

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Paracetamol

##### 1. Defenisi Paracetamol

Paracetamol merupakan senyawa yang mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,1%  $C_8H_9NO_2$  terhadap zat anhidrat. Berkhasiat analgetik dan antipiretik. Pemerian Serbuk hablur, putih; tidak berbau; rasa sedikit pahit. Paracetamol memiliki kelarutan larut dalam air mendidih dan dalam natrium hidroksida 1 N, mudah larut dalam etanol. Untuk Paracetamol memiliki jarak lebur antara  $168^\circ$  dan  $172^\circ C$ . memiliki bobot molekul 151,16. Baku pembanding Parasetamol menurut BPFI yaitu lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 18 jam sebelum digunakan.

Pada senyawa Paracetamol (*Acetaminophen*) dapat diidentifikasi dengan menggunakan spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan di atas pengering yang cocok dan didispersikan dalam kalium bromida P menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Parasetamol BPFI. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 200.000) dalam campuran asam klorida 0,1 N dalam metanol P (1 dalam 100), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan Parasetamol BPFI. Jika memenuhi uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis, gunakan larutan 1 mg per ml dalam metanol P dan fase gerak diklormetana P-metanol P (4:1). Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan dalam suhu ruang, hindarkan dari kelembapan dan panas.

Penetapan kadar Larutan baku Timbang saksama sejumlah Parasetamol BPFI, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang  $12 \mu g$  per ml. Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutan dalam 10 ml metanol P, encerkan dengan air sampai tanda.

Masukan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Ukur serapan Larutan uji dan Larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 244 nm, terhadap air sebagi

blanko. Hitung jumlah dalam mg asetaminofen  $C_8H_9NO_2$ , dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$10C \left( \frac{Au}{As} \right)$$

Keterangan:

C adalah kadar Parasetamol BPFI dalam  $\mu g$  per ml Larutan baku

AU dan AS berturut-turut adalah serapan Larutan uji dan Larutan baku.

Uji Disolusi yang dilakukan pada tablet paracetamol menggunakan media disolusi 900 ml Larutan dapar fosfat pH 5,8 alat tipe 2 kecepatan 50 rpm dengan waktu 30 menit. Prosedur selanjutnya Lakukan penetapan jumlah  $C_8H_9NO_2$  yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot, jika perlu diencerkan dengan Media disolusi dan serapan larutan baku Parasetamol BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 243 nm. Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), parasetamol  $C_8H_9NO_2$  dari jumlah yang tertera pada etiket.

Penetapan kadar lakukan dengan menggunakan Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada kromatografi fase gerak Buat campuran air-metanol P (3:1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi. Larutan baku Timbang saksama sejumlah Parasetamol BPFI, larutkan dalam Fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml. Larutan uji Timbang dan serbukan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml Fase gerak, kocok selama 10 menit, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Pipet 5 ml larutkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan Fase gerak sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5  $\mu m$  atau lebih halus, buang 10 ml filtrat pertama. Gunakan filtrat sebagai Larutan uji. Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Kromatografi. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 243 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi L1. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan

kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 10 µl) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, parasetamol, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$10.000C \left( \frac{rU}{rS} \right)$$

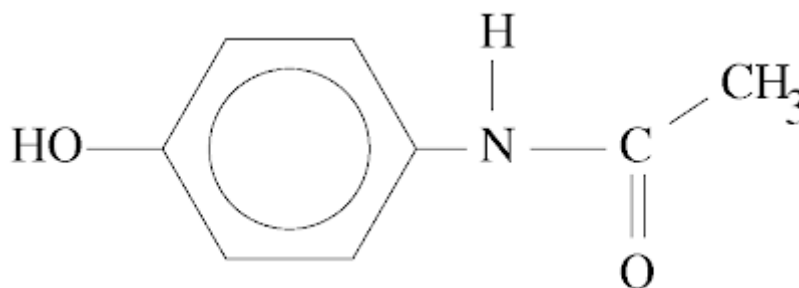
C adalah kadar Parasetamol BPFI dalam mg per ml Larutan baku

rU dan rS berturut-turut adalah respons puncak dari Larutan uji dan Larutan baku.

(Farmakope V 2014)

## 2. Sejarah Parasetamol

Pada tahun 1946, Lembaga Studi Analgetik dan obat-obatan sedative telah memberi bantuan kepada Departemen Kesehatan New York untuk mengkaji masalah yang berkaitan dengan agen analgetik. Bernard Brodie dan Julius Axelrod telah ditugaskan untuk mengkaji mengapa agen bukan aspirin dikaitkan dengan adanya methemoglobinemia, sejenis keadaan darah tidak berbahaya (Yulida A N. 2009). Di dalam tulisan mereka pada 1948, Brodie dan Axelrod mengaitkan penggunaan asetanilida dengan methemoglobinemia, dan mendapati pengaruh analgetik asetanilida adalah disebabkan metabolit Parasetamol aktif. Mereka membela penggunaan Parasetamol karena memandang bahan kimia ini tidak menghasilkan racun asetanilida (Yulida A N, 2009)



**Gambar 1. Struktur Parasetamol**

Derivat-asetanilida ini adalah metabolit dari fenasetin, yang dahulu banyak digunakan sebagai analgetik, tetapi pada tahun 1978 telah ditarik dari peredaran karena efek sampingnya (nefrotoksias dan karsinogen). Khasiatnya analgetik dan antipiretik, tetapi tidak antiradang. zat antinyeri yang paling aman, juga untuk swamedikasi (pengobatan mandiri). Efek analgetiknya diperkuat oleh kafein dengan kira-kira 50% dan kodein. Resorpsinya dari usus cepat dan praktis tuntas, secara rectal lebih lambat. Efek samping jarang terjadi, antara lain reaksi hipersensitivitas dan kelainan darah (Yulida A N 2009)

Interaksi pada dosis tinggi memperkuat efek antikoagulansia, dan pada dosis biasa tidak interaktif (Tjay 2002). Paracetamol memiliki kelarutan larut dalam air mendidih dan dalam natrium hidroksida 1 N, mudah larut dalam etanol. Baku pembanding Parasetamol menurut BPFI yaitu lakukan pengeringan di atas silika gel P selama 18 jam sebelum digunakan.

## **B. Asam sitrat**

### **1. Definisi Asam sitrat**

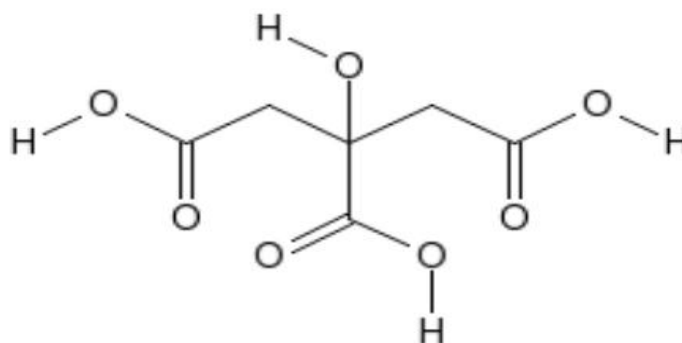
Asam Sitrat atau nama lain dari *Acidum citricum monohydricum; E330; 2-hydroxypropane-1,2,3- tricarboxylic acid monohydrate*. Merupakan senyawa asam organik lemah yang mudah ditemukan pada daun dan buah tumbuhan genus Citrus (jeruk-jerukan). Asam sitrat berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5%,  $C_6H_8O_7$  dihitung terhadap zat anhidrat. Asam sitrat monohidrat terjadi sebagai kristal tidak berwarna atau tembus cahaya, atau sebagai bubuk kristal putih bercahaya. Tidak berbau dan memiliki rasa asam yang kuat. Struktur kristal bersifat ortorombik.

Asam sitrat berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5%,  $C_6H_8O_7$  dihitung terhadap zat anhidrat. Senyawa ini memiliki sifat yang Hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus; putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa sangat asam. Bentuk hidrat mekar dalam udara kering

memiliki kelarutan yang sangat mudah larut dalam air, mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter (Farmakope V 2014).

Asam sitrat baik pada bahan monohidrat atau anhidrat adalah senyawa yang banyak digunakan dalam formulasi farmasi dan produk makanan, terutama untuk menyesuaikan pH larutan. Selain itu juga telah digunakan secara eksperimental untuk menyesuaikan pH matriks tablet dalam salut enterik pada formulasi untuk pemberia obat khusus kolon. Asam sitrat monohidrat digunakan dalam pembuatan granula efervesen, sedangkan asam sitrat anhidrat banyak digunakan dalam pembuatan tablet effervescen<sup>(2-4)</sup>. Asam sitrat juga telah terbukti membaik stabilitas bubuk insulin semprot-kering dalam formulasi inhalasi <sup>(5)</sup>. Dalam produk makanan, asam sitrat digunakan sebagai penambah rasa untuk mulai rasa asam. Asam sitrat monohidrat digunakan sebagai sekuestrasi agen dan sinergis antioksidan yang merupakan kompone solusi sitrat antikoagulan. Secara terapi, persiapan mengandung asam sitrat telah digunakan untuk melarutkan batu ginjal. (Handbook of pharmaceutical excipients 2009)

Keasaman asam sitrat didapatkan dari tiga gugus karboksil COOH yang mampu melepas proton dalam larutan. Jika hal ini terjadi, ion yang dihasilkan adalah ion sitrat. Sitrat sangat patut digunakan dalam larutan penyangga untuk mengelola pH larutan. Ion sitrat mampu bereaksi dengan banyak ion logam membuat bentuk garam sitrat. Selain itu, sitrat mampu mengikat ion-ion logam dengan pengkelatan, sehingga digunakan sebagai pengawet dan penghilang kesadahan air.



**Gambar 2. Gugus Asam Sitrat**

Asam sitrat tidak kompatibel dengan kalium tartrat, alkali dan alkali tanah karbonat dan bikarbonat, asetat, dan sulfida. Ketidakcocokan juga termasuk agen pengoksidasi, basa, pengurangan agen, dan nitrat. Ini berpotensi meledak dalam kombinasi dengan nitrat logam. Pada penyimpanan, sukrosa dapat mengkristal dari sirup adanya asam sitrat. Wadah dan Penyimpanan Asam sitrat dalam wadah tertutup rapat

### C. *Cocrystal*

*Cocrystal* adalah gabungan dari dua molekul atau lebih yang membentuk kisi kristal bersama dengan ikatan-ikatan padatan lainnya. Senyawa ini dapat mengubah sifat fisikokimia yang ditandai dengan peleburan bersama (eutektikum) dan pengkristalan bersama dengan komposisi *stoikiometrik* tertentu.

*Cocrystal* adalah bentuk padat alternatif yang layak berdasarkan pendekatan susunan bentuk garam atau polimorfik yang tidak memenuhi persyaratan. Pada titik ini, harus disebutkan bahwa ada perdebatan besar seputar definisi *Cocrystal*. Menurut Food and Drug Administration (FDA) Directive (2013), *Cocrystal* didefinisikan padatan yang merupakan bahan kristal yang terdiri dari dua atau lebih molekul dalam kisi kristal yang sama. Definisi lain yang diterima secara umum dari *Cocrystal* farmasi dicetuskan dalam konteks Pertemuan Bilateral Indo-AS tentang Peran Evolusi Kimia Solid State dalam Ilmu Farmasi (India, Februari 2012), adalah sebagai berikut: *Cocrystal* adalah zat padat berasal dari beberapa material tunggal yang bersifat dapat menjadi kristali kembali. Terdiri dari dua atau lebih molekul yang berbeda dan senyawa ionik umumnya dalam rasio *stoikiometri* yang bukan solvate atau garam sederhana.

*Cocrystal* Farmasi di definisikan sebagai komponen *stoikiometrik* ganda terbentuk dari bahan farmasi aktif (API) dan bahan pembentuk *Cocrystal*. Dua komponen tersebut dapat memadat pada saat kondisi lingkungan. Bentuk *Cocrystal* dan API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) berinteraksi melalui non – ionic *intermolecular* dan interaksi non-kovalen, seperti gaya *Van Der Waals*, interaksi  $\pi$ - $\pi$ -, dan yang paling penting adalah ikatan *hydrogen* karena adanya

donor ikatan hidrogen bebas yang merupakan persyaratan untuk terbentuknya *Cocrystal* (Rehder *et al* 2011).

Dalam bentuk murninya *Cocrystal* adalah kristal yang berasal dari berbagai komponen berbentuk padat pada suhu lingkungan. Komponen yang dimaksudkan dapat berupa atom, komponen ionic atau molekul. Komponen tersebut mengikuti perbandingan *stoikiometri* molekul target atau ion dengan molekul netral pembentuk *Cocrystal*.

*Cocrystal* membentuk kompleks dari dua atau lebih molekul bersifat netral yang terikat bersama – sama sesuai perbandingan *stoikiometrik* dalam kisi kristal melalui interaksi non kovalen antar molekulnya. Ikatan antar molekul yang terjadi umumnya *Van der Waals* dan ikatan *hidrogen*. Ikatan hydrogen pada *Cocrystal* terjadi tanpa transfer ion *hydrogen* sehingga tidak terbentuk garamnya (Jayasankar *et al* 2006)

## 1. Karakteristik *Cocrystal*

Beberapa karakteristik *Cocrystal* adalah untuk memastikan pembentukan *Cocrystal* yang akan didapat dari senyawa murni kristalnya. Karakterisasi ini meliputi faktor struktur dan sifat-sifat fisika dari kristal tersebut diantaranya:

**1.1 Titik Leleh.** Titik leleh merupakan salah satu karakteristik fisika penting yang dimiliki oleh padatan. Senyawa yang memiliki titik leleh tinggi biasanya memiliki kelarutan yang rendah. Pada *Cocrystal*, penentuan titik leleh dibandingkan dengan padatan sebelum dimodifikasi sebagai *Cocrystal* (Basavoju, 2008).

**1.2 Suhu Transisi Dan Titik Lebur.** Jika suatu contoh dipanaskan, timbulnya panas dapat diukur [*differential scanning calorimetri* (DSC)] atau perbedaan suhu yang diakibatkan dapat diukur terhadap pembanding inert yang dipanaskan secara identic [*differential thermal analysis* (DTA)] atau diamati secara “*hot – stage microscopy*”. Dalam perubahan panas secara terus menerus DSC, Perbedaan antara contoh dan bahan pembanding ditetapkan. Penggantian

tenaga/daya pada kedua pemanas direkam. Monitor/rekam DTA perbedaan suhu antara contoh dan pembanding. Transisi dapat diamati termasuk yang ada pada tabel 1 di bawah:

**TABEL 1**

	<b>Melebur</b>	<b>Endotermis</b>
Cair ke gas	Menguap	Endotermis
Cair ke padat	Pembekuan	Eksotermis
	Penghabluran	Eksotermis
Padat ke gas	Sublimasi	Endotermis
Padat ke padat	Transisi kaca	Kejadian
	Desolvasi	Endotermis
	Amorf ke hablur	Eksotermis
	Polimorfi	Endotermis atau Eksotermis

**(Sumber: Farmakope Indonesia V, 2014)**

Pada kasus titik lebur kedua suhu “permulaan” dan “puncak” dapat ditetapkan secara objektif dan reproduibilitasnya baik, sering hingga persepuluh derajat. Meskipun suhu ini berguna untuk karakteristik senyawa dan perbedaan suhu antara contoh dan pembanding. Transisi dapat diamati termaksud pada *tabel 1* di bawah. Pada saat titik lebur kedua suhu “permulaan” dan “puncak” dapat ditetapkan secara objektif dan reproduibilitasnya baik, sering hingga persepuluh derajat. Meskipun suhu ini berguna untuk karakteristik senyawa dan perbedaan dua suhu menunjukkan kemurnian, nilai tersebut tidak dapat dibandingkan langsung secara visual sebagai “jarak lebur” atau “suhu lebur” atau dengan konstanta seperti “titik tripel” bahan murni Selanjutnya, peringatan harus digunakan ketika membandingkan hasil yang diperoleh oleh perbedaan metode analisis. Metode optik dapat mengukur titik lebur sebagai suhu dimana tidak terlihat padatan. Perbedaan, titik lebur yang diukur secara DSC dapat menunjukkan permulaan suhu atau suhu dimana kecepatan melebur maksimum (puncak) diamati. Walaupun demikian, puncak sensitif terhadap bobot contoh, kecepatan panas dan faktor lain. Mengingat suhu awal kurang dipengaruhi oleh faktor ini. Dengan Teknik termal perlu untuk dipertimbangkan pembatasan bentuk



padat dan cair, kelarutan dalam leburan, polimorfi dan dekomposisi selama analisa. (Farmakope V 2014)

**1.3 Penetapan Suhu Transisi (Suhu Awal Peleburan) Dan Suhu Titik Lebur** Alat jika tidak dinyatakan lain dalam monografi, menggunakan DTA atau DSC yang dilengkapi dengan alat pemrogram suhu, detector termal dan sistem perekam yang dapat dihubungkan dengan komputer. Kalibrasi instrument untuk perubahan suhu dan “entalpi” menggunakan indium atau bahan lain yang bersertifikat. Suhu kalibrasi dilakukan dengan pemanasan standar melalui transisi melebur dan perbandingan ekstrapolasi titik lebur permulaan baku pada sertifikat titik lebur permulaan. Suhu lebur kalibrasi harus dilakukan pada kecepatan pemanasan sama sebagai percobaan/eksperimen. Kalibrasi entalpi dilakukan dengan pemanasan baku melalui transisi lebur dan dibandingkan perbitungan panas peleburan pada nilai teoritis. Prosedur timbang saksama sejumlah yang cocok senyawa yang akan diuji dalam wadah contoh, seperti tertera pada monografi. Atur pada suhu awal, kecepatan pemanasan, arah perubahan suhu dan suhu akhir seperti tertera pada monografi. Jika tidak tercantum pada monografi, parameter ditetapkan sebagai berikut: dibuat pengujian pendahuluan dengan rentang lebar (khusus suhu ruang  $10^0 - 20^0$  diatas titik lebur) dan laju pemanasan yang lebar ( $1^0 - 20^0$  per menit) untuk menunjukkan adanya efek yang tidak lazim. Kemudian tetapkan kecepatan pada pemanasan yang lebih rendah sehingga peruraian diminimalkan dan suhu transisi tidak disetujui. Tetapkan dalam rentang suhu transisi dengan menarik garis dasar diperpanjang hingga memotong tangen leburan.

**1.4 DSC (Differential Scanning Calorimetry).** DSC dapat digunakan untuk mendapatkan informasi titik leleh dari senyawa yang diteliti data termal bahkan tingkat kekristalannya. Saat ini teknologi DSC telah dikembangkan dengan penggabungan DSC-FTIR (Lin, 2013).

**1.5 SEM (Scanning Electron Microscopy).** SEM digunakan untuk mengkarakterisasi morfologi permukaan dari partikel dengan mudah dan efisien.

Dari hasil SEM akan terlihat perbandingan morfologi permukaan zat aktif murni dengan zat aktif dalam bentuk *Cocrystal*nya (Setyawan, 2014).

## 2. Metode pembuatan *Cocrystal*

**2.1. Pencampuran Fisik.** Ukuran partikel *Cocrystal* dibuat sama dengan ukuran kristal API sebelum pencampuran pembentukan *Cocrystal* dilakukan dipindahkan diawal. Campuran fisik diperoleh dengan mencampur secara lembut API dan rasio molar 1: 1 dalam kaca mortir dengan stemper kaca selama 1 menit.

## 3. Metode Karakterisasi

**3.1 Difraktometer sinar-X Serbuk (XRPD)** Perbedaan konfigurasi kisi kristal diperiksa menggunakan *PANalytical X'Pert PROMD* difraktometer (PW3040 / 60, Philips, Belanda), dengan radiasi CuK  $\alpha$  pada panjang gelombang 1,54 Å dalam mode pemindaian berkelanjutan. Ukuran partikel adalah  $0,0084^\circ 2\theta$  dan tingkat pemindaian adalah  $0,1285^\circ 2\theta$  / menit. Sampel serbuk dianalisis dalam sampel aluminium dan dipindai pada 40 kV dan 30 mA dari  $5$  hingga  $35^\circ 2\theta$ . Pola difraksi serbuk dianalisis dengan perangkat lunak *X'Pert Highscore* (versi 2.2.0) dan diplot dengan *OriginPro 7.5*. Pola *Cocrystal* teoritis dihitung berdasarkan basis Data Struktural Cambridge (CSD 5.32, November 2010) menggunakan *ConQuest 1.13* oleh Perangkat lunak *Mercury CSD 2.4* (Cambridge Crystallographic Data Centre, UK).

**3.2 Differential scanning calorimetry (DSC)** Untuk mengkonfirmasi hasil XRPD, DSC dilakukan dengan setiap sampel dianalisis dalam rangkap tiga bahan ditimbang (1-5 mg) ke dalam instrumen standar panci aluminium TA menggunakan keseimbangan mikro dan pinset. Wajan ditutupi dengan penutup dan dikerut menggunakan crimper TA. Panci referensi itu berkerut mirip dengan panci sampel tetapi tanpa zat apa pun. Termogram direkam pada Q100 V8.2 Build 268, (TA Instruments, USA) di bawah konstanta aliran gas nitrogen 50 mL / menit. Bagian alat DSC dikalibrasi berkaitan dengan suhu dan *entalpi*

menggunakan *indium* sebagai standar. Tingkat pemanasan ditetapkan hingga 10 K / menit dalam rentang dari 20 hingga 180 ° C. Untuk menentukan aktivitas termal, perangkat lunak TA Universal Analysis 2000 (versi 4.0c).

**3.3 Spektroskopi FT-Raman** yaitu Spektra FT-Raman yang direkam menggunakan spektrometer *Bruker FRA 106 / S* FT-Raman (Bruker, Jerman), dilengkapi dengan laser *Compan coherent* 1064-500N (koheren, USA), melekat pada a Bruker IFS 55 FT-IR *interferometer*, dan detektor *D diode D 425*. Panjang gelombang laser adalah 1064 nm dan daya laser 120 mW. Untuk memantau keakuratan bilangan gelombang belerang digunakan sebagai standar referensi. Pengukuran dilakukan dalam rangkap tiga (setiap spektrum dirata-rata 64 scan) pada resolusi 4 cm<sup>-1</sup> Spectra ditampilkan menggunakan perangkat lunak *OPUS 5.0*.

**3.4 Chemometrics** merupakan perubahan spektral karena pembentukan *Cocrystal* divisualisasikan dengan melakukan komponen utama analisis (PCA) dari spektrum Raman. Data pra-diobati dengan varian normal standar Algoritma dan skala dengan centering rata-rata. Analisis data multivariat dilakukan dengan *The Unscrambler X* (versi 10, Camo, Norwegia). Daerah spektral antara 1800 cm<sup>-1</sup> dan 2700 cm<sup>-1</sup> dan di atas 3100 cm<sup>-1</sup> dikeluarkan.

## 4. Metode Persiapan

Secara umum, metode atau teknik pembuatan *Cocrystal* yang sudah sering digunakan adalah teknik penguapan secara lambat (slow evaporation) dan penggrindingan (grinding). Oleh karena itu, metode yang lazim digunakan ini dibagi menjadi solvent-based dan grinding (Weyna, 2009).

Pada penelitian yang banyak dilakukan saat ini, untuk melihat efek dari pemilihan teknik pembuatan *Cocrystal* terhadap sifat *Cocrystal* yang dibentuk, peneliti membandingkan lebih dari satu metode untuk suatu senyawa obat yang sama (Lu dan Rohani, 2010).

### 4.1. Solvent-based

#### 4.1.1. Solvent Evaporation Co-crystal Solvent evaporation

(**penguapan pelarut**) Merupakan metode dasar yang digunakan pada kebanyakan teknik kristalisasi terdahulu (Jayasankar, 2006). Teknik ini dianggap cukup mudah karena prinsipnya adalah mencampurkan zat aktif dan koformer dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian diuapkan secara perlahan. Yang terjadi pada saat penguapan adalah molekul-molekul dalam larutan akan mengalami reaksi ikatan hidrogen. Keuntungan dari metode ini adalah *Cocrystal* yang dihasilkan disukai secara termodinamika (Jayasankar, 2006). Sedangkan kerugian dari metode ini adalah dibutuhkan jumlah pelarut yang banyak, tingkat keberhasilan pertumbuhan *Cocrystal* rendah pada pembuatan *Cocrystal* skala besar, disarankan hanya untuk senyawa yang termostabil karena memerlukan pemanasan. Contoh: Asam niflumet dan asam maleat dalam asetonitril. Sebanyak lima multikomponen kristal diperoleh dari gabapentin dan koformer (asam 3-hidroksibenzoat, asam 4-hidroksibenzoat, asam salisilat, asam 1-hidroksi-2-naftat, dan asam mandelat dalam pelarut asetonitril, etanol, atau air (Reddy, 2009). Artesunat-nikotinamida dalam metanol (Setyawan, 2014).

**4.1.2. Slurry conversion** merupakan pembuatan kristal dengan cara slurry dilakukan dengan cara menambahkan pelarut kristal zat aktif dengan koformer yang dapat diterima oleh zat aktif tersebut. Prosedur secara umum yang dilakukan adalah menambahkan koformer padat pada larutan kemudian suspensi (bubur) yang terbentuk diaduk hingga pembentukkan *Cocrystal* selesai. Bubur yang terbentuk antara kedua komponen ini akan menginduksi terbentuknya *Cocrystal* dan kemudian diuapkan selama 48 jam untuk memicu terjadinya *Cocrystalisasi*. Keuntungannya adalah pembuatan *Cocrystal* efisien, preparasi *Cocrystal* dapat menggunakan pelarut sederhana seperti air pada preparasi *Trimetoprim sulfametoksazol*, metode tidak memerlukan suhu ekstrim sehingga dapat dikerjakan pada suhu ruang selama enam hari atau dengan pengeringan selama dua hari pada suhu 40°C (Setyawan, 2014). Kerugiannya adalah hasil yang didapatkan tidak sebanyak metode penggrindingan (solvent drop grinding)

## 4.2. Grinding Method

**4.2.1. Neat Grinding.** Metode ini dilakukan dengan penggerusan bahan obat dengan koformer pada mortir selama 30 menit hingga terbentuk serbuk yang dapat dipisahkan. Penggerindaan kering dilakukan secara *co-milling* piracetam dengan masing-masing asam sitrat dan asam tartarat, pada perbandingan rasio molar 1:1 dalam botol guci stainless steel ukuran 25 mL menggunakan *ball mill osilator* (Retsch MM301 Jerman). Setiap toples berisi tiga bola *stainless steel* 9 mm. Selanjutnya dilakukan penggrinding dengan cara yang telah ditentukan periode waktu dari 1 menit hingga 30 menit pada frekuensi 30 Hz. Selain menggunakan manual menggunakan mortar penggerusan juga dapat dilakukan dengan menggunakan *ball mill* ataupun *vibratory mill* (Erizal, 2010). Keuntungan: sederhana, mudah, efektif untuk screening pembentukan pembentukan *Cocrystal* dengan koformer garam. Kekurangan: dibutuhkan waktu penggrindingan manual pada mortir. Tidak semua zat aktif yang memiliki solubilitas rendah dapat dibuat menjadi *Cocrystal* dengan teknik ini sering terjadi kegagalan dalam pembentukan *Cocrystal*. Hal ini disebabkan oleh beberapa zat aktif memerlukan bantuan pelarut untuk pembentukan *Cocrystal*nya. Contoh: Obat *acceclofenat* dan *nicotinamid* (obat: koformer) disimpan di desikator.

**4.2.2. Liquid Assisted Grinding (LAG).** Teknik ini merupakan perpaduan antara *solvent evaporation technique* dengan *solid state grinding technique*. Kedua komponen pembentuk *Cocrystal* dengan perbandingan *stoikiometri* tertentu dicampurkan kedalam mortir kemudian diteteskn sedikit pelarut baru setelah itu dilakukan penggerusan selama beberapa menit. Teknik ini dikembangkan dengan tujuan untuk meningkatkan laju pembentukan *Cocrystal*. Untuk penggrindingan basah, digunakan parameter cara proses yang sama seperti penggrindingan kering. Tetapi menggunakan 16,6  $\mu\text{L}$  air dan 166  $\mu\text{L}$  *etil asetat* di tambahkan untuk membuat asam piracetam-sitrat *Cocrystal* sebelum proses penggrindingan dimulai. Untuk membuat *Cocrystal* asam piracetam-tartarat ditambahkan 16,6  $\mu\text{L}$  air. Keuntungan: Ramah lingkungan, dapat diandalkan untuk penemuan *Cocrystal* baru, dapat digunakan untuk preparasi bahan yang tidak dapat dilakukan *solid-state grindin*. Lebih efisien untuk metode skrining pada *Cocrystal* hidrat dan zat aktif farmaseutikal (API). Jika dibandingkan dengan

metode *neat grinding*, LAG ini lebih efisien karena lebih umum dan memberikan peningkatan kinetik. Dapat digunakan sebagai metode alternatif untuk zat yang memiliki *melting point* terlalu tinggi, seperti Teobromin ( $>400^{\circ}\text{C}$ ). Kekurangan: Penambahan pelarut yang tidak sesuai tidak dapat membentuk *Cocrystal* tetapi membentuk larutan. Contoh: *Didanosin* obat dengan struktur aromatik (asam benzoat dan asam salisilat), Kafeinasam sitrat.

**4.2.3. Antisolvent Addition.** Prinsip dari metode ini adalah presipitasi atau rekristalisasi dari *Cocrystal* former dan zat aktif. Antisolvent ditambahkan pada suhu ruang dengan agitasi. Pembentukan inti *Cocrystal* terjadi pada menit ke 2-3. *Cocrystalisasi* sempurna terjadi pada menit ke 30 pada penelitian penting *karbamezepinsakarín* (Wang, 2013). Keuntungan : *Cocrystal* yang dihasilkan murni, cepat dan menghasilkan produk yang banyak. Kerugian : Jika terbentuk hidrat dari zat aktif (Carbamazepin hidrat), ikatan hydrogen antara molekul air dan metanol menurun (Wang, 2013).

**4.2.4. Hot Melt Extrusion.** Ekstrusi merupakan metode yang dapat dilakukan untuk sintesis *Cocrystal*. Metode ini tidak membutuhkan pelarut, penerapan metode ini digunakan untuk pembentukan *Cocrystal* *karbamazepin-nikotinamid* dengan polimer sebagai former. Pembuatan *Cocrystal* yang kontinu dilakukan pada *ektruder twin* dengan mencampurkan zat aktif dan koformer dengan pengaturan suhu (Liu, 2012). Keuntungan : Mudah, tidak memerlukan pelarut, *Cocrystalisasi* yang kontinu, *Cocrystal* murni. Kekurangan : Zat yang digunakan harus termostabil, butuh teknologi yang modern (screw speeds dan screw configurations) (Dhumal, 2010). Tidak dapat digunakan untuk zat yang memiliki titik leleh terlalu tinggi seperti Teobromin ( $>400^{\circ}\text{C}$ ).

**4.2.5. Supercritical Fluid Technology.** Teknologi Cairan Superkritis (SCF technologies) merupakan teknologi yang digunakan dalam skrining dan desain *Cocrystal*. Pembentukan *Cocrystal* ini difokuskan pada tiga teknik SCF yaitu: sifat-sifat cairan superkritis, pelarut antisolvent, dan proses peningkatan atomisasi. Penelitian yang telah dilakukan meliputi *Cocrystalisasi* dengan pelarut superkritis (CSS), anti-solvent superkritis (ASS), dan gabungan anti-solvent dan atomisasi (AAS) (Padrela, 2010a). Keuntungan: Pemanfaatan teknologi modern

ini dapat dilakukan pada *Cocrystal* dalam berbagai morfologi dan ukuran (dari ukuran nano-mikron) serta sangat mungkin dimanfaatkan untuk *particle engineering* (Padrela. 2010). Kekurangan: Biaya mahal karena butuh teknologi yang modern. Pengoperasian alat membutuhkan keahlian. Dibutuhkan preparasi terlebih dahulu pada bahan aktif farmasi yang Akan dibuat menjadi *Cocrystal* sebelum diproses dengan teknologi superkritis (Padrela, 2010).

## 5. Teknik pembuatan *Cocrystal*

Teknik Pembuatan *Cocrystal* dibentuk dari interaksi antar molekul y kristal melibatkan modifikasi susunan kristal dari bahan padat dengan mengubah interaksi antarmolekul sehingga mengatur pemutusan dan pembentukan ikatan non-kovalen seperti ikatan hidrogen, ikatan *Van Der Waals*, tumpukkan ikatan  $\pi$ , interaksi elektrostatik, dan ikatan halogen (Miroshnyk *et al* 2009).

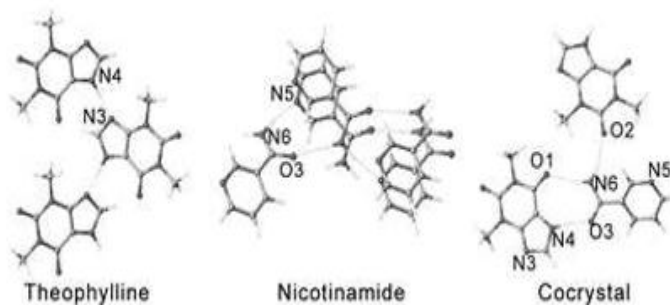
Adapun menurut (Cheney *et al* 2011) langkah-langkah yang terlibat dalam pembentukan *Cocrystal* adalah sebagai berikut:

1. Memilih molekul target (zat aktif);
2. Menemukan gugus fungsional komplementer yang mampu membentuk ikatan hidrogen dengan zat aktif Farmaka Volume 14 Nomor 4 102 (pemilihan *coformer*)

## 6. Farmasetikal *Cocrystal*

Setelah pembentukan *Cocrystal*, terdapat peningkatan sifat fisika maupun kimia dari farmasetikal *Cocrystal*. Hal ini telah dibuktikan dari membandingkan pengukuran kelarutan *Cocrystal* dengan komponen obat biasa. Hasilnya molekul *Cocrystal* memiliki kelarutan yang lebih baik dibandingkan dengan obat murninya (Good *et al* 2009).

Penerapan *Cocrystal* pada senyawa asam glutarat meningkatkan laju disolusi sampai 18 kali lebih tinggi jika dibandingkan dengan kristal homomer dari senyawa obat tersebut. Setelah itu, pengujian bioavailabilitas pada plasma darah menunjukkan terjadinya peningkatan hingga tiga kali (McNamara. 2006).



**Gambar 3. Perbandingan Struktur Zat Aktif (Teofilin-Nikotinamid) dan Cocrystalnya**

Sumber : (Li, 2014)

## 7. Sejarah Senyawa Cocrystal

Sejarah *Cocrystals* dimulai pada tahun 1844 oleh Friedrich Wohler dan penemuan *Cocrystal* pertama adalah *quinhydrone*. Pada waktu itu *Cocrystal* tidak dapat diidentifikasi karena analisis X-ray tidak tersedia. Kemudian pada tahun 1958 *quinone* dan *hydroquinone* dengan rasio 1: 1 diidentifikasi struktur lengkap dan interaksi antarmolekulnya, kenyataanya banyak dari kristal-kristal pertama yang tidak terlihat, nama-nama yang berbeda, seperti penambahan kompleks molekuler, senyawa molekuler organik dan padatan kompleks. pada awal 1900-an Menurut Paul Pfeiffer (1922) dalam bukunya “*Organische Molekul Verbindungen*”, *Cocrystals* terdiri dari komponen anorganik dan organik, serta ada yang hanya terdiri dari komponen organik. *Cocrystal* pernah di patenkan pertama kali pada tahun 1937, meskipun istilah “*Cocrystal*” tidak digunakan lagi sampai 1967, karena ketika itu dikenalkan untuk menggambarkan kompleks ikatan hidrogen yang terbentuk antara 9-metil adenin dan 1-metil timin. Istilah ini kemudian menyebar pada 1990-an oleh Margret Etter.

Perdebatan tentang *Cocrystals* dimulai pada tahun 2003 dengan Surat kontroversial oleh Desiraju menjelaskan preferensinya sebagai "sistem multi-



komponen oleh interaksi non-kovalen yang diselenggarakan bersama. Sebuah jawaban datang dari Dunitz, yang menunjukkan bahwa senyawa yang dienkapsulasi atau padatan *amorf* dari komponennya dapat berubah dengan kondisi suhu lingkungan, serta homogenitas dari bahan Kristal dan *stoikiometri* dari komponennya. Ketidak sepakatan berasal dari Andrew Bond berkenaan dengan kriteria 2 dan dia menyarankan istilah "Multi-Komponen Kristal Molekuler" untuk menggambarkan bahan kristal yang komponennya baik padat atau cair dalam kondisi suhu lingkungan kemudian FDA Directive mengusulkan definisi yang memadai tentang *Cocrystal*, tetapi bidang perdebatan baru telah muncul, apakah *Cocrystals* harus dianggap setara dengan obat yang memiliki efek terapi, atau berkaitan dengan toksisitas dan studi efikasi yang diperlukan. Dibandingkan dengan garam farmasi, *Cocrystals* memiliki keuntungan sebagai berikut. Secara teori semua jenis molekul dapat membentuk *Cocrystals* seperti API yang mudah terionisasi dan tidak dapat diionkan, meskipun mereka mungkin memiliki keterbatasan atau tidak memiliki kemampuan untuk membentuk garam. Selain itu, ada lebih banyak pilihan ketika memilih molekul untuk digunakan dalam komposisi *Kokon* (*Coformers*).

Sementara untuk alasan toksikologi asam basa atau *counter ion* dasar biasanya digunakan dalam API garam *Cocrystal* adalah fase Kristal homogen dengan rasio *stoikiometri* yang terbentuk dengan baik, misalnya 1: 1, 1: 2 dan lain – lain. Adanya donor khas ikatan hidrogen misalnya asam karboksilat dan reseptor seperti *amina* atau *amida*, merupakan faktor penting untuk pembentukan *cocrystal*. Donor terbaik (d. H) dan penerima terbaik (r. H) lebih disukai membentuk ikatan hidrogen satu samalain.

FDA menunjukkan bahwa secara tradisional bentuk padatan farmasi API dikelompokkan baik sebagai polimorf atau sebagai garam". *Cocrystals* bagaimanapun merupakan bentuk yang berbeda dari bentuk - bentuk padat konvensional farmasi. Tidak seperti polimorf, yang hanya mengandung satu API dalam kisi kristal, *Cocrystals* terdiri dari API dengan molekul netral (senyawa *coformer*) dalam kisi kristal. Tidak seperti garam, di mana komponen kisi kristal

berada dalam keadaan terionisasi, komponen *Cocrystals* berada dalam keadaan netral dan berinteraksi melalui interaksi non-ionik. Oleh karena itu, satu perbedaan antara garam dan *Cocrystal* bahwa dalam bentuk garam ada transfer proton dan ionisasi, sementara itu dalam *Cocrystal* tidak ada. *Cocrystals* dianggap terbentuk ketika  $\Delta pK_a < 2$ , dan pada akhirnya dianggap sebagai molekul "*API-excipient*" kompleks yang mampu mengikat molekul yang terjadi dalam kisi kristal, sehingga merupakan "produk farmasi intermediate". Namun, tingkat transfer proton diketahui dipengaruhi oleh lingkungan kristal dan suhu, menunjukkan bahwa garam dan *Cocrystals* membentuk suatu kontinum, yang mempersulit pengidentifikasian mereka untuk tujuan pengaturan. Definisi yang tepat dari *Cocrystals* dan garam dalam bidang ilmiah kadang-kadang ambigu, misalnya, *escitalopram oxalate*, yang dianggap sebagai garam 1: 1 antara dasar *escitalopram* dan asam oksalat, mengandung satu dianion oksalat dan molekul asam oksalat netral per dua *escitalopram kation* dalam kisi kristal. Dengan demikian, *oksalat di-escitalopram* adalah *Cocrystalized* dengan asam oksalat, dan dapat berperilaku sebagai *Cocrystal*.

*European Medicines Agency* (EMA) mendefinisikan *Cocrystals* sebagai varian bentuk padat dari API, menghubungkannya dengan garam, polimorf, hidrat, dan solvat. Pada tahun 2015, EMA merilis sebuah dokumen yang secara khusus terkait dengan penggunaan *Cocrystals* dalam penelitian farmasi. Pada tahun 2014 *Cocrystals* terdiri dari dua komponen netral yang dipegang oleh ikatan non-kovalen menunjukkan mungkin ada keadaan antara garam dan *Cocrystals*. Polimorfisme menunjukkan bahwa senyawa, yang mungkin ada dalam bentuk kristal lainnya akan memiliki tingkat fleksibilitas konformasi. Demikian energi permukaan menggambarkan termodinamika dan memungkinkannya untuk tumbuh menjadi kristal menawarkan kemungkinan yang lebih tinggi untuk membentuk *Cocrystal*. Senyawa polimorfik, sebagai hasil dari fleksibilitas struktural tidak energi-'terkunci' ke dalam satu jenis kisi kristal atau ke dalam struktur tersegel. Namun, fleksibilitas struktural bukan satu-satunya persyaratan, karena pemilihan molekul dengan standar pengemasan alternatif dan fleksibilitas

pembentukan *sinton* yaitu kemampuan untuk berpartisipasi dalam interaksi antar-molekul yang berbeda dan jelas sama pentingnya. Pada saat yang sama, interaksi  $\pi$  ikatan dan *Van Der Waals* juga penting. Oleh karena itu pada awalnya harus ada studi tentang API pada nomor dan pengaturan donor akseptor ikatan hidrogen, kemampuan pembentukan garam (pKa), energi kisi, fleksibilitas konformasi dan persyaratan kelarutan, serta berat molekul. *Cofomer* yang sesuai sering dipilih berdasarkan aturan ikatan hidrogen, probabilitas pengenalan molekuler dan profil toksikologi. Sampai saat ini, belum mungkin untuk sepenuhnya memprediksi apakah reaksi *Cocrystallizing* akan berhasil atau tidak dan dengan demikian reaksi dilakukan secara eksperimental dalam kondisi yang berbeda dengan teknik yang berbeda untuk menemukan *Cocrystals*.

Teknologi *Cocrystalisasi* ini dapat digunakan untuk desain obat baru dengan keuntungannya yang ramah lingkungan serta kelarutan dan bioavailabilitas yang beberapa kali lipat lebih tinggi daripada senyawa obat tersebut jika dibuat dengan teknologi lainnya (Perlovich dan Manin, 2014).

#### **D. Metode Pengujian *Cocrystal***

##### **2. DSC (*Thermal Analysis Differential Scanning Calorimetry*)**

DSC adalah suatu teknik analisa termal yang mengukur energi yang diserap atau diemisikan oleh sampel sebagai fungsi waktu atau suhu. Selama perubahan suhu, DSC mengukur kuantitas panas, yang dipancarkan atau diserap secara berlebihan oleh sampel berdasarkan perbedaan suhu antara sampel dan material referensi (Haines PJ, 1998)

DSC adalah alat termodinamik untuk penilaian langsung dari penyerapan energi panas, yang terjadi pada sampel dalam peningkatan atau penurunan suhu yang diatur. Kalorimetri terutama diterapkan untuk memantau perubahan fase transisi. DSC umumnya digunakan untuk studi reaksi biokimia, yang disebut sebagai transisi molekuler tunggal dari molekul dari satu konformasi ke yang lain (Van Holde Ke, 2006).

Suhu transisi termal ( $T_t$ ; titik leleh) dari sampel juga ditentukan dalam larutan, padat, atau fase campuran seperti suspensi (Cooper A, 2000). Dalam

percobaan DSC dasar, energi diperkenalkan secara bersamaan ke dalam sel sampel (yang mengandung larutan dengan molekul yang menarik) dan sel referensi (hanya mengandung pelarut). Suhu kedua sel dinaikkan secara identik dari waktu ke waktu. Perbedaan dalam energi input diperlukan untuk mencocokkan suhu sampel dengan sampel referensi akan menjadi jumlah kelebihan panas yang diserap atau dilepaskan oleh molekul dalam sampel (selama proses endotermik atau eksotermik, masing-masing). Sebagai hasil dari adanya molekul yang menarik, lebih banyak energi diperlukan untuk membawa sampel ke suhu yang sama.

Sebagai alat analisis, DSC menjelaskan faktor-faktor yang berkontribusi terhadap pelipatan dan stabilitas biomolekul. Perubahan pada  $C_p$  diyakini berasal dari gangguan kekuatan yang menstabilkan struktur protein asli. Misalnya, interaksi ikatan *van der Waals*, interaksi *hidrofobik*, elektrostatik, ikatan hidrogen, hidrasi dari residu yang terpapar, *entropi konformasi*, dan lingkungan fisik (seperti pH, *buffer*, kekuatan ionik, eksipien).

Oleh karena itu, parameter termodinamika yang diperoleh dari percobaan DSC cukup sensitif terhadap struktur keadaan biomolekul. Setiap perubahan dalam konformasi akan mempengaruhi posisi, ketajaman, dan bentuk transisi dalam scan DSC.

### 3. TGA (*Thermogravimetric Analysis*)

Metode TGA merupakan prosedur yang cukup banyak dilakukan dalam karakterisasi bahan. Pada prinsipnya metode ini mengukur berkurangnya massa material ketika dipanaskan dari suhu kamar sampai suhu tinggi yang biasanya sekitar 900<sup>0</sup>C. Alat TGA dilengkapi dengan timbangan mikro didalamnya sehingga secara otomatis berat sampel setiap saat bisa terekam dan disajikan dalam tampilan grafik.

Pada pemanasan yang kontinu dari suhu kamar, maka pada suhu – suhu tertentu material akan kehilangan cukup signifikan dari massanya. Kehilangan massa pada suhu tertentu dapat mengindikasikan kandungan dari bahan uji, meski tidak bisa secara spesifik merujuk pada suatu senyawa tertentu seperti yang

misalnya ditunjukkan oleh puncak – puncak dari histogram FTIR ataupun XRD. Sehingga biasanya TGA digunakan untuk melakukan analisa *proximate* seperti kadar air, kadar senyawa volatil dan kadar abu dalam bahan.

Konsep Perbedaan DSC dan TGA adalah dilakukan sebagai metode pendukung untuk karakterisasi solid-state. Hilangnya bobot ditentukan oleh analysator termogravimetri (TGA / SDTA 851e, Mettler Toledo AG). Suatu pembersihan N<sub>2</sub> 50 mL / menit digunakan dalam tungku. Suhu kisaran 25-25 °C dan laju pemanasan adalah 10 °C / menit Berat sampel adalah 5 mg. Titik meleleh dianalisis oleh DSC821e (Mettler Toledo AG). Ditimbang dengan teliti sampel 1-3 mg disegel dalam panci aluminium berlubang dan pembersihan N<sub>2</sub> dengan laju alir 80 mL / menit digunakan dalam tungku.

#### **4. FTIR (*Fourier Transform Infrared*)**

*Fourier Transform Infrared Spectrometry* (FTIR) kegunaannya untuk Identifikasi zat kimia. Cara kerjanya cukup kompleks untuk kimia analitik. karakterisasi FTIR berasal dari inframerah yang memiliki pita absorpsi yang tumpang tindih, sehingga sulit untuk dianggap akurat, dan dapat dibuktikan dengan fakta database spektrum yang digunakan dengan komputer.

Analisis FTIR menjadi teknik utama yang digunakan saat ini, terutama ketika analisis non-destruktif. Akan tetapi terdapat dua masalah penting yaitu pertama materi artistik harus dianalisis sementara masalah kedua berasal dari analisis yang sangat spesifik seperti biomaterial Dan ketika masalah penilaian FTIR dari sampel arkeologi tidak sesuai sampel amber dan masing-masing penilaian FTIR dari sistem bio-mimetik yang dikembangkan pada manusia *imobilisasi lipoprotein* pada pendukung konduktif padat. Dalam kedua kasus itu dibatasi jumlah sampel dan panggilan yang muncul untuk analisis non-destruktif menciptakan kendala dalam prosedur kerja..

Pengujian FTIR dari amber dilakukan menggunakan teknik FTIR-VAR dengan sudut pancaran sinar 45°C, pada instrumen Bruker TENSOR 27, menggunakan perangkat lunak OPUS versi 6.0. Sampel digunakan tanpa perlakuan awal, karena seluruh bagian dipasang pada cermin emas, dan semua

spektra dimasukkan dengan latar belakang foil emas bersih antara 4000 dan 600  $\text{cm}^{-1}$ . Resolusi spektral adalah 4  $\text{cm}^{-1}$ , dan scan tambahan 96, dengan lobang 4 nm. Teknik FTIR-VAR mampu memberikan informasi yang sama seperti FTIR dalam hal transmitansi dengan berkembangnya intensitas sinyal, tetapi mempunyai keuntungan menjaga integritas sampel. Selain itu, jarak antara bagian atom tidak hancur sehingga jumlah informasi yang disediakan meningkat.

Untuk melihat adanya perubahan tersebut, dapat dilihat pada syarat – syarat tabel IR sebagai berikut:

**5.1. Periksa adanya gugus karbonil ( $\text{C}=\text{O}$ )** Gugus karbonil ( $\text{C}=\text{O}$ ) terdapat pada daerah 1640 – 1810  $\text{cm}^{-1}$  dengan intensitas yang kuat biasanya puncak kuat dengan lebar medium. Serapan ini sangat karakteristik. Apabila ada gugus karbonil selanjutnya periksa tipe – tipenya. (Apabila tidak terdapat lanjutkan tahap selanjutnya). Pada gugus Asam Karboksilat ( $-\text{COOH}$ ) yaitu serapan pada daerah 1700 – 1725  $\text{cm}^{-1}$  (umumnya 1710  $\text{cm}^{-1}$ ), karena adanya  $\text{C} - \text{H}$  pada aldehyd maka akan ada 2 puncak lemah pada daerah 2750 dan 2850  $\text{cm}^{-1}$ . Pada gugus Amida ( $\text{CONH}_2$ ) yaitu serapannya pada daerah 1649 – 1690  $\text{cm}^{-1}$  (umumnya 1690  $\text{cm}^{-1}$ ) karena adanya  $\text{N} - \text{H}$  ditunjukkan oleh puncak dengan intensitas medium pada daerah 3100 – 3500  $\text{cm}^{-1}$  (kadang – kadang berupa puncak yang ganda) dan daerah 1550 – 1640  $\text{cm}^{-1}$

**5.2. Periksa gugus alkohol, amina dan eter** dalam hal ini yang dapat dilihat yaitu gugus Alkohol ( $\text{OH}$ ) apabila bebas pada peak 3600 – 3650  $\text{cm}^{-1}$  maka intensitasnya sedang. Kemudian pada Ikatan hydrogen pada peak 3200 – 3500  $\text{cm}^{-1}$  maka intensitas sedang. Pada asam karboksilat dengan peak 2400 – 3400  $\text{cm}^{-1}$  maka intensitas sedang. Pembuktian selanjutnya serapan  $\text{C} - \text{O}$  di daerah peak 1000 – 1300  $\text{cm}^{-1}$  dengan intensitas kuat. Selanjutnya pada gugus Amina ( $\text{NH}$ ) baik untuk amina primer, amina sekunder dan amina pada daerah peak 3100 – 3500  $\text{cm}^{-1}$  maka (intensitas sedang) dan daerah peak 1550 – 1640  $\text{cm}^{-1}$  intensitas sedang.

**5.3. Periksa adanya ikatan rangkap dua atau cincin aromatis.** Dapat dilihat pada gugus Aromatis di gugus  $\text{C} - \text{H}$  pada daerah peak 3050 – 3150  $\text{cm}^{-1}$  memiliki intensitas kuat. Pada gugus  $\text{C} = \text{C}$  di daerah peak 1475 dan 1600  $\text{cm}^{-1}$  memiliki intensitas sedang. Pada gugus Substitusi yaitu bagian Monosubstitusi pada

daerah peak 690 dan 720  $\text{cm}^{-1}$  memiliki intensitas kuat. Pada Disubstitusi dapat dilihat pada posisi Orto daerah peak 690  $\text{cm}^{-1}$  intensitas kuat, Posisi Meta pada daerah peak 690 dan 780  $\text{cm}^{-1}$  dengan intensitas sedang, dan Posisi Para pada daerah peak 800 – 850  $\text{cm}^{-1}$  intensitas kuat dan 667 – 720  $\text{cm}^{-1}$  intensitas kuat.

**5.4. Periksa gugus lain** dapat dilihat pada gugus Alkana untuk  $\text{CH}_3$  = di daerah peak 1450 dan 1375  $\text{cm}^{-1}$  intensitas sedang.  $\text{CH}_2$  di daerah peak 1465  $\text{cm}^{-1}$  dengan intensitas sedang dan Untuk CH pada peak daerah 2850 – 3000  $\text{cm}^{-1}$  memiliki intensitas kuat.

## 5. Uji Disolusi

Disolusi merupakan suatu proses dimana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut (Shargel, 2004). Disolusi secara singkat didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu bahan solid. Bentuk sediaan farmasetik padat terdispersi dalam cairan setelah dikonsumsi seseorang kemudian akan terlepas dari sediaanannya dan mengalami disolusi dalam media biologis, diikuti dengan absorpsi zat aktif ke dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan respons klinis (Siregar, 2010). Pengujian ini digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing – masing pada monografi untuk sediaan yang digunakan secara oral. Dalam hal ini, satuan sediaan yang dimaksud adalah 1 tablet atau 1 kapsul atau sejumlah yang ditentukan. Dari jenis alat yang diuraikan, digunakan salah satu sesuai dengan yang tertera dalam masing – masing monografi. Bila pada etiket dinyatakan bahwa sediaan bersalut enteric, sedangkan dalam masing – masing monografi, uji disolusi atau uji waktu hancur tidak secara khusus dinyatakan untuk sediaan lepas tunda, prosedur dan interpretasi yang tertera pada sediaan lepas tunda dapat digunakan, kecuali dinyatakan lain pada tiap monografi. Untuk kapsul gelatin keras atau lunak dan tablet salut gelatin, yang tidak memenuhi syarat uji disolusi ulangi sebagai berikut:

1. Jika media disolusi yang dinyatakan pada masing - masing monografi adalah air atau media dengan pH kurang dari 6.8 gunakan media yang

sama dengan penambahan pepsin yang dimurnikan hingga aktivitas tidak lebih dari 750.000 Unit per 1000 ml.

2. Untuk media dengan pH 6,8 atau lebih besar, dapat ditambahkan pankreatin hingga aktivitas protease tidak lebih dari 1750 Unit FI per 1000 ml.

Baku pembanding Gunakan *Tablet lepas lambat Klorfemramm Maleat BPFI*.  
*Tablet Prednison BPFI*

**5.1. Uji Disolusi Terbanding.** Dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan *bioavailabilitas* dan *bioekivalensi* antara produk uji dan pembanding. Uji disolusi terbanding dapat juga digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan *minor* dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat (BPOM, 2004).

**5.2. Uji Ekivalensi *In Vivo*.** Dapat berupa studi bioekivalensi farmakokinetik, studi farmakodinamik komperatif, atau uji klinik komparatif. Dokumentasi ekivalensi *in vivo* diperlukan jika ada resiko bahwa perbedaan *bioavailabilitas* dapat menyebabkan inekivalensi terapi, yaitu :

- a. Produk obat oral lepas cepat yang bekerja sistemik.
- b. Produk obat *non-oral* dan *non-parenteral* yang didesain untuk bekerja sistemik.
- c. Produk obat lepas lambat atau termodifikasi yang bekerja sistemik.
- d. Kombinasi tetap untuk bekerja sistemik, yang paling sedikit salah satu zat aktifnya memerlukan studi *in vivo*.
- e. Produk obat bukan larutan untuk penggunaan non-sistematik (oral, *nasal*, *okular*, *dermal*, *rektal*, *vaginal* dsb) dan dimaksudkan untuk bekerja lokal (tidak untuk diabsorpsi sistemik). Untuk produk demikian, bioekivalensi harus ditunjukkan dengan studi klinik atau farmakodinamik, dermatofarmakokinetik komparatif dan/atau studi *in vitro*. Pada kasus-kasus tertentu, pengukuran kadar obat dalam darah masih diperlukan dengan alasan



keamanan untuk melihat adanya absorpsi yang tidak diinginkan (BPOM, 2004).

**5.3. Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik** (*Biopharmaceutic Classification System* = BCS) dari zat aktif serta karakteristik disolusi dan profil disolusi dari produk obat, yaitu :

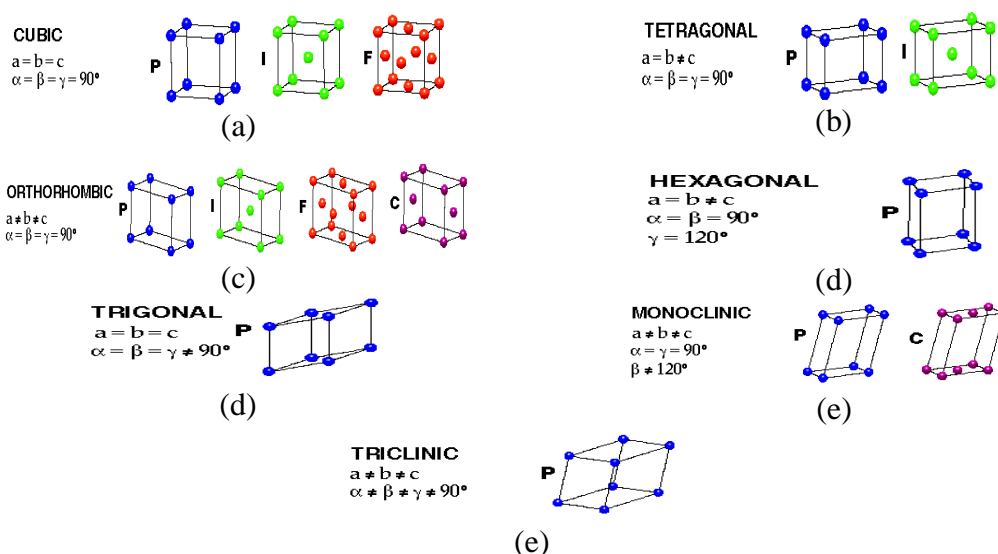
- a. Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan permeabilitas dalam usus yang tinggi (BCS kelas 1).
- b. Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi tetapi permeabilitas dalam usus yang rendah (BCS kelas 3).
- c. Zat aktif memiliki permeabilitas dalam usus yang tinggi tetapi kelarutan dalam air yang rendah (kelarutan dalam air tinggi hanya pada pH 6 dan 8 merupakan BCS kelas 2 asam lemah) (BPOM, 2004).

### **E. Kristal Lainnya**

Menurut *European Pharmacopoeia*, *Polimorfisme* adalah wujud dimana suatu zat mampu membentuk kristal yang berbeda dari fase struktur kristal komponen tunggal. Polimorfisme memiliki komposisi susunan kimia yang sama, tetapi sifat fisikokimia yang berbeda, karena kemampuan perbedaan atom atau molekul untuk bergabung bersama. Polimorf yang berbeda ini bervariasi dalam hal sifat seperti stabilitas kimia dan sifat mekanik, yang menentukan, misalnya, kemudahan dalam proses tablet, sifat sebelum di formulasi, ketahanan terhadap tekanan suhu, kelarutan dan laju disolusi, yang mempengaruhi penyerapan dan bioavailabilitas. Solvates dibentuk oleh penggabungan molekul-molekul pelarut ke dalam kisi-kisi kristal suatu senyawa yang dianggap sebagai kompleks molekuler antara molekul utama dan pelarut. Ketika pelarutnya adalah air, maka terbentuk hidrat, dan merupakan bentuk yang layak untuk produk obat, karena tidak ada masalah keamanan di sekitar air sebagai pengisi kristal. Tergantung bagaimana molekul air dimasukkan ke dalam kisi kristal. Hidrat dapat dibagi lagi menjadi hidrat di mana lokasi molekul air terisolasi, saluran hidrat, dan hidrat bagian terkoordinasi ion. Sekitar 1/3 molekul obat dapat membentuk hidrat dari bentuk kristal anhidratnya melalui perubahan suhu, tekanan atau kelembaban

relatif, yang dapat mengakibatkan perubahan signifikan pada sifat fisik dan dapat menimbulkan masalah berat selama penyimpanan, di mana penampilan dan integritas dari bentuk sediaan dapat diubah. Pembentukan garam adalah umum antara zat asam dan basa atau *zwitter-ion* merupakan metode sederhana hemat biaya untuk meningkatkan kelarutan air yang rendah dan meningkatkan bioavailabilitas API. Garam juga dapat meningkatkan kemurnian API, kristalinitas, penyimpanan, dan stabilitas, serta berbagai karakteristik lainnya, seperti kemampuan mengalir. Dipercaya bahwa lebih dari separuh obat yang dipasarkan diberikan dalam bentuk garam. Sebagai aturan praktis, jika shift  $\Delta pK_a$  lebih besar dari atau sama dengan 3 di antara komponen, maka zat tersebut disebut sebagai garam.

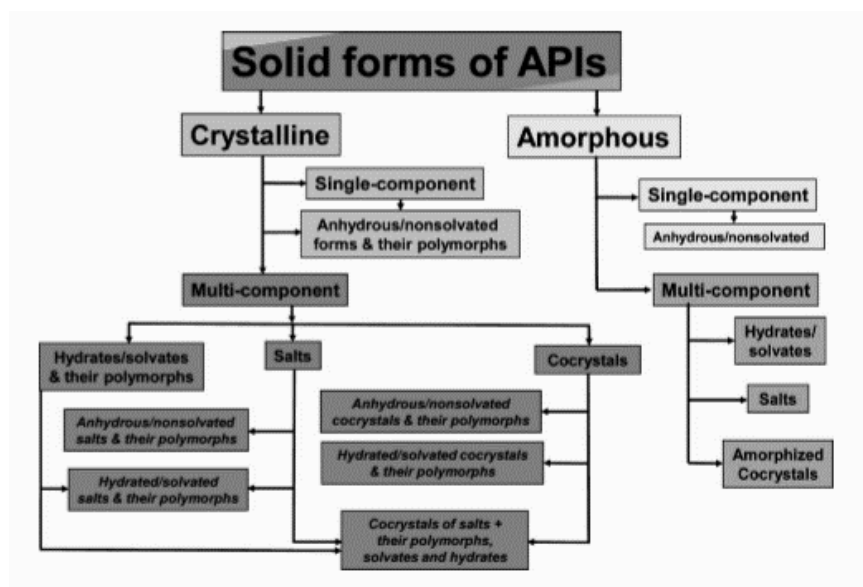
Kemudian, Ada tujuh sistem kristal Bravais dan dua jenis *amorf* yaitu sebagai berikut:



**Gambar 4. Kristal Bravais**

Sumber: American Chemical Society, 2012

Pada gambar diatas menggambarkan bahwa struktur internal kristalin atom menempati posisi tetap setiap kisi dibatasi oleh atom-atom.



**Gambar 5. Bentuk-bentuk padatan dari *active pharmaceutical ingredient***

**Sumber: American Chemical Society, 2012**

Senyawa padatan sendiri terdiri atas dua macam yaitu *crystalline* dan *noncrystalline*. *Noncrystalline* terbagi menjadi dua jenis yaitu *amorphous* yang terbentuk dari energi termodinamik dan kaca yang terbentuk dari energi kinetik. Sedangkan *crystalline* berbentuk *polimorfisme* dan ada kristal bentuk ukuran tunggal atau nano crystal serta crystal yang terbentuk dari berbagai macam gabungan ion dan molekul diantaranya dalam bentuk garamnya atau transfer *proton* membentuk cocrystal seperti *pseudopolimorfisasi* (hidrat atau solvat dan transformasinya) dan sistem dua komponen seperti eutektikum, peritektikum.

## F. Stabilitas

Stabilitas obat dalam bentuk sediaan padat adalah sediaan yang paling penting karena bentuk sediaan padat lebih umum dari pada jenis lain dan karena klinis pertama biasanya dilakukan dalam jenis bentuk sediaan ini. Kualitas keseluruhan dari kumpulan zat obat yang ditempatkan pada stabilitas harus mewakili kualitas bahan yang digunakan dalam studi pra-klinis dan klinis serta kualitas bahan yang akan dibuat pada skala manufaktur.

Pedoman Stabilitas ICH 1993 merekomendasikan seperangkat minimum pada kondisi pengujian. Ini menekankan bahwa salah satu kelebihan pengujian

dipercepat adalah untuk memastikan bahwa efek dari "kunjungan di luar kondisi penyimpanan label" seperti yang mungkin terjadi selama pengiriman, dapat dinilai.

Padatan dapat terjadi baik dalam bentuk kristal atau sebagai partikel *amorf*. Stabilitas kimia dari padatan dalam bentuk kristal akan berbeda dari entitas yang sama dalam bentuk *amorf*. Dalam banyak kasus bentuk kristal dalam kondisi yang sama akan lebih stabil dari pada *amorf*, akan tetapi yang paling menarik dari bentuk kerja amorphates sebagian besar terdapat di bidang makromolekul (Anonim 1993)

Ada beberapa kejadian di mana keadaan kristalin kurang larut dari pada molekul dalam larutan, akan tetapi ini jarang terjadi. Secara umum dalam keadaan kristal molekul sebagian besar tetap larut pada posisinya. Dalam karyanya (Carstensen dan Morris 1993), indomethacin *amorf* diproduksi dengan cara melelehkan bentuk kristal di atas *melting pointnya* ( $162^{\circ}\text{C}$ ) lalu mendaur ulang hingga di bawah  $162^{\circ}\text{C}$  hingga terbentuk *amorf*. Bentuk yang dibuat dengan cara ini stabil secara morfologis hingga suhu  $120^{\circ}\text{C}$  sehingga stabilitas kimianya dapat dipantau. Pada kisaran di bawah suhu ini, kristalisasi terjadi terlalu cepat untuk melakukan penilaian stabilitas kimia saat Sampel *amorf* ditempatkan

Padatan anorganik (terutama ionik) biasanya berasosiasi dengan hanya satu sistem kristal. diketahui kristal berbentuk kubik padatan organik dan dapat di rekristalisasi sehingga terjadi beberapa modifikasi kristal yang berbeda (*polimorf*).

Menurut (Poole dan Bahal 1970) Bentuk anhydrous adalah *amorf* karena memiliki kelarutan jelas yang lebih tinggi dan penghancuran lebih cepat. Dibuktikan dengan menggunakan *Van Hoff Plot* untuk menunjukkan suhu konversi antara bentuk anhidrat dan dihidrat dari *penisilin aminocyclic*.

Stabilitas yang baik dari senyawa metastabil dapat dicapai dengan suhu rendah, kristal kasar, dan penyimpanan kering. Kelembaban adalah penyumbang konversi yang paling signifikan terjadi karena mengembun ke permukaan yang membentuk metastabil kemudian akan dijenuhkan lapisan kelembabannya agar

dapat membentuk dalam larutan yang jenuh. *Hygroscopicity* adalah padatan berpotensi yang dapat menyerap air dikombinasi dengan laju yang akan terjadi. Kondisi atmosfer merupakan faktor penting juga karena mengandung air, jadi definisi singkat dari *hygroscopicity* adalah zat padat yang ditempatkan di ruangan mengandung uap air akan mengembun atau masuk ke dalam zatnya.

Sebelumnya ada stabilitas obat dalam bentuk padat, perlu diketahui beberapa karakteristik zat padat yaitu :

1. Kristal

Padatan kristal berhubungan dengan kisi, dan padatan. Ada tujuh sistem kristal

2. *Amorf*

Adalah padatan yang tidak berbentuk kristal. *Amorfitas* didefinisikan sebagai mirip kristalinitas dengan orde molekuler jarak pendek yang ada dalam padatan *amorf*, tetapi tidak ada konformasi molekuler yang terbentuk dengan baik. Untuk bahan-bahan farmasi, *amorfitas* memiliki keuntungan karena padatan *amorf* memiliki kelarutan yang lebih tinggi, tingkat disolusi yang lebih tinggi, dan terkadang karakteristik tahan terhadap tekanan yang lebih baik. Namun, keadaan *amorf* mempunyai kekurangan tidak stabil secara termodinamik, hal ini menyebabkan resiko ketidakstabilan fisika dan kimia yang lebih tinggi dibandingkan dengan keadaan kristal.

## **G. Kapsul**

### **1. Definisi Kapsul**

Kapsul merupakan sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut. Cangkang umumnya terbuat dari gelatin, tetapi dapat juga terbuat dari pati atau bahan lain yang sesuai (Ditjen POM 1995).

Kapsul keras biasanya terbuat dari gelatin yang terdiri dari cangkang kapsul bagian badan dan bagian tutup kapsul. Kedua bagian tutup kapsul ini akan saling menutupi apabila dipertemukan dan bagian tutupnya akan menyelubungi bagian badan kapsul (Ansel 2005).

Bentuk sediaan obat yang beredar di pasaran kebanyakan 10% berupa kapsul (Augsburger 1990). Penggunaan obat dengan cangkang kapsul dapat menutupi rasa dan bau yang tidak menyenangkan dari obat, sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam minum obat (Agrawal 2007). Cangkang kapsul dibedakan menjadi 2 jenis, yaitu cangkang lunak dan cangkang keras (Karteek 2011).

## **2. Tujuan Pemberian Obat Dalam Bentuk Kapsul**

Tujuan Pemberian Obat Dalam Bentuk Kapsul adalah sebagai berikut:

- a. Untuk menutupi rasa pahit dan bau yang tidak enak dari obat.
- b. Untuk melindungi bahan obat yang bersifat higroskopis dan mudah teroksidasi.
- c. Untuk lebih memudahkan cara pemakaian karena kapsul dengan air ludah saja sudah menjadi licin sehingga mudah ditelan (Ditjen POM 1995)

## **3. Bahan kapsul**

Komponen utama cangkang tersebut adalah gelatin. Gelatin merupakan protein yang dihasilkan dari proses hidrolisis parsial jaringan kolagen yang dapat diekstraksi dari kulit, jaringan konektif, dan tulang hewan ternak, termasuk ikan dan unggas (USP34 2011). Hewan yang sering digunakan adalah babi, sapi, dan ikan (GMIA 2012).

Campuran tulang dan kulit babi mampu menghasilkan kapsul kualitas terbaik dibanding formula lain. Gelatin tulang babi menghasilkan karakteristik kapsul dengan lapisan film kencang dan tidak mudah rapuh, sedangkan gelatin kulit babi memberikan karakteristik kapsul yang jernih, sehingga formula campuran tersebut menghasilkan kapsul kualitas tinggi (Agrawal 2007).

## **4. Pembagian Kapsul**

**4.1. Kapsul Gelatin Keras.** merupakan jenis yang digunakan oleh ahli farmasi masyarakat dalam menggabungkan obat-obat secara mendadak dan lingkungan para pembuat sediaan farmasi dalam memproduksi kapsul pada umumnya. Cangkang kapsul kosong dibuat dari campuran gelatin, gula dan air,

jernih tidak berwarna dan pada dasarnya tidak mempunyai rasa. Gelatin, USP, dihasilkan dari hidrolisis sebagian dari kolagen yang diperoleh dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang binatang-binatang. Dalam perdagangan didapat gelatin Universitas Sumatera Utara dalam bentuk serbuk halus, serbuk kasar, parutan, serpihan-serpihan atau lembaran-lembaran (Ansel 1989).

**4.2. Kapsul Gelatin Lunak.** Merupakan Kapsul gelatin lunak dibuat dari gelatin dimana gliserin atau alkohol polivalen dan sorbitol ditambahkan supaya gelatin bersifat elastis seperti plastik. Kapsul-kapsul ini yang mungkin bentuknya membujur seperti elips atau seperti bola dapat digunakan untuk diisi cairan, suspensi, bahan berbentuk pasta atau serbuk kering. Biasanya pada pembuatan kapsul ini, mengisi dan menyegelnya dilakukan secara berkesinambungan dengan suatu mesin khusus (Ansel 1989).

**Penyimpanan Kapsul** Bila kapsul disimpan ditempat Gelatin mempunyai beberapa kekurangan, seperti mudah mengalami peruraian oleh mikroba bila dalam keadaan lembab atau bila disimpan dalam larutan berair. Sebagai contoh yang lain, cangkang kapsulgelatin menjadi rapuh jika disimpan pada kondisi kelembaban relatif yang rendah (Chang, R.K. et al, 1998).

Selain itu, Kapsul gelatin tidak dapat menghindari efek samping obat yang mengiritasi lambung, seperti Indometasin. Hal inidikarenakan kapsul gelatin segera pecah setelah sampai di lambung. Belakangan ini, beberapa bahan telah diuji untuk digunakan sebagai bahan alternatif gelatin sebagai bahan untuk pembuatan cangkang kapsul, salah satunya adalah dengan alginat. Dimana alginat memiliki beberapa kelebihan disbandingkan gelatin.

Menurut besarnya kapsul diberi nomor urut dari besar sampai yang terkecil sebagai berikut: 000, 00, 0, 1, 2, 3. Kapsul harus disimpan dalam wadah gelas tertutup kedap, terlindung dari debu dan kelembaban dan temperatur yang ekstrem (Anief, 1986).

## **5. Penyimpanan kapsul**

Bila kapsul disimpan ditempat yang lembab maka akan menjadi lunak dan lengket serta sukar dibuka, karena kapsul tersebut menyerap air dari udara yang lembab. Sebaliknya, bila disimpan ditempat yang terlalu kering, maka

kapsul tersebut akan kehilangan air dan cangkangnya menjadi rapuh dan mudah pecah. Oleh sebab itu disimpan pada ruangan yang kelembabannya sedang dan tidak terlalu kering, dan disimpan dalam botol kaca atau botol plastik yang tertutup rapat dan diberi pengering (silika) (Ditjen POM, 1995).

## **6. Persyaratan Kapsul**

Menurut Ditjen POM RI (1995), persyaratan kapsul kloramfenikol meliputi:

**6.1. Keseragaman bobot.** Persyaratan keseragaman bobot dapat diterapkan pada produk kapsul lunak berisi cairan, atau pada produk yang mengandung zat aktif 50 mg atau lebih yang merupakan 50% atau lebih, dari bobot satuan sediaan. Persyaratan keseragaman bobot dapat diterapkan pada sediaan padat (termasuk sediaan padat steril) tanpa mengandung zat aktif atau inaktif yang ditambahkan.

**6.2. Uji waktu hancur.** Dimaksudkan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi. Tetapkan jenis sediaan yang akan diuji dari etiket serta dari pengamatan dan gunakan prosedur yang tepat untuk enam unit sediaan atau lebih. Uji waktu hancur tidak menyatakan bahwa sediaan atau bahan aktifnya terlarut sempurna. Sediaan dinyatakan hancur sempurna bila sisa sediaan yang tertinggal pada kasa alat uji merupakan massa lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas, kecuali bagian dari penyalut atau cangkang kapsul yang tidak larut.

**6.3. Uji disolusi.** Digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan tablet dan kapsul, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet harus dikunyah. Uji disolusi untuk kapsul menggunakan media disolusi 900 ml asam klorida 0,1 N dan suhu 37 °C dengan waktu 30 menit.

**6.4. Penetapan kadar.** Dilakukan untuk memastikan bahwa kandungan zat berkhasiat yang terdapat dalam kapsul telah memenuhi syarat dan sesuai dengan yang tertera pada etiket. Metode penetapan kadar yang digunakan sesuai dengan zat aktif yang terkandung dalam sediaan kapsul.

## **7. Alat Pengujian Kapsul**



**7.1. Alat 1 (Tipe Keranjang)** Alat terdiri dari sebuah wadah, tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert; sebuah motor suatu batang logam yang digerakkan oleh motor, dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$  selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan atau getaran signifikan yang melebihi gerakan akibat perputaran alat pengaduk.

**7.2. Alat 2 (Tipe dayung)** Sama seperti Alat 1. kecuali pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata.

## 8. Sediaan Lepas Segera

Pada pengujian ini menggunakan alat 1 dan 2. Pengujian dilakukan dengan cara memasukkan sejumlah volume ( $\pm 1\%$ ) *Media disolusi* seperti tertera pada masing-masing monografi ke dalam wadah pada alat yang sesuai, jalankan pemanas alat hingga Media disolusi mencapai suhu  $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  hentikan alat, angkat termometer. Masukkan I unit sediaan ke dalam masing-masing wadah, jaga agar gelembung udara tidak menempel pada permukaan sediaan, dan segera operasikan alat pada kecepatan yang sesuai dengan yang tertera pada masing-masing monografi. Dalam interval waktu yang ditentukan, atau pada tiap waktu yang tertera ambil sejumlah sampel pada daerah pertengahan antara permukaan Media disolusi dan bagian atas keranjang atau dayung, tidak kurang dan 1 cm dari dinding wadah (*Catatan Bila pengambilan sampel dinyatakan pada beberapa waktu, ganti jumlah volume alikot yang diambil dengan sejumlah volume Media disolusi yang sama yang bersuhu 37 atau bila ini dapat menunjukkan bahwa penggantian media tidak diperlukan, lakukan koreksi pembahan volume pada perhitungan. Jaga labu tetap tertutup selama pengujian dan amati suhu pada saat*

*pengadukan sesuai waktu yang dibutuhkan.)* Lakukan analisis seperti tertera pada masing-masing monografi, menggunakan metode penetapan kadar yang sesuai. *(Catatan: Larutan Uji disaring segera pada saat sampling kecuali proses penyaringan tidak diperlukan. Gunakan penyaring yang inert yang tidak menyebabkan absorbs zat aktif atau dapat mempengaruhi analisis.)* ulangi pengujian menggunakan sediaan uji tambahan bila diperlukan. Media yang digunakan media disolusi yang sesuai seperti pada masing – masing monografi. pengukuran volume dilakukan pada suhu antara 20<sup>0</sup> dan 25<sup>0</sup>. Bila media disolusi adalah suatu larutan dasar, atur pH larutan sedemikian hingga berada dalam batas 0,05 satuan pH yang tertera pada masing-masing monografi. (catatan gas terlarut dapat membentuk gelembung yang dapat merubah hasil pengujian. Oleh karena itu gas terlarut harus dihilangkan terlebih dahulu sebelum pengujian dimulai. Salag satu deaerasi sebagai berikut: panaskan media, sambil diaduk perlahan, hingga suhu 41<sup>0</sup> segera saring menggunakan vakum dengan penyaring berporositas 0,45 µm atau kurang, dengan pengadukan yang kuat dan pengadukan yang terus menerus sambil divakum selama lebih kurang 5 menit. Cara deaerasi lain yang sudah divalidasi dalam menghasilkan gas terlarut dapat digunakan) Waktu pengambilan cuplikan harus dilakukan pada waktu yang dinyatakan dengan toleransi  $\pm 2\%$ . Bila dalam spesifikasi hanya terdapat satu waktu, pengujian dapat diakhiri dalam waktu yang lebih singkat bila persyaratannya jumlah minimum yang terlarut terpenuhi. Prosedur untuk gabungan sampel untuk sediaan lepas segar gunakan prosedur ini bula prosedur untuk gabungan sampel dinyatakan pada masing – masing monografi.

## **H. Landasan Teori**

*Cocrystal* adalah gabungan dari dua molekul atau lebih yang membentuk kisi kristal bersama dengan ikatan-ikatan padatan. Senyawa ini dapat mengubah sifat fisikokimia yang ditandai dengan peleburan bersama (eutektikum) dan pengkristalan bersama dengan komposisi *stoikiometrik* tertentu.

*Cocrystal* Farmasi di definisikan sebagai komponen *stoikiometrik* ganda terbentuk dari bahan farmasi aktif (API) dan bahan pembentuk *Cocrystal*. Dua

komponen tersebut dapat memadat pada saat kondisi lingkungan. Bentuk *Cocrystal* dan API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) berinteraksi melalui non – ionic intermolecular dan interaksi non-kovalen, seperti gaya *Van Der Waals*, interaksi  $\pi$ - $\pi$ -, dan yang paling penting adalah ikatan hydrogen karena adanya donor ikatan hidrogen bebas merupakan persyaratan untuk terbentuknya *Cocrystal* (Rehder *et al* 2011).

Beberapa karakteristik *Cocrystal* adalah untuk memastikan pembentukan *Cocrystal* yang akan didapat dari senyawa murni kristalnya. Karakterisasi ini meliputi faktor struktur dan sifat-sifat fisika dari kristal tersebut diantaranya Titik Leleh yang merupakan salah satu karakteristik fisika penting yang dimiliki oleh padatan, DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) yang digunakan untuk mendapatkan informasi titik leleh dari senyawa, data termal bahkan tingkat kekristalannya, dan juga SEM (*Scanning Electron Microscopy*) yang digunakan untuk mengkarakterisasi morfologi permukaan dari partikel dengan mudah dan efisien.

Metode pembuatan *Cocrystal* meliputi pencampuran fisik yaitu Ukuran partikel *Cocrystal* dibuat sama dengan ukuran kristal API sebelum pencampuran pembentukan *Cocrystal* dilakukan. Metode Karakterisasi dalam penelitian ini ada beberapa macam yang digunakan antara lain Difraktometer sinar-X Serbuk (XRPD), *Differential scanning calorimetry* (DSC) Untuk mengkonfirmasi hasil XRPD, DSC dilakukan. Setiap sampel dianalisis dalam rangkap tiga, Spektroskopi FT-Raman yaitu Spektra FT-Raman direkam menggunakan spektrometer Bruker FRA 106 / S FT-Raman (Bruker, Jerman) yang dilengkapi dengan laser Complan koherent 1064-500N (koheren, USA), melekat pada a Bruker IFS 55 FT-IR interferometer, dan detektor D diode D 425. Panjang gelombang laser adalah 1064 nm dan daya laser 120 mW, dan Chemometrics merupakan perubahan spektral karena pembentukan *Cocrystal* divisualisasikan dengan melakukan komponen utama analisis (PCA) dari spektrum Raman.

Pada persiapan pengujian Metode yang di persiapan berupa teknik pembuatan *Cocrystal* yaitu teknik penguapan secara lambat (*slow evaporation*) dan penggrindingan (*grinding*). Oleh karena itu, metode yang lazim digunakan ini

dibagi menjadi solvent-based dan grinding (Weyna, 2009). Untuk persiapan metode, digunakan metode **Hot Melt Extrusion** yang dapat dilakukan untuk sintesis *Cocrystal*. Metode ini tidak membutuhkan pelarut. Penerapan metode ini digunakan untuk dengan contoh pembentukan *Cocrystal* karbamazepin-nikotinamid dengan polimer sebagai former. Pembuatan kokristal yang kontinu dilakukan pada *ektruder twin* dengan mencampurkan zat aktif dan koformer dengan pengaturan suhu (Liu, 2012). Keuntungan : Mudah, tidak memerlukan pelarut, *Cocrystalisasi* yang kontinu, *Cocrystal* murni (Dhumal, 2010). Kekurangan: Zat yang digunakan harus termostabil (Liu, 2012), butuh teknologi yang modern (screw speeds dan screw configurations) (Dhumal, 2010) serta waktu penetapan kenapa memilih waktu 30 menit karena pada metode persiapan **Antisolvent Addition** prinsip dari metode ini adalah presipitasi atau rekristalisasi dari *Cocrystal* former dan zat aktif. Antisolvent ditambahkan pada suhu ruang dengan agitasi. Pembentukan inti *Cocrystal* terjadi pada menit ke 2-3. *Cocrystalisasi* sempurna terjadi pada menit ke 30 pada penelitian karbamezepinsakarín (Wang,2013). Keuntungan : *Cocrystal* yang dihasilkan murni, cepat dan menghasilkan produk yang banyak (Wang, 2013). Kerugian : Jika terbentuk hidrat dari zat aktif (Karbamazepin hidrat), ikatan hydrogen antara molekul air dan metanol menurun (Wang, 2013).

## I. Hipotesis

Perbandingan karakteristik *Cocrystal* parasetamol dan parasetamol murni dapat dilihat melalui beberapa alat analisis seperti DSC, TGA, FTIR, dan uji disolusi yang bertujuan untuk melihat perbandingan profil perubahan apa yang terjadi pada *Cocrystal* parasetamol.

Dugaan sementara terjadi yaitu perubahan stabilitasnya dilihat perubahan *Cocrystal* pada pengaplikasian ke senyawa parasetamol dan asam sitrat dengan suhu di atas *melting pointnya* mungkin akan terjadi perubahan struktur dan gugusnya.