpus emulsi, baru di encerkan dengan sisa air yang tersedia.
2. Metode gom basah atau metode Inggris
Zat pengemulsi ditambahkan ke dalam air (zat pengemulsi umumnya larut) agar membentuk suatu mucillago, kemudian perlahan-lahan minyak dicampurkan untuk membentuk emulsi, setelah itu baru diencerkan dengan sisa air.
3. Metode botol atau metode botol forbes

Digunakan untuk minyak menguap dan zat-zat yang bersifat minyak dan mempunyai viskositas rendah (kurang kental). Minyak dan serbuk gom dimasukkan ke dalam botol kering, kemudian ditambahkan 2 bagian air, tutup botol kemudian campuran tersebut dikocok kuat. Tambahkan sisa air sedikit demi sedikit sabil dikocok.

Sedangkan menurut buku Remington Pharmaceutical Science edisi 18, Hal 1535 – 1536, Tujuan dalam membuat emulsi adalah mengurangi ukuran fase internal menjadi droplet – droplet kecil dan dapat terdispersi dalam fase eksternal. Hal ini dapat dilakukan dengan menggunakan bantuan mortir dan stamper atau dengan emulsifier kecepatan tinggi. Penambahan emulgator tidak hanya untuk tujuan diatas, tetapi juga untuk menstabilkan emulsi.

Emulsi dapat dipersiapkan dengan 4 metoda:

1. Penambahan fase internal kedalam fase eksternal
Jika fase internal air dan fase eksternal minyak.
 - a. Larutkan bahan larut air dalam air secukupnya
 - b. Larutkan bahan larut minyak dalam minyak
 - c. Masukkan fase minyak kedalam fase air sambil diaduk
 - d. Masukkan sisa air kedalam emulsi yang telah terbentuk

2. Penambahan fase eksternal kedalam fase internal

Misal: emulsi M/A

Penambahan fase air (fase eksternal) kedalam fase minyak (fase internal) akan membentuk emulsi A/M, karena fase minyak lebih banyak. Setelah sisa fase air ditambahkan akan terjadi inversi sehingga terbentuk emulsi M/A. Metoda ini terutama digunakan pada penggunaan emulgator hidrofilik seperti akasia, tragakan, atau metilselulosa yang awalnya dicampur dengan fase minyak. Jadi mempengaruhi dispersi tanpa pembasahan. Teknik dry gum ini merupakan metoda yang cepat untuk pembuatan emulsi dalam jumlah kecil. Perbandingan minyak: air: gom adalah 4:2:1. Emulsi dapat dicairkan dan ditriturasi dengan air untuk konsentrasi yang tepat.

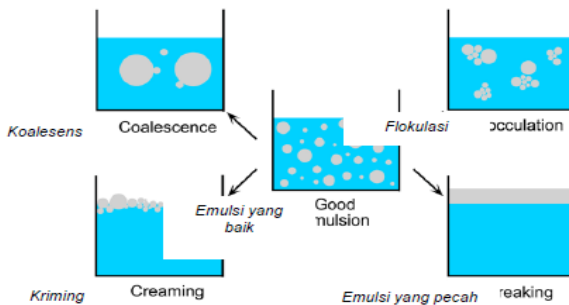
Contoh: pembuatan emulsi minyak mineral.

3. Pencampuran 2 fase setelah masing-masing fase dipanaskan

Metoda ini digunakan untuk wax atau bahan lain yang membutuhkan peleburan/ pelelehan dalam penggunaannya. Metoda ini sering digunakan dalam pembuatan salep, krim.

- a. Emulgator larut minyak, minyak, dan wax dicampur dan dilelehkan bersama
 - b. Bahan larut air dilarutkan dalam air dan dipanaskan sampai dengan temperatur sedikit diatas temperatur fase minyak
 - c. Kemudian campur kedua fase dan stirer hingga dingin
 - d. Untuk penampilan yang lebih baik (tapi tidak selalu), fase air dapat ditambahkan ke campuran fase minyak.
4. Penambahan 2 fase secara bergantian ke emulgator. Misal: emulsi M/A
 - a. Sebagian fase minyak dimasukkan dan dicampur dalam emulgator larut minyak
 - b. Fase air (dalam jumlah yang sama dengan fase minyak) yang mengandung emulgator larut air ditambahkan kedalam fase minyak. Stirer sampai terbentuk emulsi
 - c. Sisa air dan minyak ditambahkan secara bergantian sampai terbentuk produk akhir. Metoda ini cocok pada penggunaan emulgator sabun.

Stabilitas Emulsi



Gambar 2. Ketidakstabilan Emulsi

Gambar 5.2. Ketidakstabilan Emulsi

- a. Creaming dan sedimentasi

Merupakan merupakan suatu bentuk kerusakan emulsi secara estetika. Hal ini pasti terjadi pada zat terdispersi yang memiliki bobot jenis yang lebih besar dibandingkan dengan

zat pendispersinya. Kerusakan ini bersifat reversibel dan dapat diatasi dengan melakukan pengocokan.

Sedimentasi umumnya terjadi pada emulsi W/O, dimana air sebagai fase terdispersi terlepas dari sistem dan bergerak ke bawah membentuk sedimen. Ketidakstabilan ini dapat terjadi karena proses homogenisasi yang tidak tepat dan emulsifier yang inkompatibel.

Faktor yang dapat memengaruhi kecepatan sedimentasi atau creaming antara lain diameter tetesan yang terdispersi, viskositas medium pendispersi, dan perbedaan berat jenis antarafaseterdispersidanmediumpendispersi. Pengurangan ukuran partikel yang terkontribusi meningkatkan atau mengurangi creaming.

b. Agregasi (flokulasi) dan koalesensi

Dalam flokulasi, kerusakan ini terjadi akibat lemahnya gaya tolak menolak (potensialzeta) antara tetes-tetes terdispersi, sehingga mengakibatkan tetes terdispersi tersebut saling berdekatan. Hal ini dapat diatasi juga dengan pengocokan, namun untuk mencegah terjadinya pelekatan yang kuat, maka ditambahkan koloid pelindung (musilago) untuk melindungi permukaan tetes terdispersi tersebut, jadi akan mudah terlepas saat dikocok.

Sedangkan pada koalesensi, Merupakan suatu bentuk kerusakan yang diakibatkan oleh kurangnya surfaktan yang digunakan, sehingga lapisan pelindung pada permukaan tetesan lemah. Jadi tetesan tersebut akan berfusi (bergabung) membentuk suatu tetesan yang berdiameter lebih besar. Kerusakan ini bersifat irreversibel dan akan menyebabkan terjadinya pemisahan fase (cracking).

c. Perubahan kimia dan fisika

d. Inversi fase

Kerusakan ini terjadi karena volume fase terdispersi hampir sama jumlahnya dengan fase pendispersi sehingga terjadi perubahan tipe dari o/w menjadi w/o atau sebaliknya.

Emulsi dikatakan membalik ketika perubahan emulsi dari O/W ke W/O atau sebaliknya. Inversi kadang-kadang terjadi dengan penambahan elektrolit atau dengan mengubah rasio fase volume. Sebagai contoh emulsi M/A yang mengandung natrium stearate sebagai pengemulsi dapat ditambahkan kalsium klorida karena kalsium stearat dibentuk sebagai bahan pengemulsi lipofilik dan mengubah pembentukan produk A/M. Inversi dapat dilihat ketika emulsi dibuat dengan pemanasan dan pencampuran dua fase kemudian didinginkan. Hal ini terjadi kira-kira karena adanya daya larut bahan pengemulsi tergantung pada perubahan temperatur.

Faktor-faktor yang mempengaruhi stabilitas emulsi:

1. Ukuran partikel.
2. Perbedaan bobot jenis kedua fasa.
3. Viskositas fasa kontinu.
4. Muatan partikel.
5. Sifat efektivitas dan jumlah emulgator yang digunakan.
6. Kondisi penyimpanan: suhu (dengan berubahnya suhu, emulgator rusak emulsi rusak), ada/tidaknya agitasi dan vibrasi.
7. Penguapan atau pengenceran selama penyimpanan.
8. Adanya kontaminasi dan pertumbuhan mikroorganisme (bakteri akan menghasilkan produk yang akan bisa merusak emulsi).

Bukti-bukti ketidakstabilan emulsi:

1. Fasa internal cenderung membentuk agregat.
2. Globul yang besar (agregat) naik ke permukaan atau turun ke dasar dan membentuk lapisan yang tebal (koalesensi).

Faktor-faktor yang sedapat mungkin dihindari dalam upaya mempertahankan kestabilan emulsi adalah:

1. Cahaya.
2. Suhu yang ekstrim menyebabkan emulsi menjadi kasar dan kadang-kadang breaking.

3. Oksidasi dan hidrolisis menyebabkan minyak menjadi tengik.
4. Pembekuan dan pengenceran emulsi menjadi kasar dan kadang-kadang breaking.

Teori Emulsifikasi

Sistem dispersi dalam sediaan emulsi distabilkan oleh emulgator. Dalam pembuatan suatu emulsi, pemilihan emulgator merupakan faktor penting untuk diperhatikan karena emulgator merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi mutu dan kestabilan suatu emulsi. Emulgator yang biasa digunakan dalam bidang farmasi dapat dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu emulgator golongan surfaktan, koloid hidrofilik, dan serbuk padat terbagi halus.

Emulgator adalah bahan aktif permukaan yang menurunkan tegangan antarmuka antara minyak dan air dan mengelilingi tetesan terdispersi dengan membentuk lapisan yang kuat untuk mencegah koalesensi dan pemisahan fase terdispersi. Emulgator yang biasanya banyak digunakan dalam pembuatan emulsi adalah surfaktan. Surfaktan menstabilkan emulsi dengan cara membentuk lapisan monomolekular pada permukaan globul fase terdispersi sehingga tegangan permukaan antara fase terdispersi dan pendispersi menurun. Surfaktan merupakan molekul amfifilik, yaitu molekul yang memiliki gugus polar dan non polar. Surfaktan yang didominasi gugus polar akan cenderung membentuk emulsi minyak dalam air. Sebaliknya, surfaktan yang didominasi gugus non polar akan cenderung menghasilkan emulsi air dalam minyak. Oleh karena itu, diperlukan pengetahuan untuk melihat kekuatan gugus polar dan non polar dari suatu surfaktan.

Sifat Emulgator yang Diinginkan

1. Harus efektif pada permukaan dan mengurangi tegangan antarmuka sampai di bawah 10 dyne/cm.
2. Harus diabsorpsi cepat di sekitar tetesan terdispersi sebagai lapisan kental mengadheren yang dapat mencegah koalesensi.

3. Memberikan tetesan-tetesan yang potensialnya listriknnya cukup sehingga terjadi saling tolak-menolak.
4. Harus meningkatkan viskositas emulsi.
5. Harus efektif pada konsentrasi rendah.

Mekanisme Kerja Emulgator

1. Penurunan tegangan antarmuka
Peranan emulgator adalah sebagai pemberi batas antarmuka masing-masing cairan dan mencegah penggabungan antar partikel-partikel sehingga dapat mencegah flokulasi.
2. Pembentuk lapisan antarmuka
Pengemulsi membentuk lapisan tipis monomolekuler pada permukaan fase terdispersi. Hal ini berdasarkan sifat amfifil (suka minyak dan air) dan pengemulsi yang cenderung untuk menempatkan dirinya pada tempat yang disukai. Bagian hidrofilik mengarah ke minyak sehingga dengan adanya lapisan tipis kaku ini akan membentuk suatu penghalang mekanik terhadap adhesi dan flokulasi, sehingga dapat dibentuk emulsi stabil.
3. Penolakan elektrik
Lapisan antarmuka bertindak sebagai pembatas sehingga menghalangi penggabungan. Disamping itu, lapisan yang sama dapat menghasilkan gaya listrik tolak antara tetesan yang mendekat. Penolakan ini disebabkan oleh suatu lapisan listrik rangkap yang dapat timbul dari gugus – gugus bermuatan listrik yang mengarah pada permukaan bola – bola yang teremulsi m/a. Potensial yang dihasilkan oleh lapisan rangkap tersebut menciptakan suatu pengaruh tolak menolak antara tetesan – tetesan minyak sehingga mencegah penggabungan.

Pembagian Emulgator

Untuk mencegah penggabungan kembali globul-globul diperlukan suatu zat yang dapat membentuk lapisan film diantara

globul-globul tersebut sehingga proses penggabungan menjadi terhalang, zat tersebut adalah zat pengemulsi (emulgator).

Emulgator yang dipilih harus memenuhi persyaratan:

1. Dapat tercampurkan dengan bahan formulatif lain.
2. Tidak mengganggu stabilitas atau efikasi dari zat terapeutik.
3. Harus stabil.
4. Harus tidak toksik pada penggunaan yang dimaksud jumlahnya.
5. Harus berbau, berasa, dan berwarna lemah.

Dasar pemilihan dalam menggunakan zat pengemulsi :

1. Toksisitas yang mungkin timbul bila dipaparkan.
2. OTT kimia.
3. Harga
4. Tipe emulsi yang diinginkan
5. Stabilitas (shelf life yang diinginkan)
6. Tujuan penggunaan / rute pemberian.

Emulgator dapat dibedakan berdasarkan mekanisme kerja dan sumbernya

1. Berdasarkan mekanisme kerjanya
 - a. Golongan surfaktan

Memiliki mekanisme kerja menurunkan tegangan permukaan/antar permukaan minyak – air serta membentuk lapisan film monomolekuler ada permukaan globul fase terdispersi. Film yang terbentuk idealnyabersifat fleksibel (lentur), sehingga tahan benturan dan mudah kembali ke keadaan semula bila terjadi benturan. Surfaktan juga membentuk lapisan film yang bermuatan yang dapat menimbulkan gaya tolak-menolak antara sesama globul.

Jenis – jenis surfaktan :

Berdasarkan jenis surfaktan

- Anionic. Memiliki gugus hidrofil anion. Contoh : Na-lauril sulfat, Na-oleat, Na-stearat

- Kationik. Memiliki gugus hidrofil kation. Contoh : Zehiran klorida, Setil trimetil ammonium bromida
- Non ionik. Memiliki gugus hidrofil non ionic. Contoh : Tween dan span

Berdasarkan HLB (Hidrophyl – Lipophyl – Balance)

Tabel 1. Daftar HLB

HLB	Penggunaan
1-3	Anti busa
3-8	Emulgator emulsi air dalam minyak
7-9	Zat pembasah (wetting agent)
8-16	Emulgator emulsi minyak dalam air
13-16	Detergen
16-19	“Solubilizing agent” (meningkatkan kelarutan zat)

HLB	Penggunaan
1-3	Anti busa
4-6	Emulgator emulsi air dalam minyak
7-9	Zat pembasah (wetting agent)
8-18	Emulgator emulsi minyak dalam air
13-15	Detergen
10-18	“Solubilizing agent” (meningkatkan kelarutan zat)

Minyak	O/W Emulsion (Fluid)	W/O Emulsion (Fluid)
Cetyl alcohol	15	-
Stearyl alcohol	14	-
Stearic acid	15	-
Lanolin anhydrous	10	8
Mineral oil, light and heavy	12	-
Cotton seed oil	10	5
Pecidatum	12	5
Beeswax	12	4
Parafin wax	11	4
Nb: Castrol oil (Codex,87)	14	-

Nama Bahan	Nilai HLB butuh		Nama Bahan	Nilai HLB butuh	
	M/A	A/M		M/A	A/M
<u>Minyak jarak</u>	12	-	<u>Adeps lanae</u>	10	8
<u>Minyak biji kapas</u>	12	5	<u>Asam stearat</u>	15	6
<u>Metil salisilat</u>	14	-	<u>Minyak kacang</u>	9	-
<u>Vaselin</u>	12	5	<u>Stearil alkohol</u>	14	-
<u>Parafin cair</u>	12	5	<u>Setil alkohol</u>	15	-
<u>Parafin padat</u>	9	4			

<u>Nama Generik</u>	<u>Nama Dagang</u>	<u>HLB</u>
<u>Parsial Ester Asam Lemak dari Sorbitan</u>		
o <u>Sorbitan mono laurat</u>	Span 20	8,6
o <u>Sorbitan mono palmitat</u>	Span 40	6,7
o <u>Sorbitan mono stearat</u>	Span 60	4,7
o <u>Sorbitan tri stearat</u>	Span 65	2,1
o <u>Sorbitan mono oleat</u>	Span 80	4,3
o <u>Sorbitan tri oleat</u>	Span 85	1,8
<u>Parsial Ester Asam Lemak dari Polioksi etilensorbitan</u>		
o <u>Polioksietilen sorbitan (20) mono laurat</u>	<u>Tween</u> 20	16,7
o <u>Polioksietilen sorbitan (4) mono laurat</u>	<u>Tween</u> 21	13,3
o <u>Polioksietilen sorbitan (20) mono palmitat</u>	<u>Tween</u> 40	15,6
o <u>Polioksietilen sorbitan (20) mono stearat</u>	<u>Tween</u> 60	14,9
o <u>Polioksietilen sorbitan (4) mono oleat</u>	<u>Tween</u> 61	9,6
o <u>Polioksietilen sorbitan tri stearat</u>	<u>Tween</u> 65	10,5
o <u>Polioksietilen sorbitan (20) mono oleat</u>	<u>Tween</u> 80	15,0
o <u>Polioksietilen sorbitan (5) mono oleat</u>	<u>Tween</u> 81	10,0
o <u>Polioksietilen sorbitan (20) tri oleat</u>	<u>Tween</u> 85	11,0
<u>Natrium lauril sulfat</u>	-	40,0
<u>Natrium oleat</u>	-	18,0
<u>Asam oleat</u>	-	1,0
<u>Setostearil alcohol</u>	-	1,2

b. Golongan koloid hidrofili

Emulgator ini membentuk lapisan film multimolekuler disekeliling globul yang terdispersi. Lapisan film yang dibentuk bersifat rigid dan kuat. Selain itu golongan ini juga bersifat mengembang dalam air sehingga dapat meningkatkan viskositas sediaan yang sekaligus akan meningkatkan kestabilan emulsi. Contoh : acasia, tragakan, CMC, tylosa.

c. Golongan zat terbagi halus

Emulgator ini membentuk lapisan film mono dan multimolekuler, oleh adanya partikel halus yang teradsorpsi pada antar permukaan kedua fasa.

Contoh: bentonit, veegum.

Codex, 88: Veegum dapat mengabsorpsi air sehingga dapat membentuk gel. Pada konsentrasi 2-5%, veegum dapat

menjadi emulgator sistem M/A. Bentonit dapat digunakan sebagai

stabilisator emulsi M/A dan A/M. Lapisan film yang mengelilingi globul fase terdispersi membantu mencegah pengelompokan globul dan idealnya lapisan tersebut bersifat fleksibel sehingga dapat dibentuk kembali dengan cepat jika terganggu atau sedikit pecah.

Pembagian emulgator berdasarkan mekanisme kerja dijelaskan dengan cara yang berbeda pada buku Remington Pharmaceutical Science. Berdasarkan mekanisme kerjanya dibagi menjadi:

1. Lapisan monomolekuler

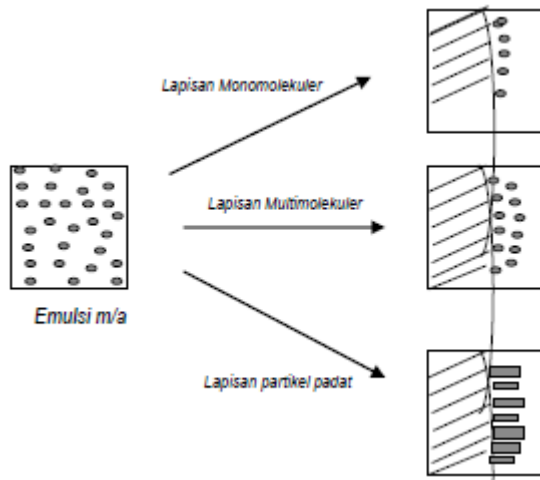
Emulgator ini mampu menghasilkan emulsi dengan membentuk lapisan tunggal dari molekul atau ion antarmuka air atau minyak yang diabsorpsi.

2. Lapisan multimolekuler

Lapisan lipofilik yang terhidrasi membentuk lapisan multimolekuler di sekeliling tetesan dari minyak yang terdispersi.

3. Lapisan partikel padat

Pada jenis ini partikel padat kecil dibasahi baik oleh fase cair dan non cair yang bereaksi sebagai emulgator. Jika bersifat hidrofilik maka partikel tersebut tertinggal pada fase cair, sedangkan jika bersifat hidrofobik maka akan terdispersi sempurna pada fase minyak.



Gambar 5.3. Mekanisme kerja emulgator

2. Berdasarkan sumbernya
 - a. Bahan alam

Bahan pengemulsi dari jenis gom sering dinamakan gom/hidrokoloid. Bahan pensuspensi ini dapat larut atau mengembang atau mengikat air sehingga membentuk mucilage atau lendir. Dengan terbentuknya mucilage maka viskositas suspensi akan bertambah dan akan menambah stabilitas sediaan suspensi. Viskositas mucilago dapat dipengaruhi oleh panas, pH, dan preoses fermentasi bakteri. Ada percobaan yang dapat digunakan untuk membuktikan faktor – faktor yang dapat berpengaruh terhadap mucilago. Simpan 2 botol yang berisi mucilago yang sejenis. Botol pertama ditambah dengan asam lalu dipanaskan, botol kedua tidak diberikan perlakuan apapun. Lalu kedua botol disimpan di tempat yang sama. Setelah beberapa hari diamati ternyata botol pertama mengalami penurunan viskositas yang lebih cepat dibandingkan botol kedua. Telah diketahui bahwa suhu yang semakin tinggi akan berpengaruh menurunnya viskositas suatu zat. Yang termasuk ke dalam golongan gom adalah :

- Acasia (pulvis gummi arabici)

Bahan ini diperoleh dari eksudat tanaman acasia sp, dapat larut dalam air, tidak larut dalam alcohol dan bersifat asam. Kekentalan optimum 13 musilagonya adalah antara pH 5-9. Jika suatu zat yang menyebabkan pH tersebut menjadi diluar pH 5-9 akan menyebabkan penurunan viskositas yang nyata. Musilago akasia dengan kadar 35% memiliki kekentalan kirakira sama dengan gliserin. Gom ini mudah dirusak oleh bakteri sehingga penggunaanya harus ditambahkan zat pengawet.

- Tragakan

Tragakan merupakan eksudat dari tanaman Astragalus gummifera. Tragakan sangat lambat mengalami hidrasi sehingga untuk mempercepat hidrasi biasanya dilakukan pemanasan. Musilago tragakan lebih kental dari pada musilago dari akasia. Musilago tragakan hanya baik sebagai stabilisator suspensi, tetapi bukan sebagai emulgator. Hal ini karena tragakan membuat sediaan emulsi menjadi keruh

- Algin

Diperoleh dari beberapa spesies ganggang laut. Di perdagangan terdapat dalam bentuk garamnya, yaitu natrium alginat. Algin merupakan senyawa organik yang mudah mengalami fermentasi bakteri sehingga suspensi 14 dengan algin memerlukan bahan pengawet. Kadar yang dipakai sebagai bahan pensuspensi umumnya 1-2%.

b. Polisakarida semisintetik. Contoh : Metil selulosa, CMC

1. Metil selulosa. Terutama digunakan dan efektif untuk penstabil emulsi minyak dalam air, pH optimum 3 – 11, bersifat non ionik, larut baik dalam air dingin, terkoagulasi oleh elektrolit dengan konsentrasi tinggi.

2. CMC. Memiliki viskositas yang sangat tinggi sehingga digunakan untuk penstabil emulsi, konsentrasi yang digunakan 0,5 – 1%, pH 5 – 10, dan stabil terhadap air dingin.
- c. Emulgator sintetik
- Surfaktan, sabun & alkali (kerugian : inkompatibel terhadap asam), alkohol (cetyl alkohol, glyceril), carbowaxes (PEG), lesitin (fosfolipid)

Hubungan Bahan Emulgator dengan Mekanisme Kerja

Tabel 2. Hubungan Bahan Emulgator dengan Mekanisme Kerja

No.	Tipe	Tipe Lapisan	Contoh
1.	Bahan Sintetik (Surfaktan)	Monomolekuler	<p>Anionik:</p> <p>Sabun: Potassium Laurat Triethanolamin stearat</p> <p>Sulfat: Sodium Lauril Sulfat Alkil Polioxietilen Sulfat</p> <p>Sulfonat: Dietil Sodium Sulfosueonate</p> <p>Kationik:</p> <p>Komponen Amonium Kuartener Cetiltrimetil amonium bromida Polietilrn sorbitan estrt asam lemak</p>

No.	Tipe	Tipe Lapisan	Contoh
2.	Natural	Multimolekuler	<p>Nonionik:</p> <p>Polioeksitelen lemak alkohol Sorbitan ester asam lemak Polioeksitelen sorbitan ester asam lemak</p> <p>Hidrofilik Koloid:</p> <p>Akasia Gelatin Lecithin Kolesterol</p>
		Monomolekuler	<p>Koloidal Clay:</p> <p>Bentomit Veegum</p>
3.	Serbuk menjadi padatan	Partikel Padat	<p>Metalik hidroksida:</p> <p>Magnesium hidroksida</p>

Menghitung Nilai HLB

HLB adalah karakteristik (ukuran) surfaktan yang menunjukkan keseimbangan bagian hidrofil dan lipofil. Harga HLB makin besar berarti surfaktan makin bersifat hidrofil. Apabila surfaktan dimasukkan ke dalam sistem minyak-air, maka gugus polar (hidrofil) akan terarah ke fasa air sedangkan gugus nonpolar (lipofil) terarah ke fasa minyak.

Perhitungan HLB surfaktan

1. Cara griffin

- a. Untuk surfaktan yang merupakan ester polialkohol dengan asam lemak

$$HLB = 20 \left(1 - \frac{S}{A} \right)$$

Dimana, S : angka penyabunan ester

A : angka keasaman asam lemak

- b. Untuk surfaktan yang esternya sukan disabunkan

$$HLB = E + P$$

- c. Untuk surfaktan yang bagian hidrofilnya hanya terdiri atas gugus etilen oksida

$$HLB = \frac{E}{S}$$

Cara ini tidak berlaku untuk surfaktan nonionik yang mempunyai gugus propilen oksida serta unsur N dan S serta surfaktan anionic.

2. Cara kasar. Cara ini surfaktan dimasukkan ke dalam air dan dikocok

3. Cara Moore dan Bell

Untuk surfaktan tipe non ionic

$$E = \frac{H}{L}$$

Contoh soal :

R/ Paraffin cair	20%	(HLB 12)
Emulgator	5%	
Air add	100%	

Bagaimana cara menentukan HLB butuh minyak dari formula di atas?

Jawab :

Secara teoritis emulgator dengan HLB 12 merupakan emulgator yang paling cocok untuk pembuatan emulsi dengan formula diatas. Tetapi pada kenyataannya jarang sekali ditemukan surfaktan dengan HLB yang nilainya persis sama dengan nilai HLB butuh fase minyak. Oleh karena itu, penggunaan kombinasi surfaktan dengan nilai HLB rendah dan tinggi akan memberikan hasil yang lebih baik. Hal ini disebabkan karena dengan menggunakan kombinasi emulgator akan diperoleh nilai HLB mendekati nilai HLB butuh minyak.

Misalnya, pada emulsi tersebut di atas menggunakan kombinasi Tween 80 (HLB 15) dan Span 80 (HLB 4,3), diperlukan perhitungan jumlah masing-masing emulgator. Jumlah tersebut dapat dihitung melalui cara berikut:

Untuk 100 g emulsi:

Jumlah emulgator yang dibutuhkan = $5\% \times 100 \text{ g} = 5 \text{ g}$

Misal: jumlah Tween 80 = a gram, jumlah Span 80 = $(5 - a)$ gram

Perhitungan:

$$(a \times 15) + [(5-a) \times 4,3] = 5 \times 12$$

$$10,7 a + 21,5 = 60$$

$$10,7 a = 38,5$$

$$a = 3,6$$

Jadi, jumlah Tween 80 yang dibutuhkan adalah sebesar 3,6 gram, sedangkan jumlah Span 80 yang dibutuhkan adalah $(5 - 3,6)$ gram = 1,4 gram

C. Latihan

1. Jelaskan apa yang dimaksud dengan emulsi.
2. Jelaskan secara singkat keuntungan dan kerugian sediaan emulsi.
3. Jelaskan tipe – tipe emulsi
4. Jelaskan sifat – sifat emulgator yang diinginkan
5. Jelaskan mekanisme kerja emulgator
6. Apa tujuan dari penghitungan HLB dalam pembuatan suatu emulgator,

D. Ringkasan

Emulsi adalah suatu sistem heterogen yang tidak stabil secara termodinamika, yang terdiri dari paling sedikit 2 cairan yang tidak bercampur, dimana salah satunya fase terdispersi (fase internal) terdispersi secara seragam dalam bentuk tetesan – tetesan kecil pada medium pendispersi (fase eksternal) yang distabilkan dengan emulgator yang cocok. Emulsi juga memiliki keuntungan dapat menutupi rasa yang tidak enak, lebih mudah dicerna dan diabsorpsi karena ukuran minyak diperkecil, meningkatkan efikasi minyak mineral sebagai katalisator bila diberikan dalam bentuk emulsi, memperbaiki penampilan sediaan, meningkatkan stabilitas obat.

Emulsi dibagi menjadi tiga tipe yaitu

1. Tipe emulsi air dalam minyak (A/M).
2. Tipe emulsi minyak dalam air (M/A).

Cara menentukan tipe emulsi suatu sediaan sebagai berikut.

1. Uji Pengenceran.
2. Uji Konduktivitas (Hantaran listrik).
3. Uji Kelarutan Warna.
4. Tes Fluorosense.

5. Uji Arah Creaming.
6. Tes Kertas saring/CoCl₂ .
7. Uji pewarnaan

Emulsi memiliki gejala ketidakstabilan yaitu

1. Creaming dan sedimentasi.
2. Flokulasi dan Koalesense.
3. Perubahan sifat fisika dan kimia.
4. Inversi Fase.

Faktor – faktor yang mempengaruhi stabilitas emulsi

1. Ukuran partikel
2. Perbedaan bobot jenis kedua fasa
3. Viskositas fasa kontinu
4. Muatan partikel
5. Sifat efektivitas dan jumlah emulgator yang digunakan
6. Kondisi penyimpanan
7. Penguapan atau pengenceran selama penyimpanan
8. Adanya kontaminasi dan pertumbuhan mikroorganisme

Emulgator adalah bahan aktif permukaan yang menurunkan tegangan antarmuka antara minyak dan air dan mengelilingi tetesan terdispersi dengan membentuk lapisan yang kuat untuk mencegah koalesensi dan pemisahan fase terdispersi. Sifat emulgator yang diinginkan yaitu harus efektif pada permukaan dan mengurangi tegangan antarmuka sampai di bawah 10 dyne/cm, dapat meningkatkan viskositas emulsi dan efektif pada konsentrasi rendah.

Jenis – jenis emulgator terbagi ke dalam dua bagian besar yaitu

1. Berdasarkan struktur kimia
 - a. Emulgator alam
 - Berasal dari tanaman
 - Berasal dari hewan
 - b. Emulgator sintetik
 - Emulgator anionik
 - Emulgator kationik
 - Emulgator non ionik
 - c. Padatan terbagi halus

2. Berdasarkan mekanisme kerja
 - a. Lapisan monomolekuler
 - b. Lapisan multimolekuler
 - c. Lapisan partikel padat

E. Tes soal

1. Suatu sistem heterogen yang tidak stabil secara termodinamika, yang terdiri dari paling sedikit 2 cairan yang tidak bercampur, dimana salah satunya fase terdispersi (fase internal) terdispersi secara seragam dalam bentuk tetesan – tetesan kecil pada medium pendispersi (fase eksternal) yang distabilkan dengan emulgator yang cocok disebut
 - a. Suspensi
 - b. Emulsi
 - c. Salep
 - d. Larutan
2. Cara yang bukan untuk menentukan tipe emulsi di bawah ini adalah
 - a. Uji pengenceran
 - b. Uji viskositas
 - c. Uji konduktivitas listrik
 - d. Uji kearutan warna
3. Yang merupakan gejala ketidakstabilan dalam sediaan emulsi kecuali
 - a. Flokulasi dan koalesense
 - b. Tidak terjadi dua fase
 - c. Creaming dan sedimentasi
 - d. Inversi fase
4. Bahan aktif permukaan yang menurunkan tegangan antarmuka antara minyak dan air adalah
 - a. Emulsi
 - b. Emulsifikasi

- c. Suspending agent
 - d. Emulgator
5. Mekanisme kerja emulgator di bawah ini yaitu kecuali
- a. Penurun tegangan antarmuka
 - b. Pembentuk lapisan antarmuka
 - c. Penolak elektrik
 - d. Meningkatkan viskositas emulsi

BAB 6

DIFUSI DAN DISOLUSI

A. Pendahuluan

Sediaan obat yang dihasilkan dalam bidang Farmasi, sebelum dilepas di pasaran harus melalui beberapa pengujian untuk menstandarisasi dan menjamin kualitas segala aspek sediaan. Pengujian sediaan farmasi termasuk salah satunya adalah uji disolusi dan uji difusi. Uji disolusi dan difusi in vitro dapat dijadikan kontrol pengembangan formulasi obat dan kualitas. Hal ini tidak hanya dapat digunakan sebagai alat utama untuk memantau konsistensi dan stabilitas produk obat tetapi juga sebagai teknik yang relatif cepat dan murah untuk memprediksi penyerapan in vivo suatu sediaan obat. Uji disolusi memberikan gambaran perubahan jumlah zat aktif yang terlarut di dalam medium. Uji difusi dapat digunakan untuk memperoleh parameter kinetik transpor obat melalui membran usus, serta mempelajari pengaruh komponen penyusun sediaan terhadap profil transpor obat.

Laju disolusi atau kecepatan melarutnya suatu obat sangat penting karena ketersediaan suatu obat sangat tergantung dari kemampuan zat tersebut melarut ke dalam media pelarutnya sebelum diserap ke dalam tubuh. Suatu bahan obat yang diberikan dengan cara apapun, harus memiliki daya larut dalam air untuk kemanjuran terapeutiknya. Senyawa-senyawa yang relative tidak dapat dilarutkan biasanya memperlihatkan absorpsi yang tidak sempurna, sehingga menghasilkan respon terapeutik yang minimum. Bab ini memuat cakupan materi tentang difusi dan disolusi obat. Pada materi difusi obat, menjelaskan tentang ruang

lingkup difusi obat, mekanisme difusi obat, pentingnya mengetahui proses difusi zat dan menjelaskan cara mengetahui laju difusi dengan menggunakan metode yang sesuai. Sedangkan pada materi disolusi obat, menjelaskan ruang lingkup disolusi obat dan cara penentuan laju disolusi obat dengan menggunakan metode tertentu. Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa diharapkan mampu menjelaskan ruang lingkup pengujian sediaan obat yang meliputi difusi dan disolusi obat.

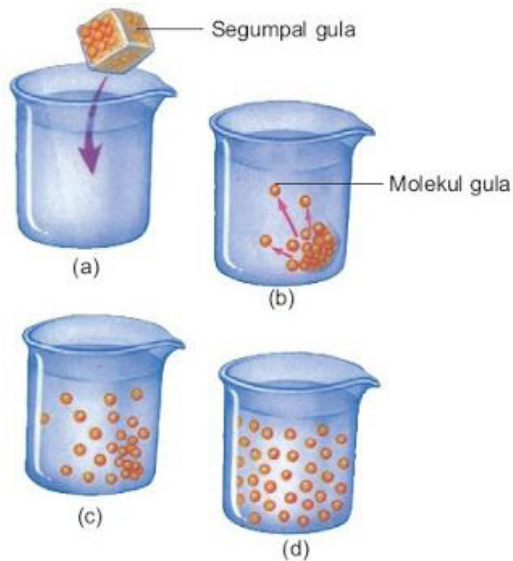
Dengan adanya Bab ini, mudah-mudahan dapat membantu mahasiswa dalam memahami pentingnya dari aplikasi difusi dan disolusi obat sehingga mahasiswa dapat menerapkannya dalam pengujian sediaan akhir farmasi yang telah dibuat karena pada dasarnya obat yang dikonsumsi untuk dapat berefek pada tempat kerjanya, maka obat harus mengalami proses difusi melalui jaringan manusia atau proses disolusi dalam cairan tubuh manusia.

Melihat pentingnya ilmu di atas maka diperlukan penjelasan mengenai dasar-dasar difusi dan disolusi obat.

Topik 1

Difusi Obat

Saudara mahasiswa, Anda pasti pernah membuat teh. Atau memasak air di ketel, hingga mendidih. Proses pemberian gula pada cairan teh tawar hingga lambat laun cairan menjadi manis dan uap air merupakan contoh proses difusi. Gula berdifusi ke dalam air dan uap air berdifusi dalam udara. Proses difusi ini adalah difusi molekuler. Contoh lain yaitu pemakaian kosmetik krim dan lotio. Dalam proses pengolesan krim di permukaan kulit sampai zat aktifnya memasuki lapisan kulit, terjadi proses difusi.



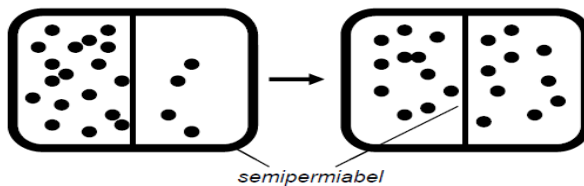
Gambar 6.1. Proses Difusi Gula dalam Air
(Raven dan Johnson. (2001). Biology 6th edition)

Difusi didefinisikan sebagai suatu proses perpindahan massa molekul suatu zat yang dibawa oleh gerakan molekular secara acak dan berhubungan dengan adanya perbedaan konsentrasi aliran molekul melalui suatu batas, misalnya suatu membran polimer.

Dengan kata lain, difusi adalah proses perpindahan zat dari konsentrasi yang tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah.

Contoh difusi:

- a. Difusi gas.
- b. Difusi air.



Gambar 6.2. Proses Difusi

Perbedaan konsentrasi (suatu zat dalam pelarut dari bagian berkonsentrasi tinggi ke bagian yang berkonsentrasi rendah) yang ada pada dua larutan disebut **gradien konsentrasi**. Difusi akan terus terjadi hingga seluruh partikel tersebar luas secara merata atau mencapai keadaan kesetimbangan manakala perpindahan molekul tetap terjadi, walaupun tidak ada perbedaan konsentrasi.

A. Jenis-Jenis Difusi

Dalam mengambil zat-zat nutrisi yang penting dan mengeluarkan zat-zat yang tidak diperlukan, sel melakukan berbagai jenis aktivitas, dan salah satunya adalah difusi. Berdasarkan energi yang dibutuhkan ada dua jenis difusi yang dilakukan yaitu difusi biasa dan difusi khusus.

1. Difusi Biasa.

Difusi biasa terjadi ketika sel ingin mengambil nutrisi atau molekul yang hydrophobic atau tidak berpolar/berkutub. Molekul dapat langsung berdifusi ke dalam

membran plasma yang terbuat dari phospholipids. Difusi seperti ini tidak memerlukan energi atau ATP (Adenosine Tri-Phosphate).

2. Difusi Khusus

Difusi khusus terjadi ketika sel ingin mengambil nutrisi atau molekul yang hydrophilic atau berpolat dan ion. Difusi seperti ini memerlukan protein khusus yang memberikan jalur kepada partikel-partikel tersebut ataupun membantu dalam perpindahan partikel. Hal ini dilakukan karena partikel-partikel tersebut tidak dapat melewati membran plasma dengan mudah. Protein-protein yang turut campur dalam difusi khusus ini biasanya berfungsi untuk spesifik partikel.

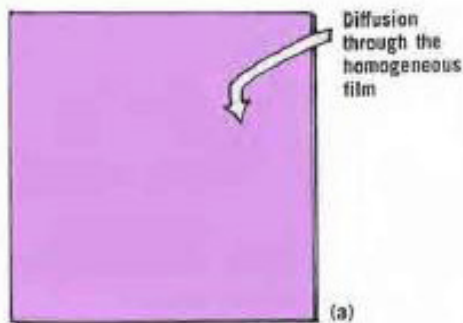
Berdasarkan jenis membran yang dilalui, difusi dibagi tiga jenis yaitu

1. Difusi molekuler atau permeasi

Difusi molekuler adalah difusi yang melalui media yang tidak berpori, ketika difusi ini bergantung pada disolusi dari molekul yang menembus dalam keseluruhan membran.

Contoh:

Transpor teofilin yang melalui suatu membran polimer meliputi disolusi obat tersebut ke dalam membran.

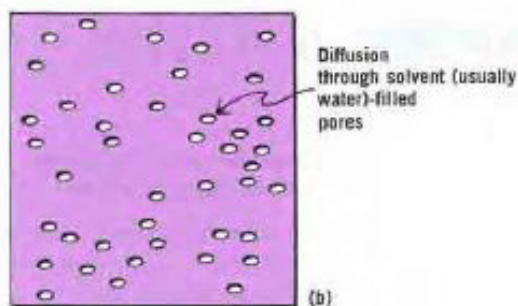


Gambar 6.3. Membran Homogen tanpa Pori
(Martin, A.N., (1993), Physical Pharmacy)

2. Difusi yang melalui pori suatu membran yang berisi pelarut, manakala difusi inidipengaruhi oleh ukuran relatif molekul yang menembus membran serta diameter dari pori tersebut.

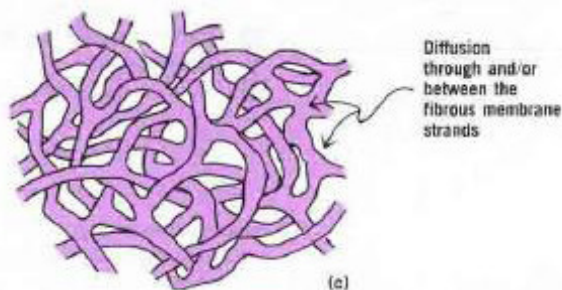
Contoh:

Lewatnya molekul-molekul steroid (yang disubtitusi dengan gugus hidrofilik) melaluikulit manusia yang terdiri dari folikel rambut, saluran sebum dan pori-pori keringatpada epidermis.



Gambar 6.4. Membran dari Zat Padat dengan Pori-pori Lurus
(Martin, A.N., (1993), Physical Pharmacy)

3. Difusi melalui suatu membran dengan susunan anyaman polimer yang memiliki saluranyang bercabang dan saling bersilangan.



Gambar 6.5. Membran selulosa yang berserat dan bersaluran
(Martin, A.N., (1993), Physical Pharmacy)

B. Faktor-Faktor Yang Memengaruhi Difusi

Ada beberapa faktor yang memengaruhi kecepatan difusi yaitu

1. Ukuran partikel.
Semakin kecil ukuran partikel, semakin cepat partikel itu akan bergerak sehingga kecepatan difusi semakin tinggi.
2. Ketebalan membran.
Semakin tebal membran, semakin lambat kecepatan difusi.
3. Luas suatu area.
Semakin besar luas area, semakin cepat kecepatan difusinya.
4. Jarak.
Semakin besar jarak antara dua konsentrasi, semakin lambat kecepatan difusinya.
5. Suhu.
Semakin tinggi suhu, partikel mendapatkan energi untuk bergerak dengan lebih cepat. Maka, semakin cepat pula kecepatan difusinya.
6. Konsentrasi Obat
Semakin besar konsentrasi obat, semakin cepat pula kecepatan difusinya.
7. Koefisien difusi
Semakin besar koefisien difusi, maka besar kecepatan difusinya.
8. Viskositas
9. Koefisien partisi

Difusi pasif dipengaruhi oleh koefisien partisi, yaitu semakin besar koefisien partisi maka semakin cepat difusi obat.

C. Hukum Fick

Menurut hukum difusi Fick, molekul obat berdifusi dari daerah dengan konsentrasi obat tinggi ke daerah konsentrasi obat rendah.

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DKA}{h} (C_s - C)$$

Keterangan:

Dq/Dt = laju difusi

D = koefisien difusi

K = koefisien partisi

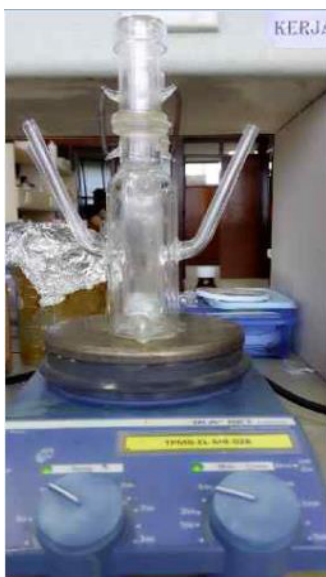
A = luas permukaan membran

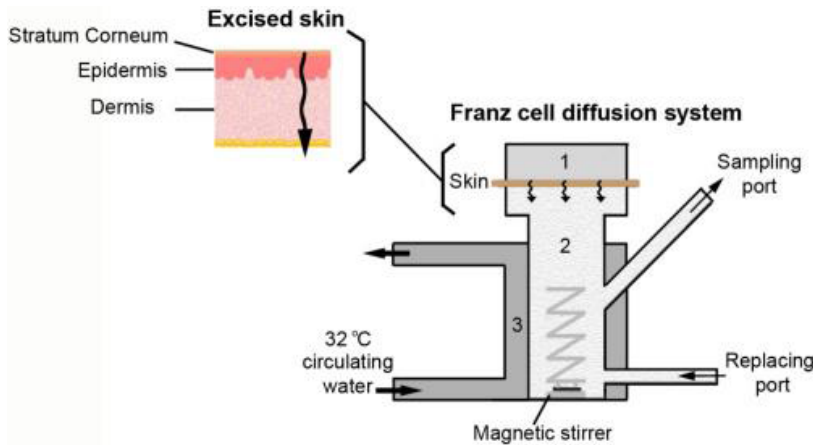
h = tebal membran

$C_s - C$ = perbedaan antara konsentrasi obat dalam pembawa dan medium

D. Uji Difusi

Salah satu metode yang digunakan dalam uji difusi adalah metode *flow through*. Adapun prinsip kerjanya yaitu pompa peristaltik menghisap cairan reseptor dari gelas kimiakemudian dipompa ke sel difusi melewati penghilang gelembung sehingga aliran terjadisecara hidrodinamis, kemudian cairan dialirkan kembali ke reseptor. Cuplikan diambil daricairan reseptor dalam gelas kimia dengan rentang waktu tertentu dan diencerkan denganpelarut campur. Kemudian, diukur absorbannya dan konsentrasinya pada panjanggelombang maksimum, sehingga laju difusi dapat dihitung berdasarkan hukum Fick di atas.





Gambar 6.6. Modifikasi Sel Difusi Franz

LATIHAN

1. Jelaskan yang dimaksud dengan difusi!
2. Jelaskan dua jenis difusi berdasarkan energi!
3. Jelaskan tiga jenis difusi berdasarkan jenis membran!
4. Jelaskan faktor-faktor yang memengaruhi kecepatan difusi!
5. Jelaskan tentang uji difusi!

Ringkasan

Difusi adalah proses perpindahan zat dari konsentrasi yang tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah. Difusi berdasarkan energi yang dibutuhkan terbagi jadi dua yaitu

1. Difusi biasa, tidak memerlukan energi.
2. Difusi khusus, memerlukan energi.

Sedangkan menurut jenis membrannya maka difusi dibagi 3 macam yaitu

1. Difusi molekuler atau permeasi melalui membran homogen tanpa pori.
2. Membran dari zat padat dengan pori-pori lurus.
3. Difusi melalui suatu membran dengan susunan anyaman polimer yang memiliki saluranyang bercabang dan saling bersilangan.

Adapun faktor-faktor yang memengaruhi kecepatan difusi yaitu

1. Ukuran partikel.
2. Ketebalan membran.
3. Luas suatu area.
4. Jarak
5. Suhu.
6. Konsentrasi Obat
7. Koefisien difusi
8. Viskositas
9. Koefisien partisi

Uji difusi dapat dilakukan dengan menggunakan alat difusi Franz.

Tes Soal

- 1) Proses perpindahan zat dari konsentrasi yang tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah disebut
 - A. Disolusi
 - B. Difusi
 - C. Osmosis
 - D. Dialisis
- 2) Jenis-jenis difusi berdasarkan energi yang dibutuhkan yaitu
 - A. Difusi biasa dan difusi khusus
 - B. Difusi melalui membran yang berpori
 - C. Difusi melalui membran yang homogen tanpa pori
 - D. Difusi melalui membran dengan susunan anyaman yang bersilang
- 3) Jenis-jenis difusi berdasarkan membran yang dilalui yaitu kecuali ...
 - A. Difusi molekuler atau permeasi
 - B. Difusi yang melalui pori suatu membran yang berisi pelarut
 - C. Difusi langsung
 - D. Difusi yang melalui suatu membran dengan susunan anyakan polimer

- 4) Faktor-faktor yang memengaruhi kecepatan difusi yaitu kecuali
- A. Ukuran partikel
 - B. Ketebalan membrane
 - C. Koefisien Distribusi
 - D. Tegangan Antarmuka
- 5) Uji difusi dapat dilakukan dengan menggunakan alat yang disebut
- A. Alat difusi Franz
 - B. Alat disolusi
 - C. Alat disintegrasi
 - D. Alat polarimeter

Topik 2

Disolusi Obat

Saudara mahasiswa, Anda pasti pernah melihat tablet dilarutkan dalam segelas air. Dari yang berupa tablet utuh, lama kelamaan ukurannya menjadi kecil dan akhirnya melarut dalam air. Menurut Anda, proses apa yang terjadi pada tablet tersebut?



(<http://www.ramepedia.com/2015/06/inilah-cara-minum-obat-yang-benar.html>)

Saudara mahasiswa, proses yang berlangsung pada kejadian di atas adalah identik dengan proses disolusi obat dalam cairan tubuh. Mari kita jelaskan secara detail dan singkat apa yang dimaksud dengan disolusi obat.

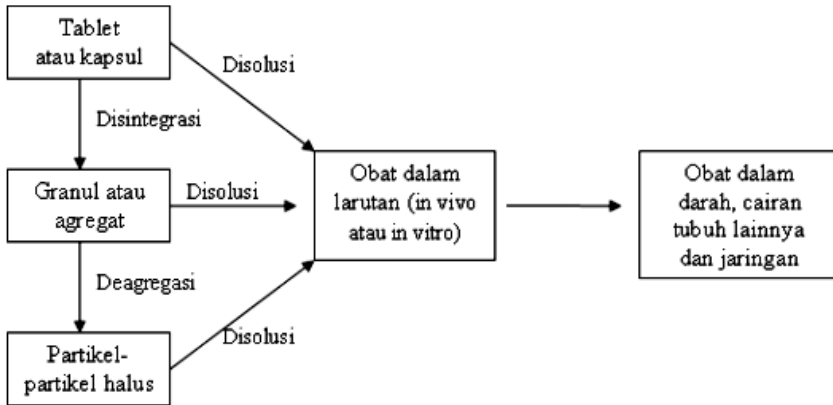
A. Konsep Disolusi

1. Disolusi mengacu pada proses ketika fase padat (misalnya tablet atau serbuk) masuk ke dalam fase larutan, seperti air.
2. Intinya, ketika obat melarut, partikel-partikel padat memisah dan molekul demimolekul bercampur dengan cairan dan

tampak menjadi bagian dari cairan tersebut.

3. Disolusi adalah proses pelepasan senyawa obat dari sediaan dan melarut dalam media pelarut.

Disolusi terjadi pada tablet, kapsul, dan serbuk.



Gambar 6.7. Tahap-tahap Disintegrasi, Deagregasi, dan Disolusi Obat (Shargel, Leon. (2005))

B. Kecepatan Disolusi

Kecepatan disolusi adalah jumlah zat aktif yang dapat larut dalam waktu tertentu pada kondisi antar permukaan cair-padat, suhu dan komposisi media yang dibakukan.

Laju disolusi telah dirumuskan Noyes dan Whitney pada tahun 1997.

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C)$$

Atau

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

Dimana:

M = massa zat terlarut yang dilarutkan

t = waktu yang dibutuhkan untuk melarutkan zat

dM/dt = laju disolusi dari massa tersebut (massa/waktu)

D = koefisien difusi dari zat terlarut dalam larutan

S = luas permukaan zat padat yang menyentuh larutan

h = ketebalan lapisan difusi

C_s = kelarutan dari zat padat (konsentrasi larutan jenuh dari senyawa tersebut)

C = konsentrasi zat terlarut pada waktu t

dC/dt = laju disolusi

V = volume larutan

Contoh soal:

Suatu sediaan granul obat seberat 0,55 g dan luas permukaannya 0,28 m² (0,28 x 10⁴ cm²) dibiarkan melarut dalam 500 ml air pada 25 oC. Sesudah menit pertama, jumlah yang adadalam larutan adalah 0,76 gram. Kuantitas D/h dikenal sebagai konstanta laju disolusi, k .

Jika kelarutan C_s dari obat tersebut adalah 15 mg/ml pada suhu 25 oC, berapa kah k ?

Dik : $M = 0,76$ gram = 760 mg

$t = 1$ menit = 60 detik

$D/h = k$

$S = 0,28$ m² = 0,28 x 10⁴ cm²

$C = 0$ mg/cm³

$C_s = 15$ mg/cm³

Ditanya : $k = \dots?$

Penyelesaian:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C)$$

$$\frac{760}{60} = \frac{D}{h} (0,28 \times 10^4)(15 - 0)$$

$$12,67 = \frac{DS}{h} 3,75 \times 10^4$$

$$\frac{DS}{h} = \frac{12,67}{3,75 \times 10^4}$$

$$k = 3,02 \times 10^{-4} \text{ cm/detik}$$

Laju disolusi obat secara in vitro dipengaruhi beberapa faktor, antara lain:

1. Sifat fisika kimia obat.

Sifat fisika kimia obat berpengaruh besar terhadap kinetika disolusi berupa:

a. Sifat Kelarutan

Laju disolusi akan diperbesar karena kelarutan terjadi pada permukaan solut. Kelarutan obat dalam air juga memengaruhi laju disolusi. Sifat kelarutan dipengaruhi oleh faktor:

- Polimorfisme

Obat dapat membentuk suatu polimorfis yaitu terdapatnya beberapa kinetika pelarutan yang berbeda meskipun memiliki struktur kimia yang identik.

- Keadaan amorf

Obat bentuk kristal secara umum lebih keras, kaku dan secara termodinamika lebih stabil daripada bentuk amorf, kondisi ini menyebabkan obat bentuk amorf lebih mudah terdisolusi daripada bentuk kristal

- Asam bebas, basa bebas, atau bentuk garam

Obat berbentuk garam, pada umumnya lebih mudah larut daripada obat berbentuk asam maupun basa bebas.

- Pembentukan kompleks, larutan padat, dan campuran eutektikum

Dengan adanya pembentukan kompleks maka zat yang tidak larut akan dapat larut dalam pelarut. Contohnya kompleks antara I₂ dan KI.

- Ukuran partikel

Makin kecil ukuran partikel maka zat aktif tersebut akan cepat larut.

- Surfaktan
 Dengan adanya penambahan surfaktan sebagai kosolven maka akan membantu kelarutan zat yang sukar larut dalam pelarut, dengan mekanisme menurunkan tegangan Antarmuka.
 - Suhu.
 Semakin tinggi suhu maka akan memperbesar kelarutan suatu zat yang bersifat endotermik serta akan memperbesar harga koefisien zat tersebut.
 - Viskositas.
 Turunnya viskositas suatu pelarut juga akan memperbesar kelarutan suatu zat.
 - pH.
 pH sangat memengaruhi kelarutan zat-zat yang bersifat asam maupun basa lemah. Zat yang bersifat basa lemah akan lebih mudah larut jika berada pada suasana asam sedangkan asam lemah akan lebih mudah larut jika berada pada suasana basa.
- b. Luas permukaan efektif dapat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel. Faktor yang memengaruhi luas permukaan (tersedia) untuk disolusi:
- Ukuran partikel
 - Variabel pembuatan

2. Faktor Formulasi.

Faktor formulasi dan proses pembuatan memengaruhi laju disolusi yaitu

- a. Jumlah & tipe eksipien, seperti garam netral.
- Berbagai macam bahan tambahan yang digunakan pada sediaan obat dapat memengaruhi kinetika pelarutan obat dengan memengaruhi tegangan muka antara medium tempat obat melarut dengan bahan obat, ataupun bereaksi secara langsung dengan bahan obat.

- Penggunaan bahan tambahan yang bersifat hidrofob seperti magnesiumstearat, dapat menaikkan tegangan antarmuka obat dengan medium disolusi.
 - Beberapa bahan tambahan lain dapat membentuk kompleks dengan bahan obat, misalnya kalsium karbonat dan kalsium sulfat yang membentuk kompleks tidak larut dengan tetrasiklin. Hal ini menyebabkan jumlah obat terdisolusi menjadi lebih sedikit dan berpengaruh pula terhadap jumlah obat yang diabsorpsi.
- b. Tipe pembuatan tablet yang digunakan.
 - c. Ukuran granul dan distribusi ukuran granul.
 - d. Jumlah dan tipe penghancur serta metode pencampurannya.
 - e. Jumlah dan tipe surfaktan (kalau ditambahkan) serta metode pencampurannya.
 - f. Gaya pengempaan dan kecepatan pengempaan.
3. Faktor alat dan kondisi lingkungan.
 - a. Adanya perbedaan alat yang digunakan dalam uji disolusi akan menyebabkan perbedaan kecepatan pelarutan obat.
 - b. Kecepatan pengadukan akan memengaruhi kecepatan pelarutan obat, semakin cepat pengadukan maka gerakan medium akan semakin cepat sehingga dapat menaikkan kecepatan pelarutan.
 - c. Temperatur, viskositas dan komposisi dari medium, serta pengambilan sampel juga dapat memengaruhi kecepatan pelarutan obat (Swarbrick dan Boyland, 1994; Parrott, 1971).
 4. Faktor-faktor yang terkait dengan bentuk sediaan.

C. Uji Disolusi

Uji disolusi yang diterapkan pada sediaan obat bertujuan untuk mengukur sertamengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media pelarut yang diketahui volumenyapada waktu dan suhu tertentu, menggunakan alat tertentu yang didesain untuk ujiparameter disolusi.

1. Peranan Uji Disolusi

Uji disolusi dalam bidang Farmasi memegang peranan penting yaitu :

- a. Uji disolusi digunakan untuk dalam bidang industri; dalam pengembangan produk baru, untuk pengawasan mutu, dan untuk membantu menentukan kesetersediaan hayati.
- b. Adanya perkembangan ilmu pengetahuan, seperti adanya aturan biofarmasetika, telah menegaskan pentingnya disolusi.
- c. Karakteristik disolusi biasa merupakan sifat yang penting dari produk obat yang memuaskan.
- d. Uji disolusi digunakan untuk mengontrol kualitas dan menjaga terjaminnyastandar dalam produksi tablet.
- e. Uji disolusi untuk mengetahui terlarutnya zat aktif dalam waktu tertentu menggunakan alat dissolution tester sehingga bisa menentukan waktu paruh darisediaan tersebut.

2. Alat Uji Disolusi

Terdapat beberapa alat disolusi dengan berbagai tipe yaitu :

- a. Alat uji disolusi menurut Farmakope Indonesia edisi 4:
 - 1) Alat uji disolusi tipe keranjang (*basket*).
 - 2) Alat uji disolusi tipe dayung (*paddle*).
- b. Alat uji pelepasan obat (USP 29, NF 24):
 - 1) Alat uji pelepasan obat berupa keranjang (*basket*).
 - 2) Alat uji pelepasan obat berupa dayung (*paddle*).
 - 3) Alat uji pelepasan obat berupa *reciprocating cylinder*.
 - 4) Alat uji pelepasan obat berupa *flow through cell*.

- 5) Alat uji pelepasan obat berupa *paddle over disk*.
- 6) Alat uji pelepasan obat berupa silinder (*cylinder*).
- 7) Alat uji pelepasan obat berupa *reciprocating holder*.

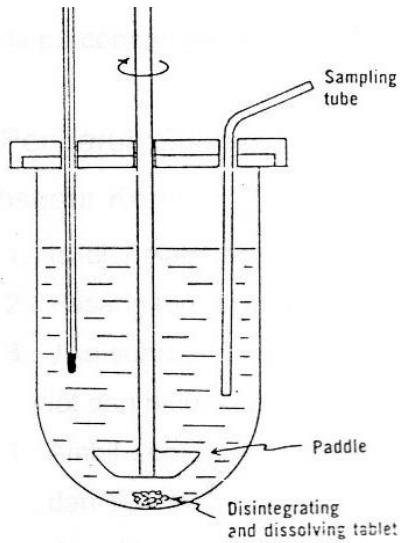
Metode keranjang dan dayung USP merupakan metode pilihan untuk uji disolusi bentuk sediaan oral padat. Penggunaan metode disolusi lain hanya boleh dipertimbangkan jika metode I dan II USP diketahui tidak memuaskan.



Gambar 6.8. Alat Disolusi
(<http://farmasi.unej.ac.id>)



Gambar 6.9. Alat Dayung



Gambar 6.10. Sketsa Alat Dayung
(<http://library.unej.ac.id>)



Gambar 6.11. Gambar Alat Keranjang

3. Medium Disolusi

Medium disolusi yang digunakan adalah medium yang menggambarkan keadaan cairan pada lambung dan usus. Medium lambung dan usus berbeda pada kondisi pH. Komposisi cairan

lambung keadaan puasa simulasi (pH 1,2) cukup sederhana. Dalam keadaan tidakberpuasa, kondisi lambung sangat bergantung pada jenis dan jumlah makanan yangdimakan. Sedangkan cairan usus simulasi (simulated intestinal fluid, SIF dijelaskan dalam USP26, merupakan larutan dapar 0,05 M yang mengandung kalium dihidrogen fosfat. pH daparini adalah 6,8 dan berada dalam kisaran pH usus normal.

Tabel 6.1. Komposisi Medium Disolusi untuk Uji Disolusi secara In Vitro

Tes Disolusi		
Medium	Komposisi	Jumlah
Cairan lambung simulasi pH 1,2 (SGFsp), USP 26	NaCL	2,0 g
	HCL Konsentrat	7.0 mL
	Air Deionisasi hingga	1.0 L*
Cairan intestinal simulasi pH 6,8 (SIFsp), USP 26	KH ₂ PO ₄	68.05 g
	NaOH	8.96 g
	Air Deionisasi hingga	10.0 L*
*Tambahkan 3.2 g pepsin untuk SGF		
*Tambahkan 10 g pankreatin untuk SIF		

4. Metodologi Disolusi

Metodologi disolusi meliputi wadah, suhu, volume media disolusi, posisi pengambilansampel, waktu pengambilan sampel, dan penentuan kadar zat terlarut.

a. Wadah

wadah untuk uji disolusi memiliki ukuran dan bentuk yang bervariasi. Wadahnya yang digunakan dapat berupa gelas piala, labu alas bulat, labu khusus seperti seldialisis. Sebaiknya menggunakan wadah gelas dengan dasar bulat (bulat), agargranul dapat terdispersi secara merata ke seluruh sisi dari gelas kimia, sehingga hasil disolusi homogen.

b. Suhu

Suhu dalam wadah merupakan salah satu kondisi yang memengaruhi proses disolusi suatu zat karena kelarutan zat bergantung dari suhu. Oleh karena itu, suhu dalam wadah disolusi harus sesuai dengan syarat dan dapat dikendalikan serta fluktuasi suhu selama pengujian harus

dihindari. Untuk mengatur suhu media, wadah dicelupkan ke dalam tangas air yang dilengkapi thermostat. Suhu media adalah $37 \pm 0,5$ oC, karena suhu ini merupakan parameter suhu *in vivo*.

c. Volume media disolusi

Penentuan volume disolusi sangat dipengaruhi oleh kelarutan zat. Zat yang memiliki kelarutan kecil memerlukan volume yang lebih besar.

d. Posisi pengambilan sampel

Sampel diambil pada daerah pertengahan antara bagian atas keranjang berputar atau daun dari alat dayung dan permukaan media dan tidak kurang dari 1 cm dari dinding wadah.

e. Waktu pengambilan sampel

Selang waktu pengambilan harus sama untuk setiap pengukuran agar hasil tidak terlalu menyimpang.

f. Penentuan Kadar Zat Terlarut

Pada tiap sampel dilakukan analisis terhadap zat aktif yang terlarut secara kuantitatif. Penentuan dilakukan dengan cara yang tepat, teliti, keberulangan yang tinggi dan murah. Biasanya menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis.

Latihan

1. Jelaskan apa yang dimaksud dengan disolusi!
2. Jelaskan faktor-faktor yang memengaruhi laju disolusi
3. Jelaskan peranan uji disolusi dalam bidang Farmasi!
4. Sebutkan dua metode yang digunakan dalam uji disolusi!
5. Jelaskan metodologi dalam pengujian disolusi!

Ringkasan

Disolusi adalah proses pelepasan senyawa obat dari sediaan dan melarut dalam media pelarut. Kecepatan disolusi adalah jumlah zat aktif yang dapat larut dalam waktu tertentu pada kondisi antar permukaan cair-padat, suhu dan komposisi media yang dibakukan.

Laju disolusi obat secara in vitro dipengaruhi beberapa faktor, antara lain:

1. Sifat fisika kimia obat, meliputi:

a. Sifat Kelarutan. Sifat kelarutan dipengaruhi oleh:

- Polimorfisme
- Keadaan amorf dan solvate
- Asam bebas, basa bebas, atau bentuk garam
- Pembentukan kompleks, larutan padat, dan campuran eutektikum
- Ukuran partikel
- Surfaktan
- Suhu.
- Viskositas.
- pH.

b. Luas permukaan efektif dapat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel. Faktor yang memengaruhi luas permukaan (tersedia) untuk disolusi:

- Ukuran partikel
- Variabel pembuatan

2. Faktor Formulasi.

Faktor formulasi dan proses pembuatan memengaruhi laju disolusi yaitu:

- Jumlah & tipe eksipien, seperti garam netral.
- Tipe pembuatan tablet yang digunakan.
- Ukuran granul dan distribusi ukuran granul.
- Jumlah dan tipe penghancur serta metode pencampurannya.
- Jumlah dan tipe surfaktan (kalau ditambahkan) serta metode pencampurannya.
- Gaya pengempaan dan kecepatan pengempaan.

3. Faktor alat dan kondisi lingkungan.

- Perbedaan alat yang digunakan dalam uji disolusi
- Kecepatan pengadukan.

- Temperatur, viskositas dan komposisi dari medium, serta pengambilan sampel juga dapat memengaruhi kecepatan pelarutan obat
4. Faktor-faktor yang terkait dengan bentuk sediaan.

Uji disolusi yang diterapkan pada sediaan obat bertujuan untuk mengukur serta mengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media pelarut yang diketahui volumenya pada waktu dan suhu tertentu, menggunakan alat tertentu yang didesain untuk uji parameter disolusi.

Metode yang paling umum digunakan untuk mengevaluasi disolusi adalah metode keranjang (metode I) dan metode dayung (metode II) USP dan disebut sebagai metode “sistem tertutup” karena menggunakan medium disolusi bervolume tetap.

Medium disolusi yang digunakan adalah medium yang menggambarkan keadaan medium pada lambung dan usus. Komposisi cairan lambung keadaan puasa simulasi (pH 1,2) Sedangkan cairan usus simulasi merupakan larutan dapar 0,05 M pH dapar ini adalah 6,8.

Metodologi disolusi meliputi wadah, suhu, volume media disolusi, posisi pengambilan sampel, waktu pengambilan sampel, dan penentuan kadar zat terlarut.

Tes Soal

- 1) Suatu proses pelepasan senyawa obat dari sediaan dan melarut dalam media pelarut disebut sebagai proses
 - A. Disolusi
 - B. Difusi
 - C. Dialisis
 - D. Osmosis
- 2) Laju disolusi obat secara in vitro dipengaruhi beberapa faktor yaitu kecuali

- A. Faktor Kelarutan
 - B. Faktor Luas Permukaan
 - C. Faktor Volume
 - D. Faktor Formulasi Sediaan
- 3) Metode yang paling umum digunakan untuk mengevaluasi disolusi adalah....
- A. Metode keranjang dan metode dayung.
 - B. Alat uji pelepasan obat berupa silinder (*cylinder*).
 - C. Alat uji pelepasan obat berupa reciprocating holder
 - D. Alat uji pelepasan obat berupa paddle over disk
- 4) Suhu media yang digunakan sebagai parameter suhu secara *in vivo* adalah...
- A. $27 \pm 1,5$ oC
 - B. $37 \pm 1,5$ oC
 - C. $27 \pm 0,5$ oC
 - D. $37 \pm 0,5$ oC
- 5) Medium yang biasa digunakan dalam uji disolusi yaitu
- A. Medium cairan darah
 - B. Medium cairan usus dan cairan lambung
 - C. Medium cairan pada kulit
 - D. Medium cairan mata

BAB 7

KOLOID

A. Sistem Koloid

Sistem koloid merupakan suatu bentuk campuran yang terletak antara larutan sejati dan suspensi kasar. Ukuran partikel larutan sejati adalah kurang dari 1 nm, partikel koloid berukuran 1 nm sampai 1000 nm, sedangkan suspensi kasar lebih besar dari 1000 nm. Selain itu partikel larutan dan koloid tidak dapat dipisahkan secara fisik (penyaringan), sedangkan suspensi kasar dapat disaring. Sistem koloid dapat dipisahkan dengan terlebih dahulu dikoagulasi dan flokulasi sehingga ukuran partikel menjadi lebih besar dan akan mengendap dan dapat disaring.

Tabel 7.1. Tabel Perbedaan Antara Larutan, Koloid dan Suspensi

	Larutan	Koloid	Suspensi
Bentuk campuran	Homogen	Tampak homogen	Heterogen
Kestabilan	Stabil	Stabil	Tidak stabil
Pengamatan mikroskop	Homogen	Heterogen	Heterogen
Jumlah fasa	Satu fasa	Dua fasa	Dua fasa
Sistem dispersi	Molekuler	Padatan halus	Padatan kasar
Penyaringan	Tidak dapat disaring	Tidak dapat disaring dengan kertas saring biasa, kecuali dengan kertas saring ultra	Dapat disaring
Ukuran partikel	$< 10^{-7}$ cm (< 1 nm)	10^{-7} cm s.d. 10^{-5} cm (1 nm s.d. 100 nm)	$> 10^{-5}$ cm (> 100 nm)
Contoh	Larutan gula	Tinta, susu	Campuran tepung dan air

Koloid dapat dibagi tiga berdasarkan cara pembentukannya yaitu: dispersi koloid, larutan makromolekul, dan koloid asosiasi.

1 Dispersi Koloid

Pembentukan koloid melalui dispersi koloid contohnya adalah minyak dalam air dan koloid emas. Sistem ini merupakan sistem yang *irreversible* dan tidak stabil secara termodinamika karena energi permukaannya tinggi. Sistem ini dapat berupa air dalam minyak (w/o) atau minyak dalam air (o/w). Berdasarkan fasa pendispersi dan fasa terdispersi maka koloid ini terbagi dalam beberapa jenis, masing-masing mempunyai nama seperti yang tertera pada tabel 7.1

2 Larutan Makromolekul

Sistem ini merupakan larutan material makromolekul (alamiah atau sintetik) stabil secara termodinamika dan bersifat reversibel. Contoh koloid dengan pembentukan makromolekul adalah protein dan larutan karet.

3 Koloid Asosiasi

Sistem ini terbentuk akibat agregasi dari molekul-molekul yang sama misalnya larutan sabun dan detergen. Koloid ini stabil secara termodinamika.

Sistem koloid dapat dibuat dengan beberapa metode yaitu metode dispersi (cara mekanis dan listrik) dan metode kondensasi, pembuatan sol perak-iodida adalah contoh pembuatan koloid dengan metode kondensasi yaitu perak nitrat dan kalium iodida (10^{-3} sampai 10^{-2} mol dm^{-3}) dicampurkan dengan volume yang sama.

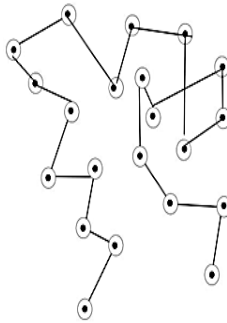
Pemurnian yang bisa dilakukan terhadap sistem koloid adalah dengan cara dialisis (penyaringan menggunakan kertas saring yang permeabel terhadap partikel koloid tidak bisa digunakan sehingga dipakai membran). Cara yang kedua adalah ultrafiltrasi dengan menggunakan tekanan atau penghisap yang dapat memaksa molekul pelarut dan molekul kecil keluar dari membran. Elektrodialisis adalah cara ketiga yaitu modifikasi dialisis.

Contoh-contoh koloid: Mayonnaise, cat, mentega (Butter) dll

B. Sifat Koloid

Koloid mempunyai sifat antaranya sifat kinetik, sifat optik dan sifat alir (reologi). Sifat kinetik meliputi sedimentasi akibat gravitasi (bumi dan buatan) dan akibat gerakan termal maka sifat kinetik koloid berupa gerak Brown, difusi, tekanan osmosis, sedimentasi.

Gerak Brown (skala mikroskopik) yaitu gerak partikel koloid secara zig-zag dan garis lurus akibat tumbukan partikel koloid tersebut dengan molekul tersuspensi, seperti terlihat pada gambar 7.1.



Gambar 7.1 Gerak Brown

Sedimentasi terjadi akibat gravitasi dan akan lebih cepat bila sentrifuge, salah satu teknik sentrifuge adalah ultrasentrifuge dan sentrifuge dengan kecepatan tinggi yang dilengkapi dengan sistem optik dan dapat memberikan informasi sistem koloid (protein, asam nukleat, dan virus) dan dapat menentukan berat molekul senyawa.

Osmosis adalah proses berpindahnya molekul-molekul pelarut dari pelarut murni ke larutan melalui membran semipermeabel sedangkan tekanan osmosis adalah tekanan yang mencegah terjadinya osmosis. Prosedur baku untuk penentuan berat molekul zat terlarut adalah dengan pengukuran sifat koligatif yaitu sifat yang ditentukan oleh jumlah molekul zat terlarut bukan dipengaruhi oleh jenis zat terlarut. Sifat koligatif adalah kenaikan titik didih, penurunan titik beku, dan penurunan tekanan uap, dan tekanan osmosis. Diantara sifat-sifat tersebut, hanya tekanan osmosis satu-satunya yang dapat digunakan untuk mengkaji makromolekul.

Sifat optik sistem koloid adalah hamburan cahaya, penghamburan berkas cahaya oleh dispersi koloid dikenal dengan efek Tyndal. Efek ini bisa diamati dalam kehidupan sehari-hari misalnya pada berkas sinar proyektor film di bioskop dan cahaya lampu mobil pada malam hari berkabut. Efek Tyndal diaplikasikan pada pengukuran kekeruhan pada suatu larutan karena koloid dapat menghamburkan cahaya

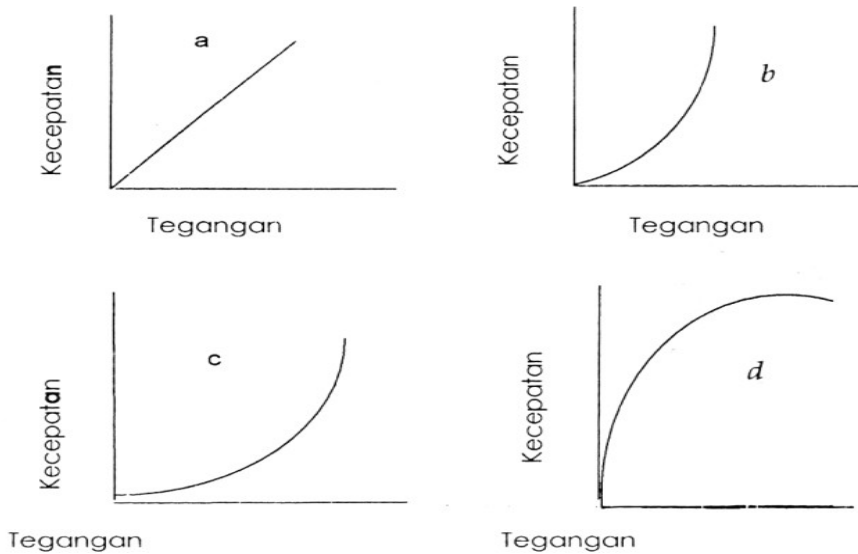
Teori hamburan cahaya dapat dibagi dalam tiga kelompok yaitu teori hamburan Rayleigh, menurut teori ini partikel yang menghamburkan cahaya ini cukup kecil untuk bertindak sebagai sumber cahaya yang terhamburkan. Teori yang kedua yaitu hamburan Debye, partikel relatif besar tetapi perbedaan indeks biasnya dengan indeks bias medium pendispersinya kecil. Teori hamburan Mie adalah teori yang ketiga, partikel relatif besar dan perbedaan indeks bias kedua fasa cukup berbeda.

Sifat alir (reologi) sistem koloid penting sekali dalam bidang teknologi dan industri koloid seperti karet, cat plastik, makanan, kosmetik, obat-obatan, dan tekstil. Reologi berkaitan dengan aliran atau deformasi akibat gaya mekanik yang diberikan dari luar. Sifat alir ini dipengaruhi oleh viskositas medium pendispersi, konsentrasi partikel, bentuk dan ukuran partikel, serta interaksi partikel-partikel dan partikel medium pendispersi.

Menurut jenis alir dan deformasi maka zat dibagi menjadi dua yaitu sistem Newton dan sistem bukan Newton. Sistem Newton mengikuti hukum aliran Newton. Sistem bukan Newton adalah zat yang tidak mengikuti persamaan sistem Newton, contohnya sistem dispersi heterogen cair padat seperti larutan koloidal, emulsi dan suspensi cair. Zat bukan Newton dianalisis dengan viskometer putar dan hasilnya dibuat grafik dan grafik ini menunjukkan jenis aliran: aliran plastik, aliran pseudoplastik, dan aliran dilatan.

Aliran plastik disebut juga tubuh Bingham untuk menghormati perintis reologi dan penemu zat-zat plastik secara sistematis. Beberapa produk industri kimia menunjukkan pseudoplastik, misalnya dispersi cair dari natrium alginat, metil selulosa, dan

karboksi metil selulosa, umumnya aliran pseudoplastik ditunjukkan oleh polimer-polimer dalam larutan, kebalikan dari sistem plastik yang tersusun dari partikel-partikel terflokulasi dalam suspensi. Aliran dilatan adalah kebalikan dari aliran pseudoplastik Bentuk-bentuk kurva alir dari berbagai macam zat digambarkan sebagaimana gambar 7.2.



Gambar 7.2. Kurva alir berbagai macam zat: a. Aliran Newton, b. Aliran plastik, c. Aliran pseudoplastik, d. Aliran dilatan

C. Kestabilan Koloid

Kestabilan dispersi koloid sangat penting dipelajari, kestabilan ditentukan oleh bagaimana terjadinya interaksi antara partikel-partikel. Penggabungan partikel-partikel koloid dinamakan juga proses agregasi, agregasi dapat dilakukan dengan penambahan koagulan, hal ini sangat penting di bidang pertanian, pengolahan air minum, dan lain-lain. Penambahan sedikit elektrolit (koagulan) menyebabkan partikel koloid akan terkoagulasi. Konsentrasi elektrolit yang hanya cukup untuk mengkoagulasi koloid sampai kadar dan waktu tertentu dinamakan konsentrasi koagulasi kritis (kkk). Pada praktiknya konsentrasi koagulasi tidak tergantung pada

sifat spesifik berbagai ion, muatan co-ion, dan konsentrasi koloid tetapi hanya sedikit tergantung pada jenis ion, hal ini dinamakan aturan Schulze-Hardy.

Deryagin, Landau, dan Verwey-Overbeek telah mengembangkan teori kualitatif tentang kestabilan sol liofobik terutama berkaitan dengan penambahan elektrolit ditinjau dari perubahan energi bila partikel mendekat satu sama lain. Teori ini menyangkut perkiraan energi interaksi lapis rangkap listrik dan energi London-Van der Waals.

Gaya Van Der Waals antara partikel koloid adalah gaya tarik menarik yang lemah. Hal ini dikarenakan :

1. Disebabkan dipol permanen antara dua molekul
2. Molekul dipol menginduksi dipol dalam molekul lain sehingga menghasilkan tarikan
3. Gaya tarik yang terjadi antara molekul-molekul non polar, gaya tarik ini secara umum dinamakan gaya dispersi London

Penstabil koloid terdiri dari :

- 1 Larutan makromolekul distabilkan oleh gabungan interaksi lapis rangkap listrik dan solvasi.
- 2 Dispersi yang mengandung zat penstabil. Kestabilan sol liofobik dapat ditingkatkan dengan penambahan zat liofilik yang akan teradsorpsi pada permukaan partikel.
- 3 Efek pada interaksi lapis rangkap listrik dan van der waals. Fungsinya:
 - Bidang Stern akan menjauhi permukaan
 - Penolakan lapis rangkap listrik bertambah
 - Tetapan Hamaker berkurang
 - Gaya tarik Van der Waals antar partikel melemah sehingga koloid stabil.
- 4 Stabilisasi sterik; stabilisasi yang melibatkan makro molekul yang teradsorpsi pada partikel koloid.

D. Jenis Koloid

Koloid dapat digolongkan menjadi beberapa jenis yaitu :

1 Sol Cair

Sistem koloid ini terbentuk dari fasa terdispersi berupa padatan dan fasa pendispersinya berupa cairan. Contoh sol emas, tinta, dan cat

2 Sol Padat

Sistem koloid ini terbentuk dari fasa terdispersi berupa padatan dan fasa pendispersinya padatan. Contoh gelas berwarna, dan intan hitam.

3 Emulsi Cair

Sistem koloid ini terbentuk dari fasa terdispersi berupa cairan dan fasa pendispersinya cairan. Contoh susu, santan, dan minyak ikan.

4 Emulsi Padat

Sistem koloid ini terbentuk dari fasa terdispersi berupa cairan dan fasa pendispersinya berupa padatan. Contoh jelly, mutiara, dan keju.

5 Aerosol Padat

Sistem koloid ini terbentuk dari fasa terdispersi berupa padatan dan fasa pendispersinya berupa gas. Contoh asap dan debu.

6 Aerosol Cair

Sistem koloid ini terbentuk dari fasa terdispersi berupa cairan dan fasa pendispersinya berupa gas. Contoh kabut, awan, dan hair spray.

7 Buih

Sistem koloid ini terbentuk dari fasa terdispersi berupa gas dan fasa pendispersinya berupa cairan. Contohnya: buih sabun, dan krim kocok.

8 Buih / Busa

Padat Sistem koloid terbentuk dari fase terdispersi gas dan fase pendispersinya berupa padatan. Contoh karet busa dan batu apung.

Tabel 7.2. Macam-macam sistem koloid berdasarkan fasa pendispersi dan terdispersinya

Fasa Pendispersi	Fasa Terdispersi	Nama	Contoh
Cairan	Gas	Aerosol Cair	Kabut
Padat	Gas	Aerosol Padat	Asap, debu
Gas	Cairan	Busa	Larutan sabun. Busa pemadam kebakaran
Cairan	Cairan	Emulsi	Susu, mayones
Padat	Cairan	Sol, suspensi, koloid, pasta	Sol Au, Sol Ag, tinta, cat, pasta gigi
Gas	Padat	Busa padat	Polistirena yang dikembangkan
Cairan	Padat	Emulsi padat (gel)	Mentega, keju, mutiara
Padat	Padat	Suspensi padat	Plastik berpigmen

Latihan Soal

1. Jelaskan pengertian dari koloid!
2. Koloid terbagi ke dalam beberapa jenis berdasarkan fasa pendispersi dan terdispersi, jelaskan jenis-jenis koloid dan beri contoh!
3. Apakah yang dimaksud koloid makromolekul dan koloid asosiasi?
4. Tuliskan tiga sifat koloid!
5. Jelaskan pengelompokan dan jenis koloid!

BAB 8

DISPERSI KASAR

A. Pendahuluan

Farmasi adalah ilmu yang mempelajari cara membuat, mencampur, meracik, memformulasi, mengidentifikasi, mengkombinasi, menganalisis dan menstandarisasi obat dan bahan obat serta mendistribusikan obat hingga sampai dikonsumsi secara aman.

Farmasi merupakan ilmu terapan yang menerapkan berbagai ilmu dalam mengaplikasikan ilmu farmasi sendiri. Adapun ilmu yang dipelajari pada farmasi meliputi ilmu kimia, ilmu fisika, ilmu biologi, ilmu kedokteran, ilmu manajemen, ilmu teknologi, ilmu seni dan yang lain. Salah satu ilmu yang digabungkan dengan ilmu farmasi yang nantinya dapat diterapkan dalam melakukan kegiatan kefarmasian yaitu ilmu fisika, yang jika digabungkan dengan ilmu farmasi menjadi ilmu yang disebut Farmasi Fisika.

Farmasi Fisika sendiri merupakan ilmu yang menggabungkan ilmu Fisika dengan ilmu farmasi, dimana ilmu Fisika mempelajari tentang sifat-sifat fisika suatu zat baik berupa molekul maupun tentang suatu zat. Sedangkan ilmu farmasi merupakan ilmu tentang obat yang mempelajari cara membuat, memformulasikan suatu senyawa hingga menjadi suatu sediaan obat yang nantinya dapat dipasarkan dengan memiliki standar mutu yang baik, efek terai yang baik dengan stabilitas yang baik pula.

Dalam bab ini, akan mempelajari terkait sistem dispersi, dimana sistem dispersi adalah sistem suatu zat tersebar merata dalam (fase

terdispersi) di dalam zat lain (fase pendispersi). Umumnya sistem terdispersi dibagi menjadi 3 yaitu dispersi molekuler, dispersi koloid dan dispersi kasar. Pada bab ini akan lebih memfokuskan ke dispersi padat, yang pada materi sebelumnya suspensi sudah dibahas yang merupakan bagian dari dispersi kasar.

Dispersi kasar adalah sistem heterogen yang terdiri dari dua fase yaitu fase terdispers (partikel-partikel padat) dan fase pendispers (pelarut-cair), kedua fase ini tidak dapat larut tanpa bantuan surfaktan. Pada farmasi sendiri sediaan ini disebut suspensi.

B. Dispersi Kasar

Dispersi kasar merupakan sistem dua fase yang heterogen, tidak jernih, memiliki diameter partikel lebih besar dari 0,1 μ m. Partikel-partikel ini dapat dilihat dengan mikroskop biasa, mudah diendapkan, dan tidak dapat melewati kertas saring biasa maupun semi permiabel. Dalam sediaan farmasi, dispersi kasar sering disebut dengan suspensi. Suspensi sendiri diketahui merupakan sistem heterogen yang terdiri dari dua fase yaitu fase kontinyu atau fase luar yang umumnya merupakan cairan atau semi padat, dan fase terdispersi yang terdiri dari partikel-partikel kecil yang pada dasarnya tidak larut, tapi terdispersi seluruhnya dalam fase kontinyu.

Suspensi sendiri memiliki andil dalam bidang farmasi dan kedokteran dalam membuat zat-zat yang tidak larut dan seringkali memiliki rasa yang tidak enak menjadi suatu sediaan yang enak dikonsumsi atau juga dalam hal membentuk suatu sediaan obat luar untuk kulit yang cocok untuk penggunaan pada kulit dan pada membran membran mukosa, serta dalam hal pemberian parenteral dari obat-obat yang tidak larut. Adapun mutu yang dikehendaki sebagai dispersi kasar yang baik yaitu bahan tersuspensi tidak mengendap dengan cepat, partikel-partikel yang turun ke dasar wadah tidak membentuk gumpalan padat, melainkan harus dapat terdispersi kembali dengan mudah dan menjadi campuran yang homogen bila wadah dikocok, suspensi tidak terlalu kental agar dapat di tuang dengan mudah melalui mulut botol atau melewati jarum suntik.

Untuk menghasilkan sediaan yang memiliki sifat fisika, kimia dan farmakologi yang optimal, karakteristik terdispersi harus dipilih dengan baik. Distribusi ukuran partikel, luas permukaan spesifik, penghambatan pertumbuhan kristal, dan perubahan pada bentuk polimorf merupakan hal yang perlu diperhatikan. Pembuatan formulasi harus memastikan bahwa sifat-sifat ini serta sifat lainnya tidak berubah secara berarti selama penyimpanan hingga dapat mengganggu kinerja suspensi. Selain itu stabilitas fisik suspensi didefinisikan sebagai kondisi saat partikel-partikel tidak membentuk gumpalan dan tetap terdistribusi homogen di seluruh sistem dispersi, karena keadaan ini jarang ditemukan mengendap dan partikel-partikel tersebut harus mudah tersuspensi kembali dengan sedikit pengocokan.

1. Sifat Antarmuka Partikel Terdispersi

Partikel terdispers memiliki sifat tidak stabil secara termodinamika, dimana hal ini disebabkan oleh adanya suatu usaha (w) untuk mereduksi zat padat menjadi partikel-partikel kecil dan mendispersikannya dalam suatu medium secara kontinyu. Luas permukaan yang besar merupakan hasil dari padatan yang mengecil, hal ini berkaitan dengan energi bebas yang ada di permukaan yang menjadikan sistem menjadi tidak stabil secara termodinamika, yang berarti partikel-partikel tersebut berenergi tinggi dan cenderung akan berkelompok kembali dengan sedemikian rupa sehingga mengurangi luas permukaan dan energi bebas di permukaan. Oleh sebab itu, partikel-partikel dalam suspensi cenderung berflokulasi, yaitu membentuk gumpalan lunak dan ringan yang menyatu dengan adanya gaya Van Der Waals yang lemah.

Pada kondisi tertentu contohnya, pada gumpalan padat, partikel-partikel dapat menyatu dengan gaya yang lebih kuat dan membentuk agregat. Penggumpalan (*caking*) sering kali terbentuk karena pertumbuhan dan peleburan kristal-kristal dalam endapan dan menghasilkan suatu agregat padat.

Pembentukan setiap aglomerat, baik bentuk flokulat ataupun agregat, digunakan sebagai ukuran kecenderungan sistem

termodinamik. Dengan adanya peningkatan kerja (w), atau energi bebas permukaan (ΔF), dapat diperoleh dengan membagi padatan menjadi partikel-partikel yang lebih kecil sehingga meningkatkan luas permukaan total (ΔA), yang digambarkan pada persamaan dibawah ini:

$$\Delta F = \gamma_{SL} \Delta A$$

Keterangan:

ΔF = Energi bebas

γ_{SL} = Tegangan antarmuka antara medium cair dan padat

ΔA = Luas permukaan partikel

Jika $\Delta F = 0$, maka sediaan ini akan stabil secara termodinamika

Jika $\Delta F = \emptyset$ maka termodinamika tidak stabil

Tegangan antarmuka dapat diturunkan melalui penambahan surfaktan, tapi biasanya tidak dapat dibuat sama dengan nol. Hal ini karena, suatu suspensi yang terdiri dari partikel-partikel tidak dapat larut sempurna, yang biasanya memiliki tegangan antarmuka tertentu, dan partikel-partikel tersebut cenderung akan terbentuk flokulasi. Dengan kata lain, partikel-partikel yang terflokulasi memiliki sifat terikat lemah satu sama lain, mengendap cepat, tidak membentuk gumpalan, dan mudah terdispersi kembali, sedangkan partikel-partikel yang terdeflokulasi akan mengendap secara perlahan-lahan yang pada akhirnya akan membentuk suatu sedimen dengan agregat dan membentuk gumpalan keras yang nantinya sulit untuk terdispersi kembali.

2. Laju Pengendapan Partikel

Salah satu aspek stabilitas fisik dalam bidang farmasi adalah menjaga partikel agar tetap terdistribusi secara homogen ke seluruh sistem. Persamaan Stokes diturunkan untuk suatu keadaan ideal, dimana partikel-partikel yang benar-benar bulat dan seragam dalam suspensi akan mengendap tanpa mengakibatkan turbulensi pada waktu turun ke bawah, tanpa adanya tumbukan antara partikel-partikel suspensi dan tanpa adanya gaya tarik menarik baik secara fisika kimia atau afinitas untuk medium dispersi.

Pengendapan dinyatakan oleh Hukum Stokes:

$$v = \frac{d^2(\rho_s - \rho_o) g}{18 \eta_o}$$

Keterangan:

v = kecepatan akhir (cm/detik)

d = diameter partikel (cm)

ρ_s = kerapatan/densitas fase terdispersi

ρ_o = kerapatan /densitas fase medium mendispersi

η = viskositas medium dispers (poise)

g = kecepatan gravitasi

Persamaan di atas untuk dispersi kasar dimana mengandung 2 gram padatan dalam 100ml cairan. Dalam cairan tersebut, partikel-partikel tidak saling mengganggu selama sedimentasi terbentuk dan terbentuklah sedimentasi bebas pada sebagian besar suspensi yang mengandung partikel terdispersi dengan konsentrasi 5%, 10% atau dalam persentase yang lebih tinggi, partikel-partikel tersebut menunjukkan pengendapan terhambat, sehingga antar partikel saling mempengaruhi saat mengendap ke dasar wadah dan Hukum Stokes tidak lagi berlaku.

Dari persamaan tersebut jelas bahwa kecepatan jatuhnya suatu partikel yang tersuspensi lebih besar, bila ukuran partikel lebih besar, jika semua faktor lain dibuat konstan. Dengan mengurangi ukuran partikel dari fase terdispers, seseorang dapat membuat laju menjadi turun lebih lambat dari partikel tersebut. Selain itu, makin besar kerapatan partikel, makin besar laju turunnya, asalkan kerapatan pembawa tidak dirubah. Karena pada umumnya digunakan pembawa air dalam suspensi farmasi untuk pemberian oral, kerapatan partikel pada umumnya lebih besar daripada kerapatan pembawa, suatu sifat yang diinginkan karena bila partikel-partikel lebih ringan dari pembawa, maka partikel partikel cenderung akan mengambang dan partikel-partikel ini akan sangat sukar didistribusikan secara merata oleh pembawa. Laju endap akan berkurang cukup besar dengan menaikkan viskositas medium dispersi dalam batas-batas

tertentu secara praktis ini bisa dilakukan. Hanya saja, suatu produk yang mempunyai viskositas tinggi umumnya tidak digunakan karena sukar dituang dan juga sukar untuk diratakan kembali, oleh karena itu viskositas suspensi dinaikkan biasanya dilakukan sedemikian rupa sampai viskositas sedang saja untuk menghindari kesulitan-kesulitan yang disebutkan tadi.

3. Sedimentasi Partikel

Pada sedimen dalam sistem yang terflokulasi, ditemukan bahwa flokulat cenderung jatuh bersamaan, yang akan membentuk suatu lapisan antara endapan dengan cairan supernatan. Supernatan yang terbentuk pada suspensi yang terflokulasi, supernatan yang terbentuk jernih, sedangkan pada supernatan pada suspensi yang terdeflokulasi terbentuk keruh selama tahap awal terbentuknya sedimen. Hal ini membantu untuk membedakan dengan baik faktor apa saja yang memicu sistem flokulasi dan deflokulasi.

Dalam sistem flokulasi, partikel akan mengendap secara berkelompok dan mengendap secara bersamaan. Partikel yang terdispersi akan saling terikat dengan ikatan yang lemah dan terbentuk seperti jaring, karena beratnya bertambah, maka pengendapan terjadi serta membawa partikel-partikel tersuspensi lainnya terjatuh dibawahnya, dalam sistem flokulasi partikel yang mengendap tersebut akan mudah terdispersi kembali dengan pengocokan. Pengendapan jenis ini tidak membentuk endapan yang liat (cake).

Sistem flokulasi yang dimaksudkan disini untuk penggunaan oral, parenteral, ophthalmik ataupun topikal yang biasanya mempunyai kemampuan mengalir yang buruk karena partikelnya berkelompok. Sifat ini dapat diperbaiki dengan penambahan koloid pelindung, dimana koloid pelindung ini tidak akan mengurangi tegangan antarmuka sehingga berbeda dengan surfaktan. Larutan koloid ini memiliki viskositas yang berbeda dan digunakan dalam konsentrasi yang tinggi dibanding surfaktan. Koloid pelindung juga berbeda dari bahan pemflokulasi dalam hal efeknya, sehingga tidak

hanya berkemampuan meningkatkan zeta potensial tetapi juga membentuk penghalang mekanik atau melapisi sekeliling partikel, sehingga partikel tidak terikat kuat satu sama lainnya.

Dalam sistem deflokulasi, partikel-partikel akan mengendap sendiri secara perlahan tergantung jarak partikel dari dasar dan perbedaan ukuran partikel itu sendiri. Partikel akan tersusun sendiri dan mengisi ruang-ruang kosong saat mengendap dan akhirnya membentuk sedimen tertutup dan terbentuk agregasi, yang selanjutnya akan membentuk cake yang keras dan sulit terdispersi kembali karena telah membentuk jembatan kristal yang merupakan lapisan film liat pada permukaan sedimen. Suspensi deflokulasi memiliki tekanan yang lebih besar pada dasar wadah, volume sedimen terbentuk kecil dan supernatan yang terbentuk tamak keruh, sehingga terlihat bahwa suspensi lebih stabil.

4. Parameter Sedimentasi

Adapun dua parameter yang dapat diperoleh dari pengamatan mengenai sedimentasi (atau lebih tepatnya endapan) adalah volume sedimentasi (F), atau tinggi sedimen (H), dan derajat flokulasi. Volume sedimentasi (F), didefinisikan sebagai perbandingan volume akhir sedimen, V_u dengan volume awal suspensi, dan V_o sebelum mengendap, sehingga

$$F = V_u / V_o$$

Biasanya, nilai F kurang dari 1 (< 1), dan dalam hal ini volume akhir sedimen lebih kecil daripada volume awal suspensi. Jika, nilai F lebih dari 1 (> 1) hal tersebut menunjukkan volume akhir sedimen lebih besar daripada volume awal suspensi, karena jaringan flokulat yang terbentuk dalam suspensi sangat longgar dan halus, sehingga volume yang dapat dicakup lebih besar dari volume awal suspensi.

Volume sedimentasi hanya memberikan nilai kualitatif folukasi yang artinya volume ini kurang memiliki titik pembanding yang berarti. Parameter flokulasi yang lebih baik adalah η , yaitu derajat flokulasi. Contohnya, jika suatu suspensi terdeflokulasi sempurna, volume akhir sedimennya akan relatif kecil:

$$F = V_{\infty} / V_0$$

F_{∞} adalah volume sedimentasi suspensi yang terdeflokulasi atau terpeptisasi. Oleh sebab itu, derajat flokulasi (β) didefinisikan sebagai perbandingan F dengan F_{∞} atau, $\beta = F / F_{\infty}$.

Derajat flokulasi (β), merupakan parameter yang lebih penting dari F karena menghubungkan volume sedimen terflokulasi dengan volume sedimen terflokulasi, sehingga dapat dinyatakan :

$$\beta = \frac{\text{volume sedimen akhir suspensi terflokulasi}}{\text{volume sedimen akhir suspensi terdeflokulasi}}$$

5. Stabilitas Sifat Fisik

Stabilitas merupakan keadaan dimana suatu benda atau keadaan tidak berubah, yang dimaksud dengan stabilitas suspensi ialah kestabilan zat tersuspensi dan zat yang terdispersi dalam suatu sediaan suspensi. Namun dalam sediaan suspensi, zat pensuspensi dan zat yang terdispersi tidak selamanya akan stabil, stabilitas sediaan suspensi adalah cara memperlambat pembentukan penumpukan partikel serta menjaga homogenitas partikel agar khasiat yang diinginkan dapat merata ke seluruh sediaan suspensi tersebut. Adapun faktor yang mempengaruhi stabilitas suspensi antara lain:

1. Ukuran Partikel

Ukuran partikel sangat erat hubungannya dengan luas penampang partikel serta daya tekan atas cairan suspensi. Hubungan antara ukuran partikel merupakan perbandingan terbalik dengan luas penampangnya. Sedangkan antara luas penampang dengan daya tekan keatas merupakan hubungan linier, yang artinya semakin besar ukuran partikel semakin kecil luas penampangnya (dalam volume yang sama), sedangkan semakin besar luas penampang partikel daya tekan keatas cairan akan semakin memperlambat gerakan partikel untuk mengendap, sehingga untuk memperlambat gerakan tersebut dapat dilakukan dengan memperkecil ukuran partikel, dengan cara menggunakan pertolongan mixer, homogeniser, colloid mill dan mortir.

2. Kekentalan

Kekentalan suatu sediaan mempengaruhi pula kecepatan aliran dari cairan tersebut, main kental suatu cairan kecepatan alirannya makin rendah. Kecepatan aliran dari cairan tersebut akan mempengaruhi pula gerakan turunnya partikel yang terdapat didalamnya. Dengan demikian dengan menambah viskositas cairan, gerakan turun dari partikel yang dikandungnya akan diperlambat. Namun perlu diingat bahwa, kekentalan sediaan tidak boleh terlalu tinggi agar sediaan mudah dikocok dan dituang. Viskositas fase eksternal dapat dinaikkan dengan penambahan zat pengental yang dapat larut kedalam cairan tersebut. Bahan-bahan pengental ini sering disebut sebagai suspending agent (bahan pensuspensi), umumnya bersifat mudah berkembang dalam air (hidrokoloid).

3. Jumlah Partikel (Konsentrasi)

Makin besar konsentrasi partikel, maka semakin besar kemungkinan terjadinya endapan partikel dalam waktu yang singkat. Hal ini disebabkan karena jika dalam suatu ruangan berisi partikel besar dalam jumlah yang besar pula, maka partikel tersebut akan susah melakukan gerakan bebas karena sering terjadi benturan antar partikel yang nantinya benturan tersebut dapat menyebabkan terbentuknya endapan dari zat tersebut.

4. Sifat Partikel

Dalam suatu sediaan dispersi kasar, kemungkinan besar terdiri dari beberapa macam campuran bahan yang sifatnya tidak selalu sama. Hal ini terjadi, ada kemungkinan terjadi interaksi antar bahan tersebut sudah merupakan sifat alam, maka kita tidak dapat mempengaruhinya.

Stabilitas fisik sediaan farmasi didefinisikan sebagai kondisi dimana partikel tidak mengalami agregasi dan tetap terdistribusi secara merata. Bila partikel mengendap mereka akan mudah tersuspensi kembali dengan pengocokan yang ringan. Partikel yang mengendap ada kemungkinan dapat

saling melekat oleh suatu kekuatan untuk membentuk agregat dan selanjutnya membentuk caking.

Jika dilihat dari beberapa faktor di atas, faktor konsentrasi dan sifat dari partikel merupakan faktor yang tetap, artinya tidak dapat diubah lagi karena konsentrasi merupakan jumlah obat yang tertulis dalam resep dan sifat partikel merupakan sifat alam, yang dapat diubah atau disesuaikan yaitu ukuran partikel dan viskositas.

Selain itu, untuk meyakinkan bahwa stabilitas sediaan baik dan siap untuk dipasarkan, dilakukan uji stabilitas yang bertujuan agar sediaan suspensi saat dikonsumsi tetap memiliki sediaan yang baik dan bermutu. Stabilitas fisik sediaan sangat mempengaruhi kualitas sediaan, adapun uji terhadap stabilitas fisik sediaan antara lain:

1. Volume Sedimentasi

Volume sedimentasi mempertimbangkan rasio tinggi akhir endapan (H_u) terhadap tinggi awal (H_o) pada waktu suspensi mengendap dalam suatu kondisi standar

$$F = H_u / H_o$$

Makin besar fraksi ini, makin baik kemampuan suspensinya, sehingga formulator harus memperoleh rasio H_u / H_o , dan dapat mengaturnya sebagai ordinat dengan waktu sebagai absisnya.

2. Viskositas

Peningkatan viskositas dapat mengurangi proses sedimentasi dan meningkatkan stabilitas fisik. Metode yang biasa digunakan untuk meningkatkan viskositas yaitu dengan menambahkan suspending agent. Suatu produk yang mempunyai viskositas yang terlalu tinggi umumnya tidak diinginkan karena sukar dituang dan sukar diratakan kembali.

3. Kemudahan dituang

Suspensi merupakan cairan yang kental, tapi kekentalan suspensi tidak boleh terlalu tinggi, sediaan harus mudah digojog dan mudah dituang. Besar kecilnya

kadar suspending agent berpengaruh terhadap kemudahan suspensi untuk dituang. Kadar zat pensuspensi yang besar dapat menyebabkan suspensi terlalu kental dan sulit dituang.

4. Ukuran partikel

Availabilitas fisiologis dan efek terapi zat aktif mungkin dipengaruhi oleh perubahan dalam ukuran partikel yang ditentukan secara mikroskopis.

5. Redispersibilitas

Suatu sediaan suspensi menghasilkan endapan dalam penyimpanan maka endapan tersebut harus terdispersi kembali sehingga keseragaman dosis akan terpenuhi. Contohnya suspensi ditempatkan pada tabung 100mL, setelah penyimpanan dan terbentuk sedimentasi diputar 360 derajat pada 20 rpm, titik akhir ditandai dengan sedimen yang terbentuk tercampur sempurna.

Latihan

1. Apa saja persyaratan yang dimiliki suspensi dalam bidang farmasetika?
2. Bagaimana cara mengendalikan kecepatan sedimentasi dari suatu suspensi menurut Teori Hukum Stokes?
3. Diketahui :

$$d = 5,5\mu\text{m}$$

$$\rho_s = 1,96 \text{ g/cc}$$

$$\rho_o = 0,977 \text{ g/cc}$$

$$\eta = 0,00895 \text{ poise}$$

$$T = 10 \text{ cm}$$

Ditanya: berapakah kecepatan yang dimiliki?

Dan berapakah waktu yang dibutuhkan untuk settling?

Ringkasan Latihan

1. Persyaratan yang dimiliki suspensi dalam bidang farmasetika adalah:
 - a. Tergantung kemudahannya dikocok (mudah dikocok)
 - b. Turun perlahan-lahan setelah dikocok (tidak mudah mengendap setelah di kocok)
 - c. Secara fisik obat tercampur homogen dan secara kimia obat tetap stabil selama digunakan dalam kehidupan
 - d. Steril (parenteral, ocular)
 - e. Didapatkan dalam bentuk semprotan (parenteral, ocular)
 - f. Tidak mudah mengendap, partikel-partikel tersebut walaupun mengendap pada dasar wadah tidak boleh membentuk suatu gumpalan padat tetapi harus dengan cepat terdispersi kembali menjadi suatu campuran homogen bila wadahnya dikocok
 - g. Suspensi tidak boleh terlalu kental untuk dituang dengan mudah dari botolnya atau untuk mengalir melewati jarum injeksi
 - h. Untuk cairan obat luar, produk tersebut harus cukup cair sehingga dapat tersebar dengan mudah ke seluruh daerah yang sedang diobati tetapi juga tidak boleh sedemikian mudah bergerak sehingga gampang hilang dari permukaan dimana obat tersebut digunakan. Cairan tersebut harus dapat kering dengan cepat dan membentuk suatu lapisan pelindung yang elastis sehingga tidak mudah terhapus, juga harus mempunyai warna dan bau yang nyaman
2. Menurut teori stoke, cara untuk mengendalikan kecepatan sedimentasi dari suatu suspensi adalah dengan memperkecil atau menurunkan ukuran partikel, karena partikel yang berukuran besar akan sangat mudah mengendap dibandingkan dengan partikel berukuran kecil, adapun 3 kemampuan yang diberlakukan dalam menurunkan bentuk partikel:

- a. Gravitasi (konstan, menurunkan)
- b. Meningkatkan gaya (konstan, meningkatkan)
- c. Pergeseran (ditingkatkan dengan meningkatkan kecepatan, meningkatkan)

3. Diketahui :

$$d = 5,5\mu\text{m} = ,00055\text{cm}$$

$$\rho_s = 1,96 \text{ g/cc}$$

$$\rho_o = 0,977 \text{ g/cc}$$

$$\eta = 0,00895 \text{ poise}$$

$$T = 10 \text{ cm}$$

$$\text{Ditanya : } v = \dots$$

$$t = \dots\dots$$

Jawaban:

$$\begin{aligned} v &= \{d^2(p_s - p_o)g\}/18\eta \\ &= \{0,00055^2 (1,96 - 0,977)980\}/18(0,00895) \\ &= 1,808878647 \times 10^{-3} \text{ cm/dt} \end{aligned}$$

Jadi kecepatan settlingnya adalah $1,808878647 \times 10^{-3} \text{ cm/dt}$

$$\begin{aligned} t &= T/v \\ &= 10 \text{ cm} / 1,808878647 \times 10^{-3} \text{ cm/dt} \\ &= 5528,28683 \text{ dt} \end{aligned}$$

Jadi waktu yang dibutuhkan untuk settling adalah 5528,28683 dt.

SOAL TES

1. Sistem dispersi dibagi menjadi 3 salah satunya adalah sistem yang terdiri dari dua fase yaitu fase pendispersi dan fase terdispersi yang biasa disebut...
 - a. Dispersi padat
 - b. Dispersi koloid
 - c. Dispersi kasar
 - d. Dispersi larutan
 - e. Dispersi semisolid

2. Pada sistem dispersi kasar, adapun mutu yang diharapkan agar sediaan dispersi kasar memenuhi mutu yang dikehendak antara lain kecuali....
 - a. Tidak membentuk gumpalan padat
 - b. Sediaan tidak terlalu kental
 - c. Mengendap dengan cepat
 - d. Sulit terdispersi kembali
 - e. Mudah homogen bila dikocok kembali
3. Sifat antarmuka partikel sediaan dispersi kasar cenderung berflokulasi yang membentuk gumpalan karena menyatu dengan ...
 - a. Hukum Stokes
 - b. Gaya Van Der Waals
 - c. Efek Gerak Brown
 - d. Aliran Pseudoplastis
 - e. Aliran Dilatan
4. Suatu sediaan dispersi padat yang memiliki tahanan antarmuka tinggi, dapat diturunkan dengan penambahan....
 - a. Surfaktan
 - b. Suspending agent
 - c. Emulgator
 - d. Tragakan
 - e. Gelling agent
5. Agar suatu sediaan dispersi kasar memiliki laju endap yang baik, maka viskositas sediaan perlu dinaikkan, dengan cara....
 - a. Penambahan surfaktan
 - b. Penambahan suspending agent
 - c. Penambahan emulgator
 - d. Penambahan gelling agent
 - e. Penambahan tragakan

BAB 9

KINETIKA DAN STABILITAS OBAT

A. Pendahuluan

Salah satu cabang Ilmu Farmasi Fisika adalah tentang kinetika dan stabilitas obat. Kedua hal ini sangat berpengaruh pada formulasi dan evaluasi sediaan farmasi. Prinsip-prinsip kinetika merupakan hal yang sangat penting dalam menentukan stabilitas kimia suatu obat. Dengan mempelajari kinetika kimia maka dapat ditentukan kecepatan reaksi penguraian obat sehingga waktu kadaluwarsa obat tersebut dapat diperkirakan.

Kinetika Kimia membicarakan dinamika reaksi yang meliputi kecepatan reaksi, orde reaksi yang diperoleh dari hasil percobaan, hukum atau persamaan kecepatan reaksi, konstanta kecepatan dan mekanisme reaksi. Stabilitas adalah kapasitas suatu sediaan farmasi untuk mempertahankan spesifikasi yang telah ditentukan untuk menjamin identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian. Sediaan farmasi umumnya diproduksi dalam jumlah besar dan membutuhkan waktu yang cukup lama untuk sampai ke tangan konsumen. Jika obat tidak stabil maka potensinya akan menurun atau bahkan dapat membentuk hasil urai yang toksik dan membahayakan jiwa konsumen.

Pada Bab ini akan dibahas kecepatan reaksi, faktor yang mempengaruhi kecepatan reaksi, orde reaksi termasuk orde satu, orde dua, orde tiga dan orde semu,. Beberapa metode penentuan orde reaksi seperti metode substitusi, metode grafik dan metode waktu paruh. Mekanisme reaksi, stabilitas obat, uji stabilitas dan lain-lain yang terkait dengan kinetika dan stabilitas obat. Dengan mempelajari

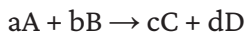
kinetika kimia atau kinetika reaksi maka dapat ditentukan kecepatan reaksi penguraian obat sehingga waktu kadaluarsa obat tersebut dapat diperkirakan.

B. Kinetika Kimia

Kinetika kimia atau kinetika reaksi merupakan studi tentang kecepatan reaksi, perubahan konsentrasi reaktan (produk) sebagai fungsi dari waktu. Analisis terhadap pengaruh berbagai kondisi reaksi terhadap kecepatan reaksi memberikan informasi mengenai mekanisme reaksi dan keadaan transisi dari suatu reaksi kimia.

1. Kecepatan Reaksi

Kecepatan atau laju reaksi adalah besarnya perubahan konsentrasi zat pereaksi dan hasil reaksi per satuan waktu. Kecepatan suatu reaksi diberikan sebagai $\pm dC/dt$. Artinya terjadi penambahan (+) atau pengurangan (-) konsentrasi C dalam selang waktu dt. Orde reaksi. Menurut Hukum Aksi Massa, kecepatan reaksi sebanding dengan hasil kali konsentrasi molar reaktan yang masing-masingnya dipangkatkan dengan jumlah molekul senyawa yang terlibat di dalam reaksi. Misalnya dalam reaksi berikut:



kecepatan reaksinya adalah

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{b} \frac{d[B]}{dt} + \frac{1}{c} \frac{d[C]}{dt} = +\frac{1}{d} \frac{d[D]}{dt}$$

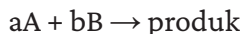
disebabkan metabolit obat atau hasil urai obat tidak dapat atau sangat sukar ditentukan secara kuantitatif maka kecepatan reaksi ditentukan sebagai berikut:

$$\frac{dC}{dt} = k[A]^a[B]^b$$

$\frac{dC}{dt}$ = kecepatan reaksi, k = konstanta kecepatan reaksi, dan a, b = orde reaksi

2. Orde Reaksi

Orde reaksi adalah jumlah atom atau molekul yang konsentrasinya menentukan kecepatan reaksi. Misalnya untuk reaksi:



maka orde reaksi untuk A adalah a, untuk B adalah b, dan orde reaksi keseluruhan adalah (a + b).

a. Reaksi Orde nol

Reaksi orde nol terjadi jika kecepatan reaksi tidak tergantung pada konsentrasi pereaksi sehingga perubahan konsentrasi konstan setiap waktu. Karena $C^0 = 1$ dan C adalah konsentrasi, maka persamaan kecepatan reaksi untuk reaksi orde nol adalah:

$$\begin{aligned} -\frac{d[C]}{dt} &= k_0 \cdot C^0 \\ -dC &= k_0 \cdot dt \end{aligned}$$

Jika persamaan di atas diintegrasikan, maka diperoleh persamaan:

$$C = C_0 - k_0 t$$

Jika data perubahan konsentrasi dari reaksi orde nol diplot terhadap waktu maka akan diperoleh garis lurus dengan kemiringan k_0 . Satuan untuk konstanta kecepatan reaksi orde nol, k_0 , adalah konsentrasi per satuan waktu, contoh: mol liter⁻¹ detik⁻¹, dimanawaktu (detik) dan konsentrasi (mol liter⁻¹). Dari persamaan di atas dapat dihitung waktu paruh ($t_{1/2}$) suatu obat yaitu waktu yang dibutuhkan suatu zat untuk terurai menjadi setengah konsentrasi semula.

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} C_0 &= C_0 - k_0 t_{1/2} \\ t_{1/2} &= \frac{\frac{1}{2} [C]_0}{k_0} \end{aligned}$$

b. Reaksi Orde Satu

Reaksi orde satu terjadi jika kecepatan reaksi tergantung pada konsentrasi salah satu pereaksi. Persamaan kecepatan reaksi untuk reaksi orde satu adalah:

$$-\frac{d[C]}{dt} = k_1 \cdot C$$

Jika persamaan di atas diintegrasikan, maka diperoleh persamaan:

$$\ln C = \ln C_0 - k_1 t$$

Persamaan di atas menunjukkan bahwa dalam reaksi orde satu konsentrasi akan turun secara eksponensial. Jika logaritma konsentrasi dari reaksi orde satu diplot terhadap waktu maka akan diperoleh garis lurus dengan kemiringan garis yang setara dengan 2,303. Satuan untuk konstanta kecepatan reaksi orde satu, k_1 , adalah 1/satuan waktu.

Persamaan waktu paruhnya adalah:

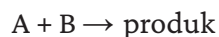
$$\frac{1}{2} \ln C_0 = \ln C_0 - k_1 t$$

$$t_{1/2} = \ln \frac{2}{k_0} = \frac{0,693}{k_1}$$

Pada reaksi orde satu, kecepatan reaksi dipengaruhi oleh konsentrasi reaktan. Orde ini paling sering terjadi dalam reaksi farmasetika seperti dalam absorpsi obat dan degradasi obat.

c. Reaksi Orde Dua

Reaksi orde dua terjadi apabila dua molekul bereaksi sehingga kecepatan reaksi bergantung pada dua konsentrasi pereaksi tersebut.



Kecepatan penguraian A sebanding dengan kecepatan penguraian B. Persamaan kecepatan reaksinya adalah:

$$-\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = k_2[A][B]$$

Jika a dan b adalah konsentrasi awal A dan B, dan x adalah konsentrasi produk yang dihasilkan pada waktu t, persamaan kecepatan reaksinya menjadi:

$$\frac{dx}{dt} = k_2(a-x)(b-x)$$

$\frac{dx}{dt}$ kecepatan reaksi, sedangkan (a-x) dan (b-x) adalah konsentrasi sisa A dan B pada saat t.

Integrasi persamaan di atas memberikan persamaan berikut:

$$k_2 = \frac{2,303}{t(a-b)} \log \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$$

Jika konsentrasi A dan B sama, sehingga a = b maka persamaan yang berlaku adalah:

$$\frac{dx}{dt} = k_2(a-x)^2$$

Jika diintegrasikan, maka diperoleh persamaan berikut:

$$k_2 = \frac{1}{at} \left(\frac{x}{a-x} \right)$$

Jika $\frac{x}{a(a-x)}$ diplot terhadap waktu maka akan diperoleh garis lurus dengan kemiringan k. Jika konsentrasi awal, a dan b tidak sama, plot $\log \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$ terhadap waktu harus menghasilkan garis lurus dengan kemiringan $\frac{(a-b)k_2}{2,303}$. Satuan untuk konstanta kecepatan reaksi orde dua, k₂, adalah L/mol/detik.

3. Metode Penentuan Orde Reaksi

Penentuan orde reaksi dapat dilakukan dengan tiga metode yaitu:

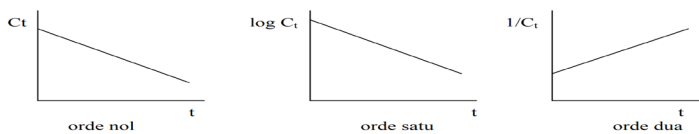
1. Metode Substitusi
2. Metode Grafik
3. Metode Waktu Paruh

a. Metode Substitusi

Pada metode substitusi, data yang terkumpul dari studi kinetika disubstitusikan ke dalam bentuk integral dari persamaan yang menggambarkan berbagai orde. Apabila ditemukan persamaan yang menghasilkan nilai k yang konstan dalam batas variasi percobaan, maka reaksi yang terjadi mengikuti orde reaksi tersebut.

b. Metode Grafik

Pada metode grafik, data yang diperoleh dari studi kinetika diplot dalam bentuk grafik. Jika garis lurus diperoleh dari grafik hubungan konsentrasi terhadap waktu maka reaksi yang terjadi mengikuti orde nol. Jika garis lurus diperoleh dari grafik hubungan logaritmik konsentrasi terhadap waktu maka reaksi yang terjadi mengikuti orde satu. Jika garis lurus diperoleh dari grafik hubungan $1/\text{konsentrasi}$ terhadap waktu maka reaksi yang terjadi mengikuti orde dua.



Gambar 9.1 Grafik orde reaksi

c. Metode Waktu Paruh

Pada reaksi orde nol, waktu paruh sebanding dengan konsentrasi awal (a). Pada reaksi orde satu, waktu paruh tidak bergantung pada konsentrasi. Pada reaksi orde dua, di mana $a = b$, waktu paruh sebanding

dengan $1/a$. Pernyataan-pernyataan tersebut menunjukkan bahwa secara umum, dengan metode waktu paruh penentuan orde reaksi didasarkan pada hubungan berikut:

$$t_{1/2} \propto \frac{1}{a^{n-1}}$$

Keterangan: n = orde reaksi

Jika dua reaksi dilakukan pada dua konsentrasi yang berbeda, a_1 dan a_2 , waktu paruh $t_{1/2(1)}$ dan $t_{1/2(2)}$ dibandingkan sebagai berikut:

$$\frac{t_{1/2(1)}}{t_{1/2(2)}} = \frac{(a_2)^{n-1}}{(a_1)^{n-1}} = \left(\frac{a_2}{a_1}\right)^{n-1}$$

atau dalam bentuk logaritmik:

$$\log \frac{t_{1/2(1)}}{t_{1/2(2)}} = (n - 1) \log \frac{a_2}{a_1}$$

$$n = \frac{\log(t_{1/2(1)}/t_{1/2(2)})}{\log(a_2/a_1)} + 1$$

Dengan mensubstitusikan nilai waktu paruh dan konsentrasi awal maka orde reaksi dapat ditentukan.

4. Mekanisme Reaksi

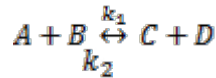
a. Reaksi Sederhana

Setiap reaksi elementer bereaksi secara stokhiometri memberikan jumlah molekul yang akan bereaksi pada tahap tersebut untuk membentuk suatu produk. Dalam hal inimolekularitas akan berhubungan dengan orde reaksi.

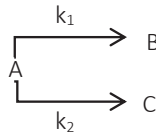
b. Reaksi Kompleks

Banyak reaksi tidak dapat dinyatakan secara sederhana dengan persamaan orde nol, satu, dan dua. Reaksi tersebut melibatkan lebih dari satu reaksi elementer/reaksi sederhana. Proses ini meliputi reaksi reversibel, paralel, dan berseri/berurutan.

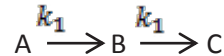
Reaksi reversibel



Reaksi paralel



Reaksi berseri beruntun



5 Faktor Yang Mempengaruhi Kecepatan Reaksi

Beberapa faktor yang mempengaruhi kecepatan reaksi selain konsentrasi adalah suhu, pH, cahaya, kekuatan ion, pelarut dan konstanta dielektrik.

a. Suhu

Kecepatan dari banyak reaksi akan naik sekitar dua sampai tiga kali lipat pada setiap kenaikan suhu sebesar 10 °C. Pengaruh suhu pada kecepatan reaksi penguraian ditunjukkan oleh Persamaan Arrhenius:

$$k = Ae^{-E_a/RT}$$

atau

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2,303 RT}$$

k = konstanta kecepatan reaksi, A = faktor frekuensi atau faktor Arrhenius, E_a = energi aktivasi, R = konstanta gas, T = suhu absolut.

b. Ph

Besarnya kecepatan reaksi hidrolitik yang dikatalisis oleh ion hidrogen dan hidroksil dapat bervariasi oleh pengaruh pH. Katalisis ion hidrogen, H^+ , menonjol pada kisaran pH rendah, sedangkan katalisis ion hidroksil, OH^- , berlangsung pada kisaran pH tinggi

Dalam larutan asam, berlaku hubungan:

$$k_{obs} = k_o + k_{H^+}[H^+]$$

Dalam larutan basa, berlaku hubungan:

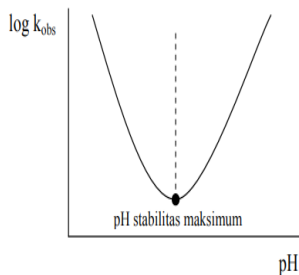
$$k_{obs} = k_o + k_{OH^-}[OH^-]$$

Untuk obat yang reaksi penguraiannya dikatalisis oleh ion $[H]^+$ dan ion $[OH]^-$, berlaku hubungan:

$$k_{obs} = k_o + k_{H^+}[H^+] + k_{OH^-}[OH^-]$$

k_{obs} = konstanta kecepatan reaksi yang diperoleh dari percobaan, k_o = konstanta kecepatan reaksi tanpa katalisator, k_{H^+} = koefisien katalitik H^+ , k_{OH^-} = koefisien katalitik OH^- , $[H^+] =$ konsentrasi H^+ , $[OH^-] =$ konsentrasi OH^-

Grafik logaritma k_{obs} terhadap pH dapat menentukan pH stabilitas optimum. Titik belok dari grafik menunjukkan pH stabilitas optimum, ditunjukkan oleh Gambar 9.2



Gambar 9.2 Grafik hubungan antara logaritma k_{obs} terhadap pH

c. Cahaya

Energi cahaya, seperti panas, dapat mengaktifkan reaksi. Radiasi dengan energi yang sesuai dan energi yang cukup akan diadsorpsi untuk mengaktifkan molekul-molekul. Satuan energi radiasi dikenal sebagai foton dan ekuivalen dengan 1 kuantum energi. Setelah sebuah molekul menyerap 1 kuantum energi radiasi,

maka tumbukan antar molekul terjadi menyebabkan energi kinetik naik dan suhu sistem pun naik. Reaksi fotokimia awal sering diikuti reaksi panas.

d. Kekuatan Ion

Pengaruh kekuatan ion terhadap kecepatan reaksi ditunjukkan oleh persamaan berikut:

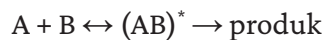
$$\log k = \log k_0 + 1,02 Z_A Z_B \sqrt{\mu}$$

k_0 = konstanta kecepatan reaksi pada kekuatan ion = 0. Jika log k diplot terhadap $\sqrt{\mu}$ maka akan diperoleh garis lurus dengan kemiringan 1,02 $Z_A Z_B$. Jika salah satu pereaksi merupakan molekul netral, $Z_A Z_B = 0$ maka konstanta kecepatan reaksi tidak tergantung pada kekuatan ion dalam larutan.

Berbagai konsentrasi garam yang digunakan dalam sediaan larutan dapat meningkatkan, menurunkan, atau tidak mempengaruhi kecepatan reaksi obat dalam larutan. Jika obat bermuatan positif dan dikatalisis oleh ion hidrogen, maka peningkatan kekuatan ion oleh penambahan garam dapat menyebabkan peningkatan kecepatan reaksi penguraian. Jika obat bermuatan netral, maka perubahan kekuatan ion oleh penambahan garam tidak mempengaruhi kecepatan penguraian.

e. Pelarut

Untuk reaksi bimolekular, pengaruh pelarut terhadap kecepatan reaksi penguraian suatu obat diberikan oleh persamaan berikut:



k_0 = konstanta kecepatan reaksi dalam suatu larutan sangat encer, k = konstanta kecepatan reaksi, V = volume molar, R = konstanta gas, T = suhu absolut, $\Delta\bar{\delta}_A, \Delta\bar{\delta}_B, \Delta\bar{\delta}^*$ = selisih perbedaan parameter kelarutan atau tekanan dalam dari pelarut dan pereaksi A, B, dan kompleks teraktivasi $(AB)^*$

Persamaan ini menandakan bahwa jika tekanan dalam atau polaritas produk sama dengan pelarut, maka $\Delta\delta^* \cong 0$ dan jika tekanan dalam pereaksi tidak sama dengan pelarut, maka $\Delta\delta_A$ dan $\Delta\delta_B > 0$, kecepatan reaksi akan menjadi besar dalam pelarut tersebut dibandingkan dalam larutan ideal. Sebaliknya, jika polaritas pereaksi sama dengan pelarut maka $\Delta\delta_A$ dan $\Delta\delta_B > 0$ dan jika tidak sama maka $\Delta\delta^* > 0$, maka $(\Delta\delta_A + \Delta\delta_B) - \Delta\delta^*$ akan memiliki harga negatif yang besar sehingga kecepatan reaksi akan menjadi kecil di dalam pelarut tersebut.

f. Konstanta Dielektrik

Pengaruh konstanta dielektrik terhadap konstanta kecepatan reaksi ion ditentukan oleh persamaan berikut:

k_{∞} = konstanta kecepatan reaksi dalam medium dengan konstanta dielektrik takterhingga, N = bilangan avogadro, z_A dan z_B = muatan dari kedua ion, e = satuan muatan listrik, r^* = jarak antar ion dari kompleks teraktivasi, dan ϵ = konstanta dielektrik dari larutan.

Jika diplot pada grafik, menurut persamaan, molekul-molekul ion dengan muatan yang berlawanan akan menghasilkan garis lurus dengan kemiringan positif dan molekul-molekul ion dengan muatan sama akan menghasilkan garis lurus dengan kemiringan negatif.

Reaksi antar ion dengan muatan berlawanan, peningkatan konstanta dielektrik pelarut akan menurunkan konstanta kecepatan reaksi. Sebaliknya, reaksi antar ion dengan muatan yang sama, peningkatan konstanta dielektrik pelarut akan menaikkan konstanta kecepatan reaksi.

a. Stabilitas Obat

Stabilitas merupakan simbol kualitas yang penting untuk suatu

produk obat atau kosmetika. Stabilitas obat adalah kemampuan suatu produk untuk mempertahankan sifat dan karakteristiknya agar sama dengan yang dimilikinya pada saat dibuat (identitas, kekuatan, kemurnian, kualitas) dalam batasan yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan (shelf-life). Waktu simpan (shelf life) merupakan periode penggunaan dan penyimpanan, yaitu waktu dimana suatu produk tetap memenuhi spesifikasinya jika disimpan dalam wadah yang sesuai dengan kondisi tempat penjualan.

Jenis spesifikasi ada dua yaitu spesifikasi release dan spesifikasi periksa /waktu simpan/umur produk. Spesifikasi release adalah spesifikasi yang harus dipenuhi pada waktu pembuatan, misalnya 95%-105%. Spesifikasi periksa adalah spesifikasi yang harus dipebahi sepanjang waktu simpannya, misalnya 90%-110%. Waktusimpan minimal adalah periode waktu yang dibutuhkan oleh suatu produk yang berada pada batas spesifikasi release saat pembuatan untuk mencapaibatas spesifikasi periksa. Misalnya 95%-110%.

1. Faktor Yang Mempengaruhi Stabilitas Obat

Beberapa faktor yang mempengaruhi stabilitas obat yaitu:

1. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan yang berpengaruh terhadap stabilitas obat diantaranya adalah:

- a. Temperatur
 - b. Cahaya
 - c. Oksigen
 - d. Kelembaban
 - e. Karbondioksida
2. Obat atau eksipien di dalam sediaan
 - a. Ukuran partikel obat
 - b. Ph sediaan/lingkungan
 3. Kontaminasi mikroba
 4. Kontaminasi logam tertinggal
 5. Pembersihan dari wadah

2. Uji Stabilitas Obat

Uji stabilitas bertujuan untuk meneliti karakteristik tentang bagaimana mutu bahan atau produk berubah dengan berjalannya waktu di bawah pengaruh lingkungan seperti suhu, kelembaban, cahaya, dan oksigen; memberikan informasi mengenai kondisi pemrosesan, pengangkutan, dan penyimpanan yang harus dilakukan untuk bahan atausediaan tersebut; dan menentukan masa uji ulang bahan obat atau produk obat.

Data stabilitas bahan baku memberikan informasi tentang bentuk sediaan yang dapat dibuat, formula sediaan yang dibuat, cara/proses produksi yang harus dilakukan, cara penyimpanan bahan, bahan kemasan yang harus digunakan untuk produk jadi, dan waktu kadaluwarsa bahan baku itu sendiri. Sedangkan data stabilitas sediaan jadi memberikan informasi tentang kondisi penyimpanan sediaan jadi, interval test kadar zat aktif dalam sediaan tersebut, dan waktu kadaluwarsa sediaan tersebut.

a. Uji Stabilitas Dipercepat

Uji stabilitas dipercepat merupakan uji yang menggunakan kondisi penyimpanan ekstrim untuk meningkatkan kecepatan penguraian suatu obat. Tujuan uji stabilitas adalah untuk menentukan parameter kinetik sehingga waktu kadaluwarsa dapat diprediksi.

Kondisi ekstrim yang dapat mempercepat penguraian antara lain adalah: suhu, kelembaban, cahaya, pengocokan, gravitasi, dan pH. Kondisi ekstrim yang umum digunakan adalah suhu. Suhu yang tinggi akan mempercepat penguraian zat aktif. Kecepatan penguraian dan suhu dihubungkan oleh persamaan *Arrhenius*.

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2,303RT}$$

Jika harga k pada berbagai temperatur ditentukan kemudian $\log k$ diplot terhadap $1/T$ maka akan diperoleh garis lurus dengan kemiringan $-E_a/2,303R$ dan perpotongan pada ordinat merupakan $\log A$ sehingga harga E_a dan A

dapat ditentukan. Oleh karena itu, jika konstanta kecepatan penguraian pada suhu tinggi diperoleh maka konstanta kecepatan penguraian pada suhu penyimpanan yang sebenarnya dapat ditentukan.

b. Uji Stabilitas Menurut Asean

Menurut *ASEAN Guideline on Stability of Drug Product*, kondisi penyimpanan uji secara umum dibagi menjadi 3 yaitu; kondisi penyimpanan 'real time' (suhu kamar), kondisi penyimpanan dipercepat, kondisi penyimpanan 'alternatif to accelerate study'. Pada kondisi *real time*, produk uji disimpan pada suhu $30\pm 2^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\pm 5\%$ dan frekuensi uji dilakukan setiap 0, 3, 6, 12, 18, sampai 24 bulan; pada kondisi penyimpanan dipercepat, produk uji disimpan pada suhu $40\pm 2^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\pm 5\%$ dan frekuensi uji dilakukan setiap 0, 3, sampai 6 bulan; pada kondisi penyimpanan 'alternatif to accelerate study', produk uji disimpan pada suhu sama seperti uji dipercepat, hanya frekuensi uji dilakukan setiap 0, 1, sampai 3 bulan. Pengujian stabilitas harus dilakukan dengan jumlah sampel uji minimal 3 (tiga) bets.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M., 2000. *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Anief, M., 2007. *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Ansel, Howard c. 1989. "Pengantar Sediaan Farmasi". Edisi keempat. Jakarta: UI Press.
- Attwood, D. 2008. *Physical Pharmacy*. London: Pharmaceutical Press.
- Bikerman, J. 2009. *Structure and Capacity of Electrical Double Layer*. United Kindom Boston.
- Carstensen, J.T & C.T Rhodes., 2000, *Drug Stability Principles and Practice*, Marcel Dekker.Inc, Yew York, USA.
- Connors, K.A, dkk, 1992, *Stabilitas Kimia Dalam Sediaan Farmasi*, Diterjemahkan oleh Didik Gunawan, Penerbit IKIP Semarang.
- Ditjen POM. 1979. "Farmakope Indonesia", Edisi III. Depkes RI. Jakarta.
- Ditjen POM. 1995. "Farmakope Indonesia". Edisi IV. Depkes RI. Jakarta.
- Ditjen POM. 2018. "Farmakope Indonesia". Edisi V. Depkes RI. Jakarta.
- Ditjen POM. 2020. "Farmakope Indonesia". Edisi VI. Depkes RI. Jakarta.
- Fingas.M.F. "Water-in-Oil Emulsion :Formation and Prediction" *The Journal of Petroleum Science Research*. (2014).vol 3:40-43
- Gennaro, A. R. 1990. *Remingtons Pharmaceutical Sciences*. Pennsylvania: Marck Publishing Company.

- Ghosh S, D Rousseau. 2011. Current Opinion in Colloid & Interface Science. Science Direct. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2011.06.006>
- Hadkar, U.B. 2007. Physical pharmacy. Mumbai: Nirali Prakashan
- Hauner, Ines.M, et al."The Dynamic Surface Tension of Water". The Journal of Physical Chemistry Letters (2017)
- Henderson, D. 1982. The Statistical Mechanisme of the Electric Double Layer. University of Puerto Rico, Rio Pedras; USA.
- Howard, C. Ansel. 1972. "Introdution to Pharmaceutical Dosage Form". Philadelphia.
- Howard, C. Ansel.(1989), *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Edisi IV*, UI Press, Jakarta.
- Jenkins, G, L. 1986. "Scoville's The Art Of Coumpanding". The Blakiston Division. New York. London.
- Kralova, I, & Sjöblom, J. 2009. Surfactants Used in Food Industry : A Review Surfactants Used in Food Industry : A Review. Journal of Dispersion Science and Technology, 30, 1363–1383. <https://doi.org/10.1080/01932690902735561>
- Lachman, L. & H. A. Liebermann. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* 3rd Edition. Philadelphia London: Lea & Febiger
- Lachman, L. Liebermann, H.A., dan Kanig,J.I. 1994. Teori dan Praktek Farmasi Industri III. Edisi III. Jakarta : UI Press.
- Lin, C., et al. 2016. Electrical Double Layer Effect on Ion Transfer Reaction. University of Oxford; United Kingdom.
- Lund, Walter. (1994). The Pharmaceutical Codex, 12th edition, The Pharmaceutocal Press, London.
- Martin Alfred.1983. Farmasi Fisik Edisi III Jilid I. Jakarta. UI Press
- Martin Alfred.1983. Farmasi Fisik Edisi III Jilid II. Jakarta. UI Press
- Martin, A. N.1993. *Physical Pharmacy* 4th Edition. Philadelphia London: Lea & Febiger
- Martin, A., James, S., and Arthur, C., 1993. Farmasi Fisik; Dasar-dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu farmasetik, Edisi Ketiga, Terjemahan Yoshita, UI-Press, Jakarta.

- Martin, A.N. 1993. *Physical Pharmacy*. Fourt Edition. Lea & Febiger. Philadelphia. London.
- Martin, Alfred dkk. 2008. *Dasar-dasar Farmasi Fisik Dalam Ilmu Farmasetik*. Jakarta: UI Press.
- Martin, E.W. 1971. "*Dispensing of Medication*" 7 th edition. Merck Publishing Company. USA.
- McClements, D. J. (2016). *Food Emulsions: Principles, Practices, and Techniques* (Third Edit). CRC Press Taylor & Francis Group. <https://doi.org/10.12691/jfnr-4-5-3>
- Mohammad. A, (1997), *Ilmu Meracik Obat*, Gadjah Mada press, Yogyakarta
- Murtini, G. 2016. *Farmasetika Dasar*. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta
- Nagata, Y. and Saul, M. 2018. *Electrical Double Layer Probed by Surface-Specific Vibrational Technique*. University of California ; USA
- Nash, A. R., 1996, *Pharmaceutical Suspensions*, in Herbert A. Lieberman, Martin M. Rieger, Gilberts, Banker, *Pharmaceutical Dosage Forms : Disperse Systems*, Vol. 2, 2nd Revised and Expanded, New York, pages : 183-188.
- Parrot, E.L. 1970. "*Pharmaceutical Technologi*". Buyer Publising Company. Lowo. USA.
- Pawlik, A. K., Fryer, P. J., & Norton, I. T. (2013). *Formulation Engineering of Foods*.pdf. Wiley Blackwell.
- Priyambodo. (2007). *Manajemen Farmasi Industri*. Yogyakarta: Global Pustaka Utama.
- Raven dan Johnson. 2001. *Biology* 6th edition. [Online]. Tersedia: <http://www.mhhe.com/biosci>. [20 Juni 2008]
- Scoville, 1957, *The Art of Compounding*, In McGraw-Hill Book Company second edition, New York, 66.
- Shargel, Leon. 2004. "*Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. Edisi 5th Ed. Mcgraw-Hill: Boston.
- Shargel, Leon. 2005. "*Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*". Edisi II. Surabaya:

- Shargel, Leon,(1988). "Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics" 4thEd. Mcgraw-Hill: Boston.
- Sinala, S. 2016. *Farmasi Fisik*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta
- Sinha, S. et al . 2015. *Electrical Double Layer Probed by Surface-Specific Vibrational Technique*. University of Maryland. USA
- Sinila,Santi. 2016. *Farmasi Fisik*. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI.
- Sinko, P. L. 2011. *Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika Martin* Edisi 5. Terjemahan oleh Joshita Djajadisastra & Amalia H. Hadinata. Jakarta: EGC Buku Kedokteran.
- Sinko, P.J., 2011, *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, The state University of New Jersey; Rutgers.
- Sinko, Patrick J. (2006). *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika*, Edisi 5, Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
- Sinko, Patrick J. 1993. "Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika". *Martin* Edisi 5. EGC: Jakarta.
- Spowl, B.J. 1960. "American Pharmacy". 5 th edition. Lippsecott. Company.
- Syamsuni H.A., 2006. *Ilmu Resep*. Jakarta: EGC.
- Syamsuni, HA. (2007), *Ilmu Resep*, Penerbit Buku kedokteran, EGC Jakarta
- Syukri, Y. 2002. "Biofarmasetika". UII Press: Yogyakarta.
- Tadros, TF. 2005. *Applied Surfactan: Principles and Application*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- The United State Pharmacopeial Convention. 2006. *The United States Pharmacopeia (USP)*.
- Torrie, M. G. et al., 1989. *Theory of The Electrical Double Layer: Ion Size Effect in a Molecular Solvent*. Royal Military Colege; Canada.
- Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Terjemahan oleh Sundani, N. S. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Voight. 1951. *Tekhnologi Farmasi*. Jakarta. UI Press
- Winarno, F.G. 2004. *Kimia Pangan dan Gizi*. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.

KUNCI JAWABAN

1. Kunci Tes Soal (BAB 1 Dasar-dasar Farmasi Fisika dan Sifat Fisika Molekul)

1. B
2. A
3. A
4. B
5. D

2. Kunci Tes Soal (BAB 2 Mikromeritik dan Fenomena Antarmuka)
Bagian Mikromeritik

1. A
2. B
3. C
4. B
5. D

Bagian Fenomena Antarmuka

1. C
2. A
3. D
4. A

3. Kunci Tes Soal (BAB 3 Kelarutan dan Distribusi Zat)

1. B
2. A
3. C
4. B

5. E
6. A
7. D
8. C
9. D
10. E

4. Kunci Tes Soal (BAB 4 Rheologi)

1. E
2. C
3. D
4. A
5. B

5. Kunci Tes Soal (BAB 5 Suspensi dan Emulsi)

Bagian Suspensi

1. A
2. A
3. B
4. A
5. B

Bagian Emulsi

1. D
2. B
3. B
4. D
5. D

6. Kunci Tes Soal (BAB 6 Difusi dan Disolusi)

Bagian Difusi

1. B
2. A
3. C
4. C
5. A

Bagian Disolusi

1. A
2. C
3. A
4. D
5. B

7. Kunci Tes Soal (BAB 8 Dispersi Kasar)

1. C
2. D
3. C
4. A
5. B

GLOSARIUM

Absorpsi	:	Penyerapan yang terjadi hingga masuk ke dalam/dibawah permukaan.
Adsorpsi	:	Penyerapan yang terjadi hanya sampai di permukaan saja.
Agglomerate	:	Gumpalan-gumpalan.
Dispersi	:	Campuran pada sebuah zat dalam sebuah zat pelarut dan terlarut
Gel	:	Sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif, merupakan dispersi koloid.
Hidrofilik	:	Bagian yang suka dengan air.
Hopper	:	Tempat masuknya bahan kedalam mesin tablet
<i>In vitro</i>	:	Pengujian yang dilakukan di luar tubuh
<i>In vivo</i>	:	Pengujian yang dilakukan di dalam tubuh
Lipofilik	:	Bagian yang suka dengan minyak/lemak.
Membran	:	Lapisan
Partikel	:	Benda atau zat yang berukuran sangat kecil
Poise	:	Satuan dalam menyatakan viskositas
Polimorfis	:	Mempunyai banyak bentuk
Rheogram	:	hasil bentuk grafik/kurva aliran
Rheologi	:	Aliran zat cair dan deformasi zat padatan
Sedimentasi	:	Endapan

SGF	:	Simulation Gastrointestinal Fluid (Cairan lambung simulasi)
Shear thickening system	:	sistem geser pemekat
Shearing rate	:	Kecepatan tahanan
Shearing stress	:	Besarnya tekanan
Shear-thinning system	:	sistem geser pencair
SIF	:	Simulation Intestinal Fluid (Cairan usu simulasi)
Sol	:	Sistem koloid dengan fase terdispersi berupa zat padat dalam medium pendispersi zat cair.
Solut	:	Zat yang terlarut
Stabilitas	:	keadaan yang tidak berubah
Surfaktan	:	Bahan aktif permukaan
Surfaktan	:	Bahan aktif permukaan.
Suspensi	:	sediaan yang tersusun dari fase pendispers dan fase terdispers
Viskometer	:	alat untuk menentukan viskositas cairan
Viskositas	:	Kekentalan (suatu pernyataan tahanan dari suatu cairan untuk mengalir)
Volume	:	besaran suatu bobot

INDEKS

A

Acasia 129

Agregasi 120

agregat 94, 96, 121

air dalam minyak 108, 109, 112,
122, 133

Algin 98, 129

Anionic 124

Ansel 108, 200

Antarmuka 94

B

Bahan pensuspensi 97, 99, 104,
128

C

caking 91, 96, 101, 104

Chondrus 98

Corrigen 111

creaming 114, 120

Creaming 114, 119, 134, 135

D

Derajat Flokulasi 103

dispersi 85, 88, 100, 105, 108,
110, 118, 122

E

electric double layer 116

Emulgator 110, 119, 122, 123, 124,
126, 127, 130, 134, 136

Emulsi 85, 107

Emulsifikasi 122, 135

Evaluasi 101

F

Farmakope Indonesia Edisi VI
88

Farmakope Indonesia III 87

Farmakope Indonesia IV 87

flouresensi 113

Fornas Edisi 2 Th. 1978 88

H

hidrofil 115, 124, 125, 126, 131

hidrofilik 115, 118, 122, 123, 127

Hidrophyl - Lipophyl - Balance
125

HLB 115, 125, 131, 132, 133

I

interparsial film 116

Inversi fase 120, 135

J

Jumlah partikel 92

K

Kationik 125

Kekentalan 89, 92, 93, 97, 129

kelarutan warna 113

Kemampuan Redispersi 103

kertas saring 114

koalesensi 120, 121, 122, 134

koloid 120, 122, 126

konduktivitas 113, 135

L

Lachman 108, 200

Laju sedimentasi 101

Lapisan monomolekuler 127,
135

Lapisan multimolekuler 127,
135

Lapisan partikel padat 127

lipofilik 115, 121, 127

luas permukaan partikel 92, 95

M

Martin 108, 201

mekanisme pembasahan 96,
103

Metode botol 117

Metode gom basah 117

Metode gom kering 117

Mikroemulsi 112

minyak dalam air 108, 109, 112,
122, 129, 133

N

Non ionik 125

O

oil in water 109, 112

organik polimer 99, 100

Organoleptis 101

oriented wedge 115

P

pengenceran 113, 121, 122, 134,
135

Pengendapan 89, 95

Persamaan Stokes 102

Preservative 111

presipitasi 100, 105

pulvis gummi arabici 97, 129

S

Sifat partikel 92

Stabilitas 92, 93, 101, 119, 124
Stabilitas fisik 93
surfaktan 85, 89, 107, 111, 112,
122, 124, 131, 132
Suspensi 85, 86, 87, 88, 89, 90,
91, 92, 93, 94, 95, 96, 100,
101, 104, 105, 135
Suspensi flokulasi 93
Suspensi optalmik 90
Suspensi Oral 87, 104
Suspensi tetes telinga 90
Suspensi topikal 87, 90
Suspensi untuk injeksi 91
Suspensi untuk injeksi
terkonstitusi 91

T

tegangan antarmuka 94, 122,
123, 134, 135, 136
tegangan permukaan 94, 95,
107, 114, 115, 122, 124

Tragakan 98, 129
Turunan selulosa 99

U

Ukuran partikel 92, 93, 96, 103,
121, 134
Ukuran Partikel 103
USP XXVII 87

V

viskositas 92, 95, 97, 98, 99,
100, 102, 104, 110, 117, 120,
123, 126, 128, 129, 130, 134,
135, 136
Viskositas 92, 97, 102, 121, 128,
134
Volume Sedimentasi 102

W

water in oil 109, 112

PROFIL PENULIS

