

Pendahuluan Farmasi Fisika

FARMASI FISIKA



Ketentuan Kuliah

- Hadir tepat waktu dan sesuai jadwal.
- Jumlah kehadiran 75 % Untuk mengikuti UTS dan UAS (maksimal 4x absen).
2x sebelum UTS dan 2x sebelum UAS.
- Toleransi keterlambatan 15 menit. Lebih dari itu ada tugas tambahan resume materi.
- Urutan pertemuan mengikuti yang ada di RPS

Tugas Project

Membuat Makalah terkait pokok bahasan (bahan kajian) pertemuan tersebut

Kelas dibagi menjadi 4 kelompok

- Kelarutan
- Fenomena Antarmuka
- Rheology dan Viskositas
- Sistem Buffer

Makalah Hard dikumpulkan Maksimal H-2 sebelum dipresentasikan

Makalah dipresentasikan dan diskusi pada pertemuan ke 4-7

Waktu presentasi 20 menit, diskusi 10 menit



Tugas Project

Susunan makalah :

- Cover
 - Kata Pengantar
 - Daftar Isi
 - Isi Makalah (Penjelasan sesuai tema dan bahan kajian)
 - Daftar Pustaka (Harvard style)
- 

Referensi Utama dari Buku Ajar Farmasi Fisika (ada di Perpus)

Buku Ajar Farmasi Fisika

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 perkuliahnya, 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.

 **SAMUDRA BIRU**
Menyebarkan Ilmu Pengetahuan



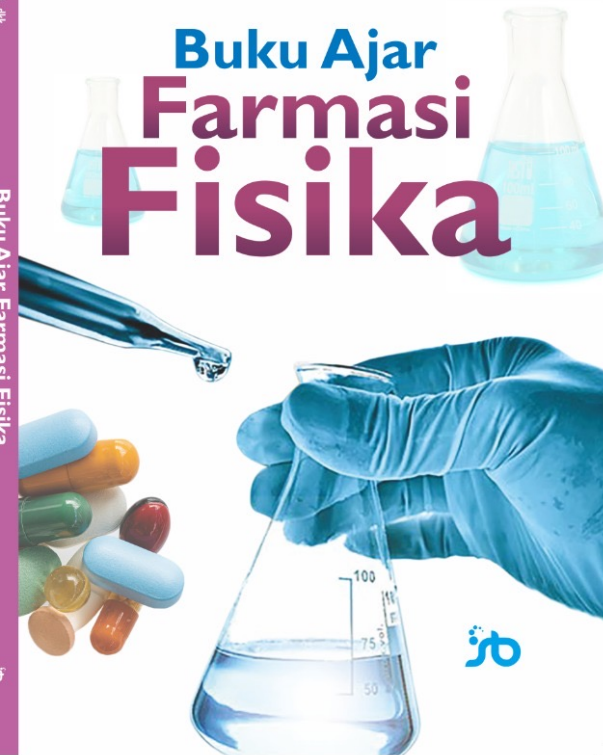
Hardani, M.Si., dkk.

Buku Ajar Farmasi Fisika

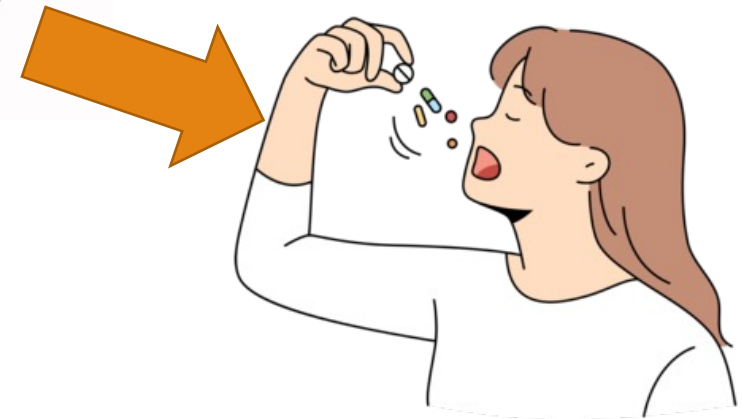
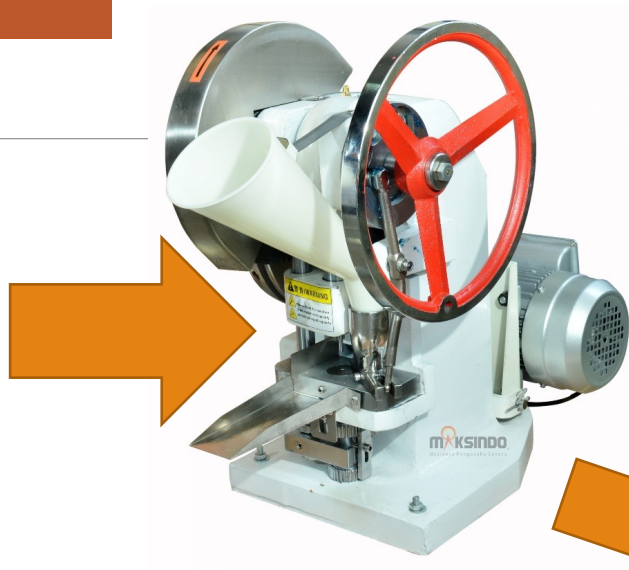
30

Hardani, M.Si. • apt. Ajeng Dian Pertiwi, M.Farm. • apt. Fajar Agung Dwi Hartanto, M.Sc.
apt. M. Reza Ghosaly, 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.

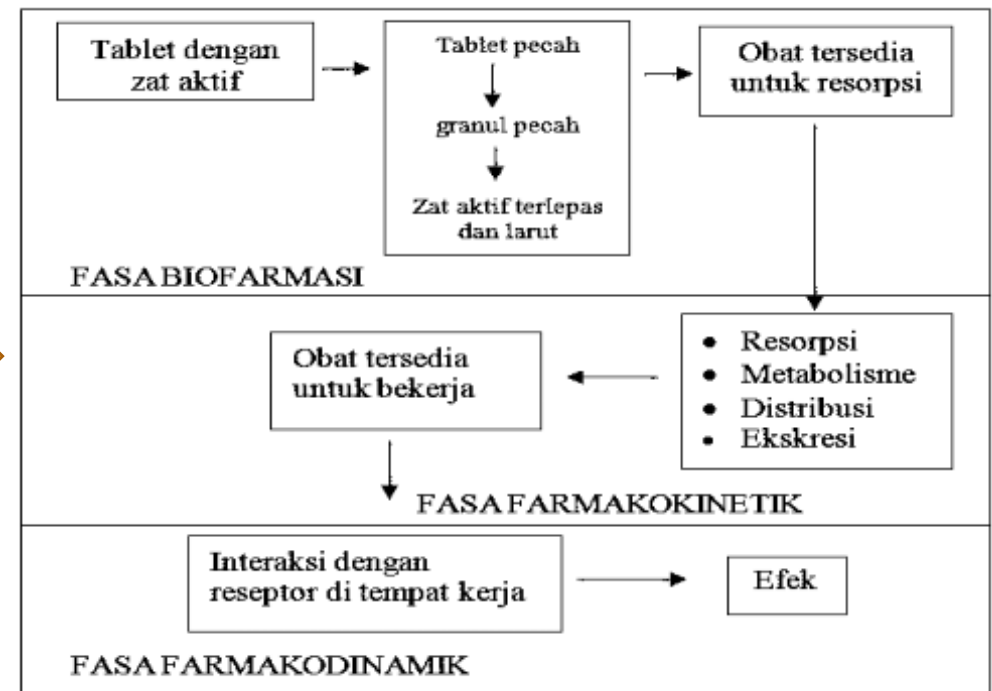
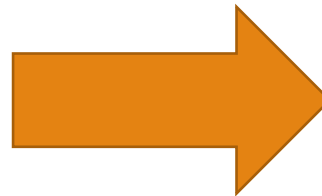
Buku Ajar Farmasi Fisika



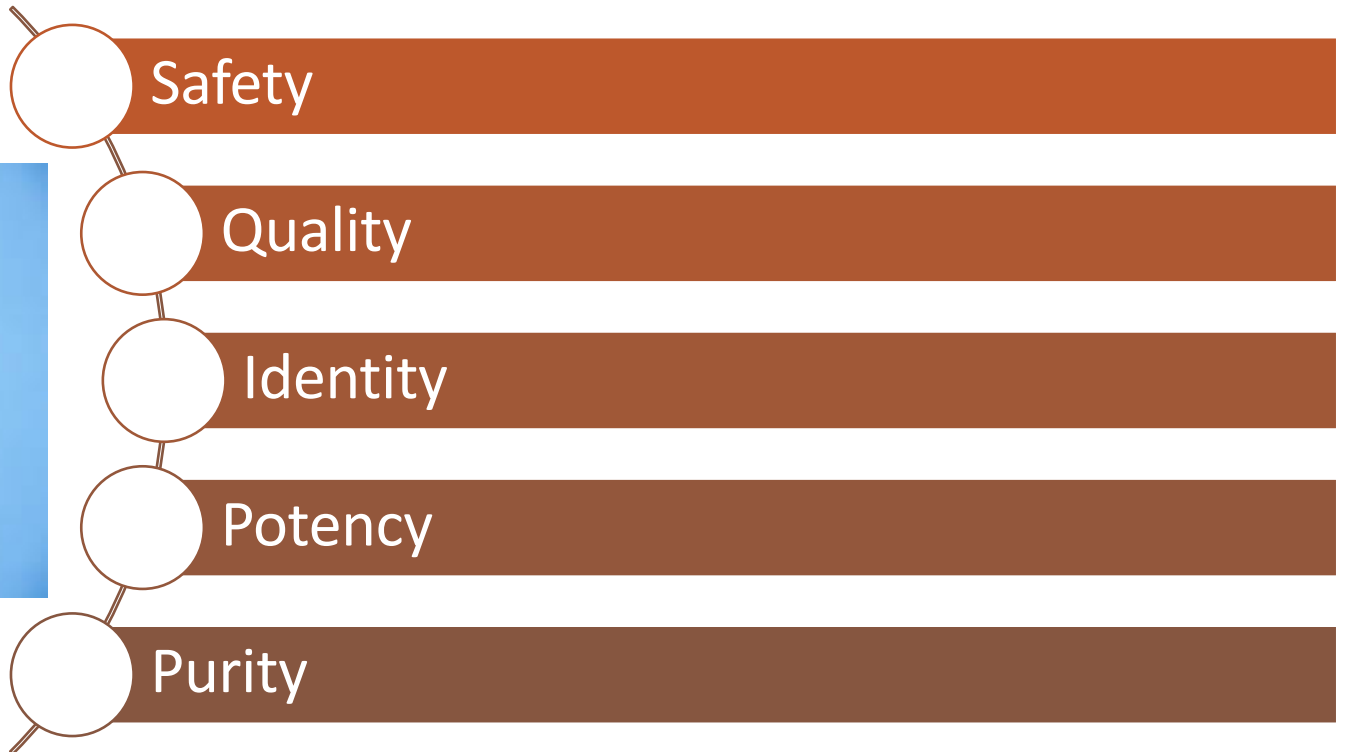
Pendahuluan



Pendahuluan



Pendahuluan



Pendahuluan

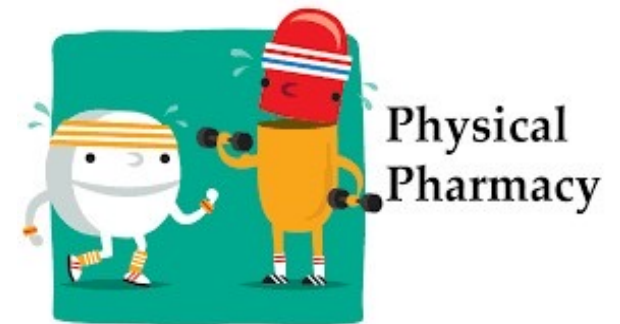
- Farmasi **bukan** merupakan **ilmu pasti**, akan tetapi berupa ilmu terapan ketika ilmu ini adalah gabungan antara ilmu pasti dan seni.
- **Farmasi** membutuhkan ilmu lain seperti ilmu **fisika**, ilmu biologi, ilmu kedokteran, ilmu manajemen, ilmu kimia, ilmu teknologi, ilmu seni, dan lain-lain.
-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

Pendahuluan

- **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.
- **Fisika** adalah ilmu yang mempelajari tentang sifat fisik dari suatu zat.
- **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.

Pendahuluan

- ✓ **Farmasi Fisika** : kajian atau cabang ilmu hubungan antara **fisika (sifat-sifat Fisik)** dengan **kefarmasian (sediaan Farmasi, farmakokinetik, serta farmakodinamiknya)**
- ✓ 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
- ✓ Sifat-sifat fisika akan sangat mempengaruhi **cara pembuatan** dan **cara formulasi** sediaan obat, yang pada akhirnya akan memengaruhi **efek pengobatan** dari obat serta **kestabilan** dari sebuah sediaan obat

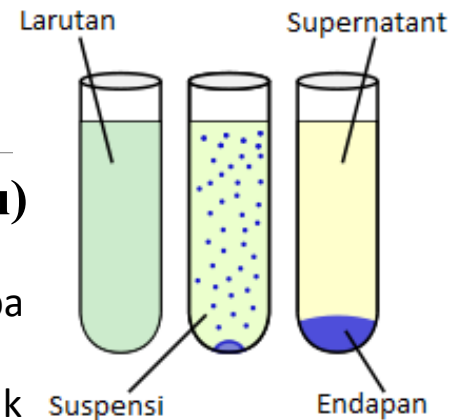


Peranan ilmu Farmasi Fisika

❖ Mempelajari sifat-sifat zat aktif dan excipient (bahan pembantu)

Contoh: melarutkan zat aktif.

1. Penambahan zat penambah kelarutan (disebut **kosolven**) seperti surfaktan berupa tween dan span, alkohol, gliserin, dan lain-lain.
2. 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.*
3. 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.
4. Selain itu, senyawa tersebut dapat diformulasi dalam bentuk sediaan yang diperuntukkan bagi zat-zat yang tidak dapat larut yaitu berupa sediaan **suspensi**.



Peranan ilmu Farmasi Fisika

- ❖ **Mempelajari cara pengujian sifat molekul zat obat agar memastikan tingkat kemurnian senyawa tersebut**

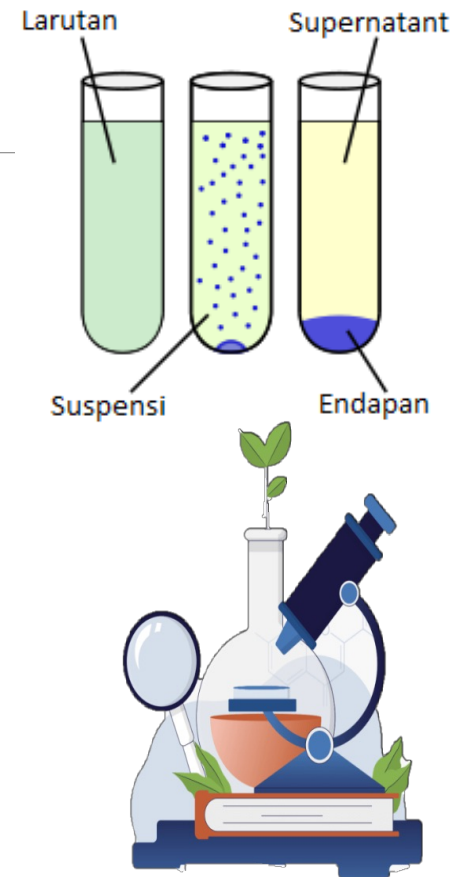
Pengujian tersebut meliputi pengukuran indeks bias menggunakan refraktometer, rotasi optik dengan menggunakan polarimeter, massa jenis dengan menggunakan piknometer, viskositas cairan dengan menggunakan viskometer, dan lain-lain



Peranan ilmu Farmasi Fisika

❖ Mempelajari kestabilan fisis meliputi kinetika kimia sediaan farmasi yang akan beredar di pasaran

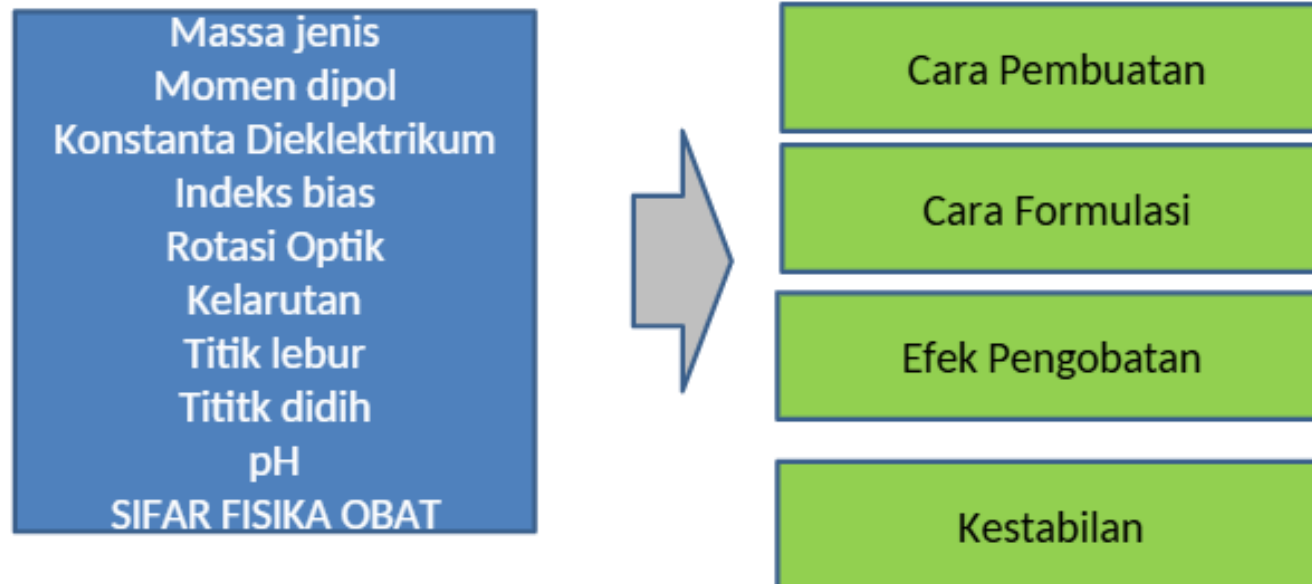
Hal ini memastikan agar sediaan tersebut dapat bertahan lama dalam jangka waktu tertentu, tanpa mengubah keefektifan efek zat tersebut. Obat yang telah dibuat tentu harus tetap stabil selama proses distribusi obat, agar ketika diterima oleh pasien, obat masih dalam keadaan yang stabil, tidak ada pengurangan aktivitas atau terjadi kerusakan zat aktif.



Fisika

- **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

Sifat Fisik Senyawa Obat



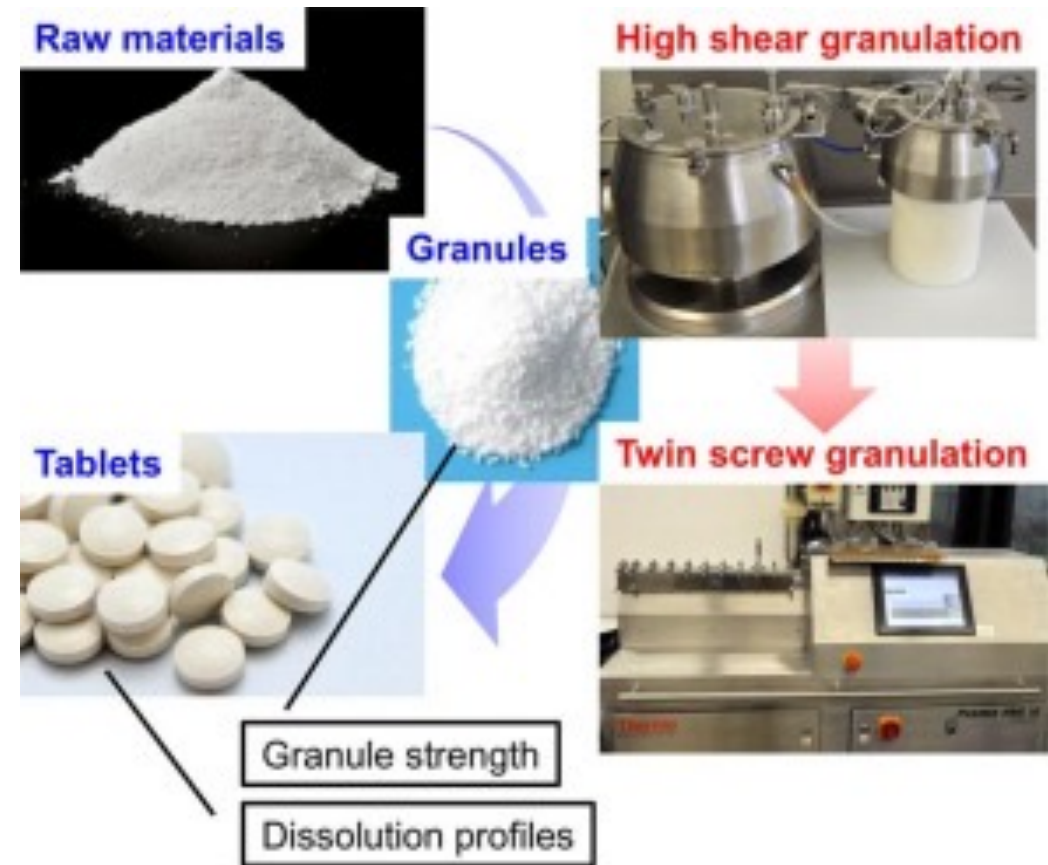
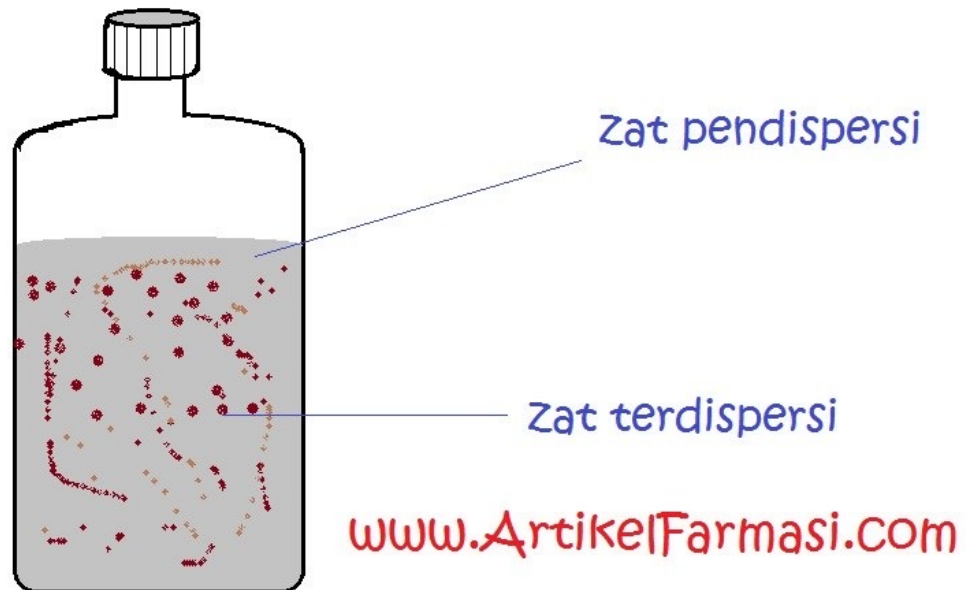
Ukuran Partikel

FARMASI FISIKA



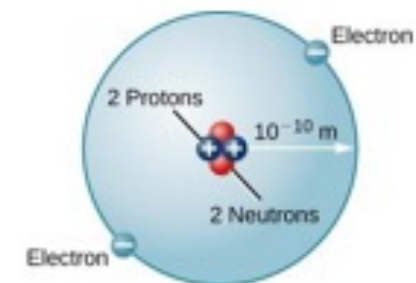
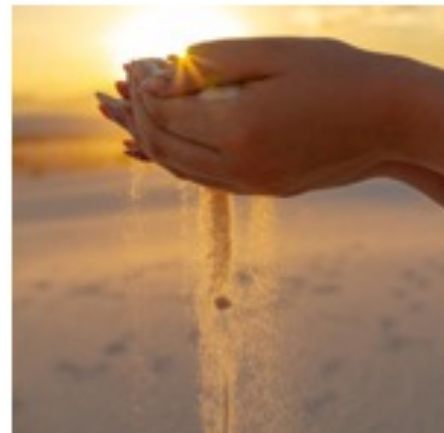
Ukuran Partikel

Contoh Suspensi Oral



Ukuran Partikel

Dalam ilmu fisika, **partikel** (atau korpuskula dalam teks-teks lama) adalah objek kecil yang memiliki beberapa sifat fisik atau kimia, seperti volume, kerapatan, atau massa.



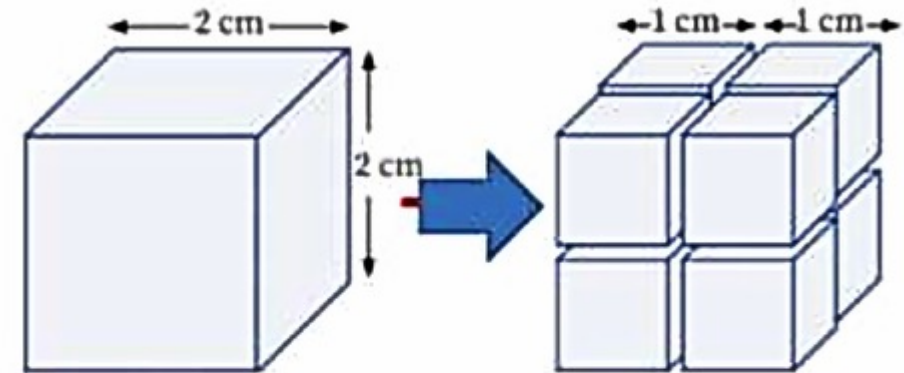
Ukuran Partikel

Hal yang penting dalam suatu kumpulan partikel/sampel

polidispers:

1. Bentuk dan luas permukaan partikel
2. Kisaran/persentase bentuk dan luas permukaan partikel

Sebuah kubus akan dipotong menjadi kubus-kubus kecil, seperti gambar di bawah ini.



Perbandingan luas permukaan kedua bentuk kubus tersebut adalah

- A. 1 : 8
- B. 1 : 4
- C. 1 : 1
- D. 1 : 2

Mikromeritik

Ilmu & teknologi partikel kecil → **Mikromeritik** oleh Dalla Valle

Dispersi koloid dicirikan oleh partikel yg sangat kecil untuk dilihat → mikroskop biasa/optik

Partikel emulsi dan suspensi farmasetik serta fine dari serbuk (serbuk yg sangat halus) berada dalam kisaran → mikroskop elektron

Partikel yg mempunyai ukuran serbuk lebih kasar, granul, dan garam berbentuk granular dalam kisaran → ukuran ayakan

Mikromeritik

Tabel 1. Pembagian Sistem Dispersi berdasarkan Ukuran Partikel

Ukuran Partikel		Ukuran ayakan Kira-kira	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

Mikromeritik

Manfaat ukuran partikel di bidang farmasi:

1. Uk Partikel → luas permukaan dan tegangan permukaan → termodinamika, kelarutan, farmakologi
2. Uk Partikel → pelepasan bentuk sediaan oral, topikal, parental, dan rektal
3. Uk Partikel → kekompakan tablet, kestabilan emulsi dan suspensi
4. Uk Partikel → laju pengendapan pada suspensi
5. Uk Partikel → Sifat alir → pencampuran granul

Mikromeritik

Hal-hal yang dipengaruhi oleh ukuran partikel :

1. Mempengaruhi pelepasan obat
2. Mempengaruhi stabilitas sediaan cair
3. Mempengaruhi proses pembuatan sediaan padat

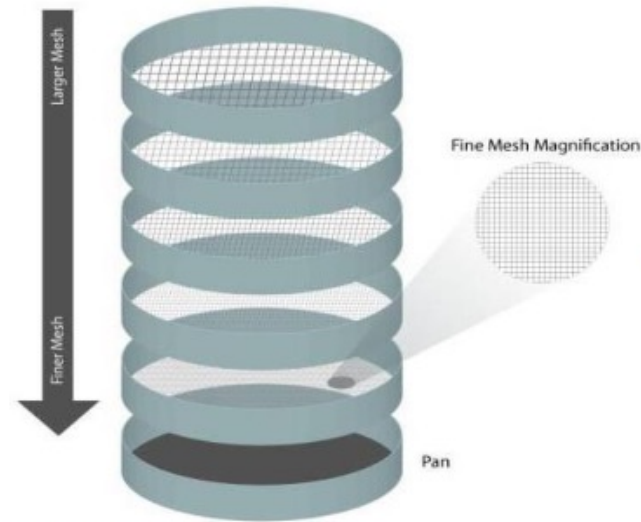
Metode Penentuan Ukuran Partikel

1. Pengayakan
2. Mikroskopi
3. Sedimentasi (pengendapan)
4. Volume Partikel

Pengayakan

- Metode paling sederhana dgn alat/mesin seperti ayakan
- Memiliki aturan kecepatan dan ukuran ayakan tertentu dan sudah dikalibrasi
- Metode dgn bahan ukuran minimal 44 mikrometer (ayakan nomor 325)

Pengayakan



Penyusunan Nomor Ayakan
dari Mesh yang Paling Rendah
ke Mesh yang Paling Tinggi

ALAT AYAKAN

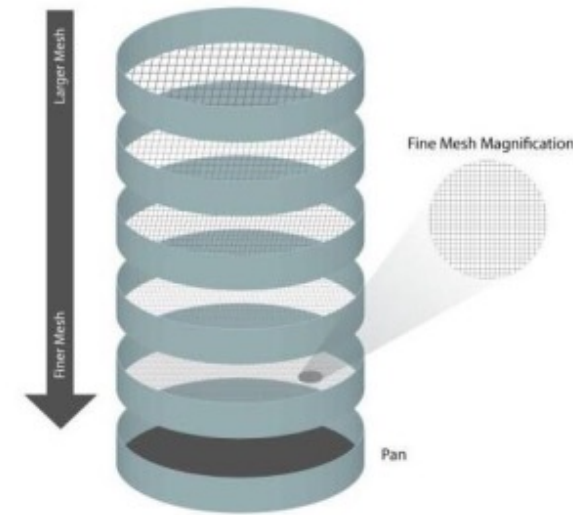
Pengayakan

Ukuran Mesh Ayakan



Pengayakan

Metode : sampel diayak melalui sebuah susunan ayakan menurut ukuran mesh yg disusun keatas → ayakan dgn **nomor mesh kecil memiliki lubang ayakan yg besar** → bahan diayak diletakkan pada ayakan teratas dgn **nomor mesh kecil** → partikel yg tinggal pada ayakan (over size) membentuk bahan kasar.



Gambar 2. Penyusunan Nomor Ayakan dari Mesh yang Paling Rendah ke Mesh yang Paling Tinggi
(<http://www.particletechlabs.com/particle-size/sieve-analyses>)

Pengayakan

Faktor yg mempengaruhi proses pengayakan :

1. **Waktu / lama pengayakan.** Pengayakan yg terlalu lama dapat membuat sampel jadi pecah krna tumbukan. Biasanya waktu yg dipakai 5 menit
2. **Massa sampel.** Jika terlalu banyak akan sulit bergerak sulit terayak.
3. **Intensitas getaran.** Semakin tinggi intensitas akan semakin besar tumbukan dan menyebabkan terkikisnya partikel

Pengayakan

Keuntungan :

1. Sederhana, praktis, mudah dan cepat
2. Tidak membutuhkan keahlian tertentu dalam melakukan metodenya
3. Dapat diketahui ukuran partikel dari kecil sampai besar
4. Lebih mudah diamati

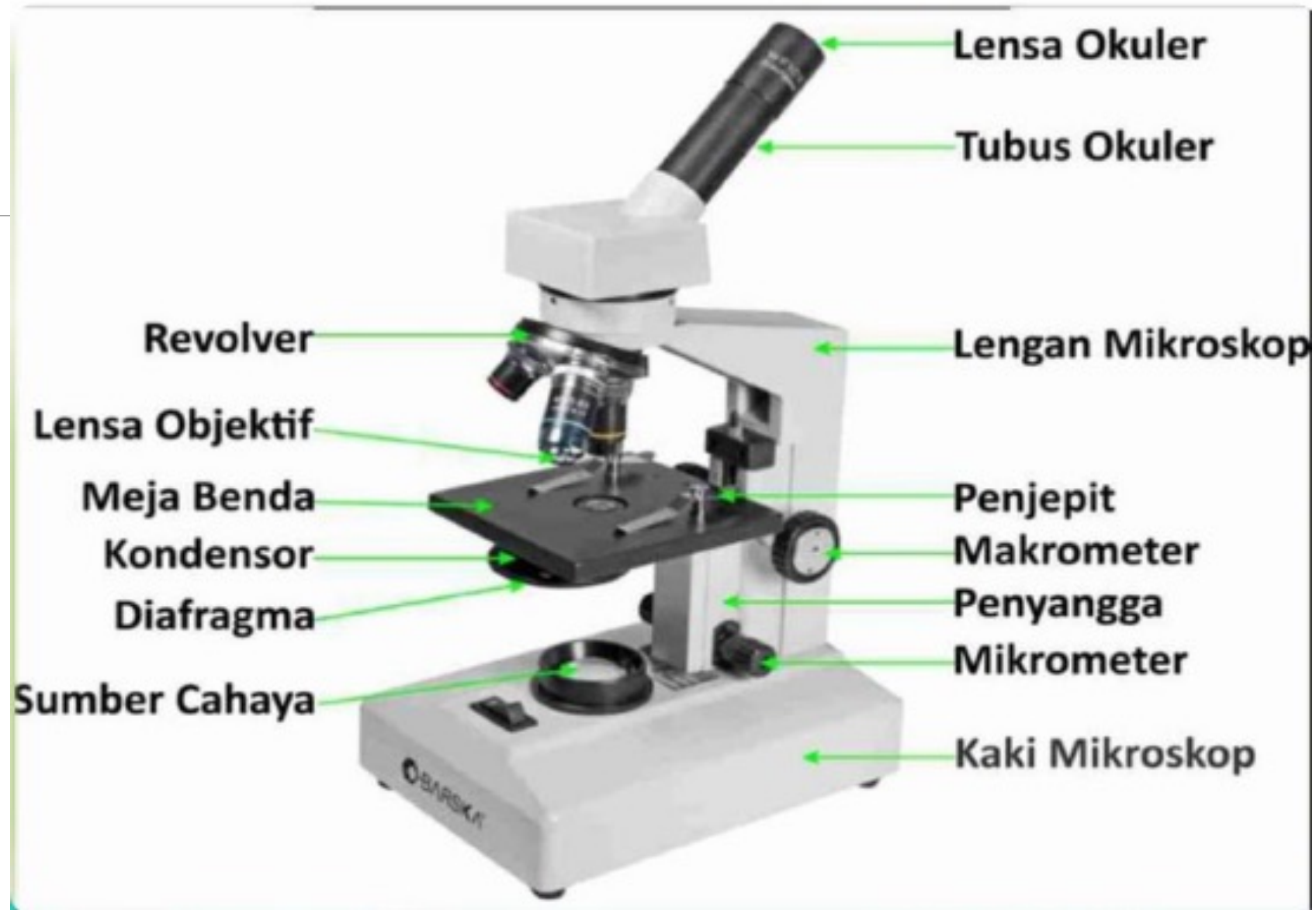
Kerugian :

1. Tidak dapat mengetahui bentuk partikel
2. Ukuran partikel tidak pasti karena ditentukan secara kelompok
3. Adanya agregasi karena getaran

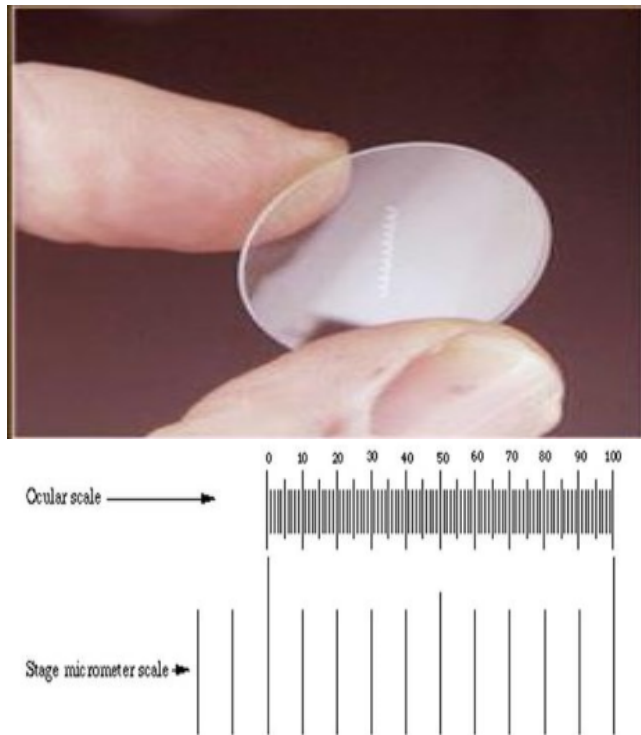
Mikroskopi

- Uk Partikel → 0,2 mikrometer – 100 mikrometer
- Digunakan untuk menghitung partikel pada sediaan suspensi dan emulsi
- Metodenya : sediaan diencerkan → diletakkan pada slide → dilihat mikroskop dgn standar slide mikrometer
- Jumlah partikel yg berada dlm jangkauan ukuran tertentu dihitung satu per satu → analisis data

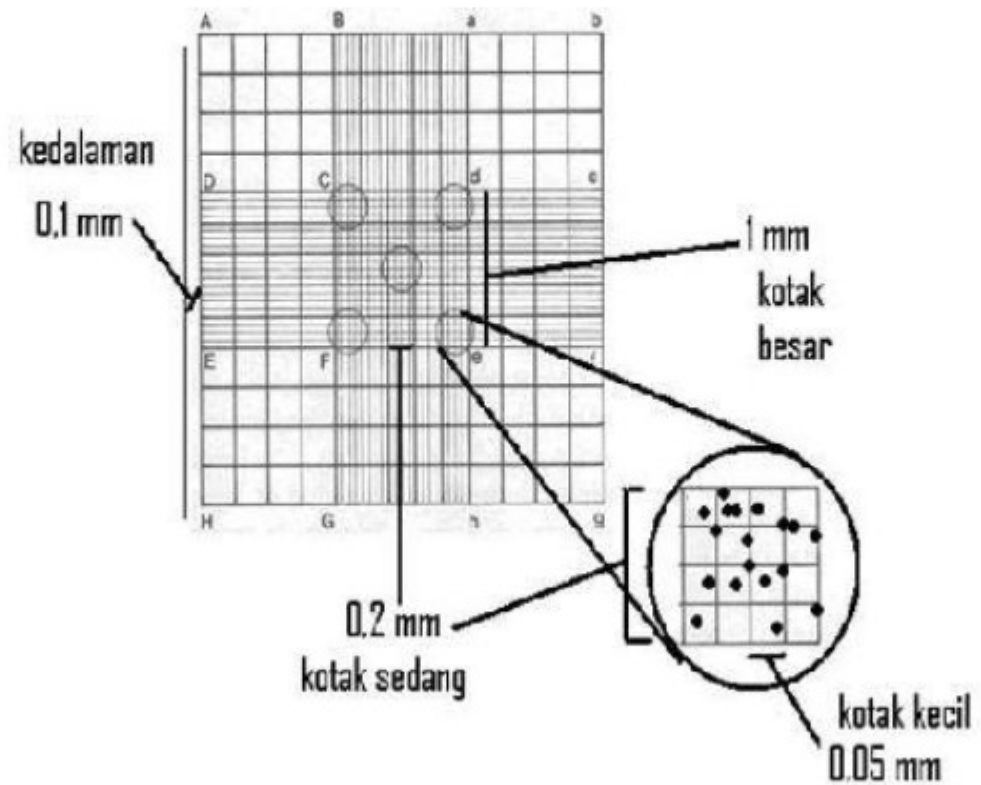
Mikroskopi



Mikroskopi

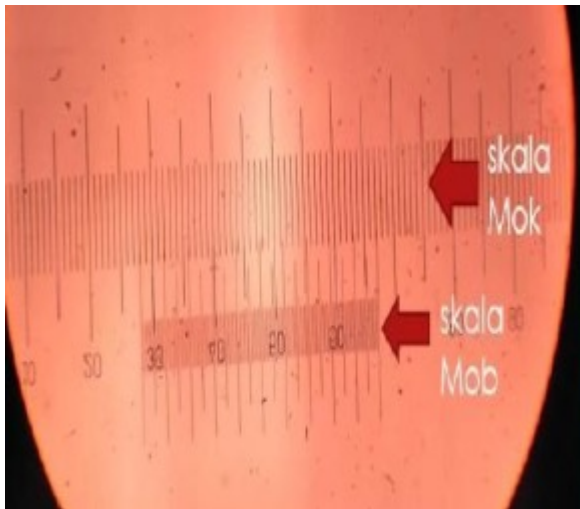


Gambar 3. Skala Mikrometer
(<http://www.ruf.rice.edu/>)

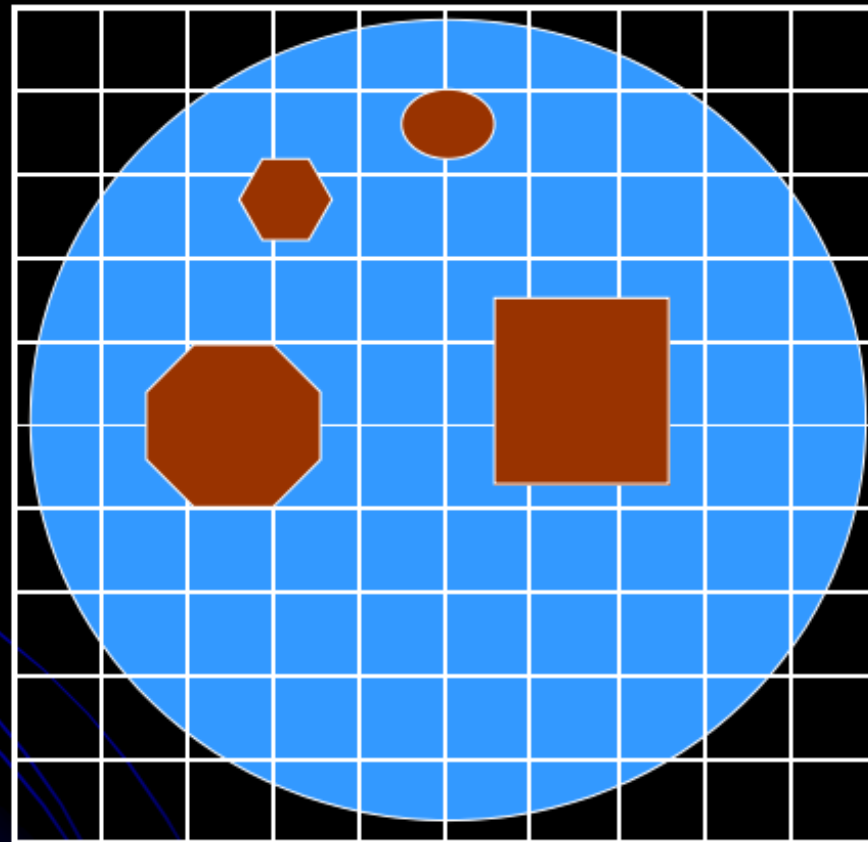


Gambar 4. Contoh Penampakan pada Lensa Mikroskop

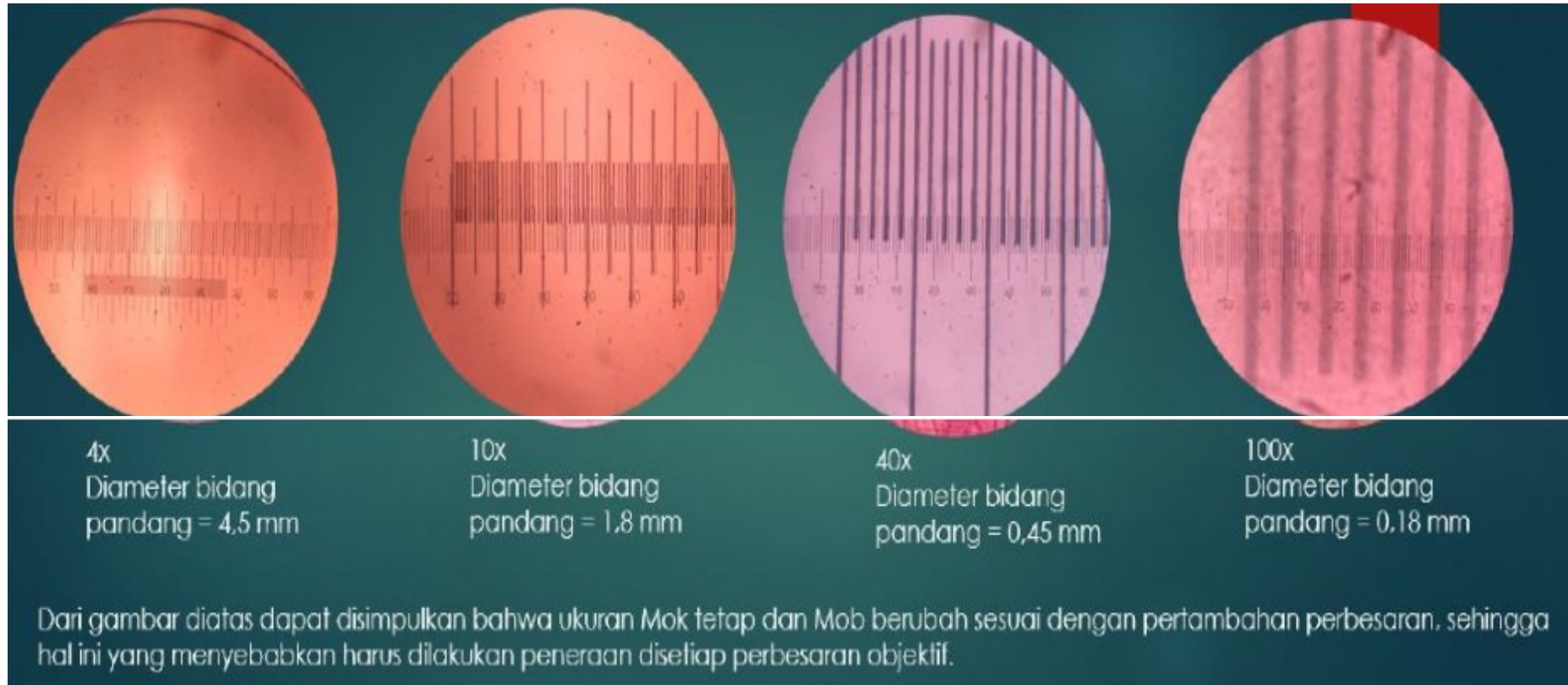
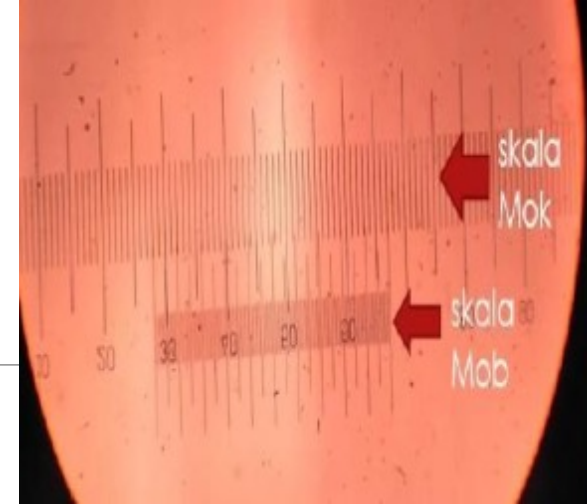
Mikroskopi



Pengamatan Ukuran Partikel dengan Mikroskop



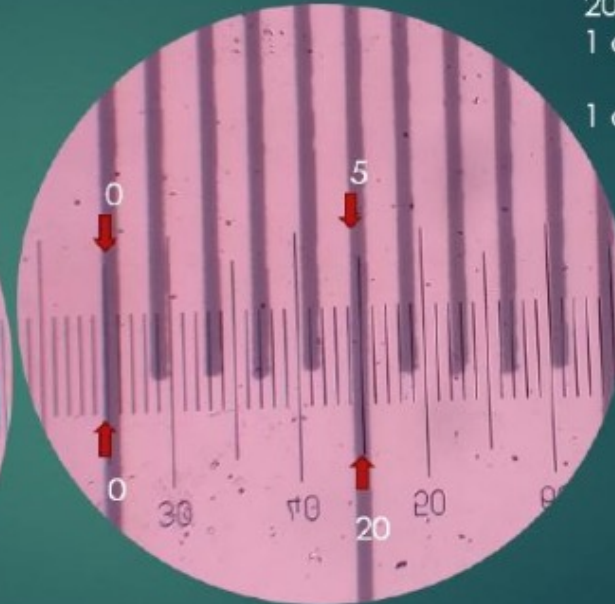
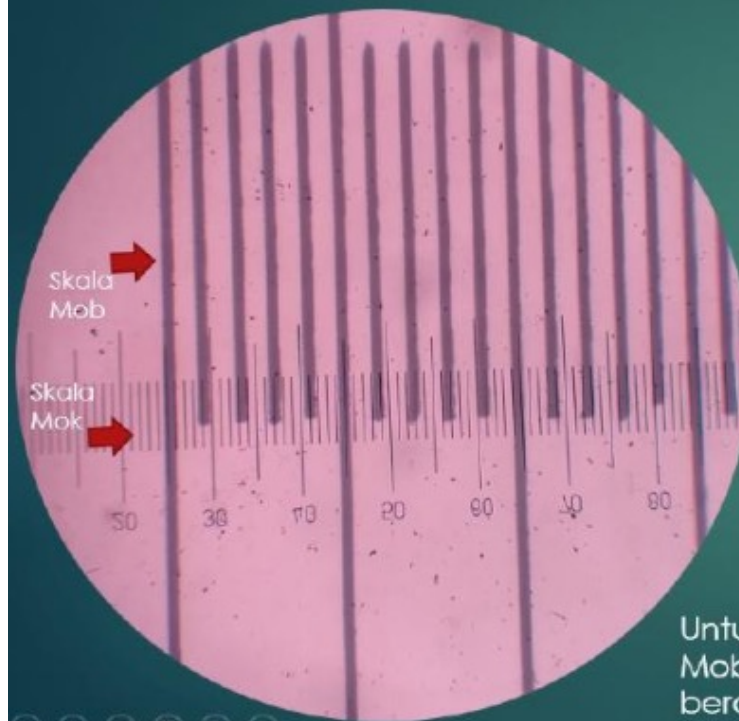
Mikroskopi



Mikroskopi

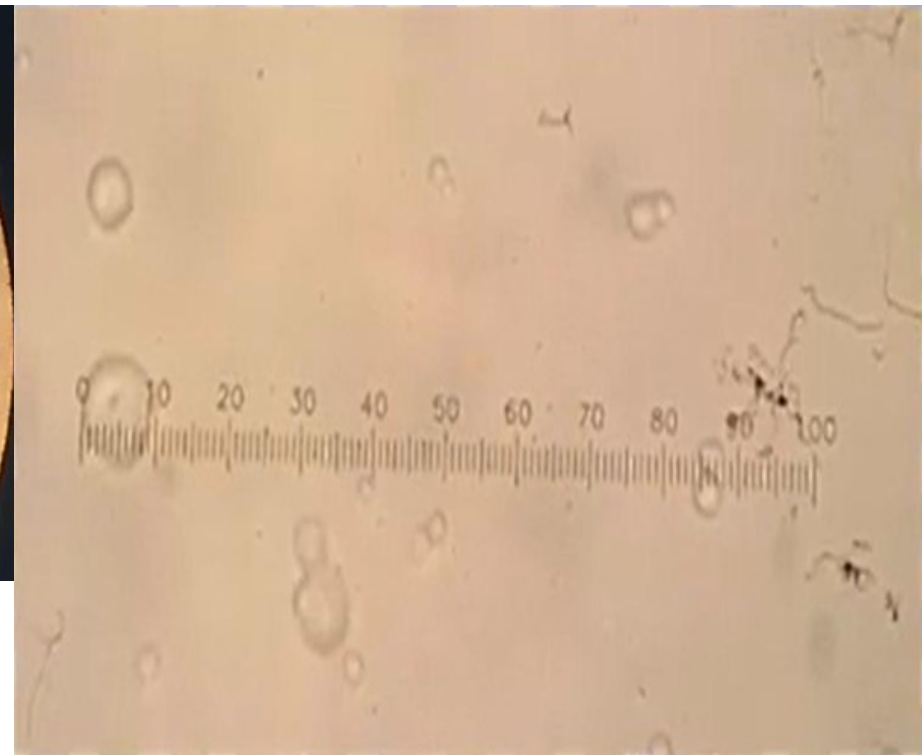
Kalibrasi Pada perbesaran 40x

20 okuler = 5 objektif
1 okuler = $5 \times 10 \mu\text{m} / 20$
= $50 / 20$
1 okuler = $2,5 \mu\text{m}$



Untuk penjajaran angka nol Mok diletakan disamping skala nol Mob sedangkan garis yang berhimpitan skala Mok yang berada ditengah skala mob

Mikroskopi



Mikroskopi

Keuntungan :

1. Adanya gumpalan dapat terdeteksi
2. Metode langsung

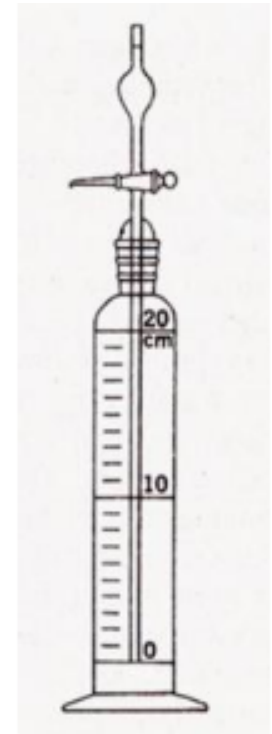
Kerugian :

1. Diameter hanya 2 dimensi
2. Jumlah partikel yg harus dihitung (300-500) makan waktu dan tenaga
3. Variasi antar operator besar tetapi dpt diatasi dgn fotomikrograf, proyeksi, scanner otomatis

Sedimentasi

Metode yg digunakan untuk mengukur diameter partikel berdasarkan prinsip ketergantungan **laju sedimentasi**

Ukuran partikel dinyatakan dalam hukum stokes

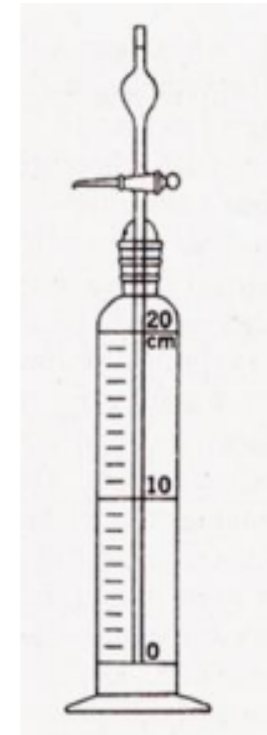


Gambar 5. Alat Andreasen
(Martin, A.N., 1993)

Sedimentasi

Alat yg berdasarkan prinsip sedimentasi yaitu Alat Andreasen :

- Suspensi 1 atau 2% dimasukkan ke dalam bejana silinder tersebut sampai mencapai tanda 550 ml.
- Bejana ditutup, kemudian dikocok untuk mendistribusikan partikel-partikel secara merata.
- Pada berbagai interval waktu, diambil 10 ml sampel dan dikeluarkan melalui penutupnya.
- Sampel tersebut diuapkan, ditimbang atau dianalisis dengan metode yang sesuai.
- Garis tengah partikel setiap interval waktu dihitung dari hukum Stokes, di mana h dalam persamaan adalah tinggi dari cairan di atas ujung pipet yang terendah pada waktu tiap sampel dikeluarkan.
- Sisa atau sampel yang dikeringkan yang didapat pada suatu waktu tertentu adalah fraksi, berat yang mempunyai ukuran partikel kurang dari ukuran yang diperoleh oleh perhitungan hukum Stokes untuk periode waktu pengendapan.



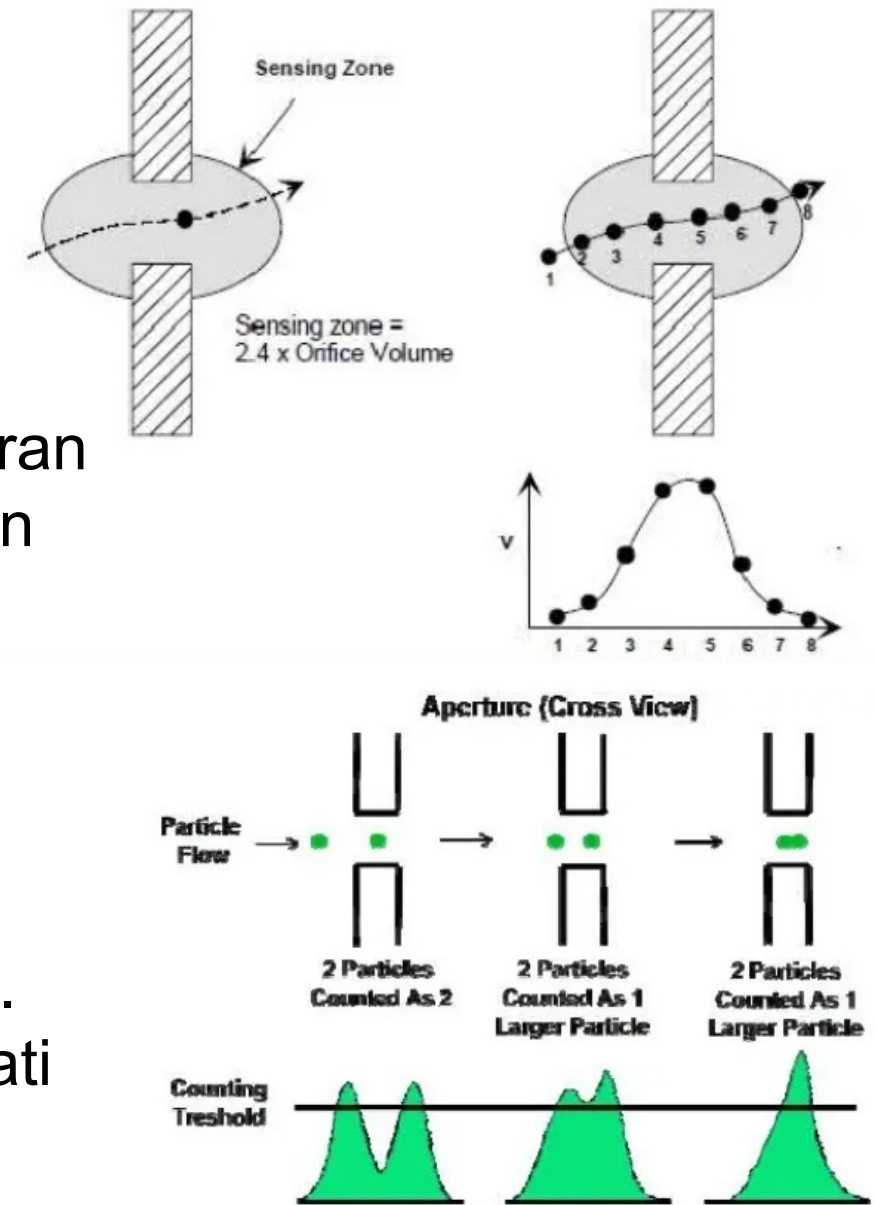
Gambar 5. Alat Andreasen
(Martin, A.N., 1993)

Volume Partikel

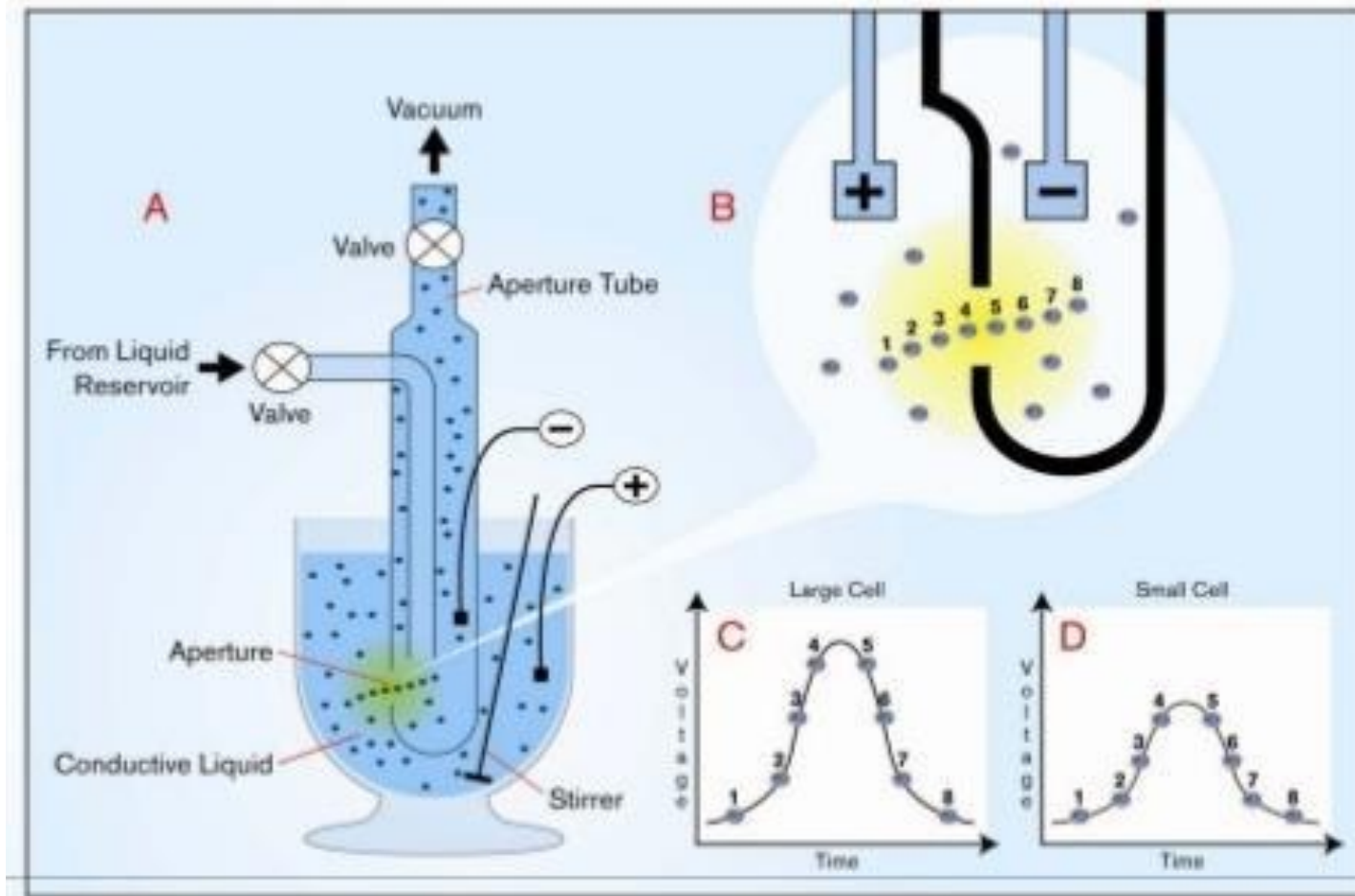
- ✓ Pada akhir tahun 1940, **Wallace H. Coulter** mengembangkan teknologi untuk menghitung dan mengukur jumlah partikel, teknologi ini dikembangkan untuk menghitung jumlah sel darah secara cepat.
- ✓ Alat yang menggunakan teknologi coulter umumnya disebut **coulter counter**
- ✓ Kegunaan dari metode ini adalah
 1. Menyelidiki disolusi
 2. Menyelidiki efek zat antibakteri terhadap pertumbuhan mikroorganisme

Volume Partikel

- ✓ **Prinsip coulter counter** yaitu ketika sebuah lubang ditempatkan diantara dua elektroda, dan penghantaran ini dimediasi oleh elektrolit konsentrasi rendah, tahanan listrik akan terjadi pada lubang yang kemudian akan diukur
- ✓ Saat partikel melewati lubang akan memindahkan sejumlah elektrolit sesuai dengan volumenya, maka akan terjadi suatu perubahan tahanan listrik
- ✓ Tahanan tersebut akan menciptakan “sensing zone”. Partikel dapat dihitung dengan membuatnya melewati zona tersebut
- ✓ Laju penghitungan yaitu 4000 partikel/detik



Volume Partikel



SISTEM DISPERSE

Farmasi Fisika

SISTEM DISPERSI

didefinisikan sebagai sistem dua fase di mana fase terdispersi yang tidak larut atau tidak bercampur (misalnya, partikel padat atau tetesan cairan) didistribusikan melalui fase kontinu

1



LARUTAN

2



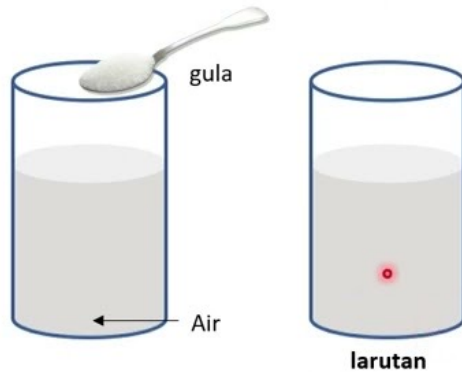
SUSPensi

3



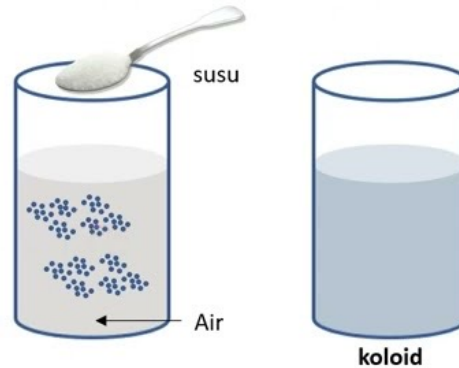
KOLOID

Sistem Dispersi: selang pandang



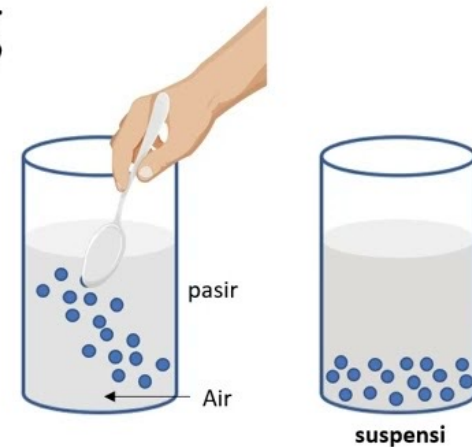
Sistem Dispersi Molekuler

- Ukuran partikel: $< 1 \text{ nm}$
- Homogen
- Mikroskopi: partikel tidak terlihat
- Dapat melewati ultrafilter
- Dapat melewati membran semipermeabel
- Berdifusi dengan cepat
- Sistem stabil
- Contoh: oksigen di udara, larutan NaCl



Sistem Dispersi Koloidal

- Ukuran partikel: $1 \text{ nm} - 0,5 \mu\text{m}$
- Homogen secara makro, heterogen secara mikro
- Mikroskopi: partikel terlihat dengan mikroskop elektron
- Dapat melewati kertas saring
- Tidak dapat melewati membran semipermeabel
- Berdifusi dengan lambat
- Sistem cenderung stabil
- Contoh: sol koloid, susu, mikroemulsi, nanoemulsi



Sistem Dispersi Kasar

- Ukuran partikel: $> 0,5 \mu\text{m}$
- Heterogen
- Mikroskopi: partikel terlihat dengan mikroskop optik
- Tidak dapat melewati kertas saring
- Tidak dapat melewati membran semipermeabel
- Tidak berdifusi
- Sistem tidak stabil
- Contoh: pasir dalam air, suspensi, emulsi

Sistem dispersi terdiri atas fase pendispersi dan fase terdispersi

Sistem Dispersi

No.	Fasa Terdispersi	Fasa Pendispersi	Nama	Contoh
1.	padat	gas	aerosol	asap (<i>smoke</i>), debu di udara
2.	padat	cair	sol	sol emas, sol belerang, tinta, cat
3.	padat	padat	sol padat	gelas berwarna, intan hitam
4.	cair	gas	aerosol	kabut (<i>fog</i>)
5.	cair	cair	emulsi	susu, santan, minyak ikan
6.	cair	padat	emulsi padat	jeli, mutiara, opal
7.	gas	cair	buih	buih sabun, krim kocok
8.	gas	padat	buih padat	karet busa, batu apung

**Sistem dispersi
biasanya
diklasifikasikan
berdasarkan ukuran
fase terdispersi**

**Dispersi
Molekular**



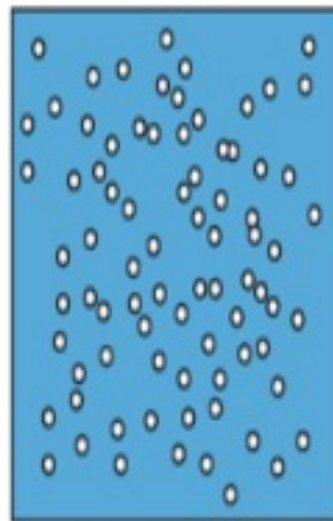
**Dispersi
Koloid**



**Dispersi
Kasar**

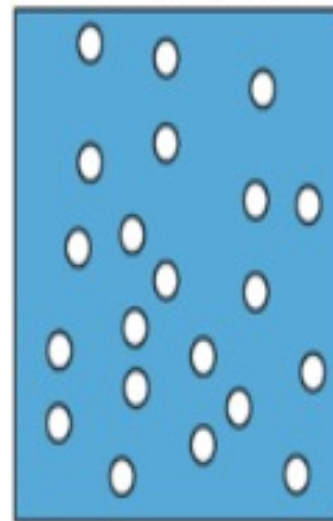


Particle size less than 10^{-7} cm



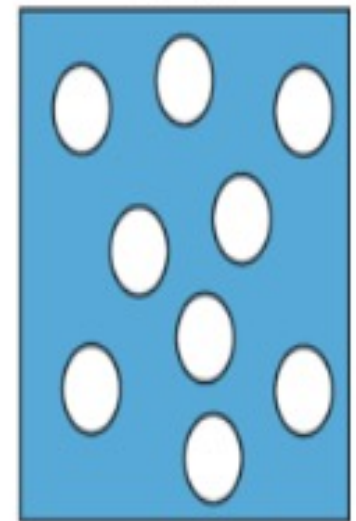
True Solution

Particle size between 10^{-7} cm and 10^{-5} cm



Colloidal Solution

Particle size greater than 10^{-5} cm



Suspensions

1. DISPERSI MOLEKULAR (Larutan sejati)

Larutan sejati adalah campuran antara fasa terdispersi dengan medium pendispersi.

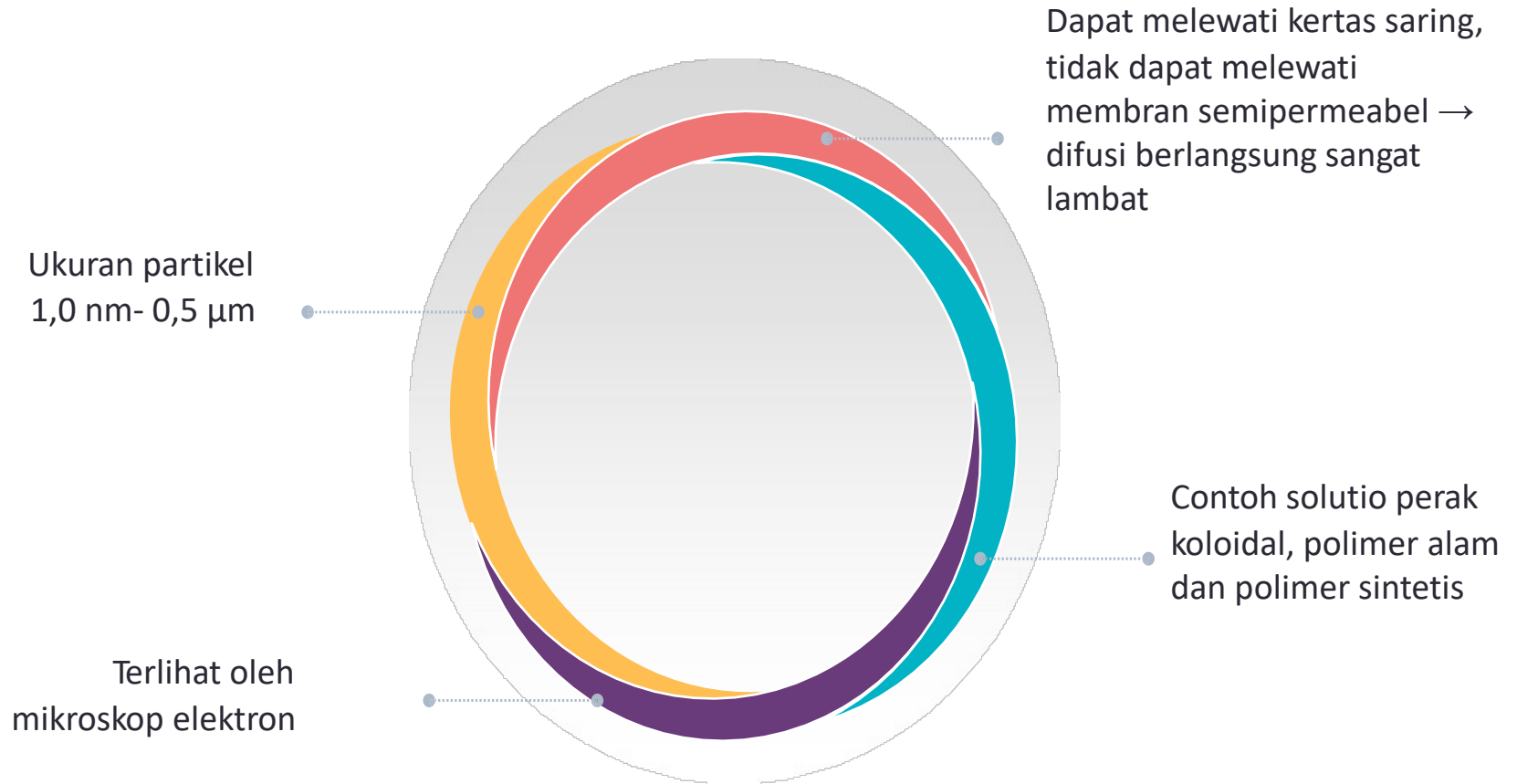
Fasa terdispersi biasanya berupa padatan atau cair, sedangkan medium pendispersinya berupa zat cair.

Pada larutan sejati fasa terdispersi larut sempurna kedalam medium pendispersi sehingga terbentuk campuran yang homogen.

Contohnya larutan garam dalam air.

Fasa terdispersi dan medium pendispersinya tidak dapat dibedakan. Oleh karena ukuran partikel fasa terdispersi antara $< 10^{-7}$ cm, maka fasa terdispersi dapat larut dalam medium pendispersi.

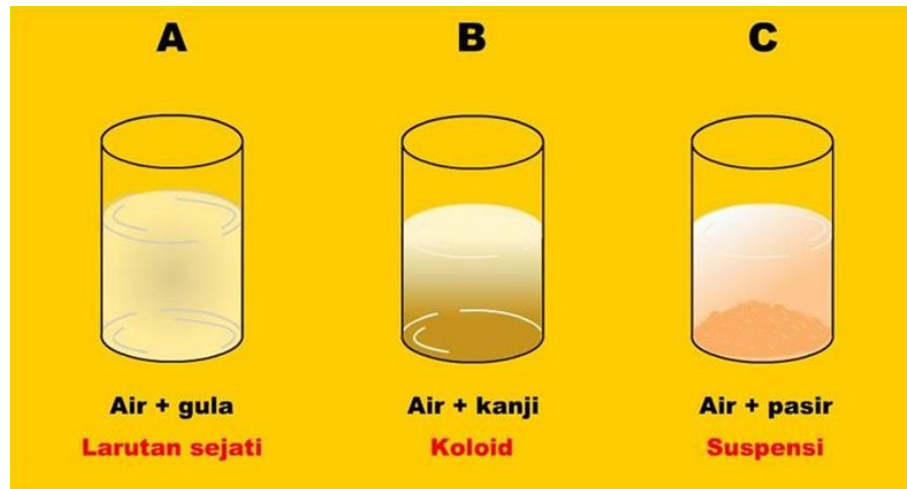
2. DISPERSI Koloid



3. DISPERSI Kasar



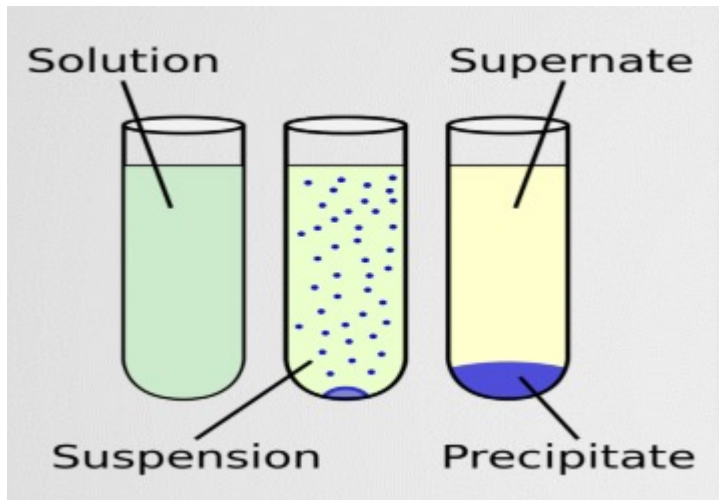
Sistem Disperse



PERBEDAAN SISTEM DISPERSI

No	Larutan Sejati	Koloid	Suspensi Kasar
1	Homogen, Tidak dapat dibedakan menggunakan mikroskop elektron	Secara makroskopis bersifat homogen, tetapi heteorogen jika diamati dengan mikroskop elektron	heterogen
2	Partikennya berdimensi < 1 nm	Partikelnya berdimensi antara 1 – 100 nm	Partikelnya berdimensi > 100 nm
3	Satu fase	2 fase	2 fase
4	Stabil	Stabil	Tidak Stabil
5	Tidak dapat disaring	Tidak dapat disaring kecuali dengan penyaring ultra	Dapat disaring
6	Penampilan jernih	Keruh - jernih	Keruh
7	Contoh : larutan gula, larutan garam	Contoh : susu atau santan, tepung dalam air	Contoh : air kopi, air keruh, suspensi, emulsi, sel-sel darah merah.

Sistem dispersi kasar (suspensi)



SUSPENSI : DISPERSI BAHAN PADAT, UMUMNYA OBAT, DALAM MEDIA CAIR

Ada 2 fase yang berperan

- ✓ Fase dalam/ fase terdispersi → partikel kecil
- ✓ Fase luar/ fase kontinu → cairan

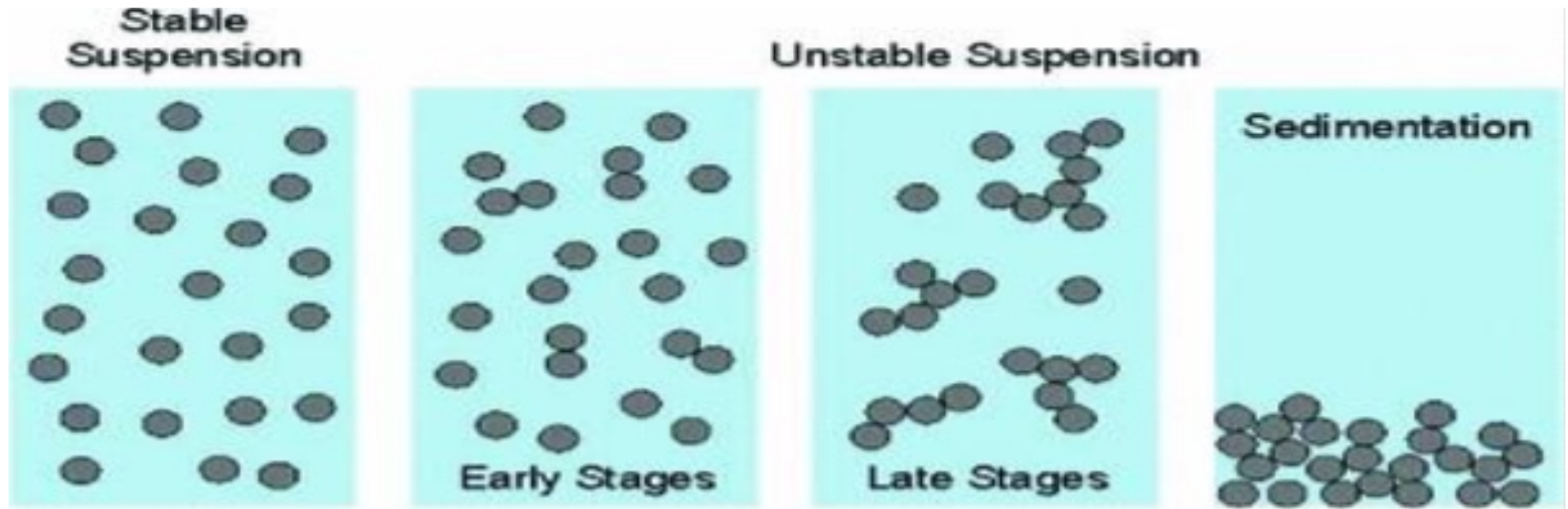
FAKTOR YANG HARUS DIPERHATIKAN PADA SUSPENSI :

1. Sifat antar muka dari partikel yang tersuspensi
2. Pengendapan dalam suspensi (sedimentasi)

1. Sifat antar muka dari partikel yang tersuspensi

- Ukuran partikel terdispersi kecil → energi bebas tinggi → tidak stabil → terjadi penggabungan kembali
- Partikel dalam suspensi cair cenderung untuk ber*flokulasi*.
- **Flokulat :**
gumpalan yang lunak dan ringan dari partikel-partikel yang bersatu karena gaya Van Der Waals.
- **Aggregates :**
partikel yang melekat pada suatu lempeng padat dengan gaya yang lebih kuat.
- **Caking :**
terjadi karena pertumbuhan dan peleburan kristal bersama-sama dalam endapan membentuk suatu agregat padat.

1. Sifat antar muka dari partikel yang tersuspensi



Antar muka partikel vs energi bebas permukaan

Suspensi stabil :

1. energi bebas permukaan harus dikurangi
2. kesetimbangan dicapai bila $\Delta F=0$

Cara mengurangi energi bebas :

1. Pengurangan tegangan permukaan
→ penambahan *Surface Active Agent (Surfactan)*
2. Pengurangan luas permukaan partikel
→ flokulasi/agregasi

2. Pengendapan dalam Suspensi (sedimentasi)

- Stabilitas fisika suspensi terjaga : bila partikel tetap terdistribusi secara merata ke seluruh media.
- Kecepatan pengendapan dinyatakan oleh:

Hukum Stokes:

$$F_s = 6 \pi r \eta v$$

Keterangan:

F_s = gaya gesek stokes (N)

r = jari jari (m)

V = kecepatan

η = viskositas dari medium pendispers (kg/ms)

SOAL

Suatu partikel berbentuk bola dengan diameter 5 mm kemudian diendapkan dalam suatu larutan alcohol dengan mempunyai gaya gesekan sebesar 2.83×10^{-5} N. Berapakah kecepatan pengendapan partikel tersebut, jika viskositas alcohol adalah 1.2×10^{-3} kg/ms ?

Jawaban

$$r = 2,5 \times 10^{-3} \text{ m}$$

$$F_s = 2,83 \times 10^{-5} \text{ N}$$

$$\eta = 1,2 \times 10^{-3} \text{ kg/ms}$$

$$v = F_s / (6 \pi r \eta)$$

$$v = (2,83 \times 10^{-5}) / (6 \times 3,14 \times 2,5 \times 10^{-3} \times 1,2 \times 10^{-3})$$

$$v = 0,5 \text{ m/s}$$

Faktor yang mempengaruhi kecepatan pengendapan :

1. Ukuran partikel terdispers

- Tentukan pada preformulasi
- Hindari ukuran partikel terlalu besar atau terlalu kecil
Ukuran partikel besar akan cepat mengendap dasar wadah.
Sedangkan ukuran partikel kecil akan mudah terbentuk caking pada dasar wadah.

2. Density pendispers/pembawa

Density pendispers pada suspensi dapat ditingkatkan dengan menambah:

Polyethyleneglycol (PEG), Polyvinylpirolidone (PVP), gliserin, sorbitol, gula (saccharum album).

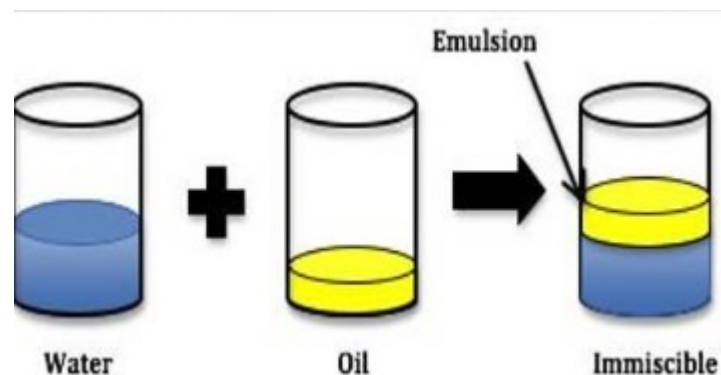
3. Viskositas pendispers/pembawa

Viskositas pada suspensi ditingkatkan dgn menambah *Suspending Agent*.

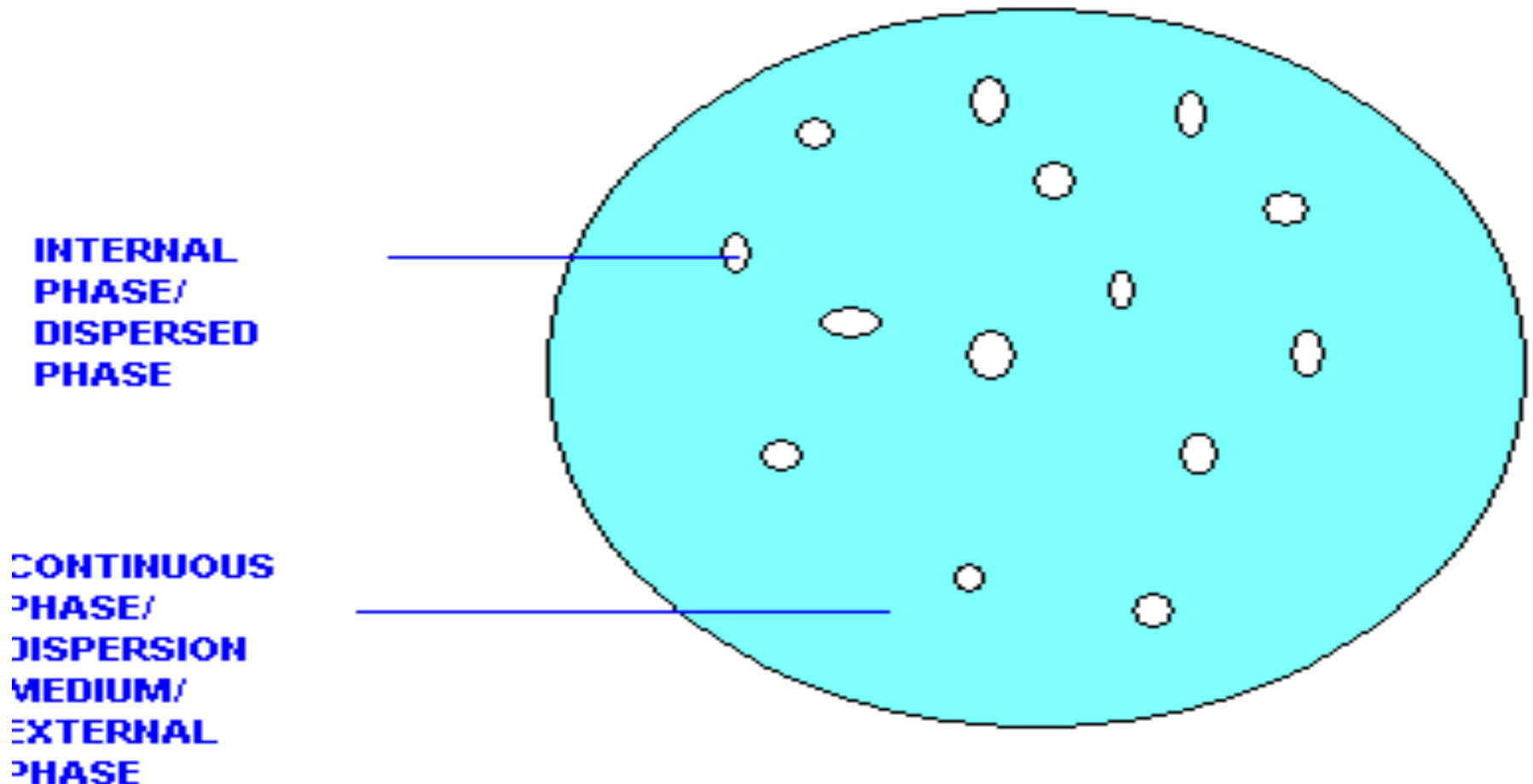
Sistem dispersi kasar (emulsi)

Emulsi adalah suatu sistem yang tidak stabil secara termodinamik yang mengandung paling sedikit dua fase cair yang tidak saling campur di mana salah satu di antaranya didispersikan sebagai bola bola dalam fase cair lain.

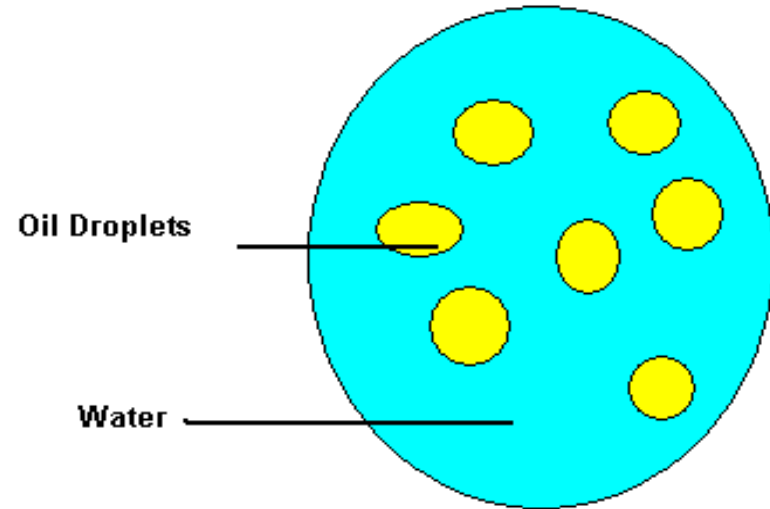
Sistem dibuat stabil dengan adanya suatu zat pengemulsi (**emulsifying agent/emulgator**)



- Terdapat dua fase dalam emulsi yaitu :
 1. Fase terdispers (fase dalam)
 2. Fase pendispers (fase luar/ fase kontinu)

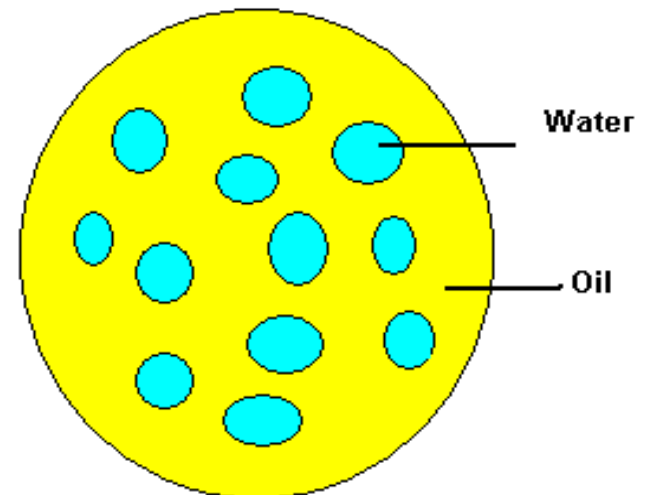


TIPE EMULSI



- Emulsi tipe minyak dalam air (m/a):
Fase minyak didispersikan dalam fase air.
Biasa untuk sediaan farmasi oral

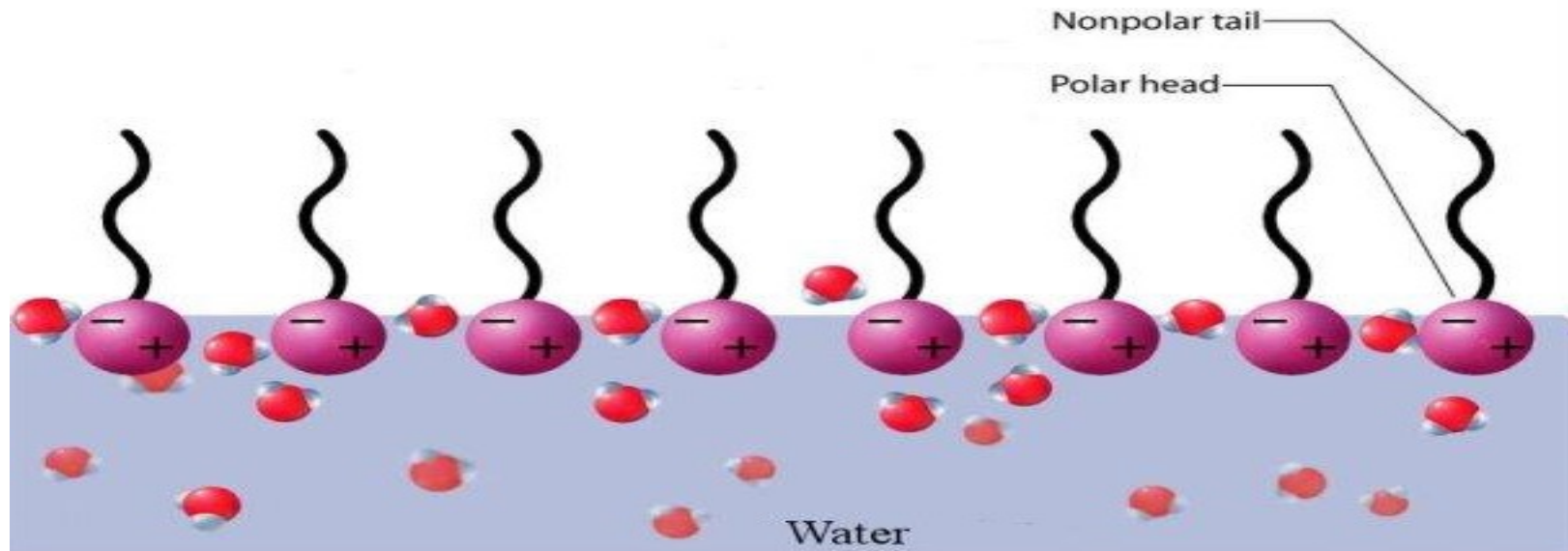
- Emulsi air dalam minyak (a/m):
Fase air didispersikan dalam fase minyak.



EMULGATOR

Bahan yang dapat membantu terbentuknya emulsi dengan mekanisme kerja :

- a. Menurunkan tegangan permukaan
- b. Membentuk lapisan film pada antar permukaan :



DASAR PEMILIHAN EMULGATOR :

BERDASAR JENIS :

- a. Antifoam : HLB 1 – 3
- b. Emulgator a/m : HLB 3 – 6
- c. Wetting Agent : HLB 7 - 9
- d. Emulgator m/a : HLB 8 – 18
- e. Detergent : HLB 13 – 15
- f . Solubilizer : HLB 15 -20

Sifat Koloid

Koloid merupakan campuran yang berada di antara campuran homogen dan heterogen.

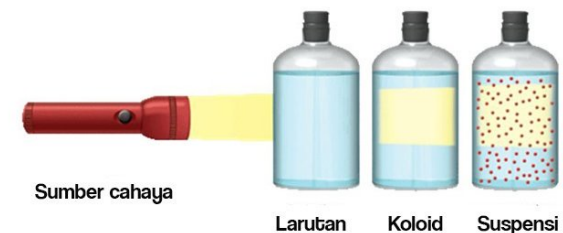
Sistem Koloid adalah suatu bentuk campuran yang keadaannya terletak antara larutan dan suspensi (campuran kasar).

Sifat Koloid

1. Efek Tyndall

- Adalah penghamburan berkas cahaya oleh dalam sistem koloid.
- Pertama kali dikemukakan oleh seorang ilmuwan Inggris bernama Jhon Tyndall
- Berkas cahaya jika dilewatkan dalam sistem koloid akan terlihat jelas terjadi penghamburan, sedang jika dilewatkan dalam suatu larutan itu tak terlihat sebab partikel-partikel dalam larutan terlalu kecil untuk memantulkan cahaya.

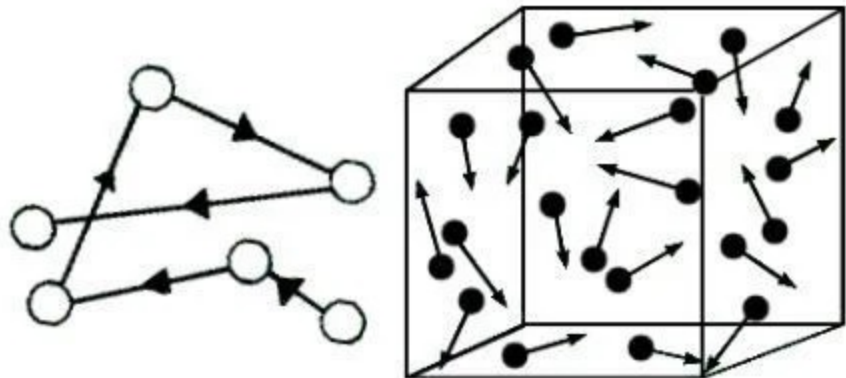
Efek Tyndall



Sifat Koloid

2. Gerak Brown

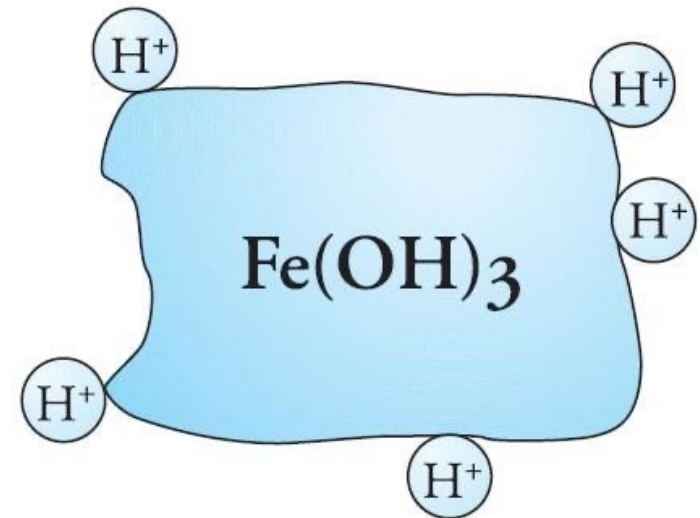
- Gerak partikel- partikel dalam sistem koloid yang terus menerus dengan arah zig zag (random). Karena terjadi tumbukan antar partikel.
- Tumbukan ini mengakibatkan partikel koloid bergetar dengan arah tidak beraturan dan jarak yang pendek.
- Gerak zig zag akibat benturan dari partikel pendispersi menyebabkan sistem koloid tetap stabil, tetap homogen, dan tidak mengendap



Sifat Koloid

3. ADSORPSI

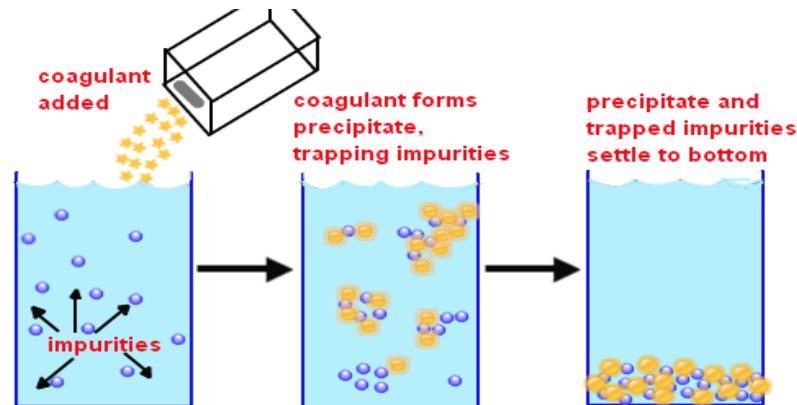
- Adsorpsi merupakan peristiwa menempelnya muatan di permukaan partikel-partikel koloid.
- Adsorpsi terjadi karena adanya kemampuan partikel koloid untuk menarik (ditempeli) oleh partikel-partikel kecil.
- Partikel koloid mampu menyerap molekul netral atau ion-ion pada permukaannya.
- Ketika partikel koloid menyerap ion bermuatan, ion-ion tersebut akan menempel pada permukaannya dan partikel koloid tersebut menjadi bermuatan



Sifat Koloid

4. KOAGULASI

- Koagulasi adalah peristiwa terjadinya pengendapan pada koloid.
- Penggumpalan partikel terjadi karena adanya kerusakan stabilitas sistem koloid atau karena penggabungan partikel koloid yang berbeda muatan sehingga membentuk partikel yang lebih besar.
- Koagulasi dapat dipengaruhi oleh pemanasan, pendinginan, penambahan elektrolit, pembusukan, pencampuran koloid yang berbeda muatan, dan elektroforesis.
- Contoh koagulasi koloid dalam kehidupan sehari-hari yaitu pada penggumpalan susu yang basi dan telur yang direbus hingga membeku.



Aplikasi Koloid

1. Kosmetik

- Aerosol, misalnya parfum dan deodorant spray, hair spray, dan penghilang bau mulut yang disemprotkan.
- Sol, misalnya susu pembersih muka dan kulit, cairan untuk masker, dan cat kuku.
- Emulsi, misalnya susu pembersih muka dan kulit.
- Gel, misalnya deodorant stick dan minyak rambut (jelly).
- Buih, misalnya sabun cukur dan sabun kecantikan.
- Sol padat misalnya pemerah bibir, pensil alis dan maskara
- Pasta misalnya, pasta gigi,
- Deodorant, mengandung aluminium klorida untuk mengkoagulasikan (mengendapkan) protein dalam keringat.

Aplikasi Koloid

2. Dalam industri farmasi

- Minyak ikan
- Penisilin untuk suntikan

3. Dalam bidang kesehatan

- Prinsip dialisis digunakan untuk membantu pasien gagal ginjal.

4. Karbon

- Serbuk karbon (norit), yang dibuat dalam bentuk pil atau tablet, apabila diminum dapat menyembuhkan sakit perut dengan cara absorpsi. Dalam usus, norit dengan air akan membentuk sistem koloid yang mampu mengabsorpsi dan membunuh bakteri-bakteri berbahaya yang menyebabkan sakit perut.

KELARUTAN

Farmasi Fisika



Bagaimana kelarutan sediaan
injeksi ?



Bagaimana Jika Serbuk ?

OMEPRAZOLE SODIUM Serbuk Injeksi

PEMERIAN :

Sebelum rekonstitusi:

Serbuk steril warna putih atau hampir putih, berbau khas, higroskopis, dalam vial *clear* 10 ml dengan *flip off* berwarna hijau.

Setelah rekonstitusi:

tidak berwarna hingga agak kekuningan dalam vial 10 ml *clear* *off* warna hijau

CARA PENYIMPANAN :

Sebelum rekonstitusi, simpan pada suhu di bawah 30°C, dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan kelembaban.

Setelah rekonstitusi dengan pelarut omeprazole, larutan harus digunakan setelah dilarutkan dan digunakan tidak lebih dari 6 jam pada suhu di bawah 25°C maupun pada suhu antara 2-8°C.

Setelah rekonstitusi dengan larutan dekstrosa 5%, larutan harus digunakan setelah dilarutkan dan digunakan tidak lebih dari 6 jam pada suhu di bawah 25°C maupun pada suhu antara 2-8°C.

Setelah rekonstitusi dengan larutan natrium klorida 0,9%, larutan harus digunakan setelah dilarutkan dan digunakan tidak lebih dari 12 jam pada suhu di bawah 25°C maupun pada suhu antara 2-8°C.

Setelah rekonstitusi dengan water for injection, larutan harus digunakan setelah dilarutkan dan digunakan tidak lebih dari 12 jam pada suhu di bawah 25°C maupun pada suhu antara 2-8°C.

Larutan hasil rekonstitusi, jika tidak langsung digunakan harus ditangani secara aseptis. Jangan digunakan jika larutan hasil rekonstitusi berubah warna menjadi kuning pekat atau membentuk endapan.



Solut dan Solven



Solute



+ solvent

water



solution

solution



Kelarutan

- Bila suatu pelarut pada suhu tertentu melarutkan semua zat terlarut sampai batas daya melarutkannya, larutan ini disebut larutan jenuh
- Kelarutan : Konsentrasi **solut** dalam larutan jenuh pada suhu tertentu
- Larutan tidak jenuh (**unsaturated** atau hampir jenuh / subsaturated) : larutan yg mengandung solut dalam konsentrasi dibawah konsentrasi yg diperlukan supaya terjadi penjenuhan yg sempurna pada suhu tertentu
- Larutan lewat jenuh (**supersaturated**) : larutan pada suhu tertentu yg mengandung solut lebih bnyak daripada normal shg terdapat solut yg tak terlarut

Kelarutan

- Larutan : 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.
- Kelarutan suatu bahan dalam suatu pelarut tertentu menunjukkan konsentrasi maksimum larutan yang dapat dibuat dari bahan dan pelarut tersebut
- larutan dapat diaplikasikan dalam bentuk sediaan mouthwash, tetes hidung, tetes telinga, tetes mata

Kelarutan

Keuntungan bentuk larutan :

- Larutan sebagai campuran **homogen** sehingga zat aktifnya terdistribusi secara merata dalam sediaan pengobatan. Hal ini memastikan keseragaman kadar sediaan.
- **Dosis** larutan dapat lebih mudah divariasikan karena dapat ditakar dengan sendok takaran.
- Beberapa obat **mengiritasi mukosa lambung** ketika diberikan dalam bentuk tablet/kapsul. Iritasi ini dapat dikurangi jika obat diberikan dalam larutan karena faktor pengenceran.
- **Aksi obat** lebih dipercepat karena diberikan dalam bentuk larutan jika dibandingkan dengan serbuk dan tablet.
- Mudah diberikan pewarna, pengaroma, dan pemanis sehingga memberikan **penampilan yang menarik**.

Kelarutan

Keuntungan bentuk larutan :

- Obat yang penggunaan luar lebih **mudah dan merata** dioleskan jika dicampur dalam bentuk larutan.
- Larutan dapat diberikan dengan **takaran rumah tangga** yang umum.
- Kelarutan jernih larutan menghasilkan **penampilan yang menarik**.
- **Keseragaman dosisnya** pasti (berbeda dengan suspensi dan emulsi di mana dosisnya tidak seragam mungkin terjadi jika pasien tidak mengocok botolnya dengan baik).
- Larutan **relatif lebih aman** untuk digunakan seperti pada KI dan bromida yang menyebabkan iritasi lambung jika dalam bentuk kering seperti serbuk dan tablet.

Klasifikasi Kelarutan

Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
sangat mudah larut (very soluble)	kurang dari 1
mudah larut (freely soluble)	1 sampai 10
Larut (soluble)	10 sampai 30
agak sukar larut (sparingly soluble)	30 sampai 100
sukar larut (slightly soluble)	100 sampai 1000
sangat sukar larut (very slightly soluble)	1000 sampai 10.000
praktis tidak larut (practically insoluble)	lebih dari 10.000

Klasifikasi Kelarutan

<i>Zat terlarut</i>	<i>Pelarut</i>	<i>Contoh</i>
<i>Gas</i>	<i>Gas</i>	<i>Udara</i>
<i>Zat cair</i>	<i>Gas</i>	<i>Air dalam oksigen</i>
<i>Zat padat</i>	<i>Gas</i>	<i>Uap iodium dalam udara</i>
<i>Gas</i>	<i>Zat cair</i>	<i>Air berkarbonat</i>
<i>Zat cair</i>	<i>Zat cair</i>	<i>Alkohol dalam air</i>
<i>Zat padat</i>	<i>Zat cair</i>	<i>Larutan natrium klorida dalam air</i>
<i>Gas</i>	<i>Zat padat</i>	<i>Hidrogen dalam paladium</i>
<i>Zat cair</i>	<i>Zat padat</i>	<i>Minyak mineral dalam parafin</i>
<i>Zat padat</i>	<i>Zat padat</i>	<i>Campuran emas-perak.</i>

Larutan Ideal-Nyata

- Larutan ideal mempunyai ciri-ciri berupa:
 - ✓ Tidak ada perubahan sifat dari komponen (selain dari pengenceran) ketika zat bercampur membentuk larutan
 - ✓ Tidak ada panas yang diserap dan dilepaskan selama proses pencampuran
 - ✓ Tidak ada penyusutan volume
- Larutan ideal terbentuk dengan mencampurkan zat yang sifatnya sama. Jika 100 ml metanol dicampur dengan 100 ml etanol, volume akhir larutan adalah 200 ml, dan tidak ada panas yang dilepaskan maupun diabsorpsi.
- Tetapi jika 100 ml asam sulfat dicampurkan dengan 100 ml air, volume akhir larutan adalah sekitar 180 ml pada suhu ruangan, dan pencampuran diikuti dengan terbentuknya pelepasan panas maka larutan tersebut dikatakan tidak ideal atau nyata.

Interaksi Solven - Solut

- Kelarutan zat dalam pelarutnya berdasarkan prinsip like dissolves like yaitu **zat akan** larut dalam pelarut yang sesuai atau sama.

Mekanisme zat dapat larut dalam pelarutnya:

1. Pelarut Polar

Pelarut polar seperti air bertindak dengan mekanisme sebagai berikut:

- Disebabkan karena tingginya **tetapan dielektrik** yaitu sekitar 80 untuk air. Pelarut polar mengurangi gaya tarik-menarik antara ion dalam kristal yang bermuatan berlawanan seperti natrium klorida.

Contoh: Kloroform mempunyai tetapan dielektrik 5 dan benzena sekitar 1 atau 2, oleh karena itu senyawa ionik praktis tidak larut dalam pelarut ini.

- Pelarut polar memecahkan **ikatan kovalen** pada elektrolit kuat dengan reaksi asam basa. Sebagai contoh, air menyebabkan ionisasi HCl sebagai berikut



Interaksi Solven - Solut

Mekanisme zat dapat larut dalam pelarutnya:

2. Pelarut Non Polar

- Pelarut non polar tidak dapat mengurangi gaya tarik menarik antara ion-ion elektrolit karena tetapan dielektriknya rendah.
- Pelarut non polar juga tidak bisa memecahkan ikatan kovalen dan tidak dapat mengionisasi elektrolit lemah karena pelarut nonpolar termasuk dalam golongan pelarut aprotik.
- Pelarut non polar tidak dapat membentuk jembatan hidrogen dengan nonelektrolit.
- Molekul zat terlarut tetap berada dalam larutan dengan adanya gaya sejenis yaitu gaya van der Waals - London yang lemah.
- Minyak dan lemak larut dalam karbon tetraklorida, benzena dan minyak mineral.
- Alkaloida basa dan asam lemak larut dalam pelarut nonpolar.

Interaksi Solven - Solut

Mekanisme zat dapat larut dalam pelarutnya:

3. Pelarut Semi Polar

- Pelarut semipolar seperti keton dan alkohol dapat menginduksi suatu derajat polaritas tertentu dalam molekul pelarut nonpolar, sehingga menjadi dapat larut dalam alkohol, contohnya benzena yang mudah dapat dipolarisasikan.
- Senyawa semipolar dapat bertindak sebagai pelarut perantara yang dapat menyebabkan bercampurnya cairan polar dan nonpolar.

Interaksi Solven - Solut

Tetapan Dielektrik Pelarut (kira-kira)	Pelarut	Zat Terlarut
80	Air	Garam Anorganik, Garam Organik
50	Glikol	Gula, Tanin
30	Metil dan Etil alkohol Aldehida, Keton dan	Minyak Jarak, Waks Resin, Minyak Menguap
20	Alkohol Tinggi, Eter, Ester dan Oksida	Elektrolit Lemah Termasuk Barbiturat, Alkaloid dan Fenol
5	Heksana, Benzena, Kar- bon Tetraklorida, Etil Eter, Petroleum Eter	Minyak Tetap (Fixed Oil), Lemak, Petrolatum, Parafin, dan
0	Minyak Mineral dan Minyak Sayur Tetap	Hidrokarbon lain

Kelarutan Obat

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 padat dalam cair

- Kelarutan zat padat dalam Air dipengaruhi oleh :
 1. Temperatur
 2. Penambahan Zat terlarut lain
 3. Polaritas Pelarut
 4. Konstanta Dielektrik Pelarut
 5. pH Larutan
 6. Ukuran Partikel
 7. Ukuran Molekul
 8. Polimorfisme
 9. Salting In
 10. Salting Out
 11. Pembentukan Kompleks

Pengaruh Temperatur

- Temperatur dapat meningkatkan kelarutan zat padat terutama kelarutan garam dalam air, sedangkan kelarutan senyawa non polar hanya sedikit sekali dipengaruhi oleh temperatur
- 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 → larutan.
- Beberapa sediaan farmasi tidak boleh dipanaskan, misalnya:
 - Zat-zat yang atsiri, Contohnya: Etanol dan minyak atsiri.
 - Zat yang terurai, misalnya: natrium karbonat.
 - Senyawa-senyawa kalsium, misalnya : Aqua calsis.

Pengaruh Penambahan Zat Lain

Penambahan Surfaktan

- Surfaktan merupakan molekul **ampifilik** yang tersusun dari bagian polar dan bagian non-polar
- Pada konsentrasi rendah dalam larutan berada pada permukaan atau antar muka larutan dan memberikan efek penurunan tegangan permukaan
- Pada konsentrasi diatas Konsentrasi Misel Kritis (KMK/CMC) membentuk misel yg berperan dalam proses solubilisasi miselar
- Solubilisasi miselar : suatu pelarutan spontan yg terjadi pada molekul yg sukar larut dalam air melalui interaksi yg reversibel dgn misel dari surfaktan dlm larutan shg terbentuk suatu larutan yg stabil secara termodinamika
Syarat : konsentrasi surfaktan $\geq$ KMK

Pengaruh pH

- Kelarutan senyawa yg terionisasi dalam air sangat dipengaruhi oleh pH, sedangkan kelarutan senyawa non elektrolit yg tidak terionisasi dalam air hanya sedikit dipengaruhi oleh pH
- Untuk senyawa yg terionisasi (elektrolit) seperti asam karboksilat (HA) kelarutan merupakan fungsi dari pH
- Peningkatan pH dapat meningkatkan kelarutan senyawa asam lemah, dan penurunan pH dapat meningkatkan kelarutan senyawa basa lemah
- Penentuan pH optimum, untuk menjamin larutan yg jernih dan keefektifan terapi yang maksimum. Ex : Asam salisilat, atropin sulfat, sulfonamida

Pengaruh Polaritas Pelarut

- Polaritas molekul pelarut dan zat terlarut dapat mempengaruhi kelarutan → **like dissolve like**
- Molekul zat terlarut polar akan terlarut pada pelarut polar
- Molekul zat terlarut non-polar akan terlarut dalam pelarut non polar

Pengaruh Konstanta Dielektrik

- Senyawa hidrofobik meningkat kelarutannya dalam air dengan adanya konstanta dielektrik pelarut yg dapat dilakukan dengan penambahan pelarut lain (kosolven)
- **Kosolvent** adalah pelarut yang digunakan dalam kombinasi untuk meningkatkan kelarutan solut
- Kosolvensi merupakan suatu fenomena dimana zat terlarut memiliki kelarutan yang lebih besar dalam campuran pelarut dibandingkan dalam satu jenis pelarut
- **Konstanta dielektrik** merupakan perbandingan energi listrik yang tersimpan pada bahan tersebut jika diberi sebuah potensial
- 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
- Zat yang memiliki konstanta dielektrik dengan nilai yang tinggi merupakan zat yang bersifat polar. Sebaliknya, zat yang konstanta dielektriknya rendah merupakan senyawa nonpolar.

Pengaruh ukuran partikel

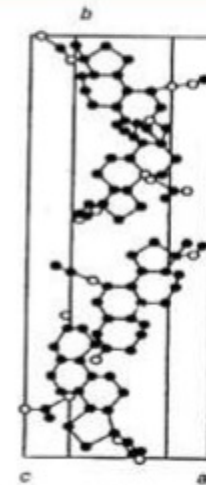
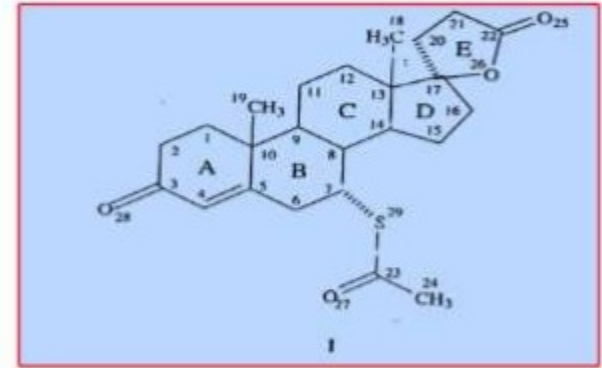
- Ukuran partikel dapat mempengaruhi kelarutan karena semakin kecil partikel, rasio antara luas permukaan dan volume meingkat. Meningkatnya luas permukaan memungkinkan interaksi antara solut dan solvent lebih besar.

Pengaruh Ukuran Molekul

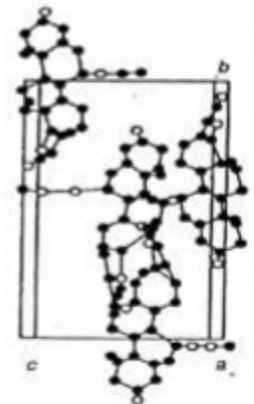
- Semakin besar ukuran molekul → semakin berkurang kelarutan suatu senyawa
- Semakin besar ukuran molekul suatu zat terlarut semakin sulit molekul pelarut mengelilinginya untuk memungkinkan terjadinya proses pelarutan
- Dalam hal senyawa organik, percabangan akan meningkatkan kelarutan karena semakin banyak percabangan akan memperkecil ukuran molekul sehingga mempermudah proses pelarutan oleh molekul pelarut

Pengaruh Polimorfisme

- **Polimorfisme** adalah kapasitas suatu senyawa untuk terkristalisasi menjadi lebih dari satu jenis bentuk kristal
- Perubahan dari satu bentuk kristal ke bentuk yang lain adalah reversibel proses ini disebut enantiotropik
- Bentuk polimer dapat memengaruhi warna, kekerasan, kelarutan, titik leleh dan sifat-sifat lain dari senyawa
- Karena titik leleh merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kelarutan maka polimorf akan memiliki kelarutan yang berbeda



Form 1



Form 2

Unit cells of spironolactone. From reference 4, with permission

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.

Salting in

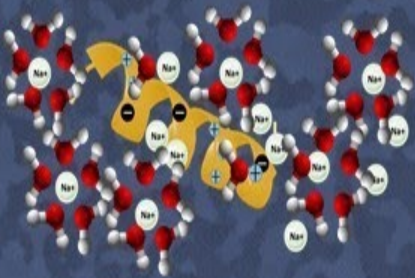
- *Salting in* adalah adanya zat terlarut tertentu yang menyebabkan kelarutan zat utama dalam solvent menjadi lebih besar.
- Contohnya: Riboflavin tidak larut dalam air tetapi larut dalam larutan yang mengandung Nicotinamida.

salting out

Salting in

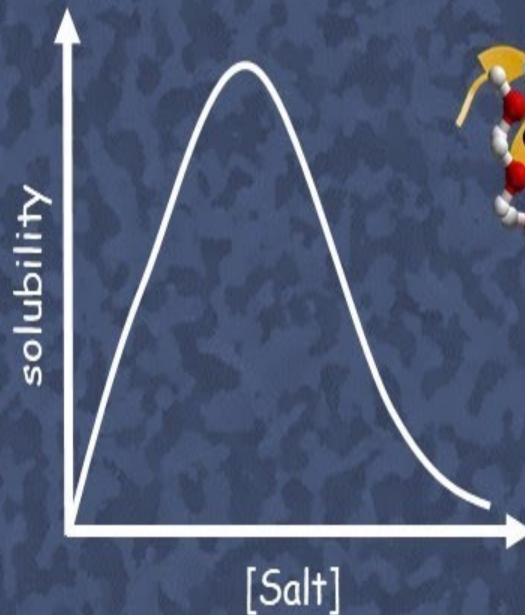
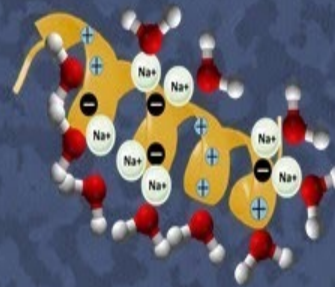
Very high salt concentration

Decrease in solubility and precipitation



Mild increase in salt concentration

Increase in solubility



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.

Kelarutan fase dalam cairan

Kelarutan Gas Dalam Cairan

- Sediaan effervecent ini merupakan sediaan yang akan mengeluarkan buih bila dilarutkan dalam air. Buih ini merupakan gas karbondioksida yang terlarut dan terdapat dalam larutan.
- **Kelarutan gas dalam cairan dapat diartikan konsentrasi gas yang terlarut dalam larutan pada kesetimbangan dengan gas murni.**

Kelarutan Cairan Dalam Cairan

- Contoh sediaan dalam bidang Farmasi yaitu sirup eliksir, parfum

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**

Kelarutan (s)

- Simbol kelarutan biasanya adalah huruf s (solubility) dengan satuan M (molaritas)
- Besar nilai kelarutan menunjukkan konsentrasi zat terlarut dalam suatu larutan
- Misalnya, diketahui kelarutan (s) AgCl sama dengan $1,25 \times 10^{-5}$ mol per liter. Artinya, jumlah maksimum AgCl yang dapat larut dalam 1 liter air (larutan) adalah $1,25 \times 10^{-5}$ mol
- Semakin besar nilai kelarutan (s) berarti mudah larut atau sulit mengendap. Kebalikannya, semakin kecil nilai kelarutan (s) artinya sukar larut atau mudah mengendap

Kelarutan (s)

$$s = \frac{\text{mol}}{\text{volume}}$$

$$s = \frac{10 \times \% \times \rho}{M_r}$$

$$s = \frac{\text{gram}}{M_r} \times \frac{1}{V_{\text{volume dalam L}}}$$

$$s = \frac{\text{gram}}{M_r} \times \frac{1}{V_{\text{volume dalam mL}}}$$

Keterangan:

s = kelarutan

ρ = massa jenis larutan

% = persentase atau kadar larutan

M_r = massa molekul larutan

gram = massa zat terlarut

V = volume

Kelarutan (s)

$$s = \frac{\text{mol}}{\text{volume}}$$

$$s = \frac{10 \times \% \times \rho}{M_r}$$

$$s = \frac{\text{gram}}{M_r} \times \frac{1}{V_{\text{volume dalam L}}}$$

$$s = \frac{\text{gram}}{M_r} \times \frac{1}{V_{\text{volume dalam mL}}}$$

Soal :

Jika dalam 10 liter air terlarur 18 mg $\text{Fe}(\text{OH})_2$. Diketahui Ar Fe = 56, O = 16, dan H = 1 maka hasil kali kelarutan $\text{Fe}(\text{OH})_2$ adalah

- A. 2×10^{-5}
- B. $0,2 \times 10^{-5}$
- C. $3,2 \times 10^{-5}$
- D. $3,2 \times 10^{-14}$
- E. $4,0 \times 10^{-10}$

Kelarutan (s)

Pembahasan :

Volume: $v = 10 \text{ l} = 10.000 \text{ ml}$

Massa: $gr = 18 \text{ mg} = 18 \times 10^{-3} \text{ gram}$

$Mr \text{ Fe(OH)}_2 = Ar \text{ Fe} + (2 \times Ar \text{ O}) + (2 \times Ar \text{ H})$

$= 56 + (2 \times 16) + (2 \times 1)$

$= 56 + 32 + 2 = 90$

$$\begin{aligned} s &= \frac{gr}{Mr} \times \frac{1.000}{ml} \\ &= \frac{\cancel{18}^1 \cdot 10^{-3}}{\cancel{90}_5} \times \frac{\cancel{1.000}}{\cancel{10.000}} \\ &= \frac{10^{-3}}{5} \times \frac{1}{10} \\ &= \frac{1}{5} \times 10^{-4} \\ &= 0,2 \times 10^{-4} = 2 \times 10^{-5} \text{ mol/l} \end{aligned}$$



FARMASI FISIKA

DIFUSI OBAT

MOHAMAD IKRAM, M.FARM.,

DIFUSI

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:

- Difusi gas.
- 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.

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 biasadan difusi khusus

Difusi Biasa

Difusi biasa terjadi ketika sel ingin mengambil nutrisi atau molekul yang hydrophobic atau tidak berpolar/ ber kutub. Molekul dapat langsung berdifusi kedalam membran plasma yang terbuat dari phospholipids. Difusi seperti ini tidak memerlukan energi atau ATP (Adenosine Tri-Phosphate).

Difusi Khusus

Difusi khusus terjadi ketika sel ingin mengambil nutrisi atau molekul yang hydrophilic atau berpolar 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 :

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 membrane.

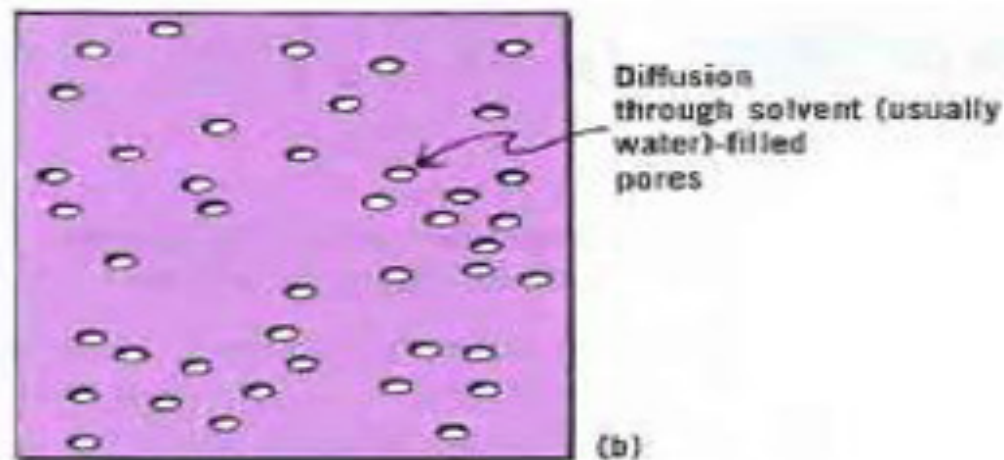


Gambar 6.3. Membran Homogen tanpa Pori
(Martin, A.N., (1993), Physical Pharmacy)

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

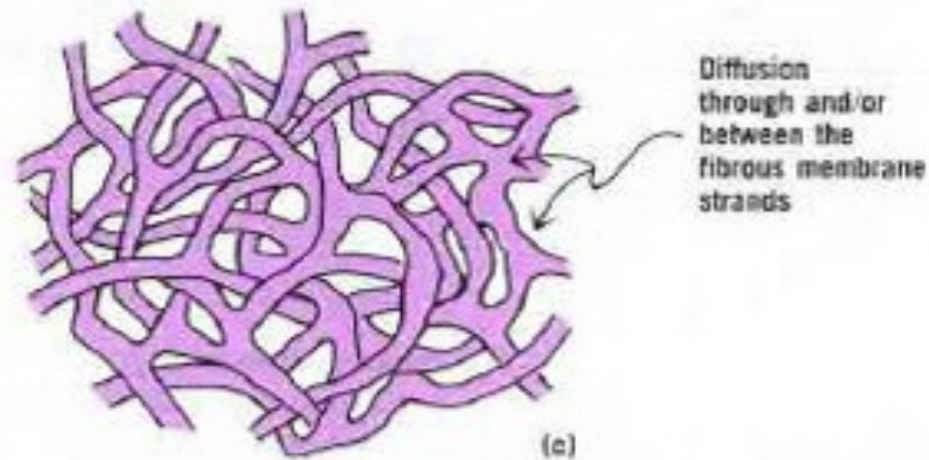
Contoh:

Lewatnya molekul-molekul steroid (yang disubstitusi dengan gugus hidrofilik) melalui kulit manusia yang terdiri dari folikel rambut, saluran sebum dan pori-pori kering pada epidermis.



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

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)

Ada beberapa faktor yang memengaruhi kecepatan difusi yaitu

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

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

Hukum Fick

Menurut hukum difusi Fick, molekul obat berdifusi dari daerah dengan konsentrasiobat 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

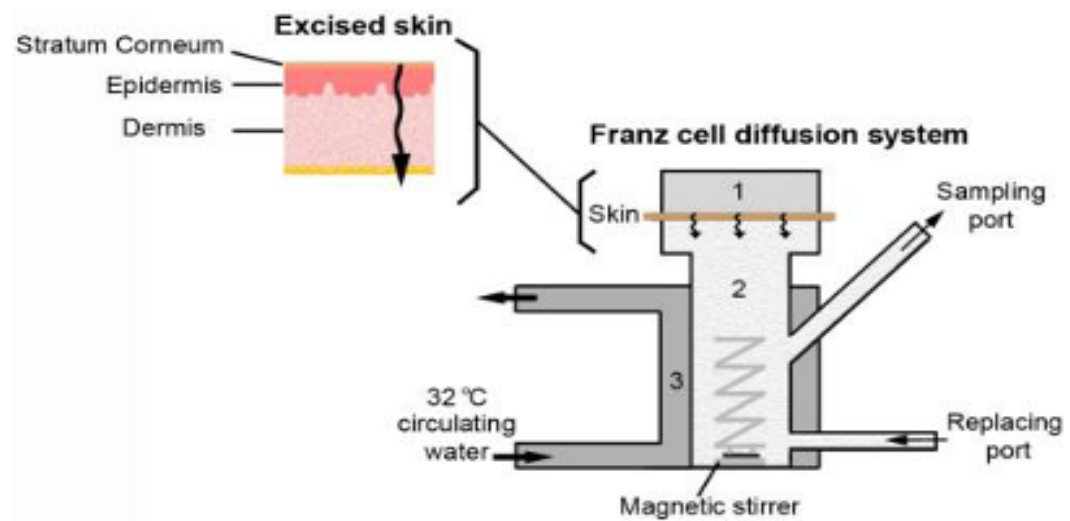
h = tebal membran

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

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 kimia kemudian dipompa ke sel difusi melewati penghilang gelembung sehingga aliran terjadi secara hidrodinamis, kemudian cairan dialirkan kembali ke reseptor. Cuplikan diambil dari cairan reseptor dalam gelas kimia dengan rentang waktu tertentu dan diencerkan dengan pelarut campur. Kemudian, diukur absorbannya dan konsentrasinya pada panjang gelombang maksimum, sehingga laju difusi dapat dihitung berdasarkan hukum Fick di atas.





Gambar 6.6. Modifikasi Sel Difusi Franz

Sekian dan terima kasih



DISOLUSI

FARMASI FISIKA

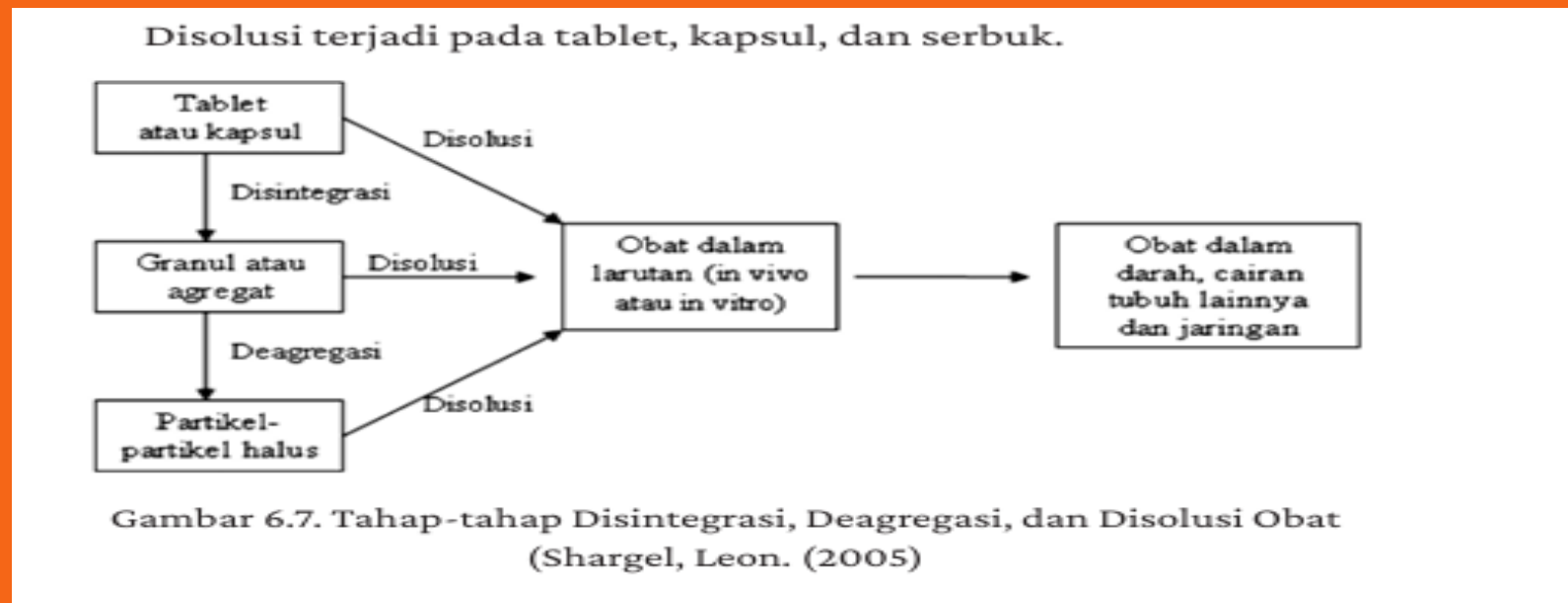
MOHAMAD IKRAM. M.Farm.,

APA ITU DISOLUSI?

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.

Konsep Disolusi

1. Disolusi mengacu pada proses ketika fase padat (misalnya tablet atau serbuk) masuk kedalam 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.



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 ada dalam larutan adalah 0,76 gram. Kuantitas D/h dikenal sebagai konstanta laju disolusi, k. Jika kelarutan Cs dari obat tersebut adalah 15 mg/ml pada suhu 25°C berapa kah k?

Jika kelarutan Cs dari obat tersebut adalah 15 mg/ml pada suhu **25°C**, 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
 Cs = 15 mg/cm³

Ditanya : k =?

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:

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.

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 magnesium stearat, 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 meningkatkan 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.

Uji Disolusi

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.

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 kesediaan 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 terjaminnya standar dalam produksi tablet.
- e. Uji disolusi untuk mengetahui terlarutnya zat aktif dalam waktu tertentu menggunakan alat dissolution tester sehingga bisa menentukan waktu paruh dari sediaan 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*.

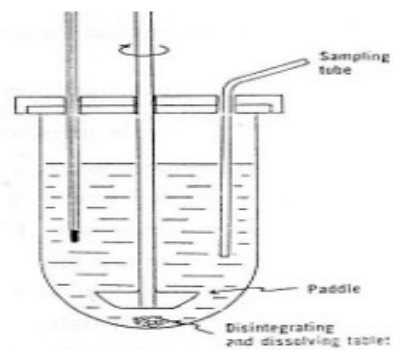
Metode keranjang dan dayung USP merupakan metode pilihan untuk uji disolusi bentuk sediaan oral padat. Penggunaan metode disolusi lain hanya boleh dipertimbangkan jika metode I dan II USP diketahui tidak memuaskan.



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

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 tidak berpuasa, kondisi lambung sangat bergantung pada jenis dan jumlah makanan yang dimakan. Sedangkan cairan usus simulasi (simulated intestinal fluid, SIF) dijelaskan dalam USP26, merupakan larutan dapar 0,05 M yang mengandung kalium dihidrogen fosfat. pH dapar ini 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 Consentrat	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 pengambilan sampel, waktu pengambilan sampel, dan penentuan kadar zat terlarut.

a. Wadah

wadah untuk uji disolusi memiliki ukuran dan bentuk yang bervariasi. Wadah yang digunakan dapat berupa gelas piala, labu alas bulat, labu khusus seperti seldialisis. Sebaiknya menggunakan wadah gelas dengan dasar bundar (bulat), agar granul 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 $37 \pm 0,5$ °C, 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.

THANK'S



INDEKS BIAS DAN ROTASI OPTIK

FARMASI FISIKA

MOHAMAD IKRAM, M.FARM.,

PENDAHULUAN

INDEKS BIAS

Pengukuran indeks bias sering digunakan dalam bidang optic, kimia, industry obat-obatan. Indeks bias juga memiliki peran yang sangat vital dalam beberapa bidang seperti teknologi film tipis dan fiber optic. Selain dalam bidang fisika dan pertanian, indeks bias juga digunakan dalam bidang kimia, misalkan saja untuk mengetahui konsentrasi dan komposisi larutan, menentukan kemurnian dan kadaluarsa serta untuk menentukan kemurnian minyak goreng

Indeks bias

Indeks bias merupakan perbandingan laju cahaya dalam ruang hampa c terhadap laju cahaya tersebut dalam medium v , maka besarnya indeks bias dalam medium apapun selain udara, besarnya selalu lebih besar dari satu. Secara matematis indeks bias dapat dirumuskan[6]:

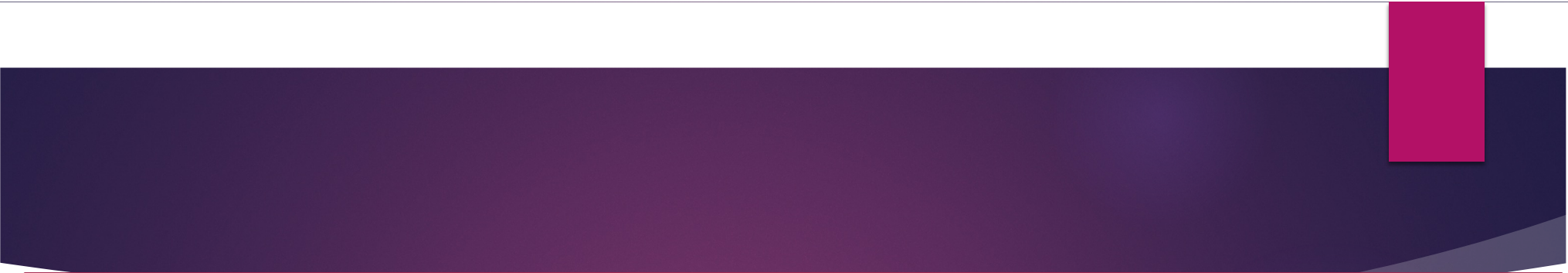
$$n = \frac{c}{v}$$

Dengan n adalah indek bias, c adalah laju cahaya dalam ruang hampa (m/s) dan v adalah laju cahaya dalam medium (m/s).

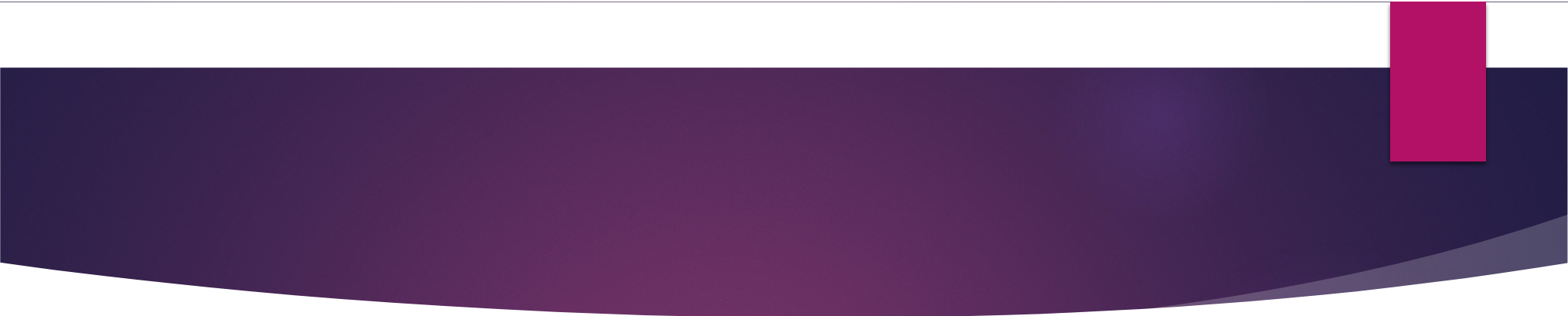
Peristiwa pembiasan cahaya pada bidang batas antara dua medium memenuhi Hukum Snellius

$$n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2$$

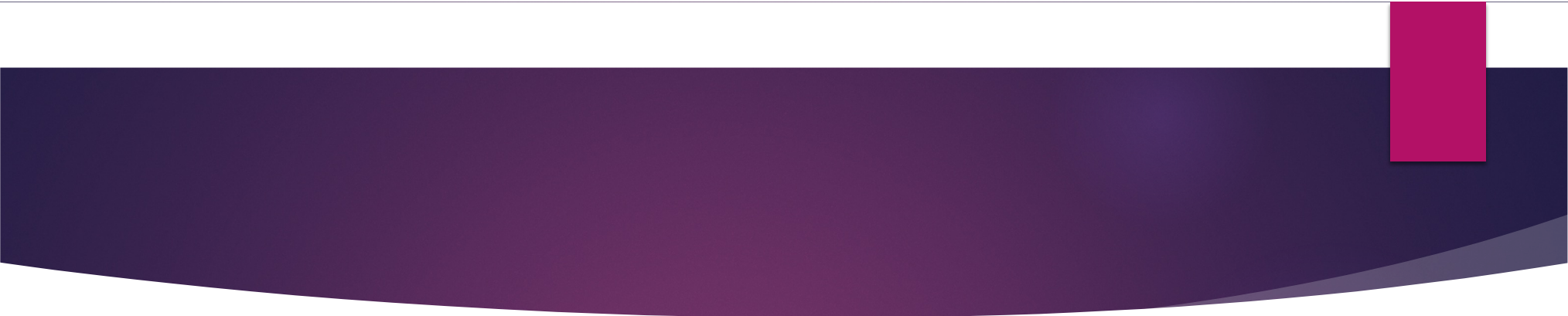
dengan, n_1 = indeks bias medium tempat cahaya datang θ_1 = sudut datang n_2 = indeks bias medium tempat cahaya bias dan θ_2 = sudut bias.



Indeks bias suatu larutan dapat ditentukan atau diukur dengan menggunakan beberapa metode pengukuran berdasarkan sifat optis larutan antara lain dengan menggunakan metode interferometri seperti interferometri Mach-Zender, interferometri Fabry-Perot dan interferometri Michelson. Selain dengan menggunakan interferometri, pengukuran indeks bias dapat juga dilakukan dengan menggunakan metode spectrometer dan refraktometer. Namun, pengukuran indeks bias menggunakan metode tersebut memakan waktu yang cukup lama dan cenderung rumit dalam analisisnya sehingga diperlukan suatu metode yang lebih sederhana dan dapat mengukur indeks bias dengan cepat dan mudah



Dalam konteks farmasi fisika, *indeks bias* adalah ukuran kemampuan suatu zat untuk membelokkan cahaya ketika cahaya melewati medium tersebut. Semakin besar indeks bias, semakin lambat cahaya bergerak dalam medium itu dibandingkan di vakum



Secara matematis:

$$n = \frac{c}{v}$$

Keterangan:

- n = indeks bias
- c = kecepatan cahaya di vakum
- v = kecepatan cahaya dalam medium

Faktor yang memengaruhi indeks bias

Beberapa faktor yang memengaruhi nilai indeks bias pada bahan farmasi:

Konsentrasi zat

Semakin tinggi konsentrasi larutan, biasanya indeks bias meningkat.

Suhu

Kenaikan suhu umumnya menurunkan indeks bias karena kerapatan cairan berkurang.

Panjang gelombang cahaya

Cahaya dengan panjang gelombang berbeda dapat menghasilkan indeks bias berbeda.

Jenis pelarut dan zat terlarut

Struktur molekul memengaruhi pembiasan cahaya.

Kegunaan indeks bias dalam farmasi

Indeks bias digunakan untuk:

- ❑ Identifikasi dan uji kemurnian bahan obat
- ❑ Menentukan konsentrasi larutan
- ❑ Kontrol kualitas sediaan farmasi
- ❑ Analisis campuran cairan
- ❑ Pemeriksaan minyak atsiri dan bahan kimia farmasi

Alat pengukur

Indeks bias biasanya diukur menggunakan **Refraktometer** adalah

Air memiliki indeks bias sekitar:

$$n = 1,333$$

Sedangkan minyak biasanya memiliki indeks bias lebih tinggi daripada air.

Identifikasi dan kemurnian zat

- ☐ Setiap zat memiliki indeks bias khas.
- ☐ Dalam farmasi fisika, nilai ini digunakan untuk mengecek apakah bahan obat murni atau tercampur impuritas.

Penentuan konsentrasi larutan

- ☐ Perubahan konsentrasi memengaruhi indeks bias.
- ☐ Digunakan untuk analisis kadar zat dalam larutan farmasi, misalnya sirup atau larutan infus.

Studi interaksi molekul

- ☐ Indeks bias membantu mengetahui adanya interaksi antara pelarut dan zat terlarut.
- ☐ Penting dalam formulasi obat dan kestabilan sediaan.

Kontrol kualitas sediaan

- ☐ Digunakan dalam industri farmasi untuk memastikan produk memiliki kualitas konsisten.

Karakterisasi sistem dispersi

- ☐ Pada emulsi, suspensi, atau gel, indeks bias dapat membantu mengevaluasi homogenitas dan struktur sistem.

Analisis sifat optik bahan

- ☐ Dalam farmasi fisika dipelajari hubungan antara cahaya dengan bahan farmasi, termasuk pembiasan, absorpsi, dan transmisi cahaya.

Refraktometer

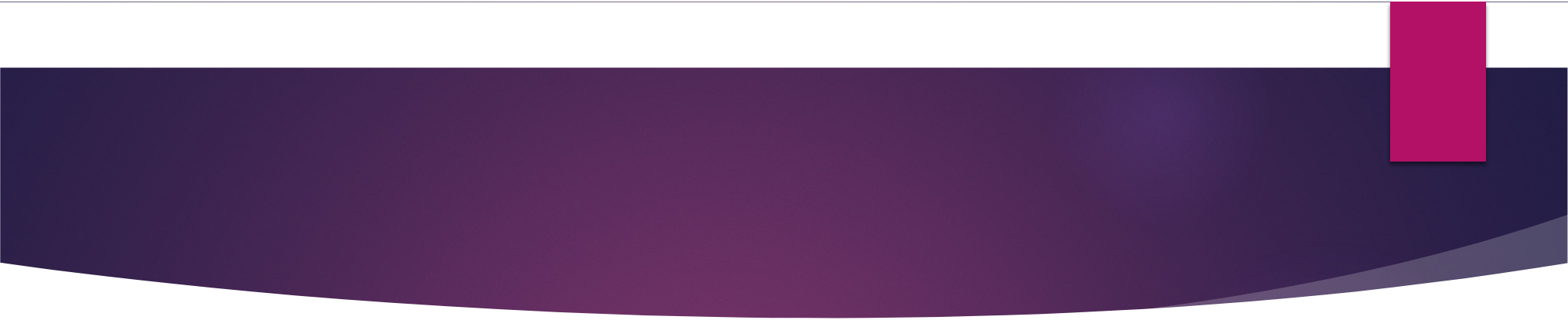
Prinsip kerja refraktometer adalah mengukur **indeks bias** suatu zat berdasarkan pembiasan cahaya saat melewati dua medium yang berbeda.

Prinsip dasar

Ketika cahaya masuk dari satu medium ke medium lain dengan kerapatan berbeda, cahaya akan dibelokkan (dibiaskan). Besarnya pembelokan bergantung pada:

- ☐ Jenis zat.
- ☐ Konsentrasi.
- ☐ Suhu.

Refraktometer mengukur sudut pembiasan tersebut lalu mengubahnya menjadi nilai indeks bias.



Cara kerja refraktometer

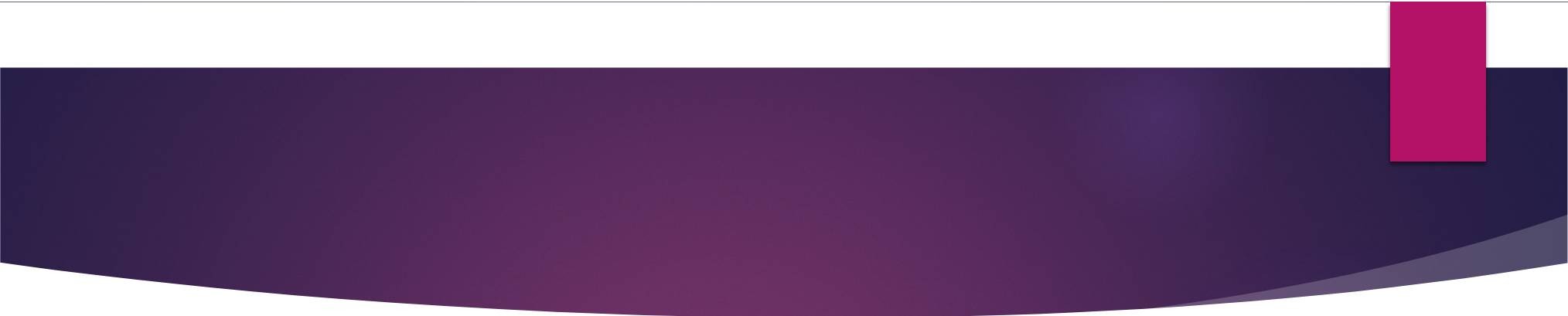
Sampel cair ditetaskan pada prisma refraktometer.

Cahaya diarahkan melewati prisma dan sampel.

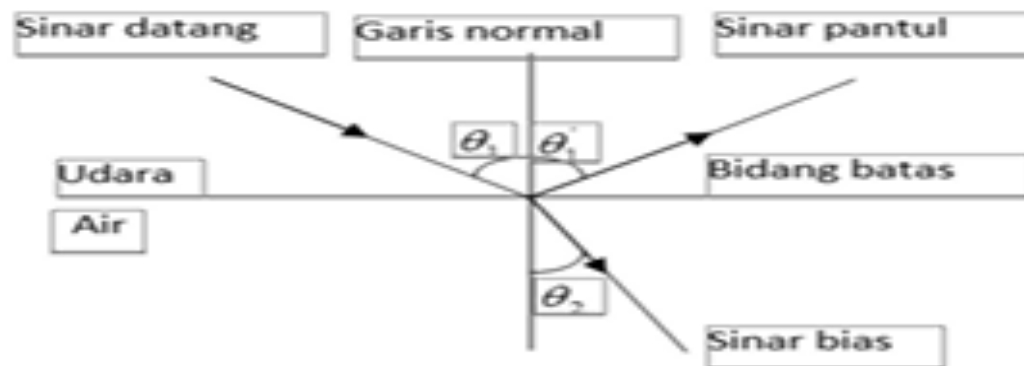
Cahaya mengalami pembiasan.

Alat mendeteksi sudut kritis/sudut pembiasan.

Nilai indeks bias ditampilkan pada skala atau layar digital.

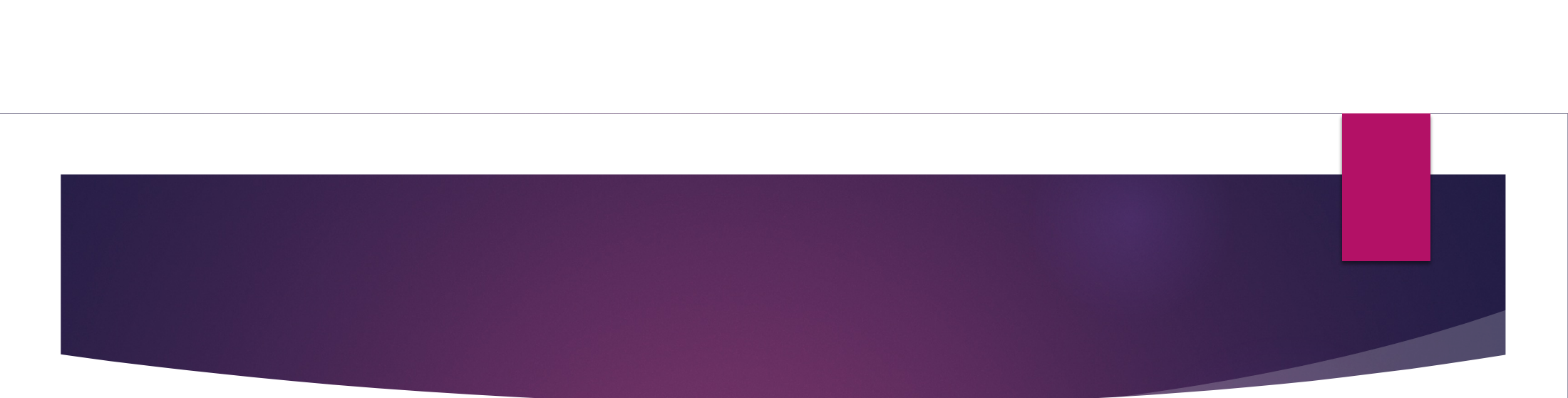


Ketika seberkas cahaya mengenai permukaan suatu benda, maka cahaya tersebut ada yang dipantulkan dan ada yang diteruskan. Jika benda tersebut transparan seperti kaca atau air, maka sebagian cahaya yang diteruskan terlihat dibelokkan, dikenal dengan pembiasan. Cahaya yang melalui batas antar dua medium dengan kerapatan optik yang berbeda, kecepatannya akan berubah. Perubahan kecepatan cahaya akan menyebabkan cahaya mengalami pembiasan. Ilustrasi peristiwa pemantulan dan pembiasan cahaya



Gambar 1 Pemantulan dan Pembiasan cahaya[5]

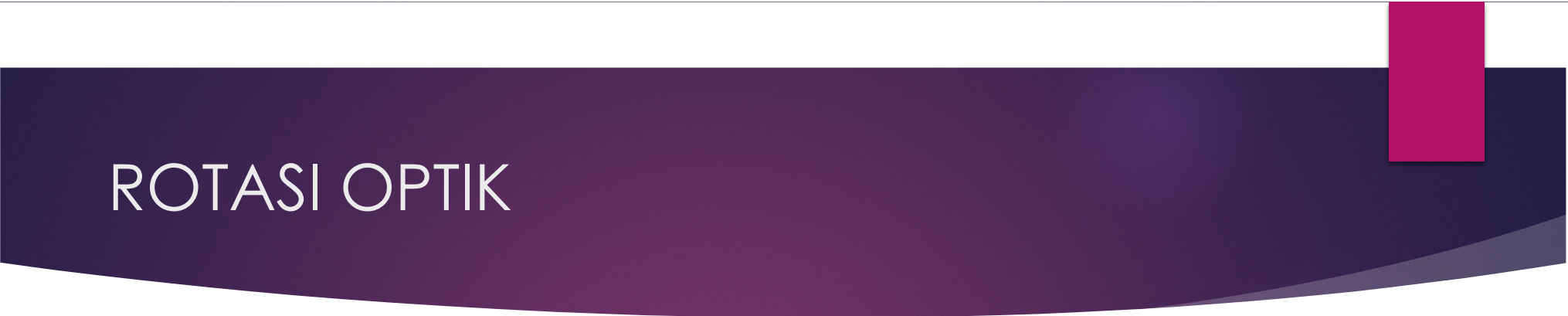
Gambar 1 terlihat bahwa berkas cahaya menuju medium air mengenai perubahan arah. Perubahan arah ini dinamakan pembiasan. Besarnya sudut



bias θ_2 tergantung dari sifat medium air. Sedangkan besarnya sudut bias yang melewati kedua medium dirumuskan dengan [5]:

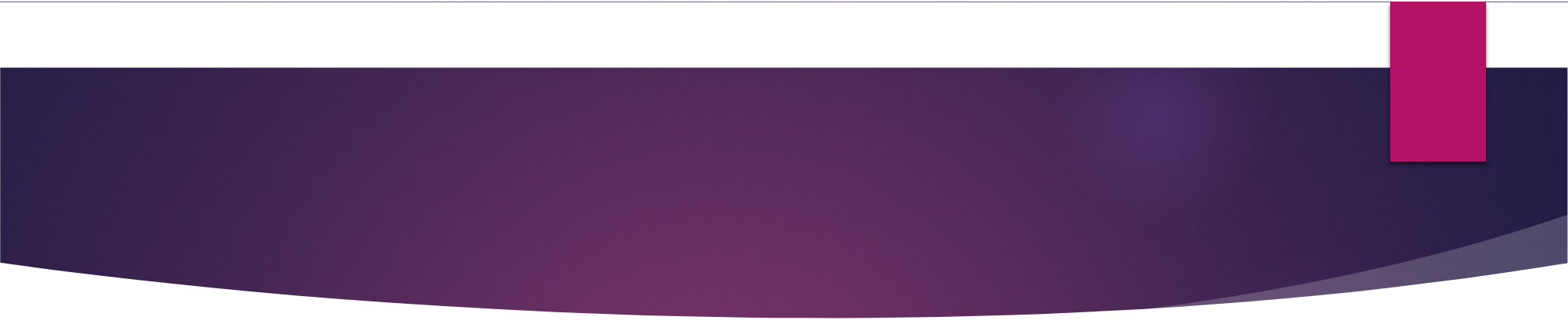
$$\frac{\sin \theta_2}{\sin \theta_1} = \frac{v_2}{v_1} = \text{konstan}$$

Dengan θ_1 adalah sudut datang, θ_2 adalah sudut bias, v_1 adalah kecepatan gelombang datang dan v_2 adalah kecepatan gelombang biasnya.



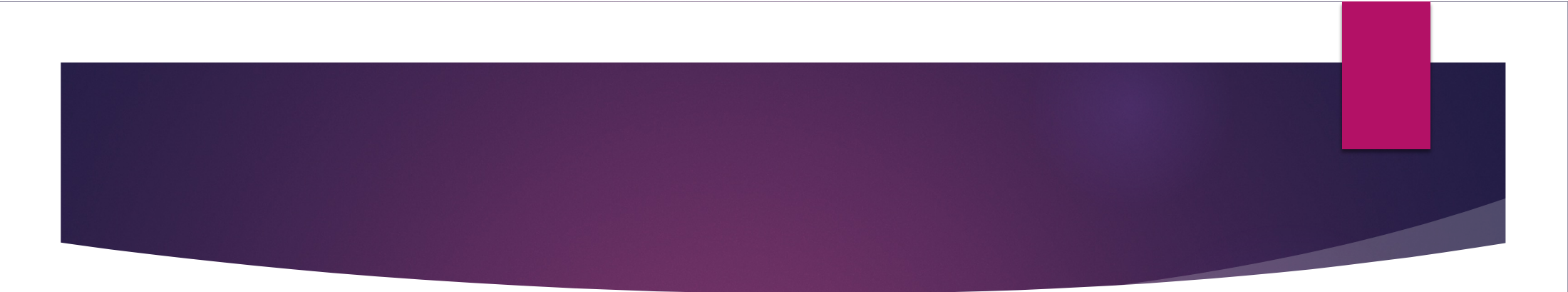
ROTASI OPTIK

Rotasi optik adalah kemampuan suatu zat untuk memutar bidang cahaya terpolarisasi ketika cahaya tersebut melewati larutannya. Sifat ini biasanya dimiliki oleh senyawa kiral atau senyawa yang mempunyai atom karbon asimetris.



Prinsip Dasar

- ❖ Jika cahaya terpolarisasi dilewatkan melalui larutan zat aktif optik:
- ❖ Bidang cahaya dapat diputar ke kanan disebut dekstrorotatori (+)
- ❖ Bidang cahaya dapat diputar ke kiri disebut levorotatori (–)
- ❖ Alat yang digunakan untuk mengukur rotasi optik adalah polarimeter.



1. Rotasi Optik Teramati

$$\alpha$$

adalah sudut putaran yang dibaca pada polarimeter.

2. Rotasi Jenis (Specific Rotation)

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \times c}$$

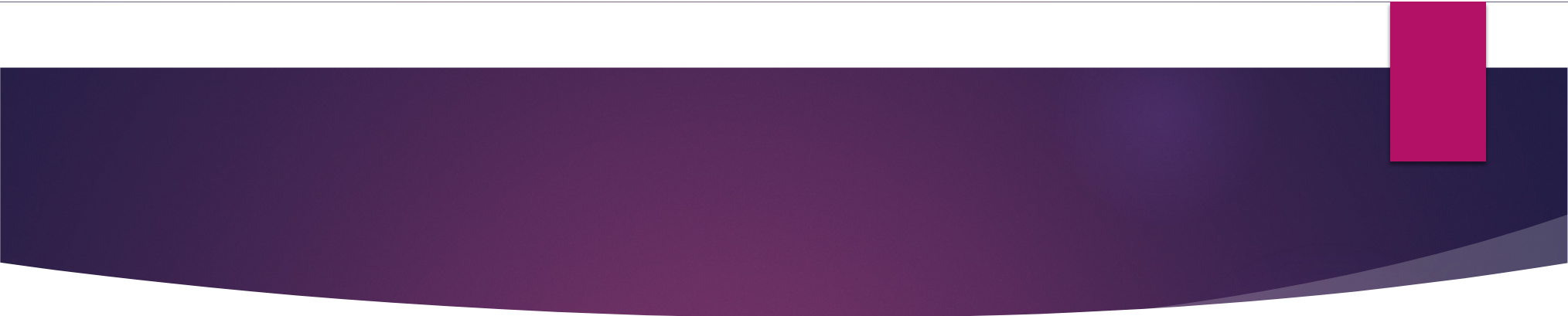
Keterangan:

- $[\alpha]$ = rotasi jenis
 - α = sudut rotasi teramati
 - l = panjang tabung (dm)
 - c = konsentrasi larutan (g/mL)
-



Faktor yang Mempengaruhi Rotasi Optik

- ❖ Konsentrasi larutan
- ❖ Panjang tabung polarimeter
- ❖ Suhu
- ❖ Jenis pelarut
- ❖ Panjang gelombang cahaya



Hubungan dengan Farmasi

Rotasi optik penting dalam farmasi karena banyak obat memiliki bentuk kiral yang efek biologinya berbeda.

Contoh:

- Ibuprofen hanya satu enansiomer yang lebih aktif
- Thalidomide satu bentuk bermanfaat, bentuk lain dapat menyebabkan cacat janin

Kegunaan Rotasi Optik dalam Farmasi

- Identifikasi senyawa optik aktif
- Menentukan kemurnian enansiomer
- Kontrol kualitas bahan baku obat
- Menentukan konsentrasi zat tertentu
- Analisis stabilitas obat

Enansiomer adalah pasangan senyawa yang mempunyai:

- ❑ rumus molekul sama.
- ❑ susunan atom sama.

Tetapi merupakan bayangan cermin yang tidak dapat saling ditumpang tindihkan (seperti tangan kanan dan kiri).



Sekian dan terima kasih



KINETIKA REAKSI

apt. Muthi'ah Rasyidah, M.Pharm.Sci

OUTLINE

- Konsep Kinetika Reaksi
- Hukum Laju Reaksi
- Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi
- Konsep Orde Reaksi
- Penjelasan $t_{1/2}$ dan t_{90}
- Penentuan Orde Reaksi

Pertemuan 12

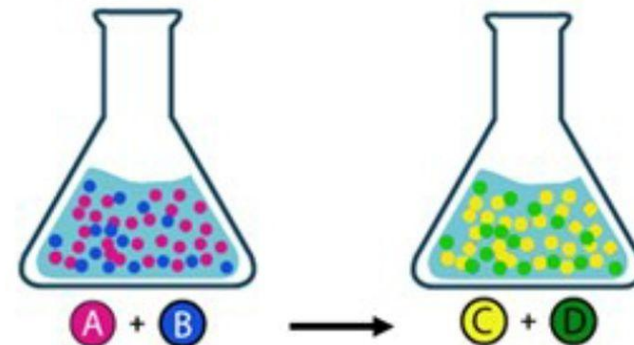
Pertemuan 13

KONSEP KINETIKA REAKSI



Konsep Kinetika Reaksi

- Kinetika kimia atau kinetika reaksi merupakan studi tentang **kecepatan reaksi, perubahan konsentrasi reaktan (reagen) 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.



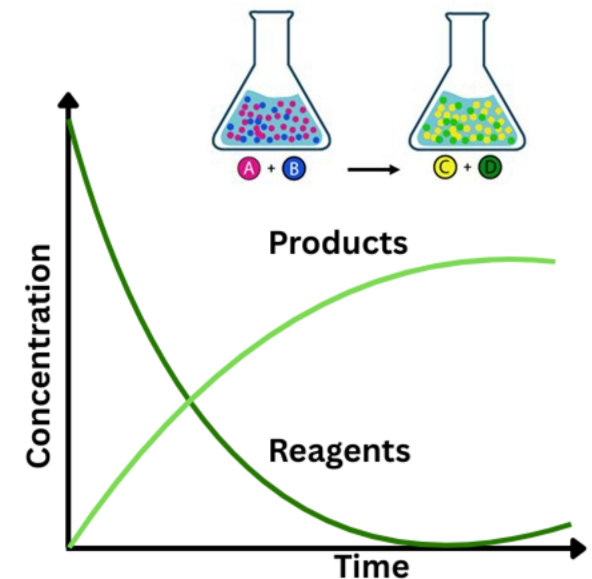
LAJU REAKSI



Hukum Laju Reaksi

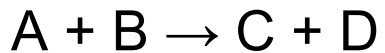
Kecepatan atau laju reaksi adalah besarnya perubahan konsentrasi zat pereaksi (reagen/reaktan) dan hasil reaksi (produk) per satuan waktu.

Kecepatan suatu reaksi diberikan sebagai $\pm dC/dt$. Artinya terjadi penambahan (+) C & D atau pengurangan (-) konsentrasi A & B dalam selang waktu dt.



Hukum Laju Reaksi

Misal dalam reaksi berikut :



Disebabkan metabolit obat atau hasil urai obat/produk (C dan D) tidak dapat atau sangat sukar ditentukan secara kuantitatif maka kecepatan reaksi ditentukan sebagai berikut:

$$v = k[A]^x[B]^y$$

v = Laju reaksi (biasanya dalam satuan M/s atau Molar per detik).

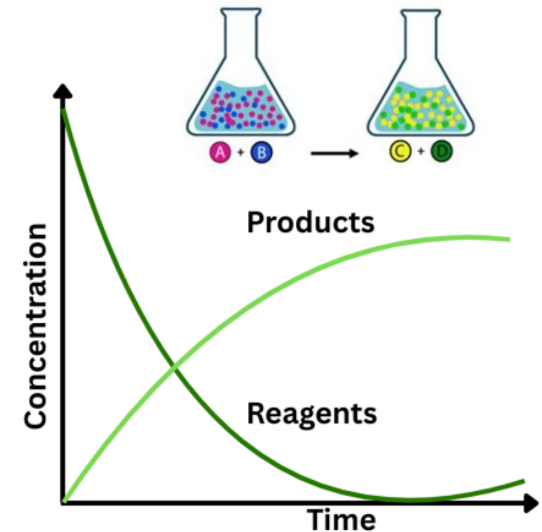
k = Konstanta laju reaksi (nilainya spesifik untuk setiap reaksi dan dipengaruhi oleh suhu).

$[A]$ dan $[B]$ = Konsentrasi molar zat-zat reaktan (Molaritas).

x = Orde (tingkat) reaksi terhadap reaktan A.

y = Orde (tingkat) reaksi terhadap reaktan B.

$x + y$ = Orde reaksi total.





Hukum Laju Reaksi

Aturan Penting dalam Hukum Laju Reaksi

- **Harus Ditentukan Melalui Eksperimen:** Nilai pangkat (x dan y) adalah orde reaksi yang tidak selalu sama dengan koefisien stoikiometri reaksi (a dan b). Nilai ini wajib dicari melalui data percobaan laboratorium, bukan sekadar melihat penyetaraan persamaan reaksi.
- **Hanya Melibatkan Reaktan:** Hukum laju reaksi standar umumnya hanya dipengaruhi oleh konsentrasi zat-zat di sisi kiri panah (reaktan/pereaksi), bukan produk.

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI LAJU REAKSI



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

1. SUHU

- Ketika suhu suatu sistem dinaikkan, energi panas diserap oleh molekul-molekul reaktan.
- Hal ini menyebabkan:
 1. **Energi Kinetik Meningkat:** Molekul-molekul bergerak dan bergetar jauh lebih cepat.
 2. **Frekuensi Tumbukan Naik:** Karena bergerak lebih cepat, peluang antar-molekul untuk saling bertumbukan per detik menjadi lebih tinggi.
 3. **Tumbukan Efektif Bertambah:** Poin paling krusial bukan sekadar jumlah tumbukannya, melainkan energi tumbukannya. Suhu tinggi memastikan jauh lebih banyak molekul yang memiliki energi cukup untuk melewati Energi Aktivasi (E_a) yaitu energi minimum yang dibutuhkan agar tumbukan menghasilkan reaksi kimia.



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

1. 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 ditunjukkan oleh **Persamaan Arrhenius** :

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R \cdot T}$$

k: Konstanta laju reaksi (menentukan seberapa cepat reaksi berlangsung).

A: Faktor frekuensi atau faktor pra-eksponensial (frekuensi tumbukan dengan orientasi yang benar).

E_a: Energi aktivasi reaksi (J/mol).

R: Konstanta gas ideal (8,314 J/mol · K).

T: Suhu mutlak sistem (wajib dalam satuan Kelvin).



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

1. SUHU

Aplikasi Praktis :

- **Dalam Kehidupan Sehari-hari (Pengawetan Makanan):** Kita menyimpan makanan di dalam kulkas atau *freezer* (menurunkan suhu) dengan tujuan memperlambat laju reaksi kimia penguraian dan pertumbuhan mikroba, sehingga makanan tidak cepat membusuk.
- **Dalam Industri Farmasi (Uji Stabilitas Dipercepat):** Untuk memprediksi masa kedaluwarsa (*shelf-life*) suatu obat yang seharusnya disimpan bertahun-tahun, ilmuwan sengaja meletakkan obat di dalam oven bersuhu tinggi ($40-60^{\circ}\text{C}$) selama beberapa minggu. Laju kerusakan obat yang dipercepat oleh suhu tinggi ini kemudian dihitung dan diekstrapolasikan kembali ke suhu kamar menggunakan rumus Arrhenius.



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

2. pH

- Besarnya kecepatan reaksi hidrolitik yang dikatalisis oleh ion hidrogen (H^+) dan hidroksil (OH^-) dapat bervariasi oleh pengaruh pH
- Katalisis ion hidrogen, menonjol pada pH rendah (asam)
- Katalisis ion hidroksil, menonjol pada pH tinggi (basa)

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:

$$k_{obs} = k_o + k_{H^+}[H^+] + k_{OH^-}[OH^-]$$

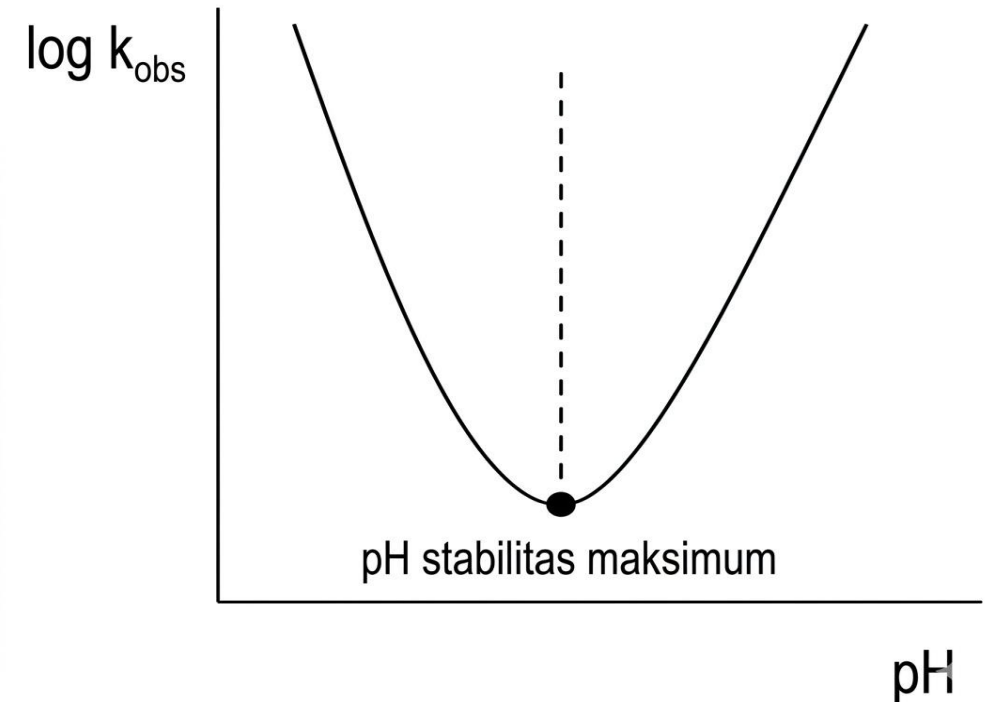
k_{obs} = konstanta kecepatan reaksi yang diperoleh dari percobaan, k_o = konstanta kecepatan reaksi tanpa katalisator, k_{H^+} = koefisien katalitik H^+ , k_{OH^-} = koefisien katalitik OH^- , $[H^+]$ = konsentrasi H^+ , $[OH^-]$ = konsentrasi OH^-



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

2. pH

- Grafik logaritma k_{obs} terhadap pH dapat digunakan untuk menentukan pH stabilitas optimum.
- **Titik belok** dari grafik menunjukkan pH stabilitas optimum





Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

2. pH

Aplikasi Praktis :

- **Formulasi Sediaan Obat Cair (Sirup & Injeksi):**

Banyak zat aktif obat yang rentan terhadap hidrolisis. Ahli farmasi akan menambahkan larutan Dapar (Buffer) ke dalam formula untuk mempertahankan pH sediaan tepat pada titik pH stabilitas maksimumnya agar obat tidak cepat rusak selama penyimpanan.

- **Proses Pencernaan dan Fisiologis Tubuh:**

Enzim pepsin di dalam lambung manusia membutuhkan lingkungan yang sangat asam (pH 1,5–2) agar dapat mengatalisis reaksi pemecahan protein makanan dengan cepat. Sebaliknya, enzim amilase di air liur bekerja optimal pada pH netral.

- **Industri Pengolahan Limbah:**

Reaksi pengendapan logam berat atau netralisasi zat beracun di dalam limbah cair industri sering kali harus diatur pada pH spesifik agar reaksi pengendapan dapat berjalan secepat dan seefisien mungkin sebelum air dibuang ke lingkungan.



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

3. Kekuatan Ion

- Pengaruh kekuatan ion terhadap laju reaksi menjelaskan bagaimana penambahan garam atau keberadaan ion-ion bebas di dalam larutan dapat mengubah kecepatan suatu reaksi kimia. Fenomena ini dikenal dengan istilah **Efek Garam Primer (*Primary Salt Effect*)**.
- Teori efek garam primer dirumuskan dengan persamaan **Bronsted-Bjerrum equation** dimana pengaruh kekuatan ion (penambahan garam) terhadap kecepatan reaksi ditentukan oleh **perkalian muatan kedua spesies yang saling bereaksi ($z_A \cdot z_B$)**



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

3. Kekuatan Ion

$$\log k = \log k_0 + 1,02 \cdot (z_A \cdot z_B) \cdot \sqrt{\mu}$$

k : Konstanta laju reaksi pada kekuatan ion tertentu.

k_0 : Konstanta laju reaksi pada kondisi larutan sangat encer (kekuatan ion mendekati nol).

z_A dan z_B : Angka muatan listrik dari dua spesies pereaksi (reaktan).

μ (Kekuatan Ion): Ukuran total konsentrasi ion dalam larutan, dihitung dengan rumus

$$\mu = \frac{1}{2} \sum (C_i \cdot z_i^2).$$



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

3. Kekuatan Ion

Efek dari peningkatan kekuatan ion (μ) akibat penambahan garam elektrolit sangat bergantung pada tanda muatan kedua pereaksi ($z_A \times z_B$):

A. Reaksi Antara Ion Bermuatan Sejenis ($z_A \cdot z_B > 0$)

- **Kondisi:** Reaksi terjadi antara ion positif dengan positif (+/+), atau ion negatif dengan negatif (−/−).
- **Efek Garam Positif:** Peningkatan kekuatan ion ($\sqrt{\mu}$ naik) akan **meningkatkan laju reaksi** (k membesar).
- **Mekanisme:** Ion-ion dari garam yang ditambahkan akan membentuk lapisan atmosfer ion di sekitar reaktan, yang membantu menstabilkan muatan sejenis saat mereka mendekat untuk membentuk kompleks teraktivasi.



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

3. Kekuatan Ion

B. Reaksi Antara Ion Bermuatan Berlawanan ($z_A \cdot z_B < 0$)

- **Kondisi:** Reaksi terjadi antara ion positif dengan ion negatif (+/−).
- **Efek Garam Negatif:** Penurunan kekuatan ion ($\sqrt{\mu}$ turun) akan **menurunkan laju reaksi** (k mengecil).
- **Mekanisme:** Penambahan garam meningkatkan solvasi ion individu. Hal ini membuat molekul pereaksi yang bermuatan berlawanan menjadi "terlalu nyaman" terisolasi dan lebih sulit berinteraksi satu sama lain.

C. Reaksi yang Melibatkan Molekul Netral ($z_A \cdot z_B = 0$)

- **Kondisi:** Salah satu atau kedua molekul pereaksi tidak memiliki muatan listrik (netral).
- **Efek:** Perubahan kekuatan ion **tidak memengaruhi laju reaksi** secara signifikan (k konstan). Nilai perkalian $z_A \cdot z_B = 0$, sehingga suku kekuatan ion di dalam rumus hilang.



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

3. Kekuatan Ion

Muatan Obat	Muatan Katalis	Hasil Perkalian Muatan ($z_A z_B$)	Efek Penambahan Garam terhadap Kecepatan Reaksi
Positif (+)	H^+ (+)	Positif (+)	 Meningkat
Netral (0)	Bebas	Nol (0)	 Tidak Berubah
Negatif (-)	H^+ (+)	Negatif (-)	 Menurun (Obat menjadi lebih stabil)
Negatif (-)	OH^- (-)	Positif (+)	 Meningkat (Obat lebih cepat terurai)



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

3. Kekuatan Ion

Aplikasi Praktis :

Dalam formulasi sediaan obat cair (seperti injeksi atau sirup), senyawa aktif sering kali ditambahkan elektrolit pengatur isotonisitas (seperti NaCl) atau sistem dapar (buffer).

Jika suatu obat bermuatan negatif terurai akibat katalisis ion hidrogen (H^+), reaksi tersebut melibatkan ion bermuatan berlawanan ($-/+$). Formulator sengaja menaikkan kekuatan ion larutan dengan menambahkan garam untuk memperlambat laju penguraian obat, sehingga obat menjadi jauh lebih stabil dan tahan lama selama penyimpanan.



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

4. Pelarut

Pengaruh pelarut terhadap laju reaksi dijelaskan oleh **Teori Larutan Reguler** (*Regular Solution Theory*) dalam kinetika kimia yang menggunakan pendekatan Parameter Kelarutan Hildebrand (δ).

$$\ln \left(\frac{k}{k_0} \right) = \frac{V^\ddagger}{R \cdot T} [(\delta_A + \delta_B) - \delta^\ddagger]^2$$

- **k (Konstanta Kecepatan Reaksi):** Konstanta laju reaksi zat aktif obat yang diukur di dalam pelarut nyata (non-ideal) yang sedang diuji. Nilai inilah yang berubah-ubah tergantung jenis pelarutnya.
- **k_0 (Konstanta Kecepatan Reaksi Larutan Sangat Encer / Ideal):** Konstanta laju reaksi standar ketika zat berada dalam larutan ideal (di mana tidak ada gaya tarik-menarik spesifik antara zat terlarut dengan pelarut).
- **V (Volume Molar):** Volume yang ditempati oleh satu mol zat dalam larutan. Parameter ini menunjukkan seberapa besar ruang molekuler yang dibutuhkan oleh partikel untuk bereaksi.
- **R (Konstanta Gas Ideal):** Konstanta universal fisika yang nilainya sebesar 8,314 J/mol $\cdot$ K.
- **T (Suhu Absolut):** Suhu lingkungan saat reaksi berlangsung, wajib dinyatakan dalam satuan Kelvin (K).
- **δ_A dan δ_B (Parameter Kelarutan Pereaksi A dan B):** Menunjukkan sifat polaritas dan kekuatan gaya tarik antar-molekul dari zat-zat awal yang akan bereaksi (reaktan/zat aktif obat).
- **$\delta^\ddagger$ atau δ^* (Parameter Kelarutan Kompleks Teraktivasi):** Menunjukkan karakteristik polaritas dari struktur antara (*transition state*) yang terbentuk tepat sebelum reaktan berubah menjadi produk akhir.



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

4. Pelarut

1. Skenario Laju Reaksi Menjadi Besar

Kondisi ini terjadi jika polaritas atau tekanan dalam dari Kompleks Teraktivasi ($\mathbf{AB}^\ddagger$) sama dengan pelarut, sedangkan pereaksinya berbeda.

- **Kondisi Nilai:** $\Delta\delta^\ddagger \approx 0$ dan $\Delta\delta_A, \Delta\delta_B > 0$.
- **Analisis Energi:** Pelarut sangat menyukai dan menstabilkan keadaan transisi (*transition state*), tetapi tidak menyukai pereaksi murni. Hal ini memaksa zat pereaksi untuk segera berkumpul, menolak lingkungan pelarut, dan melompat ke fase keadaan transisi dengan energi aktivasi yang jauh lebih rendah.
- **Hasil:** Nilai fungsi pengali menjadi positif besar, menyebabkan **kecepatan reaksi meningkat pesat** dibandingkan jika reaksi berjalan dalam larutan ideal.



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

4. Pelarut

2. Skenario Laju Reaksi Menjadi Kecil

Kondisi ini terjadi jika polaritas zat pereaksi (**A** dan **B**) justru sama dengan pelarut, sedangkan kompleks teraktivasi berbeda.

- **Kondisi Nilai:** $\Delta\delta_A \approx 0$, $\Delta\delta_B \approx 0$, dan $\Delta\delta^\ddagger > 0$.
- **Analisis Energi:** Pelarut membentuk ikatan solvasi yang sangat kuat dan nyaman di sekeliling molekul pereaksi murni karena kesamaan polaritas (*like dissolves like*). Pereaksi menjadi "terlalu stabil" di bentuk awalnya, sehingga membutuhkan energi eksternal yang sangat besar (energi aktivasi melonjak tinggi) hanya untuk merusak lapisan pelarut dan membentuk kompleks teraktivasi.
- **Hasil:** Selisih matematika dari ekspresi $[(\Delta\delta_A + \Delta\delta_B) - \Delta\delta^\ddagger]$ menghasilkan nilai negatif yang besar. Hal ini secara eksponensial **memperlambat laju penguraian atau kecepatan reaksi**.



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

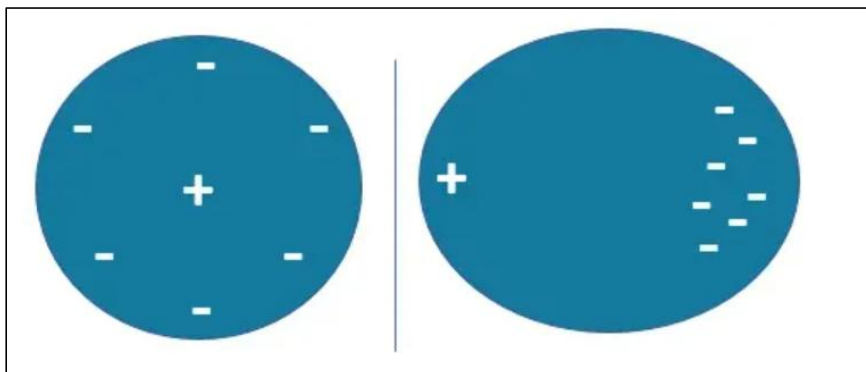
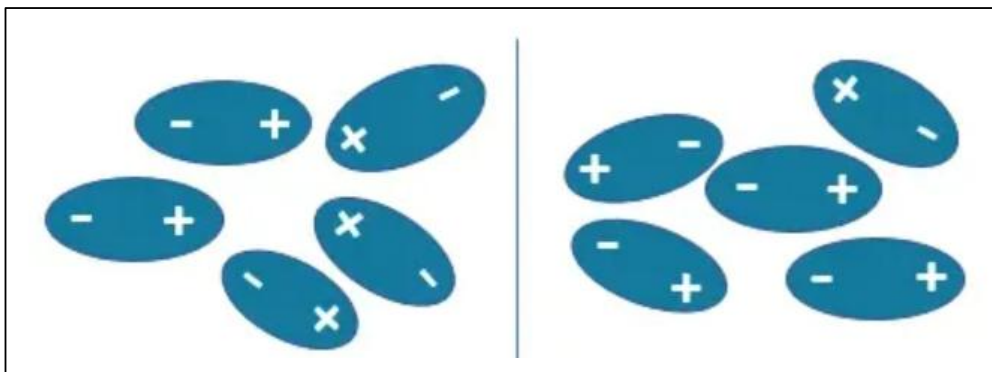
4. Pelarut

- Jika Anda ingin **mempercepat suatu reaksi**, pilihlah pelarut yang kemiripan polaritas/tekanan dalamnya menyerupai kompleks teraktivasi (produk antara).
- Jika Anda ingin **menstabilkan obat (memperlambat penguraian)**, pilihlah pelarut yang kemiripan polaritas/tekanan dalamnya identik dengan zat pereaksi/zat aktif obat itu sendiri.

Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

5. Konstanta Dielektrik

- Konstanta dielektrik (ϵ) adalah ukuran kemampuan suatu material (seperti pelarut) dalam mengurangi kuat medan listrik di dalamnya. Nilai ini berbanding lurus dengan kepolaran. Semakin tinggi konstanta dielektrik, semakin tinggi pula sifat polarnya, karena molekul-molekulnya memiliki momen dipol yang besar dan lebih mudah menyelaraskan diri dengan medan listrik



yang mana polar dan non-polar?



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

5. Konstanta Dielektrik

- Digambarkan oleh **Persamaan Amis-Scatchard**

$$\ln k = \ln k_{\infty} - \frac{N \cdot z_A \cdot z_B \cdot e^2}{\epsilon \cdot R \cdot T \cdot r^*}$$

- Persamaan ini menjelaskan mengapa konstanta dielektrik pelarut (ϵ) bisa mempercepat atau memperlambat reaksi, tergantung pada tanda muatan ($z_A \cdot z_B$)

- k : Konstanta kecepatan reaksi total dalam medium yang sedang diuji.
- k_{∞} (dalam teks Anda tertulis lambang tak terhingga ∞): Konstanta kecepatan reaksi dalam medium hipotesis dengan konstanta dielektrik tak terhingga ($\epsilon = \infty$). Pada kondisi ini, gaya tarik atau tolak elektrostatik antar-ion dianggap nol.
- N : Bilangan Avogadro ($6,022 \times 10^{23}$ molekul/mol).
- z_A dan z_B : Angka muatan atau valensi dari kedua ion yang saling bereaksi (misalnya +1, -1, +2).
- e : Satuan muatan listrik elemen atau elektron ($4,803 \times 10^{-10}$ esu atau $1,602 \times 10^{-19}$ Coulomb).
- r^* : Jarak kedekatan minimum antara ion A dan ion B saat membentuk kompleks teraktivasi (*transition state*).
- ϵ : Konstanta dielektrik dari pelarut atau larutan yang digunakan.
- R dan T : Konstanta gas ideal dan suhu absolut dalam Kelvin (muncul sebagai faktor pembagi termodinamika bersama konstanta energetik lainnya).



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

5. Konstanta Dielektrik

1. Jika Dua Ion Bermuatan Sejenis ($z_A \cdot z_B$ bernilai Positif):

1. Suku pengurang pada rumus bernilai positif.
2. Jika kita menggunakan pelarut dengan ϵ yang besar (polar), maka nilai fraksi pengurangnya menjadi kecil.
3. Karena nilai pengurangnya mengecil, hasil akhirnya adalah nilai **k** membesar (laju reaksi meningkat).

2. Jika Dua Ion Bermuatan Berlawanan ($z_A \cdot z_B$ bernilai Negatif):

1. Tanda minus ketemu minus berubah menjadi positif (suku tersebut menjadi penambah).
2. Jika kita menggunakan pelarut dengan ϵ yang besar (polar), nilai fraksi penambahnya justru mengecil.
3. Karena faktor penambahnya mengecil, hasil akhirnya adalah nilai **k** mengecil (laju reaksi menurun).



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

5. Konstanta Dielektrik

Aplikasi Paktis :

1. Stabilisasi Obat Cair (Formulasi Sirup dan Elik sir)

Banyak zat aktif obat (seperti antibiotik, aspirin, atau vitamin) yang sangat mudah terurai dan rusak di dalam air melalui reaksi hidrolisis. Air murni memiliki konstanta dielektrik yang sangat tinggi (sekitar 80).

- Aplikasi: Formulator obat sengaja menurunkan konstanta dielektrik sistem pembawa dengan menambahkan kosolven (pelarut campur) yang kurang polar, seperti propilen glikol, gliserin, atau etanol.
- Efek Nyata: Karena konstanta dielektrik medium turun, gaya elektrostatik penguraian terhambat. Obat menjadi jauh lebih stabil, tidak mudah terhidrolisis, dan memiliki masa kedaluwarsa (*shelf-life*) yang jauh lebih panjang.



Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi

5. Konstanta Dielektrik

Aplikasi Praktis :

3. Pengontrolan Penguraian Zat Warna (Industri Tekstil dan Kosmetik)

Zat warna sering kali berupa ion organik kompleks yang kestabilannya dipengaruhi oleh lingkungan pelarutnya.

- Aplikasi: Dengan mengatur konstanta dielektrik medium (misalnya mencampur air dengan alkohol pada rasio tertentu), industri dapat memastikan zat warna tidak cepat pudar atau teroksidasi selama proses penyimpanan sebelum diaplikasikan ke kain atau kulit.

4. Prediksi Kestabilan Obat Melalui Uji Dipercepat (*Accelerated Stability Testing*)

Saat mendesain produk baru, ilmuwan tidak perlu menunggu bertahun-tahun untuk mengetahui apakah obat akan stabil di dalam pelarut tertentu.

- Aplikasi: Ilmuwan membuat beberapa sampel larutan obat dengan variasi konsentrasi ($\ln k$ vs $1/\epsilon$) dielektrik yang berbeda, lalu mengukur laju kerusakannya dalam waktu singkat. Data tersebut diplot ke dalam grafik linear. Dari grafik itu, ilmuwan dapat langsung memprediksi secara akurat jenis pelarut apa yang paling ideal untuk menjaga produk tetap stabil selama bertahun-tahun.

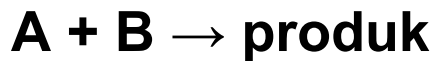
ORDE REAKSI



Konsep Orde Reaksi

Orde reaksi adalah bilangan yang menyatakan besarnya pengaruh konsentrasi pereaksi (reaktan) terhadap laju suatu reaksi kimia.

Misalnya untuk reaksi:



Laju reaksi (v) dihitung dengan rumus berikut :

$$v = k[A]^x[B]^y$$

v = Laju reaksi (biasanya dalam satuan M/s atau Molar per detik).

k = Konstanta laju reaksi (nilainya spesifik untuk setiap reaksi dan dipengaruhi oleh suhu).

$[A]$ dan $[B]$ = Konsentrasi molar zat-zat reaktan (Molaritas).

x = Orde (tingkat) reaksi terhadap reaktan A.

y = Orde (tingkat) reaksi terhadap reaktan B.

$x + y$ = Orde reaksi total.

Orde Nol

Reaksi orde nol terjadi jika laju reaksi **tidak tergantung pada konsentrasi pereaksi** sehingga perubahan konsentrasi konstan setiap waktu.

Persamaan laju reaksi untuk reaksi orde nol adalah :

$$v = k[A]^0$$

$$v = k \times 1$$

$$v = k$$





Contoh Reaksi Orde Nol

Reaksi orde nol biasanya terjadi pada kondisi di mana **luas permukaan katalis** atau **jumlah enzim** sangat terbatas (mengalami kejenuhan).

- **Reaksi Enzimatik (Saturasi):** Ketika tubuh memetabolismekan alkohol, enzim yang bertugas memecah alkohol bekerja dalam jumlah terbatas. Jika Anda minum alkohol melebihi kapasitas kerja enzim, enzim akan "jenuh". Akibatnya, tubuh hanya bisa mengeliminasi alkohol dengan kecepatan yang tetap, tidak peduli seberapa banyak alkohol yang ada di dalam darah.
- **Dekomposisi Gas pada Permukaan Logam:** Contohnya adalah dekomposisi gas amonia $[(\text{NH})_3]$ menjadi gas nitrogen dan hidrogen di atas permukaan logam platinum (Pt). Ketika seluruh permukaan logam sudah penuh tertutupi oleh molekul amonia, penambahan gas amonia lagi tidak akan mempercepat reaksi.

Orde Satu

Reaksi orde satu terjadi jika **laju reaksi berbanding lurus dengan konsentrasi reaktan**. Jika konsentrasi reaktan dinaikkan 2 kali lipat, maka laju reaksi juga akan menjadi 2 kali lebih cepat. Bila ada 2 reaktan, laju reaksi tergantung pada konsentrasi salah satu pereaksi.

$$v = k[A]^1$$

$$v = k \times [A]$$

bila melibatkan 2 jenis reaktan :

$$v = k[A]^1[B]^0$$

$$v = k \times [A] \times 1$$

$$v = k \times [A]$$





Contoh Reaksi Orde Satu

Reaksi orde satu sangat umum ditemukan dalam berbagai fenomena alam dan medis, di antaranya:

- **Peluruhan Radioaktif:** Semua proses peluruhan nuklir dan radioaktif (seperti peluruhan Karbon-14 yang digunakan untuk menentukan umur fosil) mengikuti kinetika orde satu.
- **Farmakokinetika (Eliminasi Obat):** Mayoritas obat di dalam tubuh diekskresikan atau dimetabolismekan mengikuti orde satu, di mana laju eliminasi berbanding lurus dengan kadar obat yang tersisa di dalam darah.
- **Reaksi Hidrolisis Aspirin:** Proses penguraian aspirin dalam lingkungan asam di dalam lambung.

Orde Dua

Reaksi orde dua terjadi jika **laju reaksi berubah secara eksponensial (kuadrat) terhadap konsentrasi reaktan**. Jika konsentrasi reaktan dinaikkan 2 kali lipat, laju reaksi akan melonjak menjadi 2^2 atau 4 kali lebih cepat.

$$v = k[A]^2$$

$$v = k \times [A] \times [A]$$

bila melibatkan 2 jenis reaktan :

$$v = k[A]^1[B]^1$$

$$v = k \times [A] \times [B]$$





Contoh Reaksi Orde Dua

Beberapa contoh reaksi kimia yang mengikuti kinetika orde dua antara lain:

- **Reaksi Saponifikasi (Pembuatan Sabun):** Hidrolisis ester dalam suasana basa, misalnya reaksi antara etil asetat dengan natrium hidroksida (NaOH) Laju reaksinya bergantung pada ester sekaligus NaOH.
- **Dekomposisi Gas Nitrogen Dioksida:** Reaksi gas $\text{NO}_2 (\text{g}) \rightarrow 2\text{NO} (\text{g}) + \text{O}_2 (\text{g})$ pada suhu tinggi.
- **Reaksi Substitusi Nukleofilik Bimolekular ($\text{S}_\text{N}2$):** Dalam kimia organik, reaksi di mana penyerangan nukleofil dan pelepasan *leaving group* terjadi secara serempak, sehingga lajunya ditentukan oleh konsentrasi substrat dan nukleofilnya.

$t_{1/2}$ dan t_{90}



Waktu Paruh ($t_{1/2}$)

Waktu paruh adalah waktu yang dibutuhkan agar konsentrasi reaktan berkurang menjadi **setengah dari konsentrasi awal**.

$$t_{1/2} \text{ ORDE } 0 \rightarrow t_{1/2} = \frac{[A]_0}{2k}$$

$$t_{1/2} \text{ ORDE } 1 \rightarrow t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k} \approx \frac{0,693}{k}$$

$$t_{1/2} \text{ ORDE } 2 \rightarrow t_{1/2} = \frac{1}{k[A]_0}$$



Penurunan Rumus $t_{1/2}$

Pada reaksi orde 0 =

Persamaan laju reaksi integral untuk orde nol adalah:

$$[A] = -kt + [A]_0$$

Substitusikan $t = t_{1/2}$ dan $[A] = \frac{1}{2}[A]_0$ ke dalam persamaan:

$$\frac{1}{2}[A]_0 = -k(t_{1/2}) + [A]_0$$

Pindahkan suku untuk mengisolasi $t_{1/2}$:

$$k(t_{1/2}) = [A]_0 - \frac{1}{2}[A]_0$$

$$k(t_{1/2}) = \frac{1}{2}[A]_0$$

$$t_{1/2} = \frac{[A]_0}{2k}$$

Pada reaksi orde 1 =

Persamaan laju reaksi integral untuk orde satu adalah:

$$\ln\left(\frac{[A]_0}{[A]}\right) = kt$$

Substitusikan $t = t_{1/2}$ dan $[A] = \frac{1}{2}[A]_0$ ke dalam persamaan:

$$\ln\left(\frac{[A]_0}{\frac{1}{2}[A]_0}\right) = k(t_{1/2})$$

Sederhanakan pecahan di dalam logaritma natural:

$$\ln(2) = k(t_{1/2})$$

Isolasi nilai $t_{1/2}$ (diketahui nilai $\ln(2) \approx 0,693$):

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k} = \frac{0,693}{k}$$



Penurunan Rumus $t_{1/2}$

Pada reaksi orde 2 =

Persamaan laju reaksi integral untuk orde dua adalah:

$$\frac{1}{[A]} = kt + \frac{1}{[A]_0}$$

Substitusikan $t = t_{1/2}$ dan $[A] = \frac{1}{2}[A]_0$ ke dalam persamaan:

$$\frac{1}{\frac{1}{2}[A]_0} = k(t_{1/2}) + \frac{1}{[A]_0}$$

Sederhanakan pecahan pada ruas kiri:

$$\frac{2}{[A]_0} = k(t_{1/2}) + \frac{1}{[A]_0}$$

Pindahkan suku untuk mengisolasi $t_{1/2}$:

$$k(t_{1/2}) = \frac{2}{[A]_0} - \frac{1}{[A]_0}$$

$$k(t_{1/2}) = \frac{1}{[A]_0}$$

$$t_{1/2} = \frac{1}{k[A]_0}$$



Aplikasi Waktu Paruh ($t_{1/2}$) dalam Bidang Farmasi

Waktu paruh dalam farmasi paling sering digunakan untuk mengukur kecepatan eliminasi obat dari dalam tubuh. **Mayoritas obat di dalam tubuh mengikuti eliminasi orde satu.**

- **Menentukan Frekuensi Dosis (Aturan Pakai):** Obat dengan $t_{1/2}$ pendek (misal 2 jam) harus diminum lebih sering (misal 3-4 kali sehari). Obat dengan $t_{1/2}$ panjang (misal 24 jam) cukup diminum 1 kali sehari.
- **Menentukan Waktu Mencapai *Steady State* (Kondisi Tunak):** Dalam terapi kronis, konsentrasi obat dalam darah akan mencapai kondisi stabil setelah tubuh menerima dosis berulang selama 4 hingga 5 kali nilai $t_{1/2}$ obat tersebut.
- **Waktu Pembersihan Obat (*Clearance*):** Obat dianggap telah bersih sempurna dari dalam tubuh setelah melewati sekitar 5 kali $t_{1/2}$ sejak dosis terakhir dihentikan. Hal ini penting untuk menghindari interaksi saat mengganti obat pasien.



t₉₀

Rumus **t₉₀** (waktu yang dibutuhkan hingga reaktan tersisa **90%** dari konsentrasi awal atau terurai **10%**) untuk masing-masing orde reaksi adalah sebagai berikut:

- Orde 0: $t_{90} = \frac{0,1 \cdot [A]_0}{k}$
- Orde 1: $t_{90} = \frac{0,1053}{k}$
- Orde 2: $t_{90} = \frac{1}{9 \cdot k \cdot [A]_0}$



Penurunan Rumus t_{90}

Pada reaksi orde 0 =

Gunakan persamaan laju reaksi integral untuk orde nol:

$$[A] = -kt + [A]_0$$

Substitusikan $[A] = 0,9 \cdot [A]_0$ dan $t = t_{90}$:

$$0,9 \cdot [A]_0 = -k \cdot t_{90} + [A]_0$$

Pindahkan ruas untuk mengisolasi nilai t_{90} :

$$k \cdot t_{90} = [A]_0 - 0,9 \cdot [A]_0$$

$$k \cdot t_{90} = 0,1 \cdot [A]_0$$

$$t_{90} = \frac{0,1 \cdot [A]_0}{k}$$

Pada reaksi orde 1 =

Gunakan persamaan laju reaksi integral untuk orde satu:

$$\ln \left(\frac{[A]_0}{[A]} \right) = k \cdot t$$

Substitusikan $[A] = 0,9 \cdot [A]_0$ dan $t = t_{90}$:

$$\ln \left(\frac{[A]_0}{0,9 \cdot [A]_0} \right) = k \cdot t_{90}$$

$$\ln \left(\frac{1}{0,9} \right) = k \cdot t_{90}$$

$$\ln(1,111) = k \cdot t_{90}$$

Gunakan nilai desimal dari $\ln(1,111) \approx 0,10536$:

$$0,10536 = k \cdot t_{90}$$

$$t_{90} = \frac{0,1053}{k}$$



Penurunan Rumus t_{90}

Pada reaksi orde 2 =

Gunakan persamaan laju reaksi integral untuk orde dua:

$$\frac{1}{[A]} = k \cdot t + \frac{1}{[A]_0}$$

Substitusikan $[A] = 0,9 \cdot [A]_0 = \frac{9}{10} [A]_0$ dan $t = t_{90}$:

$$\frac{1}{\frac{9}{10} [A]_0} = k \cdot t_{90} + \frac{1}{[A]_0}$$

$$\frac{10}{9 \cdot [A]_0} = k \cdot t_{90} + \frac{1}{[A]_0}$$

Pindahkan ruas untuk mengisolasi nilai t_{90} :

$$k \cdot t_{90} = \frac{10}{9 \cdot [A]_0} - \frac{1}{[A]_0}$$

Samakan penyebut di ruas kanan:

$$k \cdot t_{90} = \frac{10}{9 \cdot [A]_0} - \frac{9}{9 \cdot [A]_0}$$

$$k \cdot t_{90} = \frac{1}{9 \cdot [A]_0}$$

$$t_{90} = \frac{1}{9 \cdot k \cdot [A]_0}$$



Aplikasi Waktu Paruh (t_{90}) dalam Bidang Farmasi

Dalam industri farmasi dan apotek, **t_{90}** disebut juga sebagai ***shelf-life*** atau **masa simpan obat**. Parameter ini didasarkan pada konsep stabilitas kimia, di mana obat umumnya mengikuti reaksi degradasi orde nol atau orde satu.

- **Menentukan Tanggal Kedaluwarsa (*Expired Date*):** Suatu produk obat dinyatakan kedaluwarsa jika kadar zat aktifnya telah turun di bawah 90 (terdegradasi lebih dari 10%). Nilai t_{90} inilah yang dicantumkan sebagai tanggal kedaluwarsa pada kemasan obat.
- **Menentukan *Beyond Use Date* (BUD):** BUD adalah batas waktu penggunaan obat setelah wadah aslinya dibuka atau setelah dilakukan peracikan (misal sirup kering yang dilarutkan air, atau salep yang diracik). Apoteker di industri menggunakan rumus t_{90} untuk menentukan berapa hari obat racikan tersebut masih aman dikonsumsi pasien.
- **Uji Stabilitas Obat Terakselerasi:** Formulator obat menyimpan sampel obat pada suhu dan kelembaban tinggi (ekstrem) untuk mempercepat peruraian zat aktif. Data konstanta laju reaksi (k) dari uji ini dimasukkan ke dalam rumus t_{90} untuk memprediksi masa simpan obat pada suhu kamar tanpa harus menunggu bertahun-tahun.

Penentuan Orde Reaksi



Metode Penentuan Orde Reaksi

Penentuan orde reaksi dapat dilakukan dengan tiga metode yaitu:

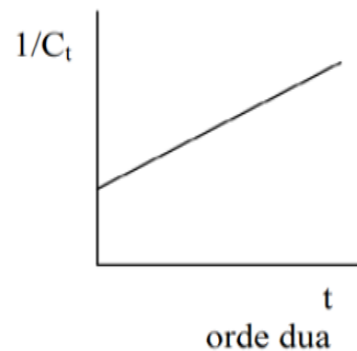
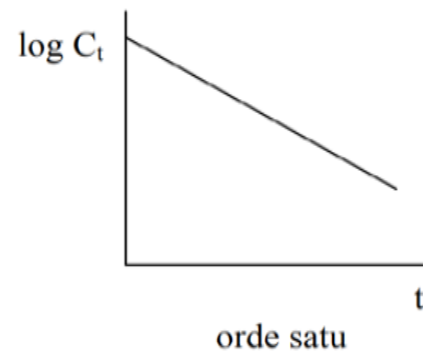
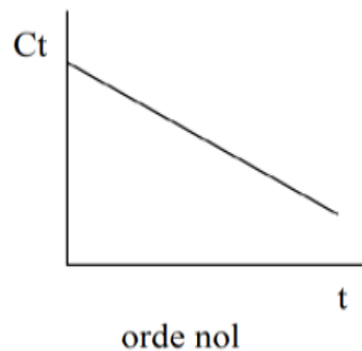
1. Metode Grafik
2. Metode Substitusi
3. Metode Waktu Paruh



Metode Grafik (Paling sering dipakai)

Metode ini dilakukan dengan cara memplot data konsentrasi terhadap waktu ke dalam tiga jenis grafik yang berbeda. Orde reaksi ditentukan oleh grafik yang membentuk garis lurus (linear) sempurna (memiliki nilai koefisien korelasi R^2 paling mendekati 1).

- Jika garis lurus diperoleh dari grafik hubungan **konsentrasi terhadap waktu** = **orde nol**.
- Jika garis lurus diperoleh dari grafik hubungan **logaritmik konsentrasi terhadap waktu** = **orde satu**.
- Jika garis lurus diperoleh dari grafik hubungan **1/konsentrasi terhadap waktu** = **orde dua**.





Metode Substitusi

Prinsip dasarnya adalah **mencoba-coba**: Anda memasukkan data eksperimen (waktu t dan konsentrasi reaktan $[A]$) ke dalam persamaan integral untuk Orde 0, Orde 1, dan Orde 2. Persamaan yang menghasilkan nilai konstanta laju reaksi (k) paling konstan (konsisten) di setiap titik waktu adalah orde reaksi yang benar

Orde 0

$$k = \frac{[A]_0 - [A]_t}{t}$$

Orde 1

$$k = \frac{1}{t} \ln \left(\frac{[A]_0}{[A]_t} \right)$$

Orde 2

$$k = \frac{1}{t} \left(\frac{1}{[A]_t} - \frac{1}{[A]_0} \right)$$



Metode Waktu Paruh ($t_{1/2}$)

Metode ini memanfaatkan **hubungan antara waktu paruh dan konsentrasi awal reaktan** ($[A]_0$). Diukur waktu paruh reaksi pada beberapa variasi konsentrasi awal yang berbeda.

- Orde 0: Jika **konsentrasi awal dinaikkan**, nilai **$t_{1/2}$ menjadi lebih panjang**
- Orde 1: Nilai **$t_{1/2}$ selalu konstan**, tidak peduli seberapa besar atau kecil konsentrasi awal obat $t_{1/2}$ tidak tergantung $[A]_0$.
- Orde 2: Jika **konsentrasi awal dinaikkan**, nilai **$t_{1/2}$ menjadi lebih pendek**

$$\mathbf{t_{1/2} ORDE 0} \rightarrow t_{1/2} = \frac{[A]_0}{2k}$$

$$\mathbf{t_{1/2} ORDE 1} \rightarrow t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k} \approx \frac{0,693}{k}$$

$$\mathbf{t_{1/2} ORDE 2} \rightarrow t_{1/2} = \frac{1}{k[A]_0}$$



Latihan Soal



Soal 1

Sebuah industri farmasi sedang melakukan uji stabilitas dipercepat (*accelerated stability testing*) untuk sediaan Aspirin cair pada suhu 40°C. Data penurunan kadar Aspirin yang diperoleh adalah sebagai berikut:

Waktu (t , jam)	Kadar Obat ($[A]$, mg/mL)
0	500,00
4	452,10
8	408,80
12	369,60

1. Tentukan orde reaksi degradasi Aspirin tersebut!
2. Hitung nilai konstanta laju reaksi (k)!
3. Hitung waktu paruh ($t_{1/2}$) obat tersebut!
4. Hitung masa simpan (t_{90}) atau waktu kedaluwarsa Aspirin tersebut!



Pembahasan Soal 1

1. Menentukan orde reaksi

Untuk menentukan orde reaksi, kita harus menguji data ke dalam bentuk linear **Orde 0** ($[A]$ vs t) dan **Orde 1** ($\ln[A]$ vs t). Kita hitung nilai $\ln[A]$ terlebih dahulu:

- Saat $t = 0 \rightarrow \ln(500, 0) = 6,215$
- Saat $t = 4 \rightarrow \ln(452, 1) = 6,114$
- Saat $t = 8 \rightarrow \ln(408, 8) = 6,013$
- Saat $t = 12 \rightarrow \ln(369, 6) = 5,912$

Kita bandingkan perubahan (selisih) nilai pada setiap interval waktu 4 jam:

- **Uji Orde 0 ($[A]$):**

- Selisih 1: $500, 0 - 452, 1 = 47, 9$
- Selisih 2: $452, 1 - 408, 8 = 43, 3$
- Selisih 3: $408, 8 - 369, 6 = 39, 2$
(Nilai penurunan tidak konstan, grafik $[A]$ vs t tidak lurus sempurna).

- **Uji Orde 1 ($\ln[A]$):**

- Selisih 1: $6,215 - 6,114 = 0,101$
- Selisih 2: $6,114 - 6,013 = 0,101$
- Selisih 3: $6,013 - 5,912 = 0,101$
(Nilai penurunan sangat konstan, grafik $\ln[A]$ vs t membentuk garis lurus sempurna).

Kesimpulan Orde Reaksi: Reaksi degradasi Aspirin mengikuti **Orde Satu (1)**.



Pembahasan Soal 1

2. Menghitung konstanta laju reaksi (k)

Pada reaksi Orde 1, nilai kemiringan grafik (*slope*) adalah $-k$. Kita bisa mengambil dua titik data (misal $t = 0$ dan $t = 12$) menggunakan rumus integral Orde 1:

$$\ln \left(\frac{[A]_0}{[A]} \right) = k \cdot t$$

$$\ln \left(\frac{500,0}{369,6} \right) = k \cdot 12$$

$$\ln(1,3528) = k \cdot 12$$

$$0,3022 = k \cdot 12$$

$$k = \frac{0,3022}{12} = 0,0252 \text{ jam}^{-1}$$



Pembahasan Soal 1

3. Menghitung waktu paruh ($t_{1/2}$)

Gunakan rumus waktu paruh untuk reaksi Orde 1:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{0,0252 \text{ jam}^{-1}} = 27,5 \text{ jam}$$



Pembahasan Soal 1

4. Menghitung masa simpan (t_{90})

Gunakan rumus t_{90} untuk reaksi Orde 1 yang sudah kita turunkan sebelumnya:

$$t_{90} = \frac{0,1053}{k}$$

$$t_{90} = \frac{0,1053}{0,0252 \text{ jam}^{-1}} = \mathbf{4,18 \text{ jam}}$$

Aspirin cair terdegradasi mengikuti **orde 1** dengan kecepatan **$0,0252 \text{ jam}^{-1}$** . Obat ini akan kehilangan setengah kadarnya setelah **27,5 jam**, dan sudah dinyatakan kedaluwarsa setelah **4,18 jam** disimpan pada suhu 40°C karena kadarnya telah turun di bawah 90%



Soal 2

Dari reaksi : $2\text{NO} + \text{Cl}_2 \rightarrow 2\text{NOCl}$ diperoleh data eksperimen sebagai berikut :

Percobaan	$[\text{NO}]$ (M)	$[\text{Cl}_2]$ (M)	Laju Reaksi (M/s)
1	0,1	0,1	4×10^{-3}
2	0,1	0,2	8×10^{-3}
3	0,2	0,1	$1,6 \times 10^{-2}$

Tentukan:

1. Orde reaksi terhadap NO
2. Orde reaksi terhadap Cl_2
3. Orde reaksi total
4. Persamaan laju reaksi
5. Nilai konstanta laju reaksi (k) beserta satuannya



Pembahasan Soal 2

Misalkan persamaan laju reaksinya adalah:

$$v = k[NO]^x[Cl_2]^y$$

(di mana x = orde terhadap NO , dan y = orde terhadap Cl_2)

1. Menentukan Orde Reaksi terhadap NO (nilai x): Pilih dua percobaan di mana konsentrasi Cl_2 konstan (tetap), yaitu percobaan 1 dan 3.

$$\frac{v_3}{v_1} = \left(\frac{[NO]_3}{[NO]_1} \right)^x$$

$$\frac{1,6 \times 10^{-2}}{4 \times 10^{-3}} = \left(\frac{0,2}{0,1} \right)^x$$

$$4 = (2)^x \implies x = 2$$



Pembahasan Soal 2

2. Menentukan Orde Reaksi terhadap Cl_2 (nilai y): Pilih dua percobaan di mana konsentrasi NO konstan (tetap), yaitu percobaan 1 dan 2.

$$\frac{v_2}{v_1} = \left(\frac{[Cl_2]_2}{[Cl_2]_1} \right)^y$$

$$\frac{8 \times 10^{-3}}{4 \times 10^{-3}} = \left(\frac{0,2}{0,1} \right)^y$$

$$2 = (2)^y \implies y = 1$$

Orde reaksi terhadap Cl_2 adalah 1.



Pembahasan Soal 2

4. Persamaan Laju Reaksi: Substitusikan nilai x dan y ke dalam persamaan awal:

$$v = k[NO]^2[Cl_2]$$

5. Menentukan Nilai dan Satuan k : Gunakan data dari salah satu percobaan (misalnya percobaan 1):

$$4 \times 10^{-3} = k(0,1)^2(0,1)$$

$$4 \times 10^{-3} = k(10^{-2})(10^{-1})$$

$$4 \times 10^{-3} = k(10^{-3})$$

$$k = \frac{4 \times 10^{-3}}{10^{-3}} = 4$$

Untuk mencari satuan k :

$$\text{Satuan } k = \frac{M/s}{M^2 \cdot M} = \frac{M/s}{M^3} = M^{-2} \cdot s^{-1} \quad (\text{atau } L^2 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1})$$

Nilai k adalah $4 M^{-2} s^{-1}$.



Soal 3

Soal: Pada reaksi $A + B \rightarrow C$, diperoleh data sebagai berikut:

- Jika konsentrasi A dinaikkan 2 kali lipat sedangkan konsentrasi B tetap, laju reaksi menjadi 2 kali lipat lebih cepat.
- Jika konsentrasi A dan B masing-masing dinaikkan 3 kali lipat, laju reaksi menjadi 27 kali lipat lebih cepat.

Tentukan orde reaksi terhadap B .



Pembahasan Soal 3

Pembahasan:

Misalkan persamaan laju reaksi: $v = k[A]^x[B]^y$

Pernyataan 1: $[A]$ naik $2x$, $[B]$ tetap ($1x$), v naik $2x$.

$$(2)^x \cdot (1)^y = 2$$

$$2^x = 2 \implies x = 1$$

(Orde terhadap A adalah 1)

Pernyataan 2: $[A]$ naik $3x$, $[B]$ naik $3x$, v naik $27x$.

Substitusikan nilai $x = 1$ yang sudah diketahui:

$$(3)^1 \cdot (3)^y = 27$$

$$3 \cdot 3^y = 27$$

$$3^y = \frac{27}{3}$$

$$3^y = 9 \implies y = 2$$

Kesimpulan: Orde reaksi terhadap B adalah 2.



Soal 4

Soal: Data eksperimen untuk reaksi: $2A + B_2 \rightarrow 2AB$ menunjukkan bahwa jika konsentrasi A dinaikkan menjadi 3 kali lipat pada konsentrasi B_2 yang tetap, laju reaksi menjadi 9 kali lipat lebih cepat. Namun, jika konsentrasi kedua reaktan dinaikkan menjadi 2 kali lipat, laju reaksi menjadi 8 kali lipat lebih cepat. Berapakah orde reaksi terhadap B_2 ?



Pembahasan Soal 4

Pembahasan:

Misalkan persamaan laju reaksinya: $v = k[A]^x[B_2]^y$

- **Kondisi 1:** Konsentrasi A dinaikkan 3 kali (3^x), B_2 tetap (1^y), laju reaksi menjadi 9 kali.

$$(3)^x \cdot (1)^y = 9$$

$$3^x = 9 \implies x = 2$$

(Orde reaksi terhadap A adalah 2)



Pembahasan Soal 4

- **Kondisi 2:** Konsentrasi kedua reaktan dinaikkan 2 kali (A naik $2x$ dan B_2 naik $2x$), laju reaksi menjadi 8 kali. Substitusikan nilai $x = 2$:

$$(2)^2 \cdot (2)^y = 8$$

$$4 \cdot 2^y = 8$$

$$2^y = \frac{8}{4}$$

$$2^y = 2 \implies y = 1$$

Jawaban: Orde reaksi terhadap B_2 adalah 1.



TERIMA KASIH

STABILITAS OBAT

apt. Muthi'ah Rasyidah, M.Pharm.Sci

OUTLINE

- **Konsep Stabilitas Obat**
- **Jenis Stabilitas Obat**
- **Reaksi Stabilitas Obat**
- **Uji Stabilitas Obat**

Pertemuan 14

- **Mekanisme Penguraian Obat**
- **Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi Penguraian**
- **Upaya Meminimalkan Laju Penguraian**
- **Peranan Kemasan dalam Mempertahankan Kestabilan Obat**

Pertemuan 15

PERTEMUAN 14

KONSEP STABILITAS OBAT



Konsep Stabilitas Obat

Stabilitas obat adalah kemampuan suatu produk obat untuk **mempertahankan sifat dan karakteristiknya** (identitas, kekuatan, kualitas, dan kemurnian) agar tetap sama dengan saat pertama kali dibuat, sepanjang periode penyimpanan dan penggunaannya (*shelf-life*).

Shelf-life/waktu simpan adalah periode penggunaan dan penyimpanan, yaitu waktu dimana suatu produk tetap memenuhi spesifikasinya jika disimpan dalam wadah yang sesuai dengan kondisi tempat penjualan.





Waktu Simpan/*Shelf-life*

Waktu simpan/*Shelf-life* adalah periode penggunaan dan penyimpanan, yaitu waktu dimana suatu produk tetap memenuhi spesifikasinya jika disimpan dalam wadah yang sesuai dengan kondisi tempat penjualan.

Jenis spesifikasi :

- **Spesifikasi release** adalah spesifikasi yang harus dipenuhi pada waktu pembuatan, misalnya 95%-105%.
- **Spesifikasi periksa** adalah spesifikasi yang harus dipenuhi sepanjang waktu simpannya, misalnya 90%-110%.

Waktu simpan minimal adalah periode waktu yang dibutuhkan oleh suatu produk yang berada pada batas spesifikasi release saat pembuatan untuk mencapai batas spesifikasi periksa.

JENIS STABILITAS OBAT



Jenis Stabilitas Obat

1. **Kimia** : Bahan aktif obat tidak terdegradasi atau mengalami perubahan struktur yang mengurangi potensinya.
2. **Fisika** : Bentuk sediaan obat (seperti warna, wujud, kekerasan tablet, atau ukuran partikel) tidak berubah.
3. **Mikrobiologi** : Sediaan tetap steril dan bebas dari kontaminasi jamur atau bakteri.
4. **Farmakologi** : Efek pengobatan yang dihasilkan tetap sama dan tidak menurun.
5. **Toksikologi** : Obat tidak mengalami peningkatan sifat racun akibat perubahan senyawa



Stabilitas Kimia

Stabilitas kimia berfokus pada kemampuan obat untuk mempertahankan keutuhan kimiawi dan potensinya (kadar zat aktif) sesuai dengan batasan yang ditentukan. Musuh utama stabilitas kimia adalah reaksi seperti **hidrolisis** (pembongkaran oleh air), **oksidasi** (reaksi dengan oksigen), dan **fotolisis** (degradasi oleh cahaya).

- **Dampak Degradasi:** Penurunan kadar zat aktif secara signifikan, sehingga dosis yang diterima pasien menjadi sub-terapeutik (kurang dari yang seharusnya).
- **Contoh :**
 - **Aspirin (Asam Asetilsalisilat):** Jika disimpan di tempat yang lembap, aspirin akan mengalami hidrolisis dan pecah menjadi asam salisilat dan asam asetat. Ciri kimianya yang rusak bisa dikenali dari bau cuka yang menyengat saat botol dibuka.
 - **Sirup Antibiotik Kering (Dry Syrup):** Amoksisilin sangat tidak stabil dalam air. Oleh karena itu, ia diproduksi dalam bentuk serbuk kering dan baru dilarutkan saat akan digunakan, dengan masa simpan yang sangat pendek (biasanya hanya 7–14 hari setelah dilarutkan).



Stabilitas Fisika

Stabilitas fisika menjaga agar sifat-sifat fisik sediaan obat—seperti penampilan, warna, bau, rasa, konsistensi, kekerasan, dan viskositas—tidak berubah selama penyimpanan. Sifat fisik yang berubah sering kali membuat obat menjadi tidak seragam dosisnya atau tidak layak pakai secara estetika.

- **Dampak Degradasi:** Ketidakseragaman dosis (misalnya zat aktif mengendap dan tidak bisa dituang dengan rata) atau hilangnya kenyamanan penggunaan.
- **Contoh :**
 - **Caking pada Suspensi:** Pada obat sirup suspensi yang tidak stabil, partikel padatnya lambat laun akan mengendap ke dasar botol dan membentuk gumpalan keras yang tidak bisa didispersikan kembali meskipun dikocok kuat-kuat (*caking*). Akibatnya, pasien hanya meminum cairan pembawanya tanpa dosis obat yang tepat.
 - **Pecahnya Emulsi (*Creaming/Coalescence*):** Krim atau losion wajah yang mengalami ketidakstabilan fisik akan memisah menjadi dua lapisan (minyak dan air), membuat sediaan tidak bisa digunakan lagi.



Stabilitas Mikrobiologi

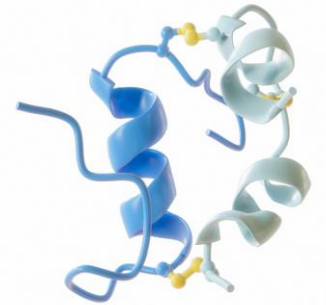
Stabilitas mikrobiologi memastikan bahwa sediaan obat tidak mengalami kontaminasi mikroba (bakteri, jamur, atau kapang) dan zat antimikroba (pengawet) di dalamnya tetap efektif mencegah pertumbuhan mikroorganisme tersebut selama masa simpan.

- **Dampak Degradasi:** Infeksi berbahaya pada pasien, terutama untuk sediaan yang wajib steril seperti obat tetes mata atau injeksi.
- **Contoh Nyata:**
 - **Obat Tetes Mata Multidosis:** Sediaan ini sering dibuka-tutup oleh pasien. Jika zat pengawet di dalamnya (seperti *Benzalkonium Klorida*) sudah terdegradasi, bakteri seperti *Pseudomonas aeruginosa* dapat tumbuh di dalam botol. Ketika diteteskan ke mata, hal ini bisa memicu ulkus kornea yang fatal bagi penglihatan.
 - **Sirup Parasetamol:** Kandungan gula yang tinggi di dalamnya bisa menjadi media pertumbuhan jamur yang sangat baik jika higienitas kemasan terganggu.



Stabilitas Farmakologi

Stabilitas farmakologi berkaitan langsung dengan efek terapeutik atau khasiat klinis obat. Obat harus memberikan respons biologis yang sama persis dari hari pertama diproduksi hingga masa kedaluwarsanya. Stabilitas ini merupakan cerminan langsung dari kombinasi stabilitas kimia dan fisika.

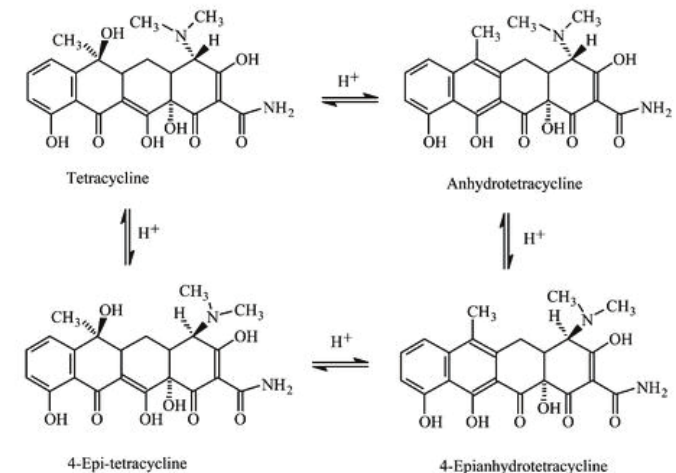


- **Dampak Degradasi:** Obat tidak memberikan efek penyembuhan terhadap penyakit yang diobati.
- **Contoh :**
 - **Insulin:** Sebagai obat berbasis protein, struktur tiga dimensi insulin sangat sensitif terhadap suhu panas atau pembekuan ekstrem. Jika disimpan di luar suhu ruangan yang disarankan, struktur proteinnya akan mengalami denaturasi. Secara kimia mungkin komponennya masih ada, tetapi secara farmakologi, kemampuan insulin untuk menurunkan kadar gula darah pasien diabetes sudah hilang atau turun drastis.
 - **Tablet Nitrogliserin:** Obat jantung ini sangat mudah menguap. Jika wadahnya sering terbuka, zat aktifnya hilang ke udara, sehingga saat pasien mengalami serangan jantung, tablet tersebut tidak lagi mampu melebarkan pembuluh darah secara cepat

Stabilitas Toksikologi

Stabilitas toksikologi berfokus pada keamanan obat. Selama penyimpanan, hasil urai (degradan) dari zat aktif atau eksipien tidak boleh membentuk senyawa baru yang memiliki sifat racun (*toxic*) atau memicu efek samping yang berbahaya bagi tubuh.

- **Dampak Degradasi:** Kerusakan organ atau keracunan langsung pada pasien akibat produk sampingan hasil urai obat.
- **Contoh Nyata:**
 - **Tetrasiklin (Antibiotik):** Ketika melewati masa kedaluwarsa atau disimpan di tempat yang panas dan lembap, tetrasiklin akan terdegradasi menjadi senyawa *epianhydrotetracycline*. Senyawa hasil urai ini bersifat sangat toksik terhadap ginjal dan dapat menyebabkan *Fanconi Syndrome*, sebuah kondisi di mana fungsi filtrasi tubulus ginjal rusak parah.



REAKSI STABILITAS OBAT



Reaksi Stabilitas Obat

Reaksi stabilitas obat adalah proses kerusakan atau degradasi yang menyebabkan hilangnya khasiat, perubahan fisik, atau terbentuknya senyawa beracun

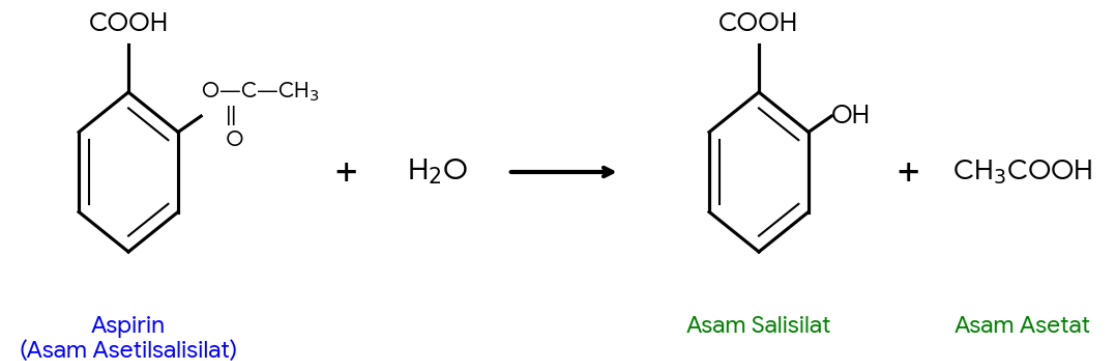
Reaksi kimia yang dapat menurunkan kualitas obat meliputi:

- **Hidrolisis** : Pemecahan struktur kimia akibat reaksi dengan air atau kelembaban. Sering terjadi pada antibiotik (seperti golongan penisilin) dan vitamin.
- **Oksidasi** : Reaksi zat aktif dengan oksigen, yang sering dipercepat oleh cahaya dan logam berat. Hal ini umum terjadi pada vitamin C, vitamin A, dan minyak.
- **Fotodegradasi** : Kerusakan molekul obat akibat paparan cahaya, terutama sinar ultraviolet (UV). Contohnya pada obat nifedipin yang sangat sensitif terhadap cahaya.
- **Isomerisasi** : Perubahan struktur obat menjadi bentuk isomernya yang seringkali memiliki efektivitas terapi jauh lebih rendah.

Hidrolisis

Reaksi ini merupakan penyebab utama kerusakan obat cair. Molekul obat pecah atau terurai setelah berinteraksi dengan air (H_2O), terutama pada obat yang memiliki gugus fungsi ester atau amida.

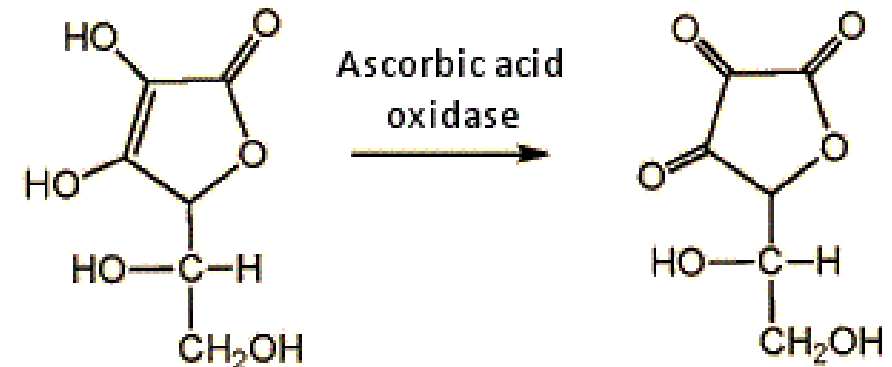
- Mekanisme Kimia : Air bertindak sebagai nukleofil yang menyerang ikatan karbonil ($C=O$), memutuskan ikatan tersebut, dan menghasilkan dua senyawa bar yang biasanya tidak aktif secara terapeutik.
- Contoh Reaksi : Aspirin (Asam Asetilsalisilat) bereaksi dengan kelembaban udara atau air dan terurai menjadi Asam Salisilat dan Asam Asetat (Cuka). Reaksi ini ditandai dengan munculnya bau asam cuka yang menyengat dari botol obat.



Oksidasi

Oksidasi terjadi ketika molekul obat kehilangan elektron akibat bereaksi dengan oksigen (O_2) dari udara bebas. Reaksi ini sering dipicu dan dipercepat oleh keberadaan cahaya, panas, atau kontaminasi sekelumit logam berat (seperti zat besi atau tembaga).

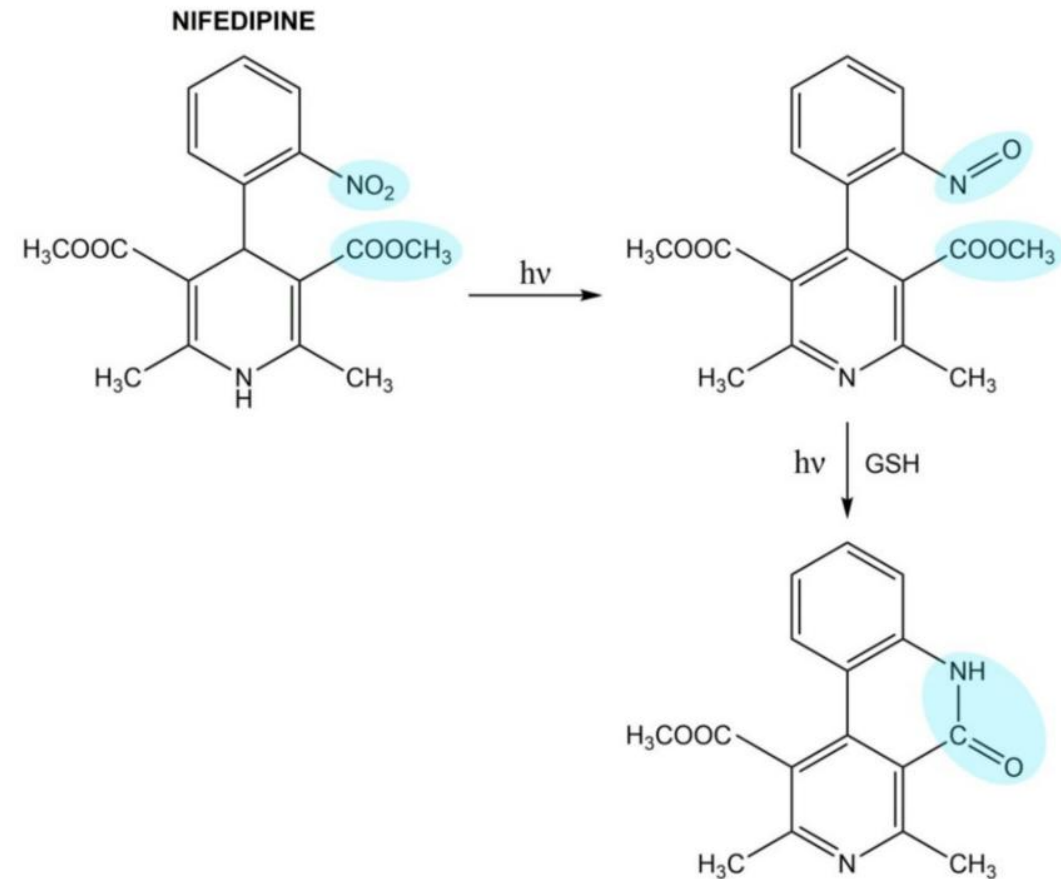
- Mekanisme Kimia : Oksidasi umumnya melibatkan pembentukan radikal bebas berantai yang merusak struktur inti dari molekul obat secara terus-menerus.
- Contoh Reaksi : Vitamin C (Asam Askorbat) mengalami oksidasi menjadi Asam Dehidroaskorbat. Reaksi fisik yang paling mudah diamati adalah perubahan warna sediaan dari putih bersih atau kuning muda menjadi coklat tua.



Fotodegradasi

Kerusakan obat yang terjadi secara langsung akibat penyerapan energi gelombang elektromagnetik, khususnya radiasi sinar Ultraviolet (UV) dan cahaya tampak.

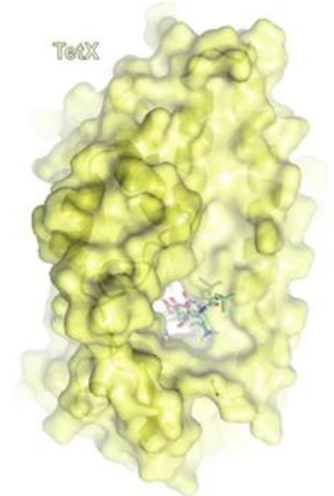
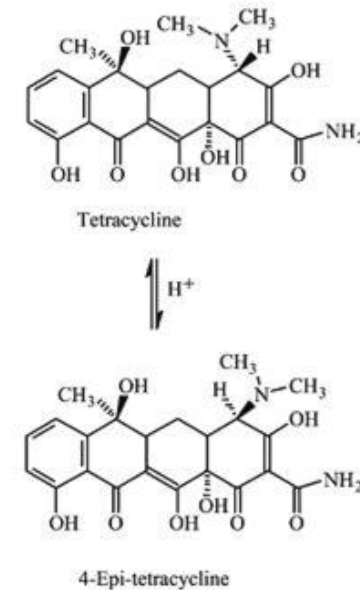
- Mekanisme Kimia : Energi cahaya memutus ikatan kovalen molekul obat atau menaikkan tingkat energi elektron (eksitasi), memicu reaksi degradasi sekunder atau polimerisasi.
- Contoh : Nifedipin (obat tekanan darah tinggi) sangat tidak stabil terhadap cahaya. Jika terpapar cahaya ruangan atau matahari, nifedipin akan terurai dengan cepat menjadi turunan nitrosopiridin yang tidak memiliki efek menurunkan tekanan darah sama sekali.



Isomerasi

Isomerisasi adalah proses di mana suatu obat berubah struktur geometris atau konfigurasi ruangnya menjadi bentuk isomer, tanpa mengubah rumus kimia dasarnya.

- Mekanisme Kimia: Terjadi penataan ulang atom-atom di dalam satu molekul obat. Sifat terapeutik obat sangat bergantung pada bentuk tiga dimensinya agar pas menempel pada reseptor tubuh.
- Contoh Reaksi Nyata: Tetrasiklin (antibiotik) dalam kondisi asam dapat mengalami *epimerisasi* menjadi 4-epitetrasiklin. Bentuk isomer baru ini tidak lagi memiliki kemampuan untuk membunuh bakteri (kehilangan khasiat) sekaligus berpotensi menjadi racun bagi organ ginjal.



30S ribosomal subunit

UJI STABILITAS OBAT



Uji Stabilitas Obat

- Berdasarkan standar ICH Q1A *guideline*, uji stabilitas dilakukan berdasarkan pembagian zona wilayah yang terdiri dari empat zona yaitu zona I, zona II, zona III, dan zona IV.
- Pembagian zona wilayah ini dirumuskan oleh badan kesehatan dunia (*World Health Organization/WHO*) dimana :
 - zona I adalah wilayah dengan iklim dingin dan sedang
 - zona II terdiri dari wilayah yang memiliki iklim subtropis dengan potensi kelembaban tinggi
 - zona III meliputi wilayah dengan iklim panas dan kelembaban rendah
 - zona IV meliputi wilayah dengan iklim panas dan kelembaban cukup tinggi
 - zona wilayah IV kemudian dibagi menjadi zona IVA (panas kelembaban cukup tinggi dan zona IVB (panas dan kelembaban sangat tinggi). Dalam hal ini, **Indonesia masuk dalam zona IVB.**



Uji Stabilitas Obat

Pembagian zona wilayah ini menentukan pemilihan metode yang harus digunakan untuk melakukan uji stabilitas produk. Terdapat 3 metode yaitu **uji percepatan, uji intermediet dan uji jangka panjang.**

Metode	Kondisi	Durasi Uji
Uji Stabilitas dipercepat (<i>accelerated test</i>)	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 Bulan
Uji Stabilitas Intermediet (<i>Intermediate testing</i>)	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 Bulan
Uji Stabilitas Jangka Panjang atau uji aktual (<i>Long-Term Testing</i>)	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH atau 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 Bulan



Uji Stabilitas Obat

1. Uji stabilitas dipercepat (*accelerated test*)

Dalam uji ini dilakukan peningkatan laju degradasi kimia dan perubahan fisika dengan cara menyimpan produk dalam kondisi suhu dan kelembaban yang dilebihkan dari yang semestinya. Untuk zona wilayah IVB, uji ini dilakukan pada $40 \pm 2^\circ\text{C}$ / $75 \pm 5\%$ RH. Umumnya uji ini dilakukan selama 6 bulan.

Metode	Kondisi	Durasi Uji
Uji Stabilitas dipercepat (<i>accelerated test</i>)	$40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\%$ RH	6 Bulan
Uji Stabilitas Intermediet (<i>Intermediate testing</i>)	$30^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\%$ RH	6 Bulan
Uji Stabilitas Jangka Panjang atau uji aktual (<i>Long-Term Testing</i>)	$25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\%$ RH atau $30^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\%$ RH	12 Bulan



Uji Stabilitas Obat

2. Uji stabilitas intermediet (*intermediate testing*)

Uji ini dilakukan pada kondisi yang hampir **mirip dengan keadaan normal** yaitu pada suhu $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ atau $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$. Namun bila suatu perusahaan melakukan metode ini, maka pengujian **haruslah diikuti dengan uji percepatan (accelerated test) dan uji jangka panjang (long-term testing)**. Durasi waktu untuk uji ini dilakukan selama **6 bulan**.

Metode	Kondisi	Durasi Uji
Uji Stabilitas dipercepat (<i>accelerated test</i>)	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 Bulan
Uji Stabilitas Intermediet (<i>Intermediate testing</i>)	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 Bulan
Uji Stabilitas Jangka Panjang atau uji aktual (<i>Long-Term Testing</i>)	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ atau $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	12 Bulan



Uji Stabilitas Obat

3. Uji stabilitas jangka panjang (*long-term testing*)

Uji ini merupakan uji *real-time* yang mana dilakukan hingga masa kadaluarsa produk. Uji ini umumnya dilakukan selama 1 tahun. Kondisi yang digunakan dapat berupa 2 kondisi, yaitu pada $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \text{ RH} \pm 5\%$ RH dengan asumsi penyimpanan produk pada suhu kamar dan pada $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH} \pm 5\%$ RH dengan asumsi penyimpanan produk pada tempat sejuk. Sebagai catatan tambahan, jika kondisi $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \text{ RH} \pm 5\%$ RH digunakan sebagai uji jangka panjang, maka uji intermediet tidak perlu dilakukan.

Metode	Kondisi	Durasi Uji
Uji Stabilitas dipercepat (<i>accelerated test</i>)	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\%$ RH	6 Bulan
Uji Stabilitas Intermediet (<i>Intermediate testing</i>)	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \text{ RH} \pm 5\%$ RH	6 Bulan
Uji Stabilitas Jangka Panjang atau uji aktual (<i>Long-Term Testing</i>)	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH} \pm 5\%$ RH atau $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \text{ RH} \pm 5\%$ RH	12 Bulan

CONTOH APLIKASI UJI STABILITAS DIPERCEPAT DALAM PENENTUAN WAKTU KADALUARSA



SOAL 1

Contoh Kasus

Sebuah sirup parasetamol diuji stabilitasnya pada suhu ekstrem **40°C** untuk mempercepat kerusakan. Berdasarkan data laboratorium, konstanta laju degradasi (k) pada suhu 40°C adalah **0,0015 hari⁻¹**. Diketahui energi aktivasi (E_a) untuk reaksi degradasi parasetamol ini adalah **15.000 kal/mol**.

Hitunglah perkiraan waktu kadaluarsa (t_{90}) produk tersebut jika disimpan pada suhu ruang normal (**25°C**)!

(Nilai $R = 1,987 \text{ kal/mol} \cdot K$)



SOAL 1

Langkah Penyelesaian

Langkah 1: Ubah Suhu ke Satuan Kelvin (K)

- Suhu Ruang (T_1) = $25^{\circ}\text{C} + 273 = 298 \text{ K}$
- Suhu Dipercepat (T_2) = $40^{\circ}\text{C} + 273 = 313 \text{ K}$

Langkah 2: Cari Konstanta Laju Degradasi pada Suhu Ruang (k_1)

Gunakan rumus Arrhenius untuk mencari k_1 (nilai k pada suhu 25°C):

$$\ln \left(\frac{k_2}{k_1} \right) = \frac{E_a}{R} \times \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)$$

$$\ln \left(\frac{0,0015}{k_1} \right) = \frac{15.000}{1,987} \times \left(\frac{1}{298} - \frac{1}{313} \right)$$

$$\ln \left(\frac{0,0015}{k_1} \right) = 7.549 \times (0,003355 - 0,003194)$$

$$\ln \left(\frac{0,0015}{k_1} \right) = 7.549 \times 0,000161 = 1,215$$



SOAL 1

Untuk menghilangkan logaritma alami ($\ln$), gunakan eksponen (e):

$$\frac{0,0015}{k_1} = e^{1,215}$$

$$\frac{0,0015}{k_1} \approx 3,37$$

$$k_1 = \frac{0,0015}{3,37} = 0,000445 \text{ hari}^{-1}$$

Langkah 3: Hitung Waktu Kadaluarsa (t_{90})

Waktu kadaluarsa adalah waktu saat produk menyusut menjadi 90% (rusak 10%). Untuk orde satu, rumusnya adalah:

$$t_{90} = \frac{0,105}{k_1}$$

$$t_{90} = \frac{0,105}{0,000445} \approx 235,9 \text{ hari}$$

Jika dikonversi ke bulan (asumsi 1 bulan = 30 hari):

$$\text{Masa simpan} = \frac{235,9}{30} \approx 7,86 \text{ bulan}$$

Kesimpulan

Berdasarkan uji stabilitas dipercepat ini, sirup parasetamol diperkirakan memiliki waktu kadaluarsa sekitar **236 hari** atau sekitar **7,8 bulan** jika disimpan pada suhu ruang (25°C).



SOAL 2

Sebuah laboratorium pengembangan obat melakukan uji stabilitas dipercepat pada sediaan tablet **Amoksisilin**. Uji degradasi zat aktif (mengikuti reaksi Orde Satu) dilakukan pada dua suhu ekstrem yang berbeda untuk mengamati konstanta laju kerusakan (k). Data yang diperoleh adalah sebagai berikut:

- Pada suhu **40°C (313 K)**, nilai konstanta laju reaksi (k_2) adalah **0,0016 hari⁻¹**.
- Pada suhu **60°C (333 K)**, nilai konstanta laju reaksi (k_3) adalah **0,0074 hari⁻¹**.

Pertanyaan:

1. Berapakah nilai **Energi Aktivasi (E_a)** dari reaksi degradasi tablet Amoksisilin tersebut?
2. Berapakah perkiraan **waktu kadaluarsa (t_{90})** produk jika disimpan pada suhu ruang normal **25°C (298 K)**?
(Gunakan nilai $R = 1,987 \text{ kal/mol}\cdot\text{K}$)



SOAL 2

1. Menghitung Energi Aktivasi (E_a)

Gunakan data laju reaksi dari dua suhu uji dipercepat (40°C dan 60°C) ke dalam Persamaan Arrhenius:

$$\ln \left(\frac{k_3}{k_2} \right) = \frac{E_a}{R} \times \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_3} \right)$$

$$\ln \left(\frac{0,0074}{0,0016} \right) = \frac{E_a}{1,987} \times \left(\frac{1}{313} - \frac{1}{333} \right)$$

$$\ln(4,625) = \frac{E_a}{1,987} \times (0,003195 - 0,003003)$$

$$1,5315 = \frac{E_a}{1,987} \times 0,000192$$

$$1,5315 = E_a \times 0,00009663$$

$$E_a = \frac{1,5315}{0,00009663} \approx 15.849 \text{ kal/mol}$$

Nilai Energi Aktivasi (E_a) untuk degradasi tablet ini adalah **15.849 kal/mol**.

2. Menghitung konstanta laju reaksi pada suhu ruang

Gunakan nilai E_a yang baru ditemukan untuk membandingkan kondisi suhu 40°C (T_2) dengan suhu ruang 25°C (T_1):

$$\ln \left(\frac{k_2}{k_1} \right) = \frac{E_a}{R} \times \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)$$

$$\ln \left(\frac{0,0016}{k_1} \right) = \frac{15.849}{1,987} \times \left(\frac{1}{298} - \frac{1}{313} \right)$$

$$\ln \left(\frac{0,0016}{k_1} \right) = 7.976,35 \times (0,003356 - 0,003195)$$

$$\ln \left(\frac{0,0016}{k_1} \right) = 7.976,35 \times 0,000161 = 1,284$$



SOAL 2

Hilangkan logaritma alami (ln) dengan eksponen (e):

$$\frac{0,0016}{k_1} = e^{1,284} \approx 3,611$$

$$k_1 = \frac{0,0016}{3,611} \approx 0,000443 \text{ hari}^{-1}$$

3. Menghitung Waktu Kadaluarasa (t_{90})

Gunakan rumus waktu kadaluarsa untuk reaksi Orde Satu pada suhu ruang (25°C):

$$t_{90} = \frac{0,105}{k_1}$$

$$t_{90} = \frac{0,105}{0,000443} \approx 237 \text{ hari}$$

Jika dihitung dari perbandingan k_1 yang presisi tanpa pembulatan desimal tengah, hasilnya berada di kisaran **237 hari** atau sekitar **7,9 bulan**.

(Catatan: Jika dalam formulasi industri asli, batas spesifikasi mutu produk akhir biasanya dikalibrasi ulang dengan pengujian real-time).

OUTLINE

- Konsep Stabilitas Obat
- Jenis Stabilitas Obat
- Reaksi Stabilitas Obat
- Uji Stabilitas Obat

Pertemuan 14

- Mekanisme Penguraian Obat
- Faktor yang Mempengaruhi Laju Reaksi Penguraian
- Upaya Meminimalkan Laju Penguraian
- Peranan Kemasan dalam Mempertahankan Kestabilan Obat

Pertemuan 15

PERTEMUAN 15

MEKANISME PENGURAIAN OBAT



Mekanisme Penguraian Obat

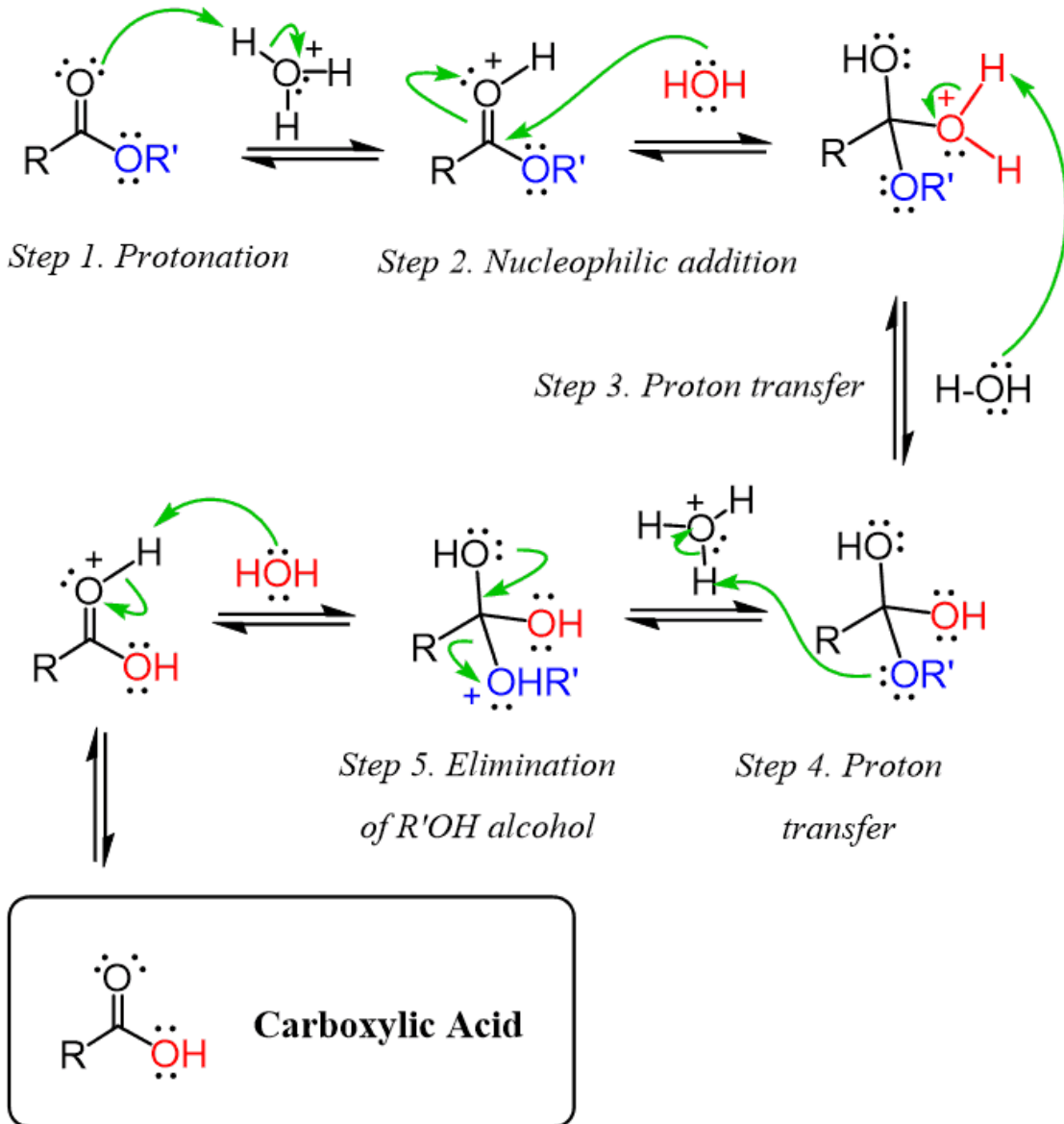
Mekanisme Penguraian Obat akibat Hidrolisis

Secara umum, hidrolisis obat terjadi melalui serangan nukleofilik. Molekul air (atau ion hidroksida OH^-) bertindak sebagai nukleofil (kaya elektron) yang menyerang atom karbon yang bersifat elektrofilik (kekurangan elektron) pada gugus fungsi obat.

Mekanisme ini dapat dikatalisis oleh dua kondisi utama:

- **Katalisis Asam Spesifik:** Ion hidronium (H_3O^+) memprotonasi atom oksigen atau nitrogen pada gugus fungsi obat, membuat atom karbon di dekatnya menjadi jauh lebih elektrofilik dan sangat rentan diserang oleh air.
- **Katalisis Basa Spesifik:** Ion hidroksida (OH^-) bertindak langsung sebagai nukleofil yang jauh lebih kuat daripada air biasa, menyerang langsung atom karbon elektrofilik. Oleh karena itu, kecepatan penguraian obat lewat hidrolisis sangat bergantung pada **pH sediaan**.

Mechanism of Acid-Catalyzed Esters Hydrolysis



Step 1. Protonation (Protonasi)

Pasangan elektron bebas (PEB) pada oksigen karbonil ($C=O$) menyerang proton (H^+) dari ion hidronium (H_3O^+).

Step 2. Nucleophilic Addition (Adisi Nukleofilik)

Oksigen dari molekul air (H_2O , berwarna merah) bertindak sebagai nukleofil dan menyerang atom karbon karbonil yang telah teraktivasi. Bersamaan dengan itu, ikatan pi pada $C=O$ terbuka menuju atom oksigen di atasnya.

Step 3 & 4. Proton Transfer (Transfer Proton)

Tahap ini merupakan proses memindahkan proton dari gugus air yang baru masuk ke gugus alkoksi ($-OR'$) agar berubah menjadi gugus pergi (*leaving group*) yang baik. Di dalam gambar, proses ini ditunjukkan lewat bantuan pelarut air:

- **Step 3:** Molekul air lain mengambil proton dari gugus $-OH_2^+$, menetralkannya menjadi gugus alkohol $-OH$.
- **Step 4:** Gugus alkoksi $-OR'$ mengambil proton dari ion hidronium yang baru terbentuk, sehingga berubah menjadi $-OHR'^+$ (alkohol yang terprotonasi).

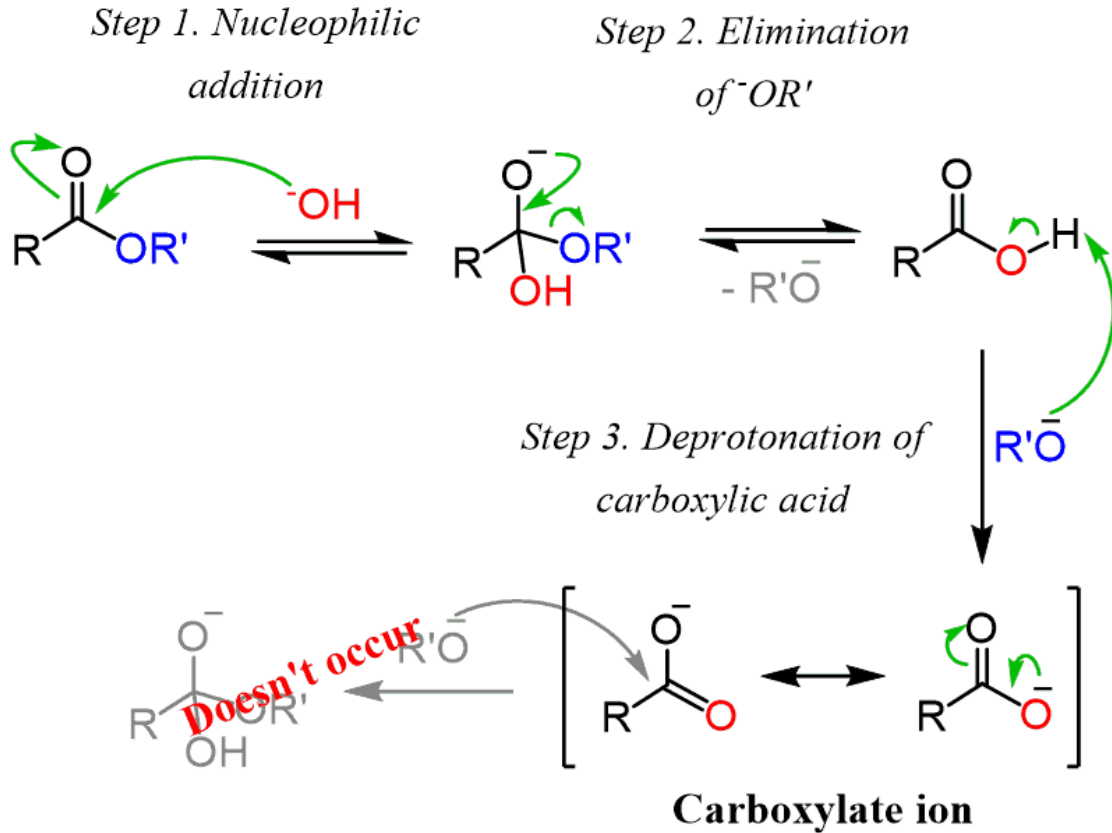
Step 5. Elimination of Alcohol (Eliminasi Alkohol)

- **Proses:** PEB dari salah satu gugus hidroksil ($-OH$) turun kembali untuk membentuk ikatan rangkap ($C=O$). Dorongan elektron ini memicu lepasnya gugus pergi $R'OH$ (alkohol).
- **Hasil:** Alkohol tereliminasi dari struktur utama, meninggalkan produk asam karboksilat yang masih terprotonasi.

Tahap Akhir (Deprotonasi Menuju Carboxylic Acid)

- **Proses:** Molekul air kembali mengambil proton sisa pada oksigen karbonil untuk menetralkan muatannya.
- **Hasil Akhir:** Terbentuklah produk akhir yang stabil, yaitu **Asam Karboksilat (Carboxylic Acid)**, bersamaan dengan regenerasi katalis asam (H_3O^+).

Mechanism of Base-Catalyzed Esters Hydrolysis



Step 3 makes *base-catalyzed ester hydrolysis irreversible* since the carboxylate ion can no longer be attacked by a nucleophile

Step 1. Nucleophilic Addition (Adisi Nukleofilik)

- **Proses:** Ion hidroksida (^-OH , berwarna merah) bertindak sebagai nukleofil kuat. Ion ini langsung menyerang atom karbon karbonil ($C=O$) yang bersifat elektrofilik. Bersamaan dengan itu, ikatan pi pada $C=O$ terbuka menuju atom oksigen di atasnya.
- **Hasil:** Terbentuk intermediat tetrahedral di mana atom oksigen karbonil mengemban muatan negatif (O^-).

Step 2. Elimination of OR' (Eliminasi Gugus Alkoksi)

- **Proses:** Pasangan elektron bebas pada oksigen bermuatan negatif (O^-) turun kembali untuk meregenerasi ikatan rangkap karbonil ($C=O$). Proses ini memaksa gugus pergi (*leaving group*) alkoksi ($^-OR'$, berwarna biru) untuk lepas.
- **Hasil:** Terbentuk senyawa **Asam Karboksilat** intermediat dan ion **Alkoksida** ($^-OR'$).

Step 3. Deprotonation of Carboxylic Acid (Deprotonasi Asam Karboksilat)

- **Proses:** Ini adalah tahap yang paling krusial. Asam karboksilat yang terbentuk pada Langkah 2 bersifat asam, sedangkan ion alkoksida ($^-OR'$) yang lepas bersifat basa kuat. Terjadi reaksi asam-basa yang sangat cepat: ion alkoksida mengambil proton (H^+) dari gugus asam karboksilat.
- **Hasil Akhir:** Terbentuk **Ion Karboksilat (Carboxylate ion)** yang bermuatan negatif dan produk sampingan **Alkohol** ($R'OH$).

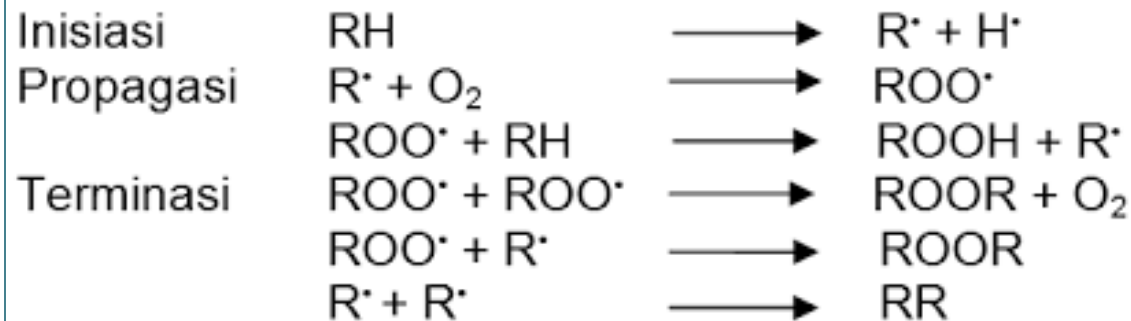


Mekanisme Penguraian Obat

Mekanisme Penguraian Obat akibat Oksidasi

Sebagian besar oksidasi obat terjadi melalui reaksi berantai radikal bebas yang disebut **autooksidasi**. Reaksi ini terdiri dari tiga tahap utama:

1. **Inisiasi:** Pembentukan radikal bebas dari molekul obat, dipicu oleh cahaya (UV), panas, atau keberadaan ion logam berat kelumit (*trace metals* seperti Fe^{2+} atau Cu^{2+}).
2. **Propagasi:** Radikal bebas obat bereaksi dengan oksigen lingkungan untuk membentuk radikal peroksi, yang kemudian menyerang molekul obat lain, menciptakan siklus kerusakan yang terus berlanjut.
3. **Terminasi:** Radikal bebas saling bergabung membentuk molekul stabil, tetapi pada tahap ini sebagian besar obat sudah rusak.





Mekanisme Penguraian Obat

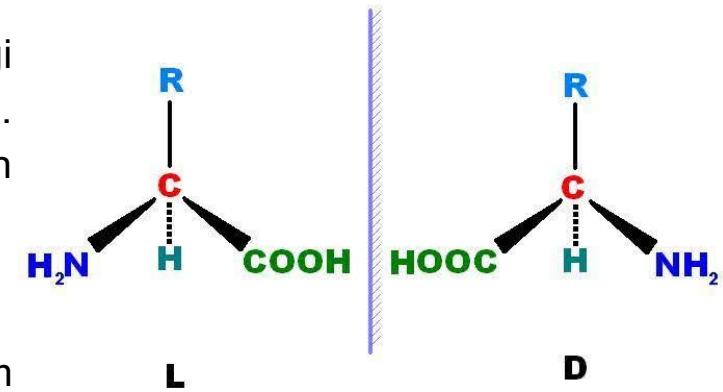
Mekanisme Utama Isomerisasi Obat

Secara umum, isomerisasi terjadi karena molekul obat mencari bentuk yang memiliki energi bebas lebih rendah (lebih stabil secara termodinamika) di dalam suatu lingkungan sediaan. Mekanisme ini dapat dibagi menjadi beberapa kategori utama berdasarkan jenis perubahan strukturnya:

A. Rasemisasi (Epimerisasi)

Ini adalah jenis isomerisasi yang paling sering terjadi pada obat yang memiliki pusat kiral (atom karbon asimetris).

- **Mekanisme:** Obat yang awalnya murni berada dalam satu bentuk enantiomer (misalnya bentuk-*L* atau bentuk-*D*) mengalami inversi konfigurasi pada pusat kiralnya akibat pengaruh pelarut, pH, atau suhu. Reaksi ini sering kali melibatkan pelepasan proton (H^+) sementara dari karbon kiral, membentuk zat antara (*intermediate*) planar yang simetris, diikuti oleh masuknya kembali proton dari arah yang berlawanan.
- **Hasil Akhir:** Campuran rasemik (50% bentuk-*L* dan 50% bentuk-*D*) yang biasanya menyebabkan aktivitas biologis obat berkurang setengahnya jika hanya satu enantiomer yang aktif.



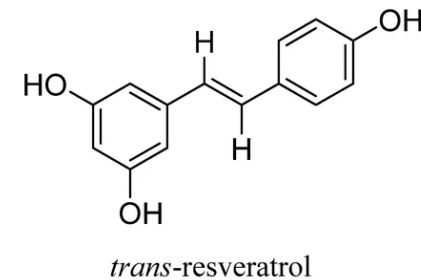
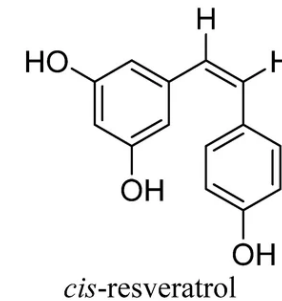


Mekanisme Penguraian Obat

B. Isomerisasi Geometri (Cis-Trans)

Terjadi pada obat yang memiliki ikatan rangkap dua (C=C) atau struktur cincin yang kaku, di mana rotasi bebas atom terhalang.

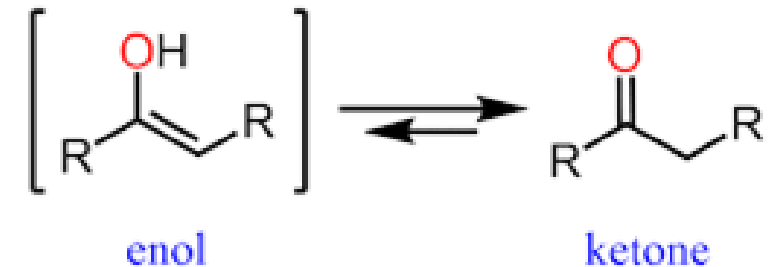
- **Mekanisme:** Energi dari luar (paling sering berupa **radiasi cahaya atau foton**) memutuskan ikatan pi dari ikatan rangkap secara sementara. Hal ini memungkinkan terjadinya rotasi di sekitar ikatan tunggal sigma (sigma) yang tersisa. Ketika ikatan rangkap terbentuk kembali, posisi gugus-gugus fungsi telah berubah.
- **Hasil Akhir:** Konversi dari bentuk *Cis* (gugus sepihak) ke *Trans* (gugus berseberangan), atau sebaliknya.



C. Isomerisasi Konstitusional / Tautomerisasi

Terjadi perpindahan posisi atom hidrogen (proton) yang disertai dengan pergeseran ikatan rangkap di dalam molekul obat.

- **Mekanisme:** Umumnya melibatkan kesetimbangan dinamis antara bentuk keto (mengandung gugus karbonil) dan bentuk enol (mengandung alkohol sekunder di dekat ikatan rangkap).



FAKTOR YANG MEMPENGARUHI LAJU PENGURAIAN OBAT



Faktor yang Mempengaruhi Laju Penguraian Obat

Beberapa faktor lingkungan maupun formulasi yang mempercepat penguraian obat antara lain:

- **Suhu** : Laju reaksi penguraian naik berbanding lurus dengan kenaikan suhu.
- **Cahaya** : Sinar UV atau matahari langsung memicu reaksi oksidasi dan fotodegradasi.
- **Kelembapan Udara (RH)** : Mempercepat reaksi hidrolisis pada sediaan padat.
- **pH / Derajat Keasaman** : Tingkat keasaman yang tidak sesuai dapat memicu penguraian zat aktif (hidrolisis yang dikatalisis oleh asam atau basa).

UPAYA MEMINIMALKAN LAJU PENGURAIAN OBAT



1. Pengaturan pH

Pengaturan dan kontrol pH merupakan salah satu faktor paling krusial dalam formulasi sediaan farmasi (terutama sediaan cair seperti sirup, injeksi, tetes mata, dan infus). Hal ini karena sebagian besar jalur penguraian obat—baik **hidrolisis** maupun **oksidasi**—sangat dipengaruhi oleh konsentrasi ion hidronium (H_3O^+) atau ion hidroksida (OH^-) di dalam larutan

A. Penggunaan Sistem Dapar (Buffering Agents)

Ketika sediaan disimpan dalam waktu lama, pH dapat bergeser akibat interaksi dengan wadah (misalnya pelepasan alkali dari kaca wadah), penetrasi gas dari luar (CO_2), atau akibat pembentukan produk degradasi obat itu sendiri yang bersifat asam/basa.

Untuk menjaga agar pH tidak berubah, ditambahkan **sistem dapar**. Sistem dapar mengontrol pH dengan cara menetralkan penambahan sedikit asam atau basa.

Beberapa dapar yang umum digunakan dalam farmasi meliputi:

- **Dapar Sitrat (Asam Sitrat / Natrium Sitrat):** Efektif pada rentang pH 3.0 – 6.2. Sering digunakan untuk sediaan oral dan topikal.
- **Dapar Fosfat (Natrium Fosfat Monobasa / Dibasa):** Efektif pada rentang pH 5.8 – 8.0. Sangat umum digunakan untuk sediaan parenteral (injeksi) dan optalmik (mata) karena mendekati pH fisiologis tubuh.
- **Dapar Asetat (Asam Asetat / Natrium Asetat):** Efektif pada rentang pH 3.7 – 5.6.



1. Pengaturan pH

B. Memperhatikan Kapasitas Dapar (*Buffer Capacity*)

Kapasitas dapar adalah ukuran kemampuan dapar untuk mempertahankan pH. Dalam farmasi, kapasitas dapar harus dibuat **sekecil mungkin namun tetap efektif** untuk menjaga stabilitas selama masa simpan.

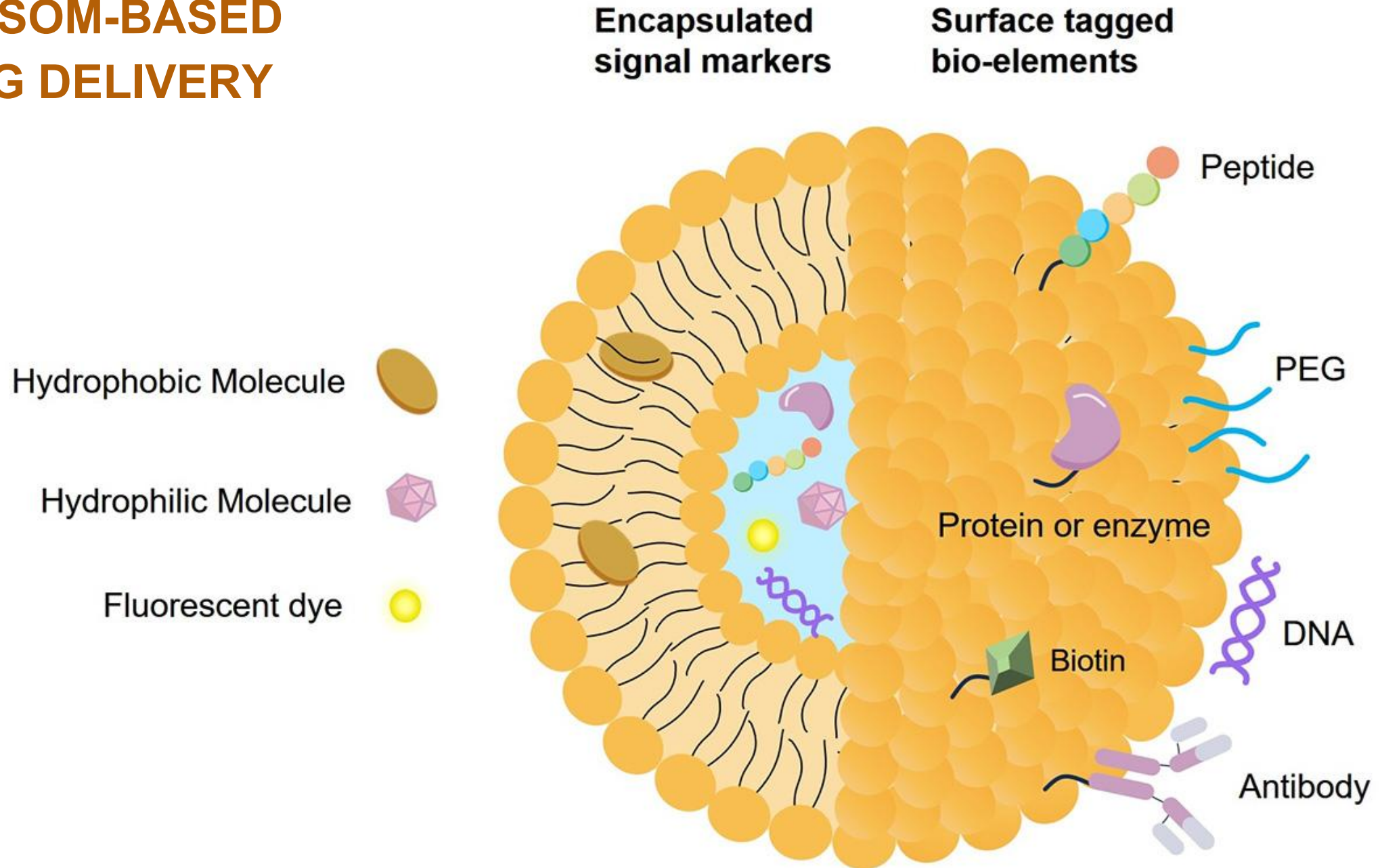
- *Alasannya:* Jika kapasitas dapar terlalu kuat/tinggi, cairan tubuh (seperti darah atau air mata) akan kesulitan menetralkan pH obat tersebut saat disuntikkan atau diteteskan. Hal ini dapat menyebabkan rasa nyeri yang hebat, iritasi, atau kerusakan jaringan pada pasien.



2. Modifikasi Formula

- **Formulasi Sediaan Kering (Dry Syrup / Serbuk Injeksi Rekonstitusi):** Obat seperti sirup amoksisilin atau injeksi penisilin diproduksi dalam bentuk serbuk kering. Air baru ditambahkan oleh apoteker atau pasien sesaat sebelum digunakan, dan sediaan setelah dilarutkan biasanya hanya stabil selama 7–14 hari (wajib disimpan di lemari es).
- **Penyesuaian pH Optimal:** Memformulasikan sediaan cair tepat pada rentang pH di mana laju degradasi hidrolisisnya paling lambat menggunakan sistem buffer yang minimal.
- **Penggantian Pelarut (Solvent Replacement):** Mengurangi konsentrasi air dalam sediaan cair dengan menambahkan kosolven non-air yang menurunkan konstanta dielektrik larutan, seperti **Propilen Glikol, Gliserin, atau Polietilen Glikol (PEG)**.
- **Pembentukan Kompleks / Misel:** Membungkus zat aktif sensitif ke dalam siklodekstrin (kompleks inklusi) atau memasukkannya ke dalam misel/liposom agar gugus fungsi yang rapuh terlindung secara fisik dari serangan molekul air.
- **Penggunaan Agen Pengereng (Desikan):** Menambahkan *silica gel* di dalam wadah botol tablet/kapsul untuk menyerap kelembapan udara.
- **Modifikasi Kimia (Prodrug):** Mengubah gugus fungsi ester yang larut air menjadi turunan garam atau ester lain yang kelarutannya sangat rendah (sukar larut). Jika obat tidak larut dalam air (berada dalam bentuk suspensi), molekul obat yang berada dalam bentuk bebas untuk diserang air menjadi sangat sedikit, sehingga hidrolisis melambat secara drastis (contoh: Kloramfenikol Palmitat).

LIPOSOM-BASED DRUG DELIVERY





3. Penambahan Antioksidan

Penambahan antioksidan merupakan salah satu strategi paling efektif dalam formulasi farmasi untuk mencegah **oksidasi**. Jenis antioksidan berdasarkan mekanisme kerjanya :

A. Antioksidan Penghenti Rantai (Chain Terminators / True Antioxidants) : TARGETNYA RADIKAL BEBAS

Antioksidan ini bekerja pada tahap *propagasi*. Mereka menyediakan atom hidrogen secara sukarela untuk menstabilkan radikal bebas obat. Karena antioksidan ini lebih reaktif daripada obat, radikal bebas akan menyerang antioksidan terlebih dahulu. Radikal antioksidan yang terbentuk bersifat stabil dan tidak merusak.

- **Sediaan Hidrofilik (Larut Air):** Asam Askorbat (Vitamin C), Natrium Metabisulfit, Natrium Bisulfit.
- **Sediaan Lipofilik (Larut Minyak/Lemak):** Alfa-Tokoferol (Vitamin E), *Butylated Hydroxyanisole* (BHA), *Butylated Hydroxytoluene* (BHT), Askorbil Palmitat.

B. Agen Pereduksi (Reducing Agents) : TARGETNYA OKSIGEN

Bahan ini memiliki potensial redoks yang lebih rendah daripada zat aktif obat. Artinya, mereka memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap oksigen dan akan **teroksidasi lebih dulu** (mengorbankan diri) untuk menghabiskan oksigen yang ada di dalam sediaan.

- **Contoh:** Natrium Sulfit, Tiourea, Asam Askorbat, Natrium Formaldehida Sulfoksilat.

C. Agen Pengkelat (Chelating Agents / Synergists) : TARGETNYA ION LOGAM BERAT

Secara teknis bukan antioksidan langsung, tetapi mereka mengikat ion logam berat (Fe^{2+} , Cu^{2+}) yang bertindak sebagai katalis/pemicu awal reaksi inisiasi oksidasi. Penggunaan kombinasi antioksidan utama dengan agen pengkelat akan memberikan efek sinergis yang jauh lebih kuat.

- **Contoh:** Asam Sitrat, Asam Tartrat, Disodium EDTA (*Ethylenediaminetetraacetic acid*), Asam Fosfat.



3. Penambahan Antioksidan

Faktor Kritis dalam Formulasi Antioksidan

Dalam merancang sediaan obat, penambahan antioksidan harus memperhatikan parameter berikut:

- **Ketergantungan pH:** Efektivitas antioksidan sangat dipengaruhi oleh pH sediaan. Sebagai contoh:
 - *Natrium metabisulfit* paling efektif pada pH asam (< 4).
 - *Natrium bisulfit* bekerja baik pada pH mendekati netral (sekitar 5).
 - *Natrium sulfit* bekerja optimal pada pH basa (> 8).
- **Toksisitas dan Keamanan:** Beberapa antioksidan seperti golongan sulfit dapat memicu reaksi alergi atau bronkospasme pada pasien sensitif (terutama asma). Penggunaannya pada produk inhalasi atau injeksi harus dihitung dengan sangat ketat dan mematuhi batas aman regulasi (FDA/BPOM).
- **Strategi Tambahan (Non-Kimia):** Penambahan antioksidan kimia sering kali dikombinasikan dengan metode fisik, seperti:
 - **Sparging:** Mengaliri air suling dengan gas nitrogen (N_2) atau karbon dioksida (CO_2) untuk mengusir oksigen terlarut sebelum proses pencampuran obat.
 - **Headspace Flushing:** Mengisi ruang kosong di bagian atas wadah botol atau vial dengan gas inert (nitrogen) sebelum disegel.
 - **Kemasan:** Menggunakan wadah kaca amber (cokelat) atau kemasan *blister* aluminium kedap udara untuk mencegah penetrasi cahaya UV dan oksigen.

PERANAN KEMASAN DALAM STABILITAS OBAT



Peranan Kemasan dalam Stabilitas Obat

Kemasan Farmasi dibagi menjadi 3 jenis :

- 1) **Kemasan Primer:** Kemasan yang bersentuhan langsung dengan produk (misalnya: botol sirup obat, bungkus plastik makanan, atau tube salep).
- 2) **Kemasan Sekunder:** Kemasan yang menyatukan beberapa kemasan primer untuk perlindungan tambahan dan keperluan pajangan di toko (misalnya: kotak karton berisi botol sirup, atau kardus isi kemasan saset).
- 3) **Kemasan Tersier:** Kemasan tingkat tertinggi yang menyatukan sejumlah kemasan sekunder untuk memfasilitasi penanganan (*handling*), **penyimpanan di gudang**, dan **pengangkutan massal** (transportasi) agar aman dari risiko kerusakan selama distribusi.

PRIMARY PACKAGING



BLISTER PACKS

For tablets and capsules, with a cavity made from thermoformed plastic



BOTTLES

For liquid medications, syrups, or tablets; made of glass or plastic



VIALS

Small glass containers for injectables



AMPOULES

Sealed glass containers for single-dose injectables



SYRINGES

Pre-filled syringes for injectables



TUBES

For creams, ointments, and gels



Peranan Kemasan dalam Stabilitas Obat

Kemasan primer (yang bersentuhan langsung dengan obat) adalah benteng utama menjaga stabilitas dengan cara:

- **Kemasan *Opaque* / Botol Gelap (Amber)** : Mencegah masuknya sinar UV yang dapat memicu fotodegradasi.
- **Kemasan Blister** : Pada obat tablet, kemasan blister aluminium menahan paparan kelembapan dan oksigen langsung.
- **Wadah Kedap Udara** : Mencegah kontaminasi mikroba, terutama pada cairan atau salep.

SECONDARY PACKAGING



BOXES AND CARTONS

Cardboard containers for blister packs, bottles, or vials, providing structure and protection



LABELS AND INSERTS

Printed materials with product info, usage instructions, and safety warnings



OUTER WRAPPING AND SHRINK WRAPS

Bundles units together, protecting against moisture and tampering



MULTIPACKS

Groups several primary packs for bulk or retail distribution

Tertiary Packaging





TERIMA KASIH