

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Pada penelitian sebelumnya telah melakukan penelitian tentang peningkatan laju disolusi furosemid dengan bahan pembawa PVP K30 menggunakan metode pelarutan. Dari penelitian tersebut melaporkan bahwa laju disolusi furosemid lebih meningkat setelah furosemid murni terbentuk menjadi dispersi padat dengan perbandingan 1:15 pada menit ke-60 menghasilkan jumlah obat terdisolusi yang paling besar yaitu 91,42% dibandingkan dengan perbandingan 1:1, 1:3, 1:5, 1:7, dan 1:9. Semakin meningkatnya kadar PVP K30 terhadap furosemid akan dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan laju disolusinya akan semakin tinggi (Sutriyo, Rosmaladewi and Filosane, 2005).

Pembentukan dispersi padat kafein menggunakan PVP K30 dengan metode pelarutan telah melaporkan bahwa PVP K30 dapat meningkatkan kelarutan kafein pada formulasi dispersi padat 4:6 menghasilkan persen disolusi terbaik pada menit ke-35 yaitu 79,34% dibandingkan dengan formulasi yang lain (Octavia, Halim and Kartika, 2013).

Kemudian sistem dispersi padat genistein dengan bahan pembawa PVP K30 telah melaporkan bahwa pada semua perbandingan mengalami peningkatan laju disolusi secara berarti. Secara berurutan laju disolusi sistem dispersi genistein – PVP K30 (2:1; 1:1 dan 1:2) pada waktu 60 menit adalah $40,38 \pm 0,5 \%$; $66,03 \pm 0,89 \%$; $82,74 \pm 2,72 \%$. Laju disolusi genistein semakin meningkat dengan semakin banyak jumlah polimer PVP K30 dalam sistem dispersi padat (Zaini *et al.*, 2017).

Selanjutnya pembentukan dispersi padat piroksikam dengan bahan pembawa PVP K30 menggunakan metode pelarutan telah melaporkan bahwa penambahan PVP K30 dalam pembuatan dispersi padat piroksikam mengaruhi karakteristik fisikokimia dan meningkatkan laju disolusi. Hasil uji disolusi piroksikam dengan PVP K30 memberikan nilai disolusi yang lebih besar dibandingkan piroksikam murni (Edi, 2016).

B. Tinjauan Pustaka

1. Disolusi

Suatu sediaan padat yang mengandung zat obat jika dimasukkan ke dalam wadah yang berisi air atau ke dalam saluran cerna maka secara perlahan-lahan zat aktif obat akan melarut dan keluar dari padatan kecuali berupa bahan polimerik yang bergandengan, matrik padat yang berdisintegrasi menjadi granul dan granul berdegradasi menjadi partikel halus. Ketiga proses tersebut dapat terjadi bersamaan dengan pelepasan bahan obat dari bentuk penghantarannya. Keefektifan disolusi sediaan dalam melepaskan kandungan obatnya untuk kemudian diabsorpsi ke sistemik, hal ini berkaitan dengan kecepatan disintegrasi, bentuk sediaan dan degregasi granul (Sinko, 2011).

Disolusi suatu sediaan obat dikatakan baik atau tidak dapat dipakai beberapa pendekatan yaitu metode model matematika, metode analisis statistik dan metode yang tidak bergantung model. Semua nilai tersebut dibandingkan dengan nilai pembandingnya. Metode yang bergantung model matematika dikenal dengan istilah *curve fitting*, dimana dalam metode ini menggunakan beberapa persamaan matematika sehingga dapat memprediksi model pelepasan zat aktif dari sediaanannya. Model tersebut antara lain; model kinetika orde nol, kinetika orde satu, *Higuchi*, *Hixson-Crowell*, *Weibull*, *Corsmeyer-Peppas*, *Baker-Lonsdale* dan model *Hopfenberg*. Masing-masing model tersebut mempunyai persyaratan tersendiri. Dalam hal ini harga koefisien terhadap pembanding berpengaruh pada disolusi.

Metode yang tidak bergantung model menilai disolusi dengan beberapa profil disolusi antara lain; persentase zat aktif yang terlarut pada waktu tertentu (Q), luas area di bawah kurva disolusi (AUC) dan efisiensi disolusi (DE) (Costa, dan Manuel, 2001).

Disolusi dalam sistem dispersi padat berfungsi mengetahui kebaikan sistem dispersi yang dibandingkan dengan campuran fisik komponennya. Metode disolusi dilakukan dengan tujuan melihat besarnya kelarutan suatu zat dalam matriks pada suhu dan kecepatan pergerakan tertentu. Kelarutan diketahui dari jumlah serapan pada panjang gelombang

maksimum. Alat disolusi terdiri dari labu dalam wadah yang berisi cairan disolusi, sementara wadah disolusi berisi air yang diatur suhunya pada 37°C. sampel yang diujikan dimasukkan ke dalam labu disolusi dan diaduk dengan kecepatan tertentu. Disolusi disebut sebagai proses zat terlepas dan terlarut ke dalam medium pelarut, yang merupakan tahapan dalam laju absorpsi. Kecepatan pelarutan zat tersebut berpengaruh dari proses disolusi itu sendiri, hal ini juga akan berpengaruh pada absorpsi. Sehingga laju disolusi akan berpengaruh pada onset, intensitas, lama respon dan bioavailabilitas (Ansel, 2008).

Peningkatan disolusi dengan sistem dispersi padat bergantung dari bahan-bahan dan proses yang dipakai. Terjadinya peningkatan disolusi dibandingkan dengan bahan obat murni itu sendiri adalah diakibatkan oleh efek kelarutan oleh pembawa, efek keterbasahan dan ukuran partikel yang mengecil. Bahan obat dalam pembawa menyebabkan ukuran partikelnya menurun, sehingga luas permukaan dari dispersi bertambah (Karolewicz *et al.*, 2012).

Disolusi dalam sistem dispersi padat terhadap zat yang bersifat hidrofob agar diperoleh kenaikan disolusi yang dibandingkan pada standar zat aktif itu sendiri sebagai kenaikan absorpsi pada tempat dimana obat tersebut hancur. Hubungan seberapa bermutunya dispersi padat dengan laju disolusi adalah terletak pada kelarutan zat aktif dalam medium. Komponen bentuk kristal dalam penyusun dispersi padat akan memberikan laju disolusi yang rendah jika dibandingkan bentuk amorf. Sebagai koreksi dalam menilai tingkat kelarutan suatu bahan dalam disolusi bergantung pada pemilihan metode dan jumlah parameter yang diukur termasuk jenis dan jumlah cairan yang dipakai dalam analisa temperatur, kecepatan, aliran medium disolusi dan waktu pengukuran (Karolewicz *et al.*, 2012).

a. Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Disolusi

Beberapa faktor yang mempengaruhi laju disolusi zat aktif adalah :

- 1) Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia zat aktif

Sifat – sifat fisikokimia zat aktif memiliki peranan dalam pengendalian disolusinya dari bentuk sediaan. Kelarutan zat aktif dalam air diketahui sebagai salah satu dari berbagai faktor yang menentukan laju disolusi (Siregar and Wikarsa, 2010). Faktor ini meliputi :

Efek kelarutan obat. Kelarutan obat dalam air merupakan faktor utama dalam menentukan laju disolusi. Kelarutan yang besar menghasilkan laju disolusi yang cepat.

Efek ukuran partikel. Ukuran partikel berkurang dapat memperbesar luas permukaan obat yang berhubungan dengan medium, sehingga laju disolusi meningkat (Shargel, Wu-pong and Yu, 2012).

2) Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan

Faktor yang berkaitan dengan sediaan meliputi :

a) Efek formulasi. Laju disolusi suatu bahan obat dapat dipengaruhi bila dicampur dengan bahan tambahan. Bahan pengisi, pengikat, dan penghancur yang bersifat hidrofil dapat memberikan sifat hidrofil pada bahan obat yang hidrofob, oleh karena itu disolusi bertambah, sedangkan bahan tambahan yang hidrofob dapat mengurangi laju disolusi.

b) Efek faktor pembuatan sediaan. Metode granulasi dapat mempercepat laju disolusi obat-obat yang kurang larut. Penggunaan bahan pengisi yang bersifat hidrofil seperti laktosa dapat menambah hidrofilitas bahan aktif dan menambah laju disolusi (Shargel, Wu-pong and Yu, 2012).

3) Faktor yang berkaitan dengan bentuk sediaan

Faktor yang berkaitan dengan bentuk sediaan solid yang mempengaruhi proses disolusi meliputi metode granulasi atau prosedur pembuatan, ukuran granul, interaksi zat aktif dan eksipien, pengaruh gaya kempa, pengaruh penyimpanan pada laju disolusi (Siregar and Wikarsa, 2010).

4) Faktor yang berkaitan dengan alat disolusi

Faktor yang berkaitan dengan alat disolusi dapat menyebabkan hasil disolusi berubah – ubah dari uji ke uji pada semua teknik pengujian yang digunakan. Faktor ini meliputi :

- a) Tegangan permukaan medium disolusi. Tegangan permukaan mempunyai pengaruh nyata terhadap laju disolusi bahan obat. Surfaktan dapat menurunkan sudut kontak, oleh karena itu dapat meningkatkan proses penetrasi medium disolusi ke matriks. Formulasi tablet dan kapsul konvensional juga menunjukkan penambahan laju disolusi obat-obat yang sukar larut dengan penambahan surfaktan kedalam medium disolusi.
- b) Viskositas medium. Semakin tinggi viskositas medium, semakin kecil laju disolusi bahan obat.
- c) pH medium disolusi. Larutan asam cenderung memecah tablet sedikit lebih cepat dibandingkan dengan air, oleh karena itu mempercepat laju disolusi. Obat-obat asam lemah disolusinya kecil dalam medium asam, karena bersifat nonionik, tetapi disolusinya besar pada medium basa karena terionisasi dan pembentukan garam yang larut (Gennaro, 2000).

5) Faktor yang berkaitan dengan parameter uji disolusi

Beberapa faktor parameter uji disolusi mempengaruhi karakteristik disolusi zat aktif. Faktor – faktor tersebut seperti sifat dan karakteristik media disolusi, pH, lingkungan dan suhu sekeliling telah mempengaruhi daya gema disolusi suatu zat aktif (Siregar and Wikarsa, 2010).

Uji disolusi zat aktif dari sediaan solid ada 2 yaitu disolusi intrinsik dan disolusi nyata (partikular)

1) Disolusi intrinsik

Laju disolusi intrinsik pada umumnya dapat didefinisikan sebagai laju disolusi zat aktif murni dibawah kondisi luas permukaan yang konstan. Untuk menetapkan disolusi intrinsik, luas permukaan solid dipertahankan konstan dan hasil dinyatakan sebagai mg/waktu/cm². Teknik ini paling sering digunakan untuk

menetapkan laju disolusi yang sebenarnya untuk zat baru yang diteliti dalam sistem penghantaran obat baru. Definisi yang lebih spesifik, menyatakan disolusi intrinsik yang benar dan bukan disolusi nyata (Siregar, 2010).

2) Disolusi nyata (partikular)

Nilai disolusi nyata lebih signifikan. Disolusi nyata yang ditetapkan dengan mengukur jumlah total solid terdisolusi persatuan waktu, merupakan metode yang biasanya digunakan dan ditetapkan dalam Farmakope Indonesia edisi IV. Spesifikasi yang diperoleh melalui penggunaannya menetapkan kondisi antarpermukaan cairan-solid dan komposisi media yang dibakukan (Siregar, 2010).

Dalam Farmakope Indonesia Edisi V metode yang digunakan untuk menetapkan laju disolusi zat aktif dari sediaanya ada dua yaitu metode basket dan metode dayung.

1) Metode Basket

Metode basket menunjukkan suatu upaya membatasi posisi bentuk sediaan untuk memberikan kemungkinan maksimum suatu antarpermukaan solid-cairan yang tetap. Metode ini mempunyai beberapa keterbatasan, yaitu kecenderungan zat bergerak menyumbat kasa basket, sangat peka terhadap zat terlarut dalam media disolusi, kecepatan alir yang kurang memadai ketika partikel meninggalkan basket dan mengapung dalam media, dan kesulitan konstruksi jika diupayakan metode yang diotomatisasi (Siregar, 2010).

2) Metode Dayung

Metode dayung pada dasarnya terdiri dari atas batang dan daun pengaduk yang merupakan dayung berputar dengan dimensi tertentu sesuai dengan radius bagian dalam labu dengan dasar bundar. Metode ini mengatasi banyak keterbatasan basket berputar, tetapi mensyaratkan presisi yang ekstrim dalam geometri dayung, labu, dan perlakuan variasi yang tidak dapat diterima dalam

data disolusi berikutnya bahkan perubahan yang sangat kecil dalam penempatan (orientasi) dayung. Metode ini sangat baik untuk sistem otomatis. (Siregar, 2010).

b. Disolusi Efisiensi (DE)

Khan dan Rhodes mengusulkan untuk menggunakan Disolusi Efisiensi (DE) untuk mengungkapkan hasil kecepatan disolusi obat dalam suatu medium (Fudholi, 2013).

Disolusi Efisiensi merupakan luas daerah di bawah kurva disolusi sampai batas waktu tertentu. DE dinyatakan sebagai persentase terhadap luas segiempat yang digambarkan oleh disolusi 100% pada batas waktu yang sama (Suharmiati, 2001).

Secara persamaan dapat dituliskan sebagai berikut :

$$DE_t = \left(\frac{y_{dt}}{y_{100t}} \right) \times 100\%$$

Keterangan :

DE_t : Disolusi Efisiensi pada saat t

y_{dt} : Luas dibawah kurva daerah zat aktif pada saat t

y_{100t} : Luas segi empat 100% zat aktif larut dalam medium untuk waktu t

Nilai DE diungkapkan dalam kurun waktu pengamatan tertentu (misal 20 menit, 40 menit, atau yang lain) sehingga diekspresikan dengan DE_t , maka nilai DE_{t_1} akan berbeda dengan harga DE_{t_2} . Semakin besar harga t (waktu) yang digunakan, makin banyak titik-titik kurva yang terhitung apabila menggunakan t_2 , dibanding dengan DE_{t_1} sebagai penggambaran alur disolusinya.

2. Sistem Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan campuran homogen dari satu atau lebih zat aktif (padatan) dalam matriks yang bersifat inert untuk mendapatkan disolusi dan bioavailabilitas yang lebih baik dari zat aktif yang sukar larut dalam air (Chiou and Riegelman, 1971 dalam Rinaldi, 2016). Pada sistem ini bahan tersebar halus (fasa terdispersi) dalam bahan lain (fasa

pendispersi). Umumnya bahan terdispersi memiliki jumlah yang relatif lebih kecil dibandingkan bahan pendispersi, seperti dispersi tanah liat dalam air, dimana partikel tanah liat tersebar halus dalam air (Yazid, 2005).

Sistem dispersi padat dapat diterapkan dalam memformulasikan bahan-bahan obat dengan tujuan mempercepat pelepasan dan penyerapan bahan obat pada saluran cerna, menjaga stabilitas bahan obat karena sistem ini tidak mempengaruhi sifat kimia obat, mengurangi air dalam formulasi (hingga 10%), mengurangi ukuran partikel namun memperbesar luas permukaan dan meningkatkan bioavailabilitas (Kumar and Vandana, 2012).

Hasil penyelidikan oleh Thomas (1805-1809) menyebutkan bahwa zat-zat dalam sistem larutan mampu berdifusi melalui membran dengan kecepatan tertentu. Kecepatan difusi zat-zat padatan melalui membran salah satunya dipengaruhi oleh massa partikel. Semakin kecil massa partikel zat padatan maka semakin besar kecepatan zat tersebut melalui membran, dan sebaliknya. Berdasarkan ukuran partikel suatu campuran dibedakan atas kristaloid atau larutan sejati (< 1 nm), koloid atau dispersi (1 nm – 100 nm) dan suspensi (> 100 nm). Secara visual sulit dibedakan antara larutan sejati dengan partikel koloid atau antara koloid dengan suspensi (Yazid, 2005).

Kelarutan suatu bahan obat dalam air pada pemberian cara apapun memegang peranan penting dalam hal terapeutiknya. Senyawa yang memiliki permasalahan kelarutan dalam air memperlihatkan absorpsi yang tidak menentu sehingga respon terapeutik juga sulit untuk ditentukan, dan pada umumnya rendah. Perbaikan untuk bahan obat supaya diperoleh kelarutan yang lebih baik maka diperlukan perubahan-perubahan seperti bentuk garam dan ester dengan teknik mikronisasi obat atau kompleksasi. Kecepatan kelarutan pada senyawa kimia bentuk asam, basa, dan garam tidaklah sama dengan air. Ukuran partikel, bentuk kristal atau amorf, sifat partikel lainnya juga berpengaruh pada laju absorpsi (Ansel, 1989).

Pada tempat absorpsi, molekul-molekul obat harus dalam bentuk larutan sehingga molekul obat sampai pada sistem sirkulasi dalam jumlah yang cukup. Pada saluran cerna setelah pemberian secara oral kelarutan obat menjadi sangat penting, karena pada tempat ini umumnya obat dapat diabsorpsi secara difusi pasif, artinya obat yang berdifusi pasif memiliki tingkat kelarutan dalam air rendah dan kecepatan absorpsi lambat dibandingkan obat yang mudah larut dalam air (Lachman *et al.*, 1991).

Absorpsi erat kaitannya pada kelarutan, disolusi dan permeabilitas membran. *Food and Drug Administration* (FDA) mengelompokkan bahan-bahan obat yang berhubung dengan kelarutannya dalam air dan permeabilitas membran biologis yang lebih dikenal dengan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) yaitu :

- a. Kelas I : kelarutan tinggi, permeabilitas tinggi
- b. Kelas II : kelarutan rendah, permeabilitas tinggi
- c. Kelas III : kelarutan tinggi, permeabilitas rendah
- d. Kelas IV : kelarutan rendah, permeabilitas rendah

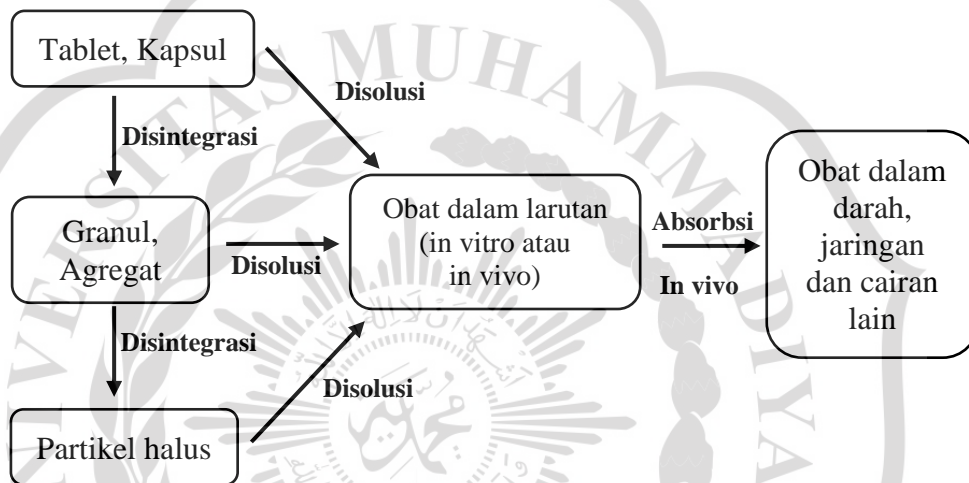
(Kumar and Vandana, 2012).

Kelarutan merupakan sejumlah zat yang dapat melarut dalam suatu larutan. Zat obat dengan kelarutan tinggi artinya sejumlah 85% zat obat terlarut dalam cairan pada rentang pH 1-8. Sementara permeabilitas merupakan kemampuan dalam mengendalikan kecepatan kinetika absorpsi dari saluran cerna. Permeabilitas yang tinggi jika obat mampu mencapai tingkat absorpsi lebih dari 90% dari dosis secara oral (Agus, 2008).

Sistem dispersi padat mengacu pada bahan padatan yang berbeda yaitu bahan obat yang bersifat hidrofobik dan pembawa atau polimer bersifat hidrofilik. Polimer yang dipakai tersebut dapat berupa kristal atau amorf dan bahan obat akan terdispersi ke dalam partikel polimer (Chiu and Riegelman, 1971). Obat dengan sifat kelarutan yang tinggi dalam polimer maka obat dianggap terlarut di dalam polimernya atau disebut sebagai larutan solid dimana terjadi pengurangan ukuran partikel ketingkat molekuler. Obat yang kelarutannya tidak begitu tinggi dalam polimer,

maka partikel obat terdispersi di dalam polimer sehingga peningkatan disolusi juga tidak begitu tinggi (Kumar and Singh, 2013).

Peningkatan disolusi dari sistem dispersi padat terjadi karena kombinasi berbagai efek, namun yang paling efektif adalah pengecilan ukuran partikel dimana ukuran partikel tersebut tidak akan diperoleh dengan penggerusan biasa. Seperti pada Gambar 2.1. Proses absorpsi yang terjadi pada bentuk sediaan tablet atau kapsul, disolusi akan lebih mudah terjadi pada partikel dengan ukuran yang lebih kecil sehingga proses absorpsi lebih besar (Sinko and Patrick, 2011).



Gambar 2.1. Tahap absorpsi yang terjadi dari bentuk sediaan tablet atau kapsul (Sinko and Patrick, 2011)

Mekanisme peningkatan kelarutan pada sistem dispersi padat adalah sebagai berikut :

- a. Pengurangan ukuran partikel atau pengurangan agregasi.
Cara ini berkaitan dengan luas permukaan partikel obat. Penurunan ukuran partikel mengubah sistem menjadi larutan eutektik. Keberadaan partikel tersebar merata dalam cairan disolusi tanpa adanya pengendapan. Jumlah pembawa yang besar memungkinkan keterbasahan juga akan besar sehingga mengurangi agregasi namun menambah luas permukaan.
- b. Peningkatan porositas.
Besarnya porositas partikel bergantung pada polimer yang dipakai.
- c. Perubahan bentuk partikel obat, dari bentuk kristal menjadi amorf.

Bentuk partikel amorf dibutuhkan energi yang tidak begitu tinggi sehingga mempunyai kemampuan melarut yang besar dalam cairan disolusi dibandingkan bentuk kristal.

d. Pembasahan.

Afinitas yang tinggi antara cairan dan padatan dalam cairan maka akan terbentuk lapisan tipis pada permukaan padatan. Jika afinitas tersebut berkurang atau tidak ada maka udara akan sulit untuk dihilangkan pada padatan tersebut (Kumar and Vandana, 2012).

Kelarutan zat di dalam pelarut didefinisikan sebagai konsentrasi zat yang dapat melarut dalam pelarut pada suhu dan tekanan tertentu sampai terbentuk larutan yang jenuh. Farmakope Indonesia edisi V mengelompokkan kelarutan dapat menjadi beberapa istilah kelarutan terkait dengan kemampuan pelarut untuk melarutkan zat, seperti tabel 2.1 berikut :

Tabel 2.1 Istilah kelarutan

Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10.000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10.000

Sumber: Ditjen POM, 2014

a. Metode Persiapan Dispersi Padat

Pembentukan dispersi padat yang diterapkan bergantung pada sifat dari bahan obat yang akan didispersikan. Metode yang sering dipakai antara lain dengan peleburan, pelarutan, dan campuran pelarutan dan peleburan (Chiou and Riegelman, 1971 dalam Rinaldi, 2016)

1) Metode pemanasan atau peleburan

Metode ini digunakan untuk bahan obat yang tahan terhadap pemanasan dan tidak mudah menguap. Metode peleburan, dimana bahan obat dan pembawa dilebur dengan pemanasan kemudian massa didinginkan dan digerus menjadi serbuk halus

(Singh *et al.*, 2011). Metode ini pertama kali digunakan oleh Sekiguchi dan Obi, pada obat sulfiazol dan polimer urea yang merupakan campuran bahan obat yang sukar larut dan polimer yang cairkan menggunakan pemanasan. Hasil leburan secara cepat disolidifikasi pada tangkas es sambil diaduk cepat. Kemudian digerus halus dan dilewatkan pada ayakan (Das *et al.*, 2013).

Metode ini sesuai digunakan untuk bahan obat dan polimer yang kompatibel pada suhu pemanasan, sebaliknya bahan obat dan polimer yang tidak kompatibel menyebabkan pemisahan menjadi dua fase. Banyak bahan obat yang kurang cocok dengan metode ini karena terjadi penguraian saat pemanasan. Campuran fisik obat dan polimer yang kemudian dilebur memungkinkan terjadi perusakan campuran. Perusakan tersebut dapat dicegah dengan cara melakukan peleburan di dalam wadah yang tertutup atau dengan peleburan dengan tekanan atau dengan melewati gas inert (Dhillon *et al.*, 2014).

Leburan yang sudah terbentuk kemudian dilakukan pemadatan dengan cara pendinginan. Proses pendinginan yang lambat akan terbentuk kristal dan pendinginan yang cepat akan membentuk amorf (Sridhar *et al.*, 2013). Pemadatan leburan griseovulfin-polietilen glikol oleh Chiou dan Riegelman (1971) dilakukan dengan cara pengaliran udara dingin pada leburan di dalam wadah stainless steel hingga terbentuk lempengan tipis.

2) Metode pelarutan

Bahan obat dan polimer sama-sama dilarutkan dalam pelarut organik yang sesuai, campuran kemudian diuapkan untuk menghilangkan pelarut sampai didapat massa kering. Penguapan pelarut dijaga agar bahan obat dan pembawa tetap stabil. Metode ini sangat baik untuk bahan obat dan polimer yang kurang stabil pada suhu diatas 100°C. Namun adanya pelarut umumnya mempengaruhi kestabilan bahan obat dan sukar menghasilkan bentuk amorf (Singh *et al.*, 2011).

Metode pelarutan dikerjakan secara bertahap. Pertama bahan obat dan polimer dilarutkan dengan pelarut organik, kemudian tahap berikutnya penghilangan pelarut, sehingga terbentuk dispersi padat. Penghilangan pelarut dapat dilakukan dengan evaporasi pada tekanan rendah dan temperatur tertentu. Pemilihan pelarut, kecepatan dan suhu penghilangan pelarut mempengaruhi terhadap mutu partikel yang dihasilkan dalam sistem dispersi padat (Das et al., 2013). Bukan berarti penggunaan suhu yang rendah akan menghasilkan mutu partikel yang baik, seperti pada pembuatan dispersi padat tolbutamid dan polimer PVP secara pelarutan. Penggunaan suhu evaporasi yang rendah menyebabkan stabilitas partikel dispersi kurang stabil (Kumar dan Singh, 2013).

3) Metode campuran (pelarutan-peleburan)

Dilakukan dengan cara melarutkan bahan obat ke dalam pelarut kemudian langsung dicampurkan ke dalam polimer yang cair seperti polietilen glikol (PEG). Campuran kemudian diuapkan secara perlahan-lahan sampai diperoleh massa kering. Kekurangan metode ini adalah kemungkinan bahan obat dan pelarut tidak dapat bercampur dalam polietilen glikol. Selain itu pelarut yang dipakai juga dapat mempengaruhi bentuk polimorfik dari bahan obat. Sehingga metode ini terbatas pada bahan obat, polimer dan pelarut tertentu (Singh *et al.*, 2011).

b. Pembawa Sistem Dispersi Padat

Pembawa atau polimer merupakan gabungan dari beberapa monomer-monomer melalui proses polimerisasi. Polimerisasi akan membentuk reaksi yang kemudian terjadi penyusunan ulang senyawa. Polimer dapat dijumpai di alam dan dapat juga disintesis di laboratorium. Polimer alam seperti pati, kitosan, protein dan selulosa. Polimer yang dibuat di laboratorium seperti polivinil alkohol, polivinil klorida, polietilena. Proses pembentukan pembawa dibagi menjadi dua

golongan, yaitu polimerisasi adisi dan polimerisasi kondensasi (Cowd, 1991 dalam Rinaldi, 2016).

Polimerisasi adisi adalah proses pembentukan polimer dengan reaksi adisi dari monomer ikatan rangkap yang menghasilkan polimer yang memiliki atom yang sama seperti monomer dalam gugus ulangnya. Contohnya polivinil klorida, polietilen. Polimerisasi kondensasi adalah proses pembentukan polimer dengan reaksi antara gugus fungsi pada monomer, terkadang disertai pembentukan molekul seperti H_2O , NH_3 atau HCl . Contohnya pada pembentukan protein dari asam amino (Cowd, 1991 dalam Rinaldi, 2016).

Penggunaan polimer dalam sistem dispersi padat berpengaruh pada bahan obat yang terdispersi. Polimer yang bersifat sukar larut dalam air menyebabkan bahan obat yang terdispersi akan dilepas secara lambat, sebaliknya bahan obat dilepas dengan cepat jika polimer bersifat larut dalam air. Pengembangan formulasi dengan sistem dispersi padat bergantung pada tujuan sejauh mana pelepasan bahan obatnya, semakin mudah larut maka pelepasan semakin dipercepat (Abdou, 1989).

Perubahan yang terjadi antara bahan obat dan polimer dalam sistem dispersi padat adalah perubahan dari bentuk padat menjadi cair, perubahan dari bentuk larutan campuran menjadi padat melalui proses seperti pembekuan, penghilangan pelarut dan kondensasi (Margaret, 2008).

Polimer sistem dispersi padat sangat berpengaruh terhadap mutu dan karakteristik dispersi yang terbentuk. Polimer yang sering dipakai antara lain :

- 1) Polimer generasi pertama atau polimer kristal, seperti urea, gula, asam organik.
- 2) Polimer generasi kedua atau polimer amorf, seperti polietilenglikol (PEG), polivinilpirolidon (PVP), derivat selulosa (hidroksipropilmetil selulosa, etil selulosa).
- 3) Polimer generasi ketiga atau polimer surfaktan, seperti tween 80, poloxamer 408 (Dhillon *et al.*, 2014).

Polimer sebagai pencampur dalam pembuatan dispersi padat agar diperoleh peningkatan disolusi maka pembawa harus memenuhi kriteria sebagai berikut:

- 1) Inert dan tidak toksik secara farmakologi
- 2) Stabil terhadap panas walaupun pada suhu peleburan rendah
- 3) Mudah larut dalam air, larut dalam pelarut lainnya
- 4) Secara kimia kompatibel dengan bahan obat namun tidak membentuk ikatan kompleks yang kuat dengan bahan obat (Tiwari *et al.*, 2009).

Polimer sebagai pembawa dispersi padat dalam penggunaannya haruslah dalam kombinasi yang sesuai dengan bahan obat. Jumlah polimer yang optimum akan dapat meningkatkan laju disolusi secara maksimal karena pada sistem ini akan terjadi pengurangan ukuran partikel, pengaruh kelarutan dari polimer, peningkatan keterbasahan dan pendispersian ikatan hidrogen antara obat dan polimer. Pemakaian polimer yang terlalu banyak justru dapat menurunkan disolusi karena terjadinya perubahan lingkungan di sekitar partikel obat yang sangat kuat dan obat sulit terlepas ke medium (Saharan *et al.*, 2009).

c. Klasifikasi Dispersi Padat

Hasil pembentukan dispersi padat bergantung dari karakteristik bahan obat dan polimer yang digunakan serta metode pembentukan sistem dispersi padat yang dipilih.

1) Campuran eutektik sederhana

Merupakan campuran yang dilebur dipadatkan secara cepat. Mirip dengan campuran fisika kedua bahan kristal sehingga pola difraksi sinar X merupakan penjumlahan kedua bahan tersebut. Campuran eutektik dibentuk ketika obat dan polimer digabungkan dalam keadaan cair. Campuran obat dan polimer tersebut dalam keadaan dingin akan mengkristal menjadi dua komponen yang berbeda. Titik peleburan dari pencampuran tersebut lebih rendah daripada titik lebur keduanya. Contohnya campuran parasetamol

dengan urea, kloramfenikol dengan urea, griseofulvin dengan PEG 2000 (Margaret, 2008; Kumar dan Singh, 2013).

2) Larutan padat

Larutan padat merupakan campuran dua bahan padatan dalam satu fase yang homogen. Ukuran partikel bahan obat yang terbentuk dapat mencapai tingkat molekuler. Partikel obat terdispersi secara molekuler di dalam polimer, area permukaan partikel obat meningkat sehingga tingkat kelarutan juga akan meningkat. Larutan padat lebih baik daripada campuran eutektik, sehingga sistem ini memberikan laju disolusi lebih cepat. Contohnya campuran hidrokortison dengan PEG 6000 (Margaret, 2008; Kumar dan Singh, 2013).

3) Larutan gelas

Merupakan sistem yang homogen dimana partikel terlarut di dalam pembawa secara molekuler, sehingga campuran bahan-bahan tersebut membentuk larutan yang transparan. Perubahan sistem gelas ini merupakan suatu upaya yang sangat penting dalam mengubah kelarutan suatu zat (Karolewicz *et al.*, 2012). Namun jika sistem yang terbentuk merupakan sistem yang terdiri dari dua fase dimana partikel obat kristal terdispersi ke dalam pembawa amorf maka sistem ini sering disebut sebagai suspensi gelas. Suspensi gelas adalah campuran antara zat dimana salah satu zat tersebut (partikel) mengendap dan tersuspensi dalam sistem gelas. Pembawa yang dipakai antara lain: asam sitrat, dekstrosa, sukrosa, galaktosa, PVP dan PEG (Kumar dan Singh, 2013).

4) Endapan amorf dalam polimer kristal

Berdasarkan struktur molekul pembentukan campuran maka ada dua tipe yaitu partikel obat terdispersi ke dalam pembawa amorf dan partikel obat terdispersi ke dalam pembawa kristal. Pengkristalan yang terbentuk dari campuran obat polimer yang didinginkan, dimana obat terperangkap pada keadaan amorf, kecenderungan bahan obat bentuk kristal mengendap lebih cepat

menjadi bentuk amorf dalam pembawa kristal (Margaret, 2008; Kumar dan Singh, 2013).

5) Gabungan senyawa (bentuk kompleks)

Bahan obat membentuk kompleks tergantung pada kelarutan dan tingkat disosiasi (Kumar dan Singh, 2013).

d. Karakterisasi Dispersi Padat

Penilaian karakterisasi dispersi padat banyak yang bisa dipakai, baik secara tunggal maupun kombinasi dua atau lebih metode yang sesuai seperti metode analisis termal. Difraksi sinar X, makroskopik, laju disolusi, kromatografi dan termodinamika yang semuanya mempunyai kelebihan dan kekurangan.

1) Analisis termal

Metode yang umum digunakan dalam mempelajari interaksi fisika kimia dari komponen yang ada dalam sistem dispersi.

- a) Metode kurva pendingin. Digunakan untuk membuat diagram sampel yang tidak tahan terhadap pemanasan.
- b) Metode lebur cair. Digunakan untuk membedakan antar sistem eutektik sederhana dan sistem larutan padat.
- c) Metode termomikroskopik. Digunakan untuk mengamati bentuk diagram fase menggunakan alat mikroskop polarisasi.
- d) *Differential Thermal Analysis* (DTA). Digunakan untuk mempelajari keseimbangan fase dari yang senyawa murni atau campuran. Pada metode ini akan terlihat transisi polimerfisme, penguapan, sublimasi, reaksi penguraian dan dapat juga dibuat diagram fase penentuan komposisi eutektik dan kelarutan padat-padat (Chiou and Riegelman, 1971).
- e) *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan salah satu metode analisis termal berfungsi dalam menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu sampel. Sampel dengan bobot yang diketahui di tempatkan pada wadah yang kemudian dipanaskan.

DSC banyak dipakai dalam banyak industri termasuk sektor pertanian, makanan, polimer, serta obat-obatan.

Analisis dalam teknik DSC pengukuran terhadap perbedaan kalor yang masuk ke dalam sampel dan pembanding sebagai fungsi temperatur, mengukur penghilangan atau peningkatan kalor karena perubahan-perubahan fisika dan kimia. Perbedaan tersebut melibatkan proses endotermis dan eksotermis atau perubahan dalam kapasitas panas. Proses endotermis meliputi peleburan, pendidihan, sublimasi, serta penguapan. Sedangkan proses eksotermis meliputi kristalisasi dan degradasi (Margaret, 2008).

Alat ini terdapat dua heater, di atasnya diletakkan wadah yang berisi sampel dan wadah reference yang kosong. Kedua wadah ini terbuat dari bahan yang sama. Pada saat alat hidup, kedua heater akan menaikkan suhu pada kedua wadah tersebut dengan kecepatan yang sama. Terdapat perbedaan kalor yang diterima pada wadah sampel dan wadah reference. Perbedaan tersebut akan direkam dan buat kurva hubungan antara aliran kalor dan kenaikan suhu. Hasil dari DSC tersebut dapat diketahui kapasitas kalor, transisi fase, kinetika, kestabilan termal, kemurnian, komposisi sampel, titik kritis, titik kristalisasi, dan titik leleh (Pramudita, 2013).

2) Difraksi sinar X

Metode difraksi sinar X dipakai untuk menentukan struktur kristal, amorf atau kristal. Pada sistem eutektik sederhana menunjukkan pola puncak difraksi setiap kristal yang ada dalam komponen. Adanya larutan padat ditunjukkan dengan pergeseran puncak difraksi sejalan dengan perubahan komposisi. Pada pola difraksi larutan padat, sisipan menunjukkan hilangnya puncak difraksi terlarut sedangkan puncak difraksi pelarut dapat tetap atau berubah. Metode ini dapat mengukur konsentrasi komponen kristal

dalam campuran dan dapat juga melihat adanya senyawa baru atau kompleks yang terbentuk (Chiou and Riegelman, 1971).

Metode ini sering digunakan dalam analisis kimia kualitatif dan kuantitatif. Sinar X monokromatis difokuskan pada suatu lempeng yang mengandung zat yang diamati. Bidang-bidang kristal dalam serbuk diorientasikan pada semua bidang sehingga memberikan gambaran difraksi maksimum yang saling menguatkan secara simultan. Pola-pola difraksi atau ketajaman puncak penyerapan yang diperoleh dari berbagai zat padat merupakan karakteristik dari zat yang bersangkutan (Moechtar, 1990).

Analisa kristal tunggal pada sinar X menginformasikan identitas dan uraian yang tepat dari kristal zat. Dimensi sudut-sudut kisi yang terbentuk menguatkan perbedaan spesifik antara bentuk kristal dalam suatu senyawa atau campurannya. Perbandingan letak dan intensitas yang muncul terhadap pembanding yang sudah diketahui sehingga analisa sinar X dapat diterapkan dalam analisa kuantitatif dan kualitatif (Sinko, 2011).

3) *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Metode ini termasuk pada metode mikroskopik digunakan untuk mempelajari polimorf dan morfologi dispersi padat, bentuk kristal dan ukuran. *Scanning Electron Microscope* (SEM) merupakan mikroskop elektron yang dapat mengamati ukuran partikel yang sangat kecil (nanometer). SEM dalam industri farmasi dipakai untuk melihat bentuk dan ukuran dari partikel obat dalam campurannya, susunan dari partikel-partikel dalam objek. Elektrostatik dan elektromagnetik SEM mengontrol pencahayaan gambar, menggunakan lebih banyak energi dan radiasi elektromagnetik sehingga lebih baik dibandingkan mikroskop cahaya. SEM memfokuskan sinar elektron di permukaan objek dan mengambil gambarnya dengan mendeteksi elektron yang muncul dari permukaan objek (Khan, 2010).

Pada hakekatnya SEM adalah pemeriksaan dan analisis permukaan. Gambar permukaan merupakan topografi hasil penangkapan elektron sekunder yang dipancarkan spesimen. Prinsip kerja SEM adalah berkas elektron yang diarahkan pada permukaan sampel yang telah dilapisi film konduktor. Berkas elektron akan berinteraksi dengan sampel dan dikumpulkan sehingga menghasilkan sinyal. Sinyal yang terjadi dipakai dalam mengukur intensitas elektron pada tabung yang diarahkan secara serentak dengan sinar mikroskop. Interaksi berkas elektron dan sampel akan memberikan pola difraksi elektron sehingga akan menginformasikan tentang kristalografi, jenis unsur dan distribusinya serta morfologi dari permukaan bahan (Pramudita, 2013).

4) Metode *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

Metode spektroskopi terbagi atas spektroskopi ultraviolet dan spektroskopi inframerah. Spektro ultraviolet terjadi kompleks dalam larutan yang ditandai pergeseran panjang gelombang maksimum. Pada spektroskopi inframerah terjadi interaksi atau kompleks antara zat aktif obat dengan pembawa, yang ditunjukkan oleh perubahan puncak serapan. Mengukur energi inframerah yang terserap oleh ikatan kimia pada panjang gelombang tertentu. Energi radiasi pada instrumen dapat bervariasi pada jarak tertentu dan respon akan diplotkan pada suatu fungsi radiasi energi. Struktur dasar senyawa ditentukan atas posisi penyerapan inframerahnya. FTIR dapat membedakan gugus OH yang berasal dari alkohol dan karboksilat (Pavia *et al.*, 2009).

Biasanya dalam spektrum terdapat banyak puncak. Puncak tersebut timbul lebih banyak daripada puncak yang diharapkan sehingga perlu diperhatikan posisi frekuensi, bentuk tajam, intensitas kuat dan lain-lain, sehingga dapat dibedakan spektrum serapan dari zat yang diharapkan dengan zat yang lainnya (Agus, 2008).

FTIR merupakan suatu cara untuk mengetahui serapan berdasarkan atas respon bahan terhadap radiasi elektromagnetik. Berfungsi dalam menganalisa secara kualitatif dan kuantitatif suatu senyawa, penentuan struktur molekul suatu senyawa (Steven, 2001). FTIR dipakai dalam penentuan gugus fungsional, pengenalan senyawa dan analisa campuran. Mengetahui karakterisasi interaksi obat dengan polimer dalam campurannya. Kemampuan FTIR dalam mendeteksi kristal interaksi obat polimer mencapai 99% (Singh et al., 2011).

Spektrofotometer inframerah bekerja mengukur besarnya vibrasi yang terjadi pada atom-atom yang berinteraksi. Vibrasi tersebut kemudian menghasilkan frekuensi yang sebanding dengan bilangan gelombang. Interaksi dari atom-atom mempunyai frekuensi tertentu yang muncul pada panjang gelombang tertentu pada spektrum. Interaksi antara atom dapat muncul pada dua bilangan gelombang dalam bentuk vibrasi tarik ulur (*stretching*) dan naik-turun (*bending*) (Sutriyo, Rosmaladewi and Filosane, 2005).

5) Metode Termodinamika

Metode termodinamika dipakai dalam mempelajari entropi, fusi dan tekanan parsial dari beberapa komponen. Dapat juga digunakan dalam mengamati diagram fase campuran dari sistem larutan padat dengan beberapa parameter (Chiou and Riegelman, 1971).

3. Spektrofotometer Ultraviolet

Spektrofotometer adalah alat untuk mengukur serapan suatu sampel sebagai fungsi panjang gelombang. Alat ini terdiri dari spektrometer yang menghasilkan sinar dari spektrum dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer sebagai alat pengukur intensitas cahaya yang ditransmisikan atau yang diabsorpsi (Day and Underwood, 1999).

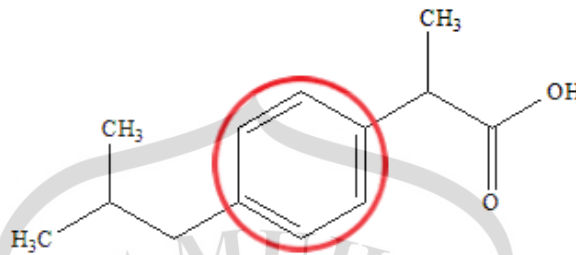
Metode yang sering digunakan dalam analisis farmasi meliputi spektrofotometri ultraviolet, sinar tampak, infra merah dan serapan atom. Dimana rentang panjang gelombang untuk masing-masing metode tersebut berbeda. Panjang gelombang untuk ultraviolet berkisar antara 190-380 nm, sinar tampak 380-780 nm, inframerah 2,5-4,0 nm (Ditjen POM, 2014).

Pada aspek kuantitatif, suatu berkas radiasi dikenalkan pada cuplikan (larutan sampel) dan intensitas sinar radiasi yang diteruskan diukur besarnya. Radiasi yang diserap oleh cuplikan ditentukan dengan membandingkan intensitas sinar yang diteruskan dengan intensitas sinar yang diserap jika tidak ada spesies penyerapan lainnya. Intensitas atau kekuatan radiasi cahaya sebanding dengan jumlah foton yang melalui satu satuan luas penampang perdetik. Serapan dapat terjadi jika foton atau radiasi yang mengenai cuplikan memiliki energi yang sama dengan energi yang dibutuhkan untuk menyebabkan terjadinya perubahan tingkat energi. Penetapan kadar dilakukan dengan mengukur absorbansi pada panjang gelombang maksimum, agar dapat memberikan absorbansi tertinggi untuk setiap konsentrasi. Bila suatu senyawa mempunyai lebih dari satu puncak, maka lebih diutamakan panjang gelombang maksimum yang absorptivitasnya terbesar dan memberikan kurva kalibrasi linier dalam rentang konsentrasi yang relatif lebar dan meningkat. Dapat ditentukan dengan persamaan regresi yang merupakan hubungan antara konsentrasi dan serapan (Day and Underwood, 1999).

Gugus atom yang mengabsorpsi radiasi UV-Vis disebut sebagai kromofor. Kromofor menyatakan gugus tak jenuh kovalen yang dapat menyerap radiasi dalam daerah-daerah sinar ultraviolet dan sinar tampak. Senyawa yang mengandung kromofor disebut dengan kromogen. Auksokrom merupakan gugus fungsional yang mempunyai elektron bebas, seperti $-OCH_3$, $-Cl$, $-OH$, dan $-NH_2$ yang memberikan transisi $n \rightarrow \pi^*$. Terikatnya gugus auksokrom pada gugus kromofor akan mengakibatkan pergeseran pita absorpsi menuju ke panjang gelombang yang lebih besar (Gandjar and Rohman, 2014).

Spektrum serapan ibuprofen dapat diamati pada panjang gelombang UV karena senyawa tersebut dapat menyerap radiasi sinari

UV. Hal tersebut dikarenakan adanya kromofor yang menyediakan elektron pada orbital π yang mudah tereksitasi ke tingkat energi yang lebih tinggi yaitu π^* apabila dikenai radiasi sinar UV yang memiliki energi yang sesuai dengan energi yang dibutuhkan untuk terjadinya eksitasi. Kromofor dari ibuprofen dapat dilihat pada gambar berikut:



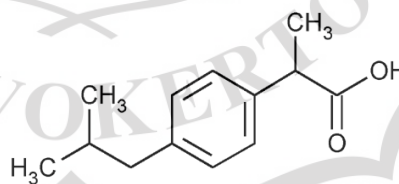
Gambar 2.2. Lingkaran warna merah menandakan gugus kromofor pada ibuprofen (Gandjar and Rohman, 2014)

4. Monografi Bahan

a. Ibuprofen

1) Sifat Fisikokimia

Ibuprofen [(±)-2-(p-isobutilfenil) asam propionat] dengan rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ dan berat molekul 206,28. Rumus bangun ibuprofen seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.3. Ibuprofen mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{13}H_{18}O_2$, dihitung terhadap zat akhirat (Ditjen POM, 2014).



Gambar 2.3. Rumus Bangun Ibuprofen (Ditjen POM, 2014)

Ibuprofen berupa serbuk hablur, putih hingga hampir putih, berbau khas lemah. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton dan dalam kloroform, sukar larut dalam etil asetat. Ibuprofen dalam dapar fosfat pH 7,2 memiliki serapan maksimum pada panjang gelombang 221 nm (Ditjen POM, 2014). Larut dalam larutan alkali hidroksida dan

karbonat. Senyawa ini mempunyai titik lebur 75-77°C dan titik didih 157°C dengan pKa 4,4 ; 5,2 dan log P (oktanol/air) 4,0 (Moffat, Osselton and Widdop, 2011).

2) Farmakokinetik

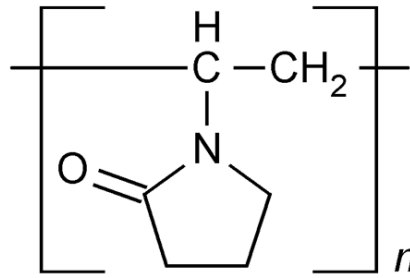
Ibuprofen diabsorpsi dengan cepat melalui saluran pencernaan dengan bioavailabilitas lebih besar dari 80%. Puncak konsentrasi plasma dapat dicapai setelah 1-2 jam. Ibuprofen menunjukkan pengikatan (99%) yang menyeluruh dengan protein plasma (Anderson, Konoben and Troutman, 2002). Pada manusia sehat volume distribusi relatif rendah yaitu ($0,15 \pm 0,02$ L/kg). Waktu paruh plasma berkisar antara 2-4 jam. Kira-kira 90% dari dosis yang diabsorpsi akan dieksresi melalui urin sebagai metabolit atau konjugatnya. Metabolit utama merupakan hasil hidroksilasi dan karboksilasi (Sinatra, Hord and Grinsberg, 1992; Katzung, 1995; Stoelting and Hiller, 2006).

3) Farmakodinamik

Mekanisme kerja ibuprofen melalui inhibisi sintesis protaglandin dan menghambat siklooksigenase-I (COX-I) dan siklooksigenase-II (COX-II). Namun tidak seperti aspirin hambatan yang diakibatkan olehnya bersifat reversibel. Dalam pengobatan dengan ibuprofen, terjadi penurunan pelepasan mediator dari granulosit, basofil dan sel mast sehingga terjadi penurunan kepekaan terhadap bradikinin dan histamin, mempengaruhi produksi limfokin dan limfosit T, melawan vasodilatasi dan menghambat agregasi platelet (Stoelting and Hiller, 2006).

Ibuprofen dapat digunakan untuk mengurangi nyeri yang ringan hingga sedang, khususnya nyeri karena inflamasi seperti yang terdapat pada arthritis dan gout (Anderson, Konoben and Troutman, 2002; Trevor, Katzung and Master, 2005). Untuk mengurangi nyeri ringan hingga sedang dosis dewasa ibuprofen per oral adalah 200-400 mg, untuk nyeri haid 400 mg per oral jika perlu. Untuk *arthritis rheumatoid* 400-800 mg. Untuk demam pada anak-anak 5 mg/kg berat badan, untuk nyeri pada anak-anak 10 mg/kg berat badan, untuk *arthritis juvenil* 30-40 mg/ kg berat badan/hari (Anderson, Konoben and Troutman, 2002).

b. *Polivinylpyrrolidone* (PVP)



Gambar 2.4. Rumus Bangun PVP (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009)

1) Sifat Fisikokimia

Polivinilpirolidon atau dikenal dengan povidon adalah hasil polimerisasi 1-vinilpirolid-2-on. Dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$, bobot molekul berkisar antara 2.500-3.000.000 (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009). Polimer berbentuk serbuk putih atau putih kekuningan. Mudah larut dalam air, dalam alkohol dan dalam kloroform. Praktis tidak larut dalam eter (Ditjen POM, 2014). Nama PVP juga disebut dengan vinilpirolidon polimer, poli (2-oksopirolidin-1-etilen). Serbuk bersifat higroskopis, kelarutan dalam air 5% mempunyai nilai pH antara 3,0-7,0 (Sweetman, 2009).

2) Stabilitas dan Kondisi Penyimpanan

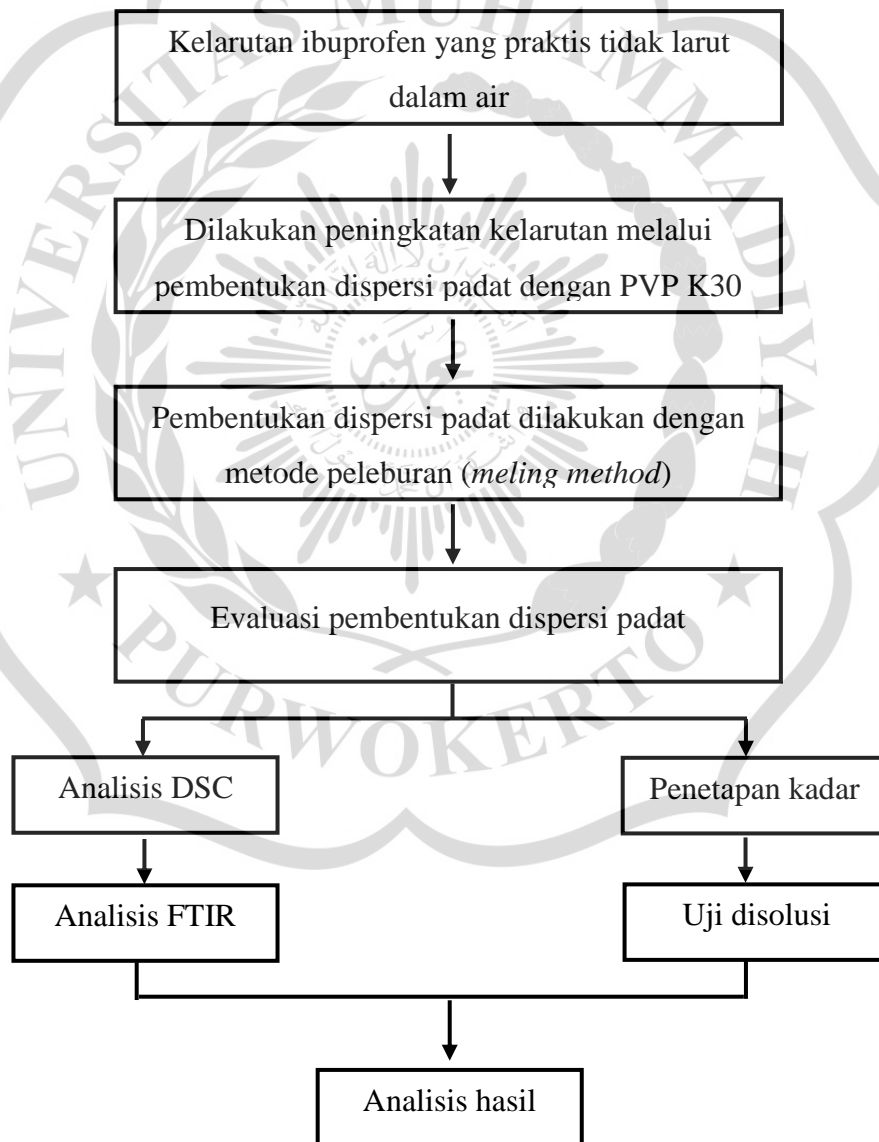
Povidon akan berubah menjadi lebih gelap atau menghitam dengan pemanasan pada suhu $150^{\circ}C$ dan terjadi penurunan kelarutan dalam air. Stabil pada suhu sekitar $110-130^{\circ}C$, sterilisasi uap dari larutan berair tidak akan mengubah kandungan povidon. Larutan berair rentan terhadap pertumbuhan jamur dan akibatnya memerlukan penambahan bahan pengawet yang sesuai (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

Povidon dalam penyimpanan pada kondisi biasa tidak mengalami dekomposisi atau degradasi. Tetapi, karena serbuknya bersifat higroskopis, maka harus disimpan dalam wadah kedap udara di tempat yang sejuk dan kering (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

3) Inkompatibilitas

Povidon inkompatibel terhadap bahan organik dan anorganik, resin alami maupun sintetis serta bahan kimia lainnya. Povidon dapat membentuk *molecular adducts* dalam larutan dengan sulfatiazol, natrium salisilat, asam salisilat, fenobarbital, tanin, dan bahan lain. Efek dari beberapa pengawet seperti thimerosal dapat berubah (merugikan) ketika terbentuk kompleks dengan povidon (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

C. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.5. Kerangka konsep penelitian