

BAB II

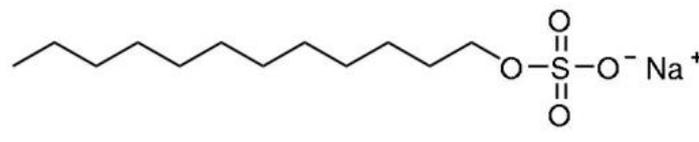
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sodium Lauril Sulfat (SLS)

Surfaktan merupakan bahan aktif permukaan. Aktivitas surfaktan disebabkan karena sifat ganda dari molekulnya. Molekul surfaktan memiliki bagian polar yang suka akan air (hidrofilik) sehingga mudah bersenyawa dengan air dan bagian non-polar yang suka akan minyak/lemak (lipofilik) sehingga mudah bersenyawa dengan minyak/lemak. Penggunaan surfaktan bertujuan untuk meningkatkan kestabilan emulsi dengan menurunkan tegangan antarmuka, antara fasa minyak dan fasa air. Berdasarkan karakteristik muatannya terdapat surfaktan anionik, kationik, zwitterionik (amfolitik), atau non ionik (Attwood, 2008). Struktur surfaktan yang menyebabkan adanya afinitas tertentu baik terhadap zat polar maupun nonpolar, dominan hidrofilik, dominan lipofilik, atau berada tepat diantara keduanya. Hal ini menyebabkan zat ini diadsorpsi pada antarmuka cair/gas, cair/cair, dan cair/padat yang akan mengurangi tegangan permukaan atau tegangan antarmuka. Penambahan surfaktan pada formulasi tablet menjadi salah satu modifikasi zat aktif obat untuk meningkatkan kelarutannya yang rendah dalam air. Mekanisme surfaktan dalam meningkatkan kelarutan dengan mengurangi tegangan antar muka, menurunkan sudut kontak, dan meningkatkan pembasahan dengan terjadinya pemindahan fase udara pada permukaan dan menggantikannya dengan suatu fase cair. Mekanisme surfaktan dalam menurunkan tegangan antarmuka antara obat dan medium memfasilitasi untuk terbentuknya misel yang membawa molekul obat yang telah larut dalam medium. (Martin et al., 1993)

Sodium lauril sulfat merupakan surfaktan anionik yang paling sering digunakan dalam produk pembersih dan produk obat-obatan. Beberapa produk obat-obatan oral menggunakan SLS dalam formulasinya diantaranya *acetaminophen*, *hydrocodone bitartrate*, *alprazolam*, *amoxicillin trihydrate*, *buspirone hydrochloride*, *clonazepam*, *cyclobenzaprine hydrochloride*,

diazepam, gabapentin, hydroxyzine pamoate, methocarbamol dan *tramadol hydrochloride* (Alizadeh, 2018). SLS memiliki rumus molekul $C_{12}H_{25}SO_4Na$ dengan bentuk molekul sebagai berikut:



Gambar 2.1 Struktur kimia sodium lauril sulfat (Manashe, 2006)

Sodium lauril sulfat memiliki nama lain Natrium Lauryl Sulfate, SLS, Dodecyl sodium sulfat, Sodium monolauril sulfat. Berat molekul natrium lauril sulfat 288,38 g/mol. SLS berbentuk serbuk atau hablur putih atau kuning pucat dengan bau lemah atau bau khas, memiliki sifat larut dalam air dan praktis larut dalam kloroform dan eter (Rowe, 2009).

2.2 *Biopharmaceutics Classification System (BCS) Kelas II*

BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) atau sistem klasifikasi biofarmasetika merupakan suatu model eksperimental yang mengukur permeabilitas dan kelarutan suatu zat dalam kondisi tertentu. Sistem ini dibuat untuk pemberian obat secara oral. Untuk melewati studi bioekivalen secara *in vivo*, suatu obat harus memenuhi persyaratan kelarutan dan permeabilitas yang tinggi. Bioavaibilitas obat merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai efektifitas suatu sediaan farmasi. Kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna merupakan faktor yang dapat mempengaruhi bioavaibilitas. Sistem dispersi padat dan sistem penghantaran obat mukoadhesif merupakan salah satu cara yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna (Lestari dan Rusdiana, 2019). Terdapat beberapa tujuan dari BCS, yaitu untuk meningkatkan efisiensi pengembangan obat dan proses peninjauan dengan merekomendasikan strategi untuk mengidentifikasi uji bioekivalensi, untuk merekomendasikan kelas pelepasan cepat dari bentuk sediaan padat oral yang secara

bioekivalensi dapat dinilai berdasarkan uji disolusi in vitro, dan untuk merekomendasikan suatu metode untuk klasifikasi yang sesuai dengan disolusi bentuk sediaan dengan karakteristik kelarutan dan permeabilitas produk obat (Reddy dkk, 2011).

Terdapat 4 kelas untuk mengklasifikasi sediaan dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) atau sistem klasifikasi biofarmasetika, diantaranya adalah:

1. Kelas I (permeabilitas tinggi, kelarutan tinggi)

Obat kelas I menunjukkan penyerapan yang tinggi dan disolusi yang tinggi. Senyawa ini umumnya sangat baik diserap. Senyawa Kelas I diformulasikan sebagai produk dengan pelepasan segera, laju disolusi umumnya melebihi pengosongan lambung. Oleh karena itu, hampir 100% penyerapan dapat diharapkan jika setidaknya 85% dari produk larut dalam 30 menit dalam pengujian disolusi in vitro dalam berbagai nilai pH, oleh karena itu data bioekivalensi in vivo tidak diperlukan untuk menjamin perbandingan produk. Contoh sediaan kelas I misalnya metoprolol, diltiazem, verapamil, propranolol (Wagh dkk, 2010).

2. Kelas II (permeabilitas tinggi, kelarutan rendah)

Obat kelas II memiliki daya serap yang tinggi tetapi laju disolusi rendah. Dalam disolusi obat secara in vivo maka tingkat penyerapan terbatas kecuali dalam jumlah dosis yang sangat tinggi. Penyerapan obat untuk kelas II biasanya lebih lambat daripada kelas I dan terjadi selama jangka waktu yang lama. Korelasi in vitro-in vivo (IVIVC) biasanya diterima untuk obat kelas I dan kelas II. Bioavailabilitas produk ini dibatasi oleh tingkat pelarutnya. Oleh karena itu, korelasi antara bioavailabilitas in vivo dan in vitro dalam solvasi dapat diamati. Misalnya fenitoin, danazol, ketokonazol, asam mefenamat, nifedipine (Reddy dkk, 2011).

3. Kelas III (permeabilitas rendah, kelarutan tinggi)

Permeabilitas obat berpengaruh pada tingkat penyerapan obat, namun obat ini mempunyai laju disolusi sangat cepat. Obat ini menunjukkan variasi

yang tinggi dalam tingkat penyerapan obat. Karena pelarutan yang cepat, variasi ini disebabkan perubahan permeabilitas membran fisiologi dan bukan faktor bentuk sediaan tersebut. Jika formulasi tidak mengubah permeabilitas atau waktu durasi pencernaan, maka kriteria kelas I dapat diterapkan, misalnya simetidin, acyclovir, neomycin B, captopril (Reddy dkk, 2011).

4. Kelas IV (permeabilitas rendah, kelarutan rendah)

Senyawa ini memiliki bioavailabilitas yang buruk, pada umumnya sediaan pada kelas ini tidak diserap dengan baik dalam mukosa usus. Senyawa ini tidak hanya sulit untuk terdisolusi tetapi sekali didisolusi, sering menunjukkan permeabilitas yang terbatas di mukosa GI. Obat ini cenderung sangat sulit untuk diformulasikan. Beberapa contoh sediaan yang tergolong kelas ini yaitu taxol, hydrochlorthiazide, furosemid (Wagh dkk, 2010).

2.3 Kelarutan

Kelarutan merupakan jumlah satu bagian bobot zat padat atau satu bagian volume zat cair yang larut dalam bagian volume tertentu pelarut dengan satuan zat terlarut 1 gram padatan atau 1 ml cairan dalam sejumlah pelarut (Dirjen POM, 1995). Kelarutan didefinisikan dalam besaran kuantitatif sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu, dan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekul homogen. Larutan jenuh adalah suatu larutan dimana zat terlarut berada dalam kesetimbangan dengan fase padat (Martin dkk, 1990). Kelarutan sediaan obat dalam pelarut dipengaruhi oleh beberapa hal diantaranya pelarut, interaksi solut dan solven, pH, laju disolusi, dan kelarutan zat aktif. Pelarut mempengaruhi kelarutan sediaan karena bila suatu zat melarut, kekuatan tarik-menarik antar molekul zat terlarut akan diatasi oleh kekuatan tarik-menarik antara zat terlarut dan pelarut. Terjadi interaksi antara zat terlarut dan pelarut dan kelarutan disebabkan oleh adanya gaya antarmolekuler. Menurut prinsip *like dissolve like*, pelarut akan cenderung melarutkan senyawa dengan tingkat kepolaran yang relatif sama, pelarut polar melarutkan senyawa polar dan pelarut non-polar cenderung melarutkan senyawa non-polar (Martin dkk,

1990). Pada kondisi tertentu suatu zat juga memiliki tingkat kelarutan tertentu, sifat solut dan solven mempengaruhi kemampuan berinteraksi saat proses pelarutan. Sifat solut seperti struktur molekul, perbandingan gugus polar dan non polar juga mempengaruhi kelarutannya. Terdapat gugus yang dapat meningkatkan kelarutan molekul dalam air yaitu gugus hidrofil, sedangkan gugus yang dapat meningkatkan kelarutan sediaan dalam lemak disebut gugus lipofil (Siswandono, 1998). Terdapat beberapa metode uji disolusi menurut Farmakope Indonesia Edisi IV, yaitu metode keranjang (*basket*) dan metode dayung (*paddle*). Metode keranjang terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu 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 dalam wadah pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Wadah disolusi dianjurkan berbentuk silinder dengan dasar setengah bola, tinggi 160 - 175 mm, diameter dalam 98 - 106 mm dan kapasitas nominal 1000 ml. Pada bagian atas wadah dapat digunakan suatu tutup yang pas untuk mencegah penguapan. Batang logam berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal wadah, berputar dengan halus dan tanpa goyangan yang berarti. Batas kecepatan yang memungkinkan untuk memilih kecepatan dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4%. Sedangkan metode dayung terdiri atas suatu dayung yang dilapisi khusus, yang berfungsi memperkecil turbulensi yang disebabkan oleh pengadukan. Dayung diikat secara vertikal ke suatu motor yang berputar dengan suatu kecepatan yang terkendali. Tablet atau kapsul diletakkan dalam labu pelarutan yang beralas bulat yang juga berfungsi untuk memperkecil turbulensi dari media pelarutan. Alat ditempatkan dalam suatu bak air yang bersuhu konstan, seperti pada metode basket dipertahankan suhu pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Posisi dan kesejajaran dayung ditetapkan dalam Farmakope Indonesia. Metode dayung sangat peka terhadap kemiringan dayung. Pada beberapa produk obat, kesejajaran dayung yang

tidak tepat secara drastis dapat mempengaruhi hasil pelarutan (Depkes RI, 1995).

2.4 Spektrofotometri UV-Vis

Metode Spektrofotometri UV-Vis dalam analisisnya didasarkan pada mengukur radiasi elektromagnetik yang akan diserap oleh analit. Radiasi elektromagnetik merupakan suatu bentuk energi yang akan ditransmisikan melaluri ruang hampa pada kecepatan tinggi, proses ini tidak membutuhkan media untuk transmisi sehingga dapat melalui ruang yang vakum. Radiasi elektromagnetik berupa aliran partikel kecil atau gelombang energi (dinyatakan dengan foton atau *quanta*). Pada spektrofotometer UV panjang gelombang yang digunakan adalah antara 200-400 nm (Skoog dkk, 1994). Pada umumnya penyerapan sinar UV dihasilkan oleh eksitasi electron-elektron ikatan, penyerapannya dibatasi oleh beberapa gugus fungsional (gugus kromofor) yang terdapat electron valensi pada tingkat energi eksitasi yang relatif rendah. Beberapa electron yang terlibat pada proses penyerapan radiasi UV diantaranya elektron sigma (δ), elektron phi (π), dan elektron non bonding (Gandjar dan Rohman, 2007). Spektrofotometri Visible merupakan gabungan antara spektrofotometri UV dan sumber cahaya *visible*. Analisis kolorimetri kuantitatif dapat diketahui dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Penentuan panjang gelombang maksimum yang digunakan dalam pengukuran absorbansi larutan standar maupun larutan sampel ditentukan dengan mengukur nilai absorbansi maksimum 8 konsentrasi larutan standar. Untuk memperoleh panjang gelombang maksimum pengukuran absorbansi dilakukan pada rentang panjang gelombang 380-780 nm. Kemudian dilakukan penentuan nilai absorbansi pada larutan standar (Sumarauw, dkk., 2013). Spektrofotometri UV-Vis adalah anggota teknik analisis spektroskopik yang memakai sumber radiasi elektromagnetik UV dekat (190-380 nm) dan sinar tampak (380-780 nm) dengan memakai instrumen spektrofotometer. Radiasi UV jauh (100-190 nm) tidak dipakai, sebab pada daerah tersebut, udara juga mengalami penyerapan radiasi (Tim Penyusun, 2008 dalam Widyarti, 2020).

2.5 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) atau juga disebut *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)* merupakan salah satu teknik pemisahan yang biasa digunakan untuk analisis obat, metode ini dapat digunakan secara kualitatif maupun kuantitatif (Rohman, 2009). KCKT masuk kedalam golongan kromatografi kolom, sampel yang melalui kolom akan melewati proses pemisahan antar senyawa-senyawa di dalamnya. Dengan adanya perbedaan kekuatan interaksi masing-masing senyawa, maka senyawa tersebut akan terpisah dan menghasilkan puncak-puncak tersendiri. Proses pemisahan pada kromatografi ini dimonitor oleh suatu detektor yang sesuai dengan analit, detektor tersebut terletak pada ujung kolom. Hasil analisis yang diperoleh berupa kromatogram terdiri dari puncak dari masing-masing senyawa yang telah terpisah (Harvey, 2000). Pemisahan senyawa dalam kromatografi cair kinerja tinggi ini ditentukan oleh fase gerak dan fase diam. Distribusi senyawa di dalamnya sangat bergantung pada fase gerak dan fase diam yang digunakan. Keberhasilan proses kromatografi cair ini membutuhkan kondisi operasional yang tepat diantaranya, fase gerak, jenis kolom, panjang kolom, diameter kolom, kecepatan alir fase gerak, suhu kolom, dan ukuran sampel yang diuji (Gandjar dan Rohman, 2007).

Fase gerak pada KCKT atau eluen pada umumnya terdiri dari campuran pelarut yang berperan dalam proses elusi. Terdapat dua jenis elusi yang digunakan, yaitu elusi isokratik dan elusi gradien. Elusi isokratik komposisi fase geraknya konstan mulai dari awal hingga akhir elusi sedangkan elusi gradien komposisi fase geraknya dapat diubah sesuai kebutuhan selama proses elusi (Kar, 2005). Pertimbangan dalam memilih eluen untuk fase gerak meliputi kelarutan sampel dalam eluen, kompatibilitas antar eluen, polaritas, viskositas, transmisi cahaya, pH, dan stabilitasnya. Eluen yang digunakan tidak diperkenankan menimbulkan presipitasi saat proses pencampuran. Saat detektor UV digunakan, maka transmisi cahaya perlu diperhatikan dengan menentukan UV *cutoff* dari masing-masing solven. Solven tidak boleh memiliki nilai UV *cutoff* lebih tinggi dari panjang gelombang sampel. Buffer biasanya ditambahkan dalam fase gerak dengan

tujuan mengontrol selektivitas dan resolusi analit (Synder dkk, 2010). Fase diam pada KCKT terletak pada kolom. Fase diam berupa lapisan film cair yang terikat pada partikel silika dengan tujuan mencegah kemungkinan terjadinya kebocoran cairan fase diam di dalam kolom. Lapisan ini terikat melalui ikatan kovalen terhadap partikel silika (Harvey, 2000).

2.6 Scanning Electron Microscopy

Scanning Electron Microscope (SEM) adalah salah satu jenis mikroskop elektron yang menggambar spesimen dengan memindainya menggunakan sinar elektron berenergi tinggi dalam *scan* pola raster. Elektron memiliki resolusi yang lebih tinggi daripada cahaya. Cahaya hanya mampu mencapai 200 nm sedangkan elektron bisa mencapai resolusi sampai 0,1 – 0,2 nm. Elektron berinteraksi dengan atom-atom sehingga spesimen menghasilkan sinyal yang mengandung informasi tentang topografi permukaan spesimen, komposisi, dan karakteristik lainnya seperti konduktivitas listrik. Peralatan utama yang terdapat pada mikroskop elektron atau SEM diantaranya adalah pistol elektron, lensa untuk elektron, dan sistem vakum. Pistol elektron umumnya berupa filamen yang terbuat dari unsur yang mudah untuk melepaskan elektron. Lensa untuk elektron, berupa lensa yang bersifat magnetis karena elektron yang bermuatan negatif dapat dibelokkan oleh medan magnet. Juga terdapat sistem vakum karena elektron sangat kecil dan ringan maka jika ada molekul udara yang lain elektron yang berjalan menuju sasaran akan terpecah oleh tumbukan sebelum mengenai sasaran sehingga menghilangkan molekul udara menjadi sangat penting. Prinsip kerja SEM yaitu ketika sebuah pistol elektron memproduksi sinar elektron dan dipercepat dengan anoda kemudian lensa magnetik memfokuskan elektron menuju ke arah sampel selanjutnya sinar elektron yang terfokus memindai keseluruhan sampel dengan diarahkan oleh koil pemindai. Ketika elektron mengenai sampel maka sampel akan mengeluarkan elektron baru yang akan diterima oleh detektor dan dikirim ke monitor (CRT). Ada beberapa sinyal yang penting yang dihasilkan oleh SEM. Dari pantulan inelastic didapatkan sinyal elektron sekunder dan karakteristik sinar X sedangkan dari pantulan elastis didapatkan sinyal *backscattered electron* (Wijayanto, 2013).

2.7 *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*

Spektroskopi IR memiliki 2 variasi diantaranya metode Dispersif dan metode *Fourier Transform* (FT). Metode dispersif merupakan metode yang lebih awal dibandingkan metode *fourier transform*. Prisma atau kisi pada metode dispersif digunakan untuk mendispersikan radiasi inframerah. Sedangkan pada metode *fourier transform* menggunakan prinsip dari interferometer. Metode *fourier transform* memiliki beberapa keunggulan dibandingkan metode dispersif diantaranya dapat mencakup sampel yang berukuran kecil, pada peralatan ini dilengkapi dengan komputer dengan kemampuan menyimpan dan memproses spektrum (Stevens, 2007). FTIR merupakan salah satu teknik spektroskopi optik yang secara efektif dapat memberikan informasi tentang komposisi kimia bahan pada tingkat molekuler. FTIR digunakan untuk menentukan gugus fungsi kimia dari senyawa organik dan anorganik (Bunaciu, 2015). Hampir seluruh senyawa menunjukkan karakteristik penyerapan atau emisi di daerah spektrum IR sehingga FTIR dapat digunakan untuk menganalisis senyawa baik secara kuantitatif maupun kualitatif (Simonescu, 2012). Salah satu alat yang digunakan dalam karakterisasi spektroskopi IR yaitu spektrofotometer FTIR (*Fourier Transform Infra Red*). Sampel yang akan dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer FTIR akan diperoleh data berupa bilangan gelombang (cm^{-1}) dan transmitansi (%) (Miftahatul, 2013). Setiap sampel yang diuji memiliki senyawa yang menyerap energi dari cahaya inframerah sehingga molekul tersebut akan tereksitasi ke tingkatan energi yang lebih tinggi. Penyerapan energi tersebut mengakibatkan perubahan energi vibrasi yang terjadi pada molekul tersebut. Vibrasi molekul dapat digolongkan menjadi vibrasi regangan (*stretching*) dan vibrasi bengkokan (*bending*) (Noor, 2010). Keuntungan dari penggunaan spektrofotometer FTIR diantaranya: tidak menyebabkan kerusakan pada sampel yang dianalisis, dapat menganalisa senyawa organik ataupun anorganik pada berbagai bentuk fisik (padat, cair dan gas), serta memiliki referensi standar untuk berbagai senyawa kimia yang telah diterbitkan diseluruh dunia sehingga dapat dijadikan rujukan dalam menganalisis spektrum (Uddin, 2012).