

**ANALISIS NILAI  $pK_a$  KALIUM DIKLOFENAK  
DALAM TABLET YANG BEREDAR DI  
MAKASSAR SECARA  
SPEKTROFOTOMETRI UV-VIS**

**MEITY PALISUAN  
N111 09 121**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur dipanjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa, atas berkat dan rahmatNya, penulis mampu merampungkan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar kesarjanaan pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Banyak kendala yang penulis hadapi dalam penyusunan skripsi ini, namun berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Ibu Dra. Christiana Lethe, M.Si., Apt. sebagai pembimbing utama yang telah sabar dalam memberikan arahan, bimbingan dan solusi selama proses penelitian dan penyusunan skripsi, Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan arahan, nasihat, dan solusi-solusi dengan penuh kesabaran dan keramahan serta dorongan agar penulis segera menyelesaikan studi.
2. Ibu Dr.Hj. Latifah Rahman, Dess., Apt, Bapak Usmar S.Si., M.Si., Apt. , serta Bapak Drs.Abd.Muzakkir Rewa, M.Si., Apt atas kesabarnya dan kesediaanya dalam menguji.
3. Dekan, Wakil Dekan, serta staf dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas bantuan serta motivasi-motivasi yang diberikan.

4. Kedua orang tua tercinta, ayahanda Anthonius Chindiawan dan ibunda Naomi Palisuan, atas segala pengorbanan materi, kasih sayang, ketulusan hati mendoakan sehingga penulis bisa menyelesaikan kuliah sampai saat ini.
5. Saudara penulis (Yogi Chindiawan), atas dukungannya dan kasih sayang kalian selama ini. Semoga kita senantiasa menjadi anak yang berbakti kepada orang tua kita.
6. Teman-teman farmasi angkatan 2009 (Ginkgo '09), yang telah memberikan semangat selama proses penelitian dan penyusunan skripsi
7. Sahabat-sahabat terdekat penulis, terkhusus Prisillia Ria Niatty Andareas S.Si, Ika Chaprianty Pasalli, Amelia S.Si dan Angela F.S. Lawalata S.Si, Harold, Kwandi, Albert, Eko, Debbie, Gabriella, Juliana yang selalu memberikan semangat selama penulis melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
8. Terima kasih kepada Ibu Adriana Pidun, kak Dewi Primayanti, terutama kak Echi, kak Ismail S.Si., Apt., kak Arti, kak Muhammad Tri Hidayat S.Si, terima kasih telah memberi bantuan atas segala kesulitan yang dihadapi penulis mulai dari awal hingga akhir penelitian.
9. Kepada pihak yang tidak sempat disebut namanya. Semoga Tuhan membalas semua kebaikan kalian selama ini.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini sangat jauh dari kesempurnaan, karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun demi terciptanya suatu karya yang lebih bermutu. Akhirnya, semoga karya kecil ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan ke depannya.

Makassar, 13 Agustus 2013

Penulis



## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai penetapan harga pKa kalium diklofenak BPFI dan beberapa sampel sediaan tablet kalium diklofenak yang terdapat dipasaran dengan menggunakan metode spektrofotometri ultraviolet. Tablet kalium diklofenak yang terdapat dipasaran diproduksi oleh beberapa industri memiliki formulasi yang berbeda, dengan perbedaan formulasi ini tentu akan mempengaruhi harga pKa dari molekul obat yang akan menentukan absorpsi dan distribusi obat dalam jaringan-jaringan tubuh. Tablet generik kalium diklofenak (Hexapharm Jaya) (6,4), tablet paten A (Sanbe Farma) (6,3), tablet paten B (PT.Guardian Pharmatama) (5,9), tablet paten C (Combiphar) (6,1), serta kalium diklofenak (BPFI) (6,8).

## ABSTRACT

PKa determination research has been done on diclofenac potassium dosage IPRS and some samples contained diclofenac potassium tablet market by using ultraviolet spectrophotometry. Diclofenac potassium that are commercially manufactured by several pharmaceutical industries had different formulations, whom certainly affect the pKa of molecule drug that will determine the absorption and distribution of drugs in the body's tissues. The results showed that generic tablet of Diclofenac Potassium (Hexapharm Jaya) (6.4), patent tablet A ( Sanbe Farma) (6,3), patent tablet B (PT.Guardian Pharmatama) (5.9), patent tablet C (Combiphar) (6.1), as well as raw Diclofenac Potassium (IPRS) (6.8)

## DAFTAR ISI

|  | Halaman |
|--|---------|
| LEMBAR PERSETUJUAN .....                                     | iii     |
| LEMBAR PENGESAHAN .....                                      | iv      |
| LEMBAR PERNYATAAN .....                                      | v       |
| UCAPAN TERIMA KASIH.....                                     | vi      |
| ABSTRAK .....  | ix      |
| ABSTRACT .....   | x       |
| DAFTAR ISI .....   | xi      |
| DAFTAR TABEL .....   | xv      |
| DAFTAR GAMBAR .....  | xvi     |
| DAFTAR LAMPIRAN .....  | xvii    |
| BAB I PENDAHULUAN.....                                       | 1       |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....                                 | 4       |
| II.1 Uraian Bahan Kalium Diklofenak .....                    | 4       |
| II.1.1 Farmakologi dan Farmakokinetik Kalium Diklofenak..... | 5       |
| II.1.2 Dosis Pemakaian .....                                 | 10      |
| II.1.3 Interaksi Obat .....                                  | 10      |
| II.2 Tablet .....  | 12      |
| II.2.1 Evaluasi Tablet .....                                 | 18      |
| II.2.2 Tablet Salut .....                                    | 21      |
| II.3 Disosiasi Asam-Basa Lemah.....                          | 23      |



|  |           |
|--|-----------|
| II.4 Hukum Lambert-Beer.....   | 26        |
| II.5 Spektrofotometri UV-VIS.....  | 27        |
| II.5.1 Penggunaan Spektrofotometri UV-VIS untuk menentukan nilai pKa ..... | 35        |
| <b>BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN.....</b>                                 | <b>38</b> |
| III.1 Alat dan Bahan yang Digunakan .....                                  | 38        |
| III.2 Pembuatan Pereaksi.....  | 38        |
| III.2.1 Pengambilan Sampel.....  | 38        |
| III.2.2 Pembuatan H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,2 N.....                | 39        |
| III.2.3 Pembuatan Natrium Hidroksida 0,2 N.....                            | 39        |
| III.2.4 Pembuatan Dapar Fosfat pH (5,0- 6,8).....                          | 39        |
| III.3 Penimbangan Sampel Kalium Diklofenak.....                            | 40        |
| III.5 Pembuatan Larutan Stok Tablet Generik Dan Tablet Paten....           | 40        |
| III.4 Pembuatan Larutan stok Baku Kalium Diklofenak .....                  | 40        |
| III.6 Pengenceran Sampel dan Baku Kalium Diklofenak.....                   | 41        |
| III.7 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....                            | 41        |
| III.8 Penetapan Harga pKa Sampel secara Spektrofotometri UV-VIS .....      | 40        |
| III.9 Pengumpulan Data ....  | 42        |
| III.10 Pembahasan Hasil .....  | 42        |
| III.11 Pengambilan Kesimpulan .....  | 42        |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 43 |
| IV.1 Hasil Penelitian.....       | 43 |
| IV.2 Pembahasan.....             | 44 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN ..... | 47 |
| V.1 Kesimpulan .....             | 47 |
| V.2 Saran .....                  | 46 |
| DAFTAR PUSTAKA.....              | 48 |
| LAMPIRAN .....                   | 50 |

## DAFTAR TABEL

| Tabel   | halaman |
|---|---------|
| 1. Hasil Pengukuran pKa Kalium Diklofenak ..... | 43      |

## DAFTAR GAMBAR

| Gambar  | halaman |
|---|---------|
| 1. Kurva Baku Kalium Diklofenak.....  | 43      |
| 2. Hasil Ekstraksi Tablet Generik Kalium<br>Diklofenak(Hexapharm Jaya0..... | 59      |
| 3. Hasil Ekstraksi Tablet Paten A ( Sanbe Farma).....                       | 60      |
| 4. Hasil Ekstraksi Tablet Paten B ( PT. Guardian<br>Pharmatama).....        | 60      |
| 5. Hasil Ekstraksi Tablet Paten C(Combiphar).....                           | 61      |

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

Obat analgesik antipiretik serta obat anti inflamasi nonsteroid (AINS) merupakan salah satu kelompok obat yang banyak diresepkan dan juga digunakan tanpa resep dokter. Beberapa AINS umumnya bersifat anti-inflamasi, analgesik, dan antipiretik. Respons individual terhadap AINS bisa sangat bervariasi walaupun obatnya tergolong dalam kelas atau derivat kimiawi yang sama. Sehingga kegagalan dengan suatu obat bisa dicoba dengan obat sejenis dari derivat kimiawi yang sama (1).

Kalium diklofenak merupakan Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug (AINS) yang banyak digunakan untuk penyakit–penyakit seperti kerusakan muskuloskeletal, arthritis, sakit gigi, dan dysmenorrheal sebagai penghilang rasa sakit dan inflamasi. Diklofenak merupakan obat Non Steroidal Anti Inflammatory (AINS) dengan efek antiInflamasi, analgesik dan antipiretik yang lebih baik dari NSAID lainnya. Diklofenak bekerja dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase 2 (COX 2). Seperti kebanyakan AINS lainnya, diklofenak juga dikenal dapat meningkatkan resiko pendarahan pada gastrointestinal dan efek samping kardiovaskular akan tetapi diklofenak memiliki indeks terapi yang lebih tinggi dibandingkan dengan AINS lainnya (2).

Reaksi suatu larutan tergantung pada tetapan disosiasi asam ( $K_a$ ) dan tetapan disosiasi ( $K_b$ ). Suatu larutan bereaksi netral jika  $K_a=K_b$ , bereaksi asam jika  $K_a>K_b$  dan bereaksi basa jika  $K_b >K_a$ .  $pK_a$  dapat digunakan untuk mengukur kekuatan asam-basa, dimana semakin kecil nilai  $pK_a$  maka asam-basa tersebut semakin kuat begitu juga sebaliknya (4).

Keuntungan dari metode spektrofotometri UV-VIS ini adalah memiliki sensitifitas ( $>10^{-6}M$ ) dengan berbagai absorpsi koefisien molar, penetapan harga  $pK_a$  dengan menggunakan spektrofotometri UV-VIS harus menggunakan pelarut yang murni (5).

Penyerapan (absorbansi) sinar UV dan sinar tampak pada umumnya dihasilkan oleh eksitasi-eksitasi elektron-elektron ikatan, akibatnya panjang gelombang pita yang mengabsorpsi dapat dihubungkan dengan ikatan yang mungkin ada dalam suatu molekul (6).

Diklofenak adalah turunan asam fenilasetat sederhana yang merupakan penghambat COX yang kuat dengan efek anti-inflamasi, analgesik, dan antipiretik. Obat ini cepat diabsorpsi setelah pemberian oral dan mempunyai waktu paruh yang pendek. Inhibisi sintesis prostaglandin dalam mukosa saluran cerna sering menyebabkan kerusakan *gastrointestinal* (dispepsia, mual dan gastritis). Efek samping yang paling serius adalah perdarahan gastrointestinal dan perforasi (3).

Kalium diklofenak yang terdapat dipasaran diproduksi oleh beberapa industri farmasi dan masing-masing industri memiliki formulasi yang berbeda,

dengan perbedaan formulasi ini tentu akan mempengaruhi harga pKa dari molekul obat yang akan menentukan absorpsi dan distribusi obat dalam jaringan-jaringan tubuh.(6)

Di Makassar terdapat beberapa apotik yang menyediakan tablet kalium diklofenak dengan nama paten dan nama generik masing-masing 13 merek. Pengambilan sampel didasarkan pada beberapa merek obat yang paling sering diresepkan di kota Makassar.

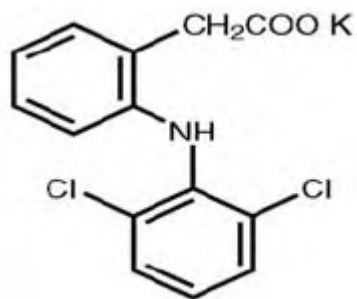
Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk membandingkan dan menganalisis nilai pKa kalium diklofenak dari tablet yang beredar dipasaran dengan kalium diklofenak BPI

Manfaat dari penelitian yaitu diharapkan penelitian ini dapat memberikan informasi dan gambaran mengenai nilai pKa kalium diklofenak dalam tablet.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Uraian Kalium Diklofenak (7)



- Nama kimia : 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]benzeneacetic acid, monopotassium salt
- Rumus molekul : C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>KNO<sub>2</sub>
- Berat molekul : 334,2
- Pemerian : Serbuk kristal, putih atau agak kekuningan, agak higroskopis
- Kelarutan : Agak sukar larut dalam air, sangat mudah larut dalam metanol, larut dalam etanol, sedikit larut dalam aseton, praktis tidak larut dalam eter, kloroform dan asetat encer



### **II.1.1 Farmakologi dan Farmakokinetik Kalium Diklofenak (5, 6, 8, 9, 10, 11, 12)**

Kalium diklofenak adalah derivat sederhana dari asam fenil asetat yang menyerupai flurbiprofen dan meclofenamat. Potensinya lebih besar atau dari indometasin atau dari naproksen. Obat ini memiliki sifat-sifat antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Obat ini digunakan untuk efek-efek analgetik dan antipiretik pada simptom artritis reumatoid.

Kalium diklofenak cepat diabsorpsi melalui saluran cerna setelah pemberian oral, efek analgetik dimulai setelah 1 jam dan mempunyai waktu paruh 1-2 jam. Kalium diklofenak terakumulasi dalam cairan sinovial setelah pemberian oral yang menjelaskan efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut.

Mekanisme kerja dari kalium diklofenak ini berhubungan dengan sistem biosintesis prostaglandin. Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG<sub>2</sub> menjadi terganggu. Setiap obat menghambat siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda.

Enzim siklooksigenase terdapat dalam 2 isoform disebut COX-1 dan COX-2. Kedua isoform tersebut dikode oleh gen yang berbeda dan ekspresinya bersifat unik. Secara garis besar COX-1 menghasilkan prostaglandin yang bersifat sitoprotektif, siklooksigenase- 2 semula diduga diinduksi berbagai

stimulus inflamatoar, termasuk sitokin, endotoksin dan faktor pertumbuhan (growth factors).

Hambatan terhadap isoenzim COX-1 dan COX-2 oleh AINS berakibat hambatan produksi prostaglandin. Kondisi ini akan menurunkan ketahanan mukosa lambung. Ketahanan mukosa lambung ditentukan oleh faktor defensif yang terdiri dari lapisan pre-epitel, epitel dan sub-epitel. Lapisan pre-epitel merupakan sawar terdepan dari mukosa lambung dalam mencegah pengaruh isi lumen terhadap lapisan epitel. Peranan mukus dan sekresi bikarbonat merupakan faktor utama dalam pencegahan primer maupun sekunder lesi mukosa akut oleh AINS. Efek topikal AINS terjadi akibat dari kerusakan lapisan mukus, sehingga akan terjadi gangguan permeabilitas dinding sel epitel dengan akibat obat akan masuk dan terperangkap di dalam sel. Selanjutnya terjadi pembengkakan disertai proses inflamasi dan akan terjadi kerusakan sel epitel tersebut. Efek topikal ini akan diikuti oleh efek sistemik dalam bentuk hambatan produksi prostaglandin melalui jalur COX-1 dan COX-2.

Mekanisme hambatan isoenzim cyclooxygenase tergantung dari golongan AINS. Peran faktor agresif seperti asam lambung, pepsin dan infeksi *Helicobacter pylori* akan memperberat lesi mukosa yang terjadi diakibatkan bertambahnya proses radang yang terjadi, meskipun masih kontroversi. Disamping itu terjadinya dismotilitas lambung akibat AINS juga akan memperberat lesi mukosa yang terjadi. Hambatan selektif terhadap

isoenzim Cox-2, tidak menunjukkan hasil yang baik dalam mencegah terjadinya lesi mukosa akut. Lesi mukosa akibat AINS dapat terjadi pada usus halus atau kolon. Terjadinya lesi akibat efek sistemik dan sebagai faktor agresif yaitu bakteri dan asam.

Terjadinya tukak lambung yang dirangsang oleh obat AINS dihubungkan dengan inhibisi cyclooxygenase. Pencegahan prostaglandin yang meningkat kan sekresi bikarbonat, inhibisi sekresi asam merangsang sintesa musin dan meningkatkan perfusi pembuluh darah.

Obat antiradang bukan steroid menghambat biosintesis prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase. Prostaglandin berperan penting pada timbulnya nyeri, demam, dan reaksi-reaksi peradangan, maka obat AINS melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase, mampu menekan gejala-gejala tersebut. Namun demikian, prostaglandin juga berperan penting pada proses-proses fisiologis normal dan pemeliharaan fungsi regulasi berbagai organ. Pada selaput lendir traktus gastrointestinal, prostaglandin berefek protektif.

Prostaglandin meningkatkan resistensi selaput lendir terhadap iritasi mekanis, osmotis, termis atau kimiawi. Dalam suatu telaah telah ditunjukkan, bahwa pengurangan prostaglandin pada selaput lendir lambung memicu terjadinya tukak. Hal ini membuktikan peranan penting prostaglandin untuk memelihara fungsi barier selaput lender. Dengan demikian, mekanisme kerja

obat AINS sekaligus menjelaskan profil efek utama maupun efek samping obat ini terutama toksisitasnya pada traktus gastrointestinal yang membatasi penggunaan obat ini.

Efek samping yang lazim ialah mual, gastritis, eritema kulit dan sakit kepala. Efek samping yang terjadi pada kira-kira 20% penderita meliputi distress saluran cerna, pendarahan saluran cerna dan timbulnya tukak lambung.

Absorpsi obat ini melalui saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap. Obat ini terikat 99 % pada protein plasma. Kalium diklofenak diakumulasi di cairan sinovial yang menjelaskan efek terapi disendi jauh lebih lama dari waktu paruh obat tersebut. Pemakaian obat ini harus berhati-hati pada penderita tukak lambung. Pemakaian selama kehamilan tidak dianjurkan.

Diklofenak adalah 100% diserap setelah pemberian oral dibandingkan dengan pemberian IV yang diukur dengan pemulihan urin. Namun, karena pertama-pass metabolisme, hanya sekitar 50% dari dosis yang diserap adalah sistemik tersedia. Dalam beberapa relawan puasa, kadar plasma terukur diamati dalam waktu 10 menit dari dosis dengan kalium diklofenak . Tingkat puncak plasma tercapai sekitar 1 jam berpuasa sukarelawan normal, dengan kisaran 0,33-2 jam. Makanan tidak berpengaruh signifikan terhadap tingkat penyerapan diklofenak. Namun, biasanya ada keterlambatan dalam timbulnya penyerapan dan penurunan kadar plasma puncak sekitar 30%

Diklofenak adalah lebih dari 99% terikat dengan protein serum manusia, terutama pada albumin. Serum binding protein adalah konstan

selama rentang konsentrasi (0,15-105 mg / mL) dicapai dengan dosis yang dianjurkan. Diklofenak berdifusi ke dalam dan keluar dari cairan sinovial. Difusi ke dalam sendi terjadi ketika kadar plasma lebih tinggi dibandingkan dalam cairan sinovial, setelah proses membalikkan dan tingkat cairan sinovial lebih tinggi dari kadar plasma.

Lima metabolit diklofenak telah diidentifikasi dalam plasma manusia dan urin. Metabolit termasuk 4'-hidroksi-, 5-hidroksi-, 3'-hidroksi-, 4',5-dihidroksi-dan 3'-hidroksi-4'-metoksi diklofenak. Pada pasien dengan disfungsi ginjal, konsentrasi puncak metabolit 4'-hidroksi-dan 5-hidroksi-diklofenak sekitar 50% dan 4% dari senyawa induk setelah pemberian dosis tunggal oral dibandingkan dengan 27% dan 1% pada subyek sehat normal. Namun, diklofenak metabolit menjalani glucuronidation lanjut dan sulfasi diikuti oleh ekskresi bilier. Satu diklofenak metabolit 4'-hidroksi-diklofenak memiliki aktivitas farmakologis sangat lemah.

Diklofenak dihilangkan melalui metabolisme dan ekskresi urin berikutnya dan empedu dari glukuronida dan konjugat sulfat dari metabolit. Sedikit atau tidak ada diklofenak berubah gratis diekskresikan dalam urin. Sekitar 65% dari dosis diekskresikan dalam urin dan sekitar 35% dalam empedu sebagai konjugat diklofenak berubah ditambah metabolit. Karena eliminasi ginjal bukanlah jalur yang signifikan eliminasi untuk diklofenak tidak berubah, dosis penyesuaian pada pasien dengan ringan sampai sedang

disfungsi ginjal tidak diperlukan. Terminal paruh diklofenak tidak berubah adalah sekitar 2 jam.

Kalium diklofenak merupakan salah satu golongan obat antiinflamasi non steroid (AINS) yang banyak digunakan untuk nyeri dan inflamasi. Kalium Diklofenak dalam bentuk lepas lambat terkendali adalah salah satu teknologi yang dikembangkan untuk memperbaiki toleransi kalium diklofenak. Beberapa studi klinis kalium diklofenak yang diberikan sebagai monoterapi atau kombinasi, menunjukkan obat ini efektif meredakan gejala osteoarthritis maupun rheumatoid arthritis.

### **II.1.3 Dosis Pemakaian (6)**

Dosis oral 3 kali sehari 25-50 mg setelah makan, rektal 1 kali sehari 50 mg sampai 100 mg, Pada nyeri kolik atau serangan encok pemberian 1-2 kali sehari 75 mg selama 1-3 hari.

### **II.1.4 Interaksi Obat**

- Aspirin

Tablet kalium diklofenak bila digunakan dengan aspirin, mengikat protein yang berkurang. Signifikansi klinis interaksi ini tidak diketahui, namun, seperti dengan AINS lainnya, administrasi seiring diklofenak dan aspirin umumnya tidak dianjurkan karena potensi efek samping meningkat.

- Methotrexate

AINS telah dilaporkan kompetitif menghambat akumulasi methotrexate dalam irisan ginjal kelinci. Hal ini mungkin menunjukkan bahwa mereka bisa meningkatkan toksisitas metotreksat.

- Siklosporin

Tablet kalium diklofenak, seperti AINS lainnya, dapat mempengaruhi prostaglandin ginjal dan meningkatkan toksisitas obat-obatan tertentu. Oleh karena itu, terapi bersamaan dengan siklosporin, dapat meningkatkan nefrotoksitas siklosporin ini.

- ACE inhibitor

Laporan menunjukkan bahwa AINS dapat mengurangi efek antihipertensi ACE-inhibitor. Interaksi ini harus diberikan pertimbangan pada pasien yang memakai AINS bersamaan dengan ACE inhibitor.

- Furosemide

Studi klinis, serta pengamatan postmarketing, telah menunjukkan bahwa Kalium Diklofenak lepas lambat dapat mengurangi efek natriuretik furosemide dan tiazid pada beberapa pasien. Tanggapan ini telah dikaitkan dengan penghambatan sintesis prostaglandin ginjal. Selama terapi bersamaan dengan AINS, pasien harus diamati dengan ketat untuk tanda-tanda gagal ginjal, serta untuk menjamin keberhasilan diuretik.

- Lithium

AINS telah menghasilkan peningkatan pada tingkat lithium plasma dan penurunan bea lithium ginjal. Rata-rata minimum konsentrasi lithium meningkat 15% dan pembersihan ginjal menurun sekitar 20%. Efek ini telah dikaitkan dengan penghambatan sintesis prostaglandin ginjal oleh AINS. Jadi, ketika AINS dan lithium yang diberikan bersamaan, subyek harus diamati dengan hati-hati untuk tanda-tanda toksisitas lithium.

- Warfarin

Efek dari warfarin dan AINS pada perdarahan GI yang sinergis, sehingga pengguna kedua obat bersama-sama memiliki risiko perdarahan GI serius lebih tinggi daripada pengguna salah satunya saja.

## **II.2 Tablet (13,14,15)**

Tablet adalah sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi.

Ada tiga metode pembuatan tablet, yaitu:

a. Metode granulasi basah

Masing-masing zat berkhasiat, zat pengisi, dan zat penghancur dihaluskan terlebih dahulu dalam mesin penghalus. Seluruh serbuk dicampur bersama-sama dalam alat pencampur, lalu dibasahi dengan larutan bahan pengikat. Setelah itu massa lembab diayak menjadi granul menggunakan ayakan 6 atau 8 mesh, dan dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu



50°-60°C. Setelah kering diayak lagi untuk memperoleh granul dengan ukuran yang diperlukan (biasanya digunakan ayakan 12-20 mesh). Tambahkan bahan pelicin (lubrikan) kemudian dicetak menjadi tablet dengan mesin tablet

b. Metode Granulasi Kering (*slugging*)

Dilakukan dengan mencampurkan zat berkhasiat, zat pengisi, dan zat penghancur, serta jika perlu ditambahkan zat pengikat dan zat pelicin hingga menjadi massa serbuk yang homogen, lalu dikempa cetak pada tekanan yang tinggi, sehingga menjadi tablet besar (*slug*) yang tidak berbentuk baik, kemudian digiling dan diayak hingga diperoleh granul dengan ukuran partikel yang diinginkan. Setelah itu dicetak sesuai ukuran tablet yang diinginkan

c. Kempa langsung

Masing-masing zat aktif, zat pengisi, zat pengikat, zat penghancur, dan zat pelicin dihaluskan terlebih dahulu dalam mesin penghalus. Seluruh serbuk dicampur bersama-sama dalam alat pencampur. Campuran serbuk yang telah homogen dikempa dalam mesin tablet menjadi tablet jadi.

Tablet memiliki kelebihan dibandingkan dengan sediaan padat lainnya, diantaranya:

a. Tablet merupakan bentuk sediaan yang utuh dan menawarkan kemampuan terbaik dari semua bentuk sediaan oral untuk ketepatan ukuran serta variabilitas kandungan yang paling rendah.

b. Tablet merupakan bentuk sediaan yang ongkos pembuatannya paling rendah.

c. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang paling ringan dan paling kompak.

d. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang paling mudah dan murah untuk dikemas serta dikirim.

e. Pemberian tanda pengenal produk pada tablet paling mudah dan murah.

f. Tablet paling mudah ditelan serta paling kecil kemungkinan tertinggal di tenggorokan, terutama bila bersalut yang kemungkinan pecah / hancurnya tablet tidak segera terjadi.

g. Tablet bisa dijadikan produk dengan profil pelepasan khusus, seperti pelepasan di usus atau produk lepas lambat.

h. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang paling mudah untuk diproduksi secara besar-besaran.

i. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang memiliki sifat pencampuran kimia, mekanik, dan stabilitas mikrobiologi yang paling baik.

Penggolongan tablet dapat dibedakan berdasarkan atas:

1. Berdasarkan metode pembuatan:

Berdasarkan metode pembuatannya, dikenal dua jenis tablet, yaitu tablet cetak dan tablet kempa.

a. Tablet cetak dibuat dari bahan obat dan bahan pengisi yang umumnya mengandung laktosa dan serbuk sukrosa dalam berbagai perbandingan. Massa serbuk dibasahi dengan etanol persentase tinggi. Kadar etanol tergantung pada kelarutan zat aktif dan bahan pengisi dalam sistem pelarut, serta derajat kekerasan tablet yang diinginkan. Massa serbuk yang lembab ditekan dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan. Kemudian dikeluarkan dan dibiarkan kering.

b. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja.

2. Berdasarkan Cara Pemakaian

Berdasarkan cara pemakaiannya, tablet dapat dibagi menjadi:

a. Tablet biasa / tablet telan. Dibuat tanpa penyalut, digunakan per oral dengan cara ditelan, pecah dilambung.

b. Tablet kunyah (*chewable tablet*). Bentuknya seperti tablet biasa, cara pemakaiannya dikunyah dulu dalam mulut kemudian ditelan, umumnya tidak pahit.

c. Tablet isap (*lozenges, trochisi, pastiles*) adalah sediaan padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat, umumnya dengan bahan dasar

beraroma dan manis, yang membuat tablet melarut atau hancur perlahan-lahan dalam mulut.

d. Tablet larut (*effervescent tablet*) adalah tablet yang sebelum digunakan dilarutkan terlebih dahulu dalam air dan akan menghasilkan buih. Tablet ini selain mengandung zat aktif juga mengandung asam (asam sitrat, asam tartrat) dan  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

e. Tablet implant (pelet). Tablet kecil, bulat atau oval putih, steril, dan berisi hormon steroid, dimasukkan ke bawah kulit dengan cara merobek kulit sedikit, kemudian tablet dimasukkan, kemudian dijahit kembali.

f. Tablet hipodermik adalah tablet kempa, dibuat dari bahan yang mudah larut atau larut sempurna dalam air. Tablet ini umumnya digunakan untuk membuat sediaan injeksi hipodermik segar dengan melarutkan tablet dalam air steril untuk injeksi.

g. Tablet bukal adalah tablet yang diletakkan antara pipi dan gusi.

h. Tablet *sublingual* adalah tablet yang diletakkan di bawah lidah.

i. Tablet vagina (*ovula*) adalah tablet sisipan yang didesain untuk terdisolusi dan pelepasan lambat zat aktif dalam rongga vagina. Tablet ini berbentuk telur atau berbentuk (buah) pir untuk memudahkan penahanan dalam vagina, untuk melepaskan zat antibakteri, antiseptik, atau zat astringen guna mengobati infeksi vagina atau mungkin melepaskan steroid untuk absorpsi sistemik

Berdasarkan penggunaannya tablet diklasifikasikan sebagai berikut;

a. Tablet Kunyah

Tablet ini harus lembut (segera hancur ketika dikunyah) atau mudah melarut dalam mulut. Pengunyahan dapat mempercepat penghancuran tablet dan memberikan keadaan basa untuk garam-garam logam yang digunakan dalam tablet antasida. Tablet kunyah diberikan pada pasien yang mengalami gangguan menelan tablet. Tablet ini digunakan dalam formulasi tablet untuk anak-anak (dalam sediaan multivitamin). Penggunaan lain tablet ini adalah untuk tablet antasida dan antibiotik.

b. Tablet sublingual

Tablet yang disisipkan di bawah lidah. Biasanya berbentuk datar, ditujukan untuk obat-obat yang diabsorpsi melalui mukosa oral. Cara ini berguna untuk penyerapan obat yang rusak oleh cairan lambung dan sedikit sekali diabsorpsi oleh saluran pencernaan. Tablet ini dibuat segera melarut untuk memberikan efek yang cepat.

c. Tablet salut selaput

Tablet kompresi ini disalut dengan selaput tipis dari polimer yang larut atau tidak larut dalam air, biasanya lapisan ini berwarna. Kelebihannya dari penyalutan dengan gula ialah lebih tahan lama, lebih sedikit bahan, waktu yang lebih sedikit untuk penggunaannya. Selaput ini pecah dalam saluran pencernaan, lambung atau usus

#### d. Tablet salut Enterik

Tablet salut enterik adalah tablet yang disalut dengan lapisan yang tidak melarut atau hancur dilambung tapi diusus dengan tujuan supaya tablet melewati lambung dan hancur serta diabsorpsi diusus.

#### e. Tablet salut gula

Tablet ini diberi lapisan gula berwarna dan mungkin juga tidak, lapisan ini larut dalam air dan dapat cepat terurai begitu ditelan. Gunanya melindungi obat dari udara dan kelembapan serta memberi rasa atau untuk menghindarkan gangguan dalam pemakaiannya akibat rasa atau bau bahan obat.

#### f. Tablet Triturat

Tablet ini bentuknya kecil dan biasanya silinder, biasanya mengandung sejumlah kecil obat keras. Tablet triturat harus cepat dan mudah larut seluruhnya dalam air

### **II.2.1 Evaluasi tablet**

Untuk menjamin mutu tablet maka dilakukan beberapa pengujian yaitu sebagai berikut:

#### a. Uji keseragaman bobot

Tablet harus memenuhi uji keseragaman bobot. Keseragaman bobot ini ditetapkan untuk menjamin keseragaman bobot tiap tablet yang dibuat. Tablet-tablet yang bobotnya seragam diharapkan akan memiliki kandungan

bahan obat yang sama, sehingga akan mempunyai efek terapi yang sama. Keseragaman bobot dapat ditetapkan sebagai berikut: ditimbang 20 tablet, lalu dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Kemudian timbang tablet satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari yang ditetapkan pada kolom A dan tidak boleh satu tablet pun bobotnya menyimpang dari rata-rata lebih besar dari yang ditetapkan pada kolom B. Jika perlu gunakan 10 tablet yang lain dan tidak satu tablet yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan dalam kolom A maupun kolom B.

b. Uji kekerasan

Kekerasan tablet dan ketebalannya berhubungan dengan isi die dan gaya kompresi yang diberikan. Bila tekanan ditambahkan, maka kekerasan tablet meningkat sedangkan ketebalan tablet berkurang. Selain itu metode granulasi juga menentukan kekerasan tablet. Umumnya kekuatan tablet berkisar 4 - 8 kg, bobot tersebut dianggap sebagai batas minimum untuk menghasilkan tablet yang memuaskan. Alat yang digunakan untuk uji ini adalah hardness tester, alat ini diharapkan dapat mengukur berat yang diperlukan untuk memecahkan tablet.

c. Uji waktu hancur

Peralatan uji waktu hancur terdiri dari rak keranjang yang mempunyai enam lubang yang terletak vertikal diatas ayakan mesh nomor 10 selama percobaan, tablet diletakkan pada tiap lubang keranjang. kemudian

keranjang tersebut bergerak naik turun pada larutan transparan dengan kecepatan 29 - 32 putaran per menit. Interval waktu hancur adalah 5 - 30 menit. Tablet dikatakan hancur bila bentuk sisa tablet (kecuali bagian penyalut) merupakan massa dengan inti yang tidak jelas.

d. Uji penetapan kadar zat berkhasiat

Uji penetapan kadar berkhasiat dilakukan untuk mengetahui apakah tablet tersebut memenuhi syarat sesuai dengan etiket. Bila kadar obat tersebut tidak memenuhi syarat maka obat tersebut tidak memiliki efek terapi yang baik dan tidak layak dikonsumsi. Uji penetapan kadar dilakukan dengan menggunakan cara-cara yang sesuai pada masing-masing monografi

e. Uji disolusi

Obat yang telah memenuhi persyaratan kekerasan, waktu hancur, keregangan, keseragaman bobot, dan penetapan kadar, belum dapat menjamin bahwa suatu obat memenuhi efek terapi, karena itu uji disolusi harus dilakukan pada setiap produksi tablet. Disolusi adalah proses pemindahan molekul obat dari bentuk padat ke dalam larutan pada suatu medium. Disolusi menunjukkan jumlah bahan obat yang terlarut dalam waktu tertentu. Disolusi menggambarkan efek obat secara invitro, jika disolusi memenuhi syarat maka diharapkan obat akan memberikan khasiat secara invivo.



## II.2.2 Tablet Salut

Tablet salut yang dikenal secara luas diantaranya adalah tablet salut gula, tablet salut tipis (enterik dan non enterik) dan tablet salut kompresi (compression coating). Tujuan penyalutan tablet adalah untuk memperbaiki penampilan obat, menutupi rasa, bau rasa dan warna obat yang tidak menyenangkan, memberikan perlindungan fisik dan kimia pada obat (melindungi obat yang tidak stabil dalam asam dan melindungi lambung dari obat yang mengiritasi lambung) serta mengendalikan pelepasan obat dari tablet. Ada tiga komponen utama yang penting dalam penyalutan tablet yaitu sifat-sifat tablet, proses penyalutan dan suasana penyalut.

Tablet yang disalut harus memiliki sifat-sifat yang sesuai selama proses penyalutan. Tablet inti sebaiknya berbentuk sferis, elips, bikonveks, bulat, atau bikonveks oval agar tablet dapat mengikuti perputaran dan bergerak bebas dalam panci penyalut. Kekerasan dan keregasan tablet menjadi perhatian utama karena pada proses penyalutan akan saling berbenturan. Jika tablet rapuh maka akan terjadi pecahan-pecahan hasil kikisan atau berbenturan yang pada akhirnya menyebabkan rusaknya tekstur pada permukaan tablet.

Tablet salut terdiri dari beberapa macam :

1. Tablet salut biasa(dragee)

Tablet ini disalut dengan gula dari suspensi dalam air yang mengandung serbuk tak larut seperti pati, kalsium karbonat, talk atau

titanium dioksida yang disuspensikan dengan gom akasia atau gelatin. Kelemahan salut gula adalah waktu penyalutan yang lama dan memerlukan penyalut yang tahan air. Hal ini akan memperlambat disolusi dan memperbesar bobot tablet.

#### 2. Tablet salut selaput (film coated tablet)

Tablet ini disalut dengan hidroksipropilmetilselulosa, metilselulosa, hidropropiselulosa, Na-CMC serta campuran selulosa asetat ftalat dan PEG yang tidak mengandung air atau yang mengandung air.

#### 3. Tablet salut enterik ( enteric coated tablet)

Tablet ini disebut juga tablet lepas tunda. Jika obat dapat rusak atau tidak aktif karena cairan lambung atau dapat mengiritasi mukosa lambung, diperlukan penyalut enterik untuk menunda pelepasan obat sampai tablet melewati lambung.

#### 4. Tablet lepas lambat (sustained- release tablet)

Tablet ini disebut juga tablet efek diperpanjang. Tablet ini dibuat sedemikian rupa sehingga zat aktif akan tersedia selama jangka waktu tertentu setelah obat diberikan.

### II.3 Disosiasi asam lemah dan basa lemah (8,9)

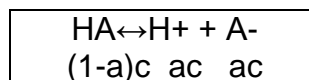
Asam merupakan senyawa – senyawa yang mengalami ionisasi untuk melepaskan ion hydrogen (atau proton) ke lingkungan sekitarnya. Basa adalah senyawa- senyawa yang dapat menerima ion hydrogen ini, defenisi ini merupakan defenisi asam- basa oleh Bronsted - Lowry .

Dalam kasus disosiasi asam lemah, konstanta kesetimbangan reaksi diberi istilah  $K_a$  dan disebut konstanta ionisasi atau kadang-kadang dengan istilah konstanta keasaman. Persamaan  $K_a$  ditulis sebagai berikut

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

$K_a$  merupakan suatu tetapan keasaman senyawa tertentu pada suhu tertentu. Semakin besar nilai  $K_a$  maka asam semakin kuat .

Persamaan diatas dapat dimungkinkan untuk menurunkan suatu persamaan untuk menentukan kekuatan larutan asam . Jika suatu asam (HA) mengalami ionisasi menjadi  $a$  mol ion  $H^+$  dan  $a$  mol ion  $A^-$  yang mana  $a$  adalah fraksi asam yang terionisasi maka jumlah mol asam yang tidak terdisosiasi diberikan oleh  $(1-a)$ . Larutan asam ini sekarang disiapkan dengan  $c$  mol asam dalam 1 liter ( $1 \text{ dm}^3$ ) yang akan menghasilkan  $ac$  mol  $H^+$  dan  $ac$  mol  $A^-$  sehingga



Konstanta asam ( $K_a$ ) diberikan oleh persamaan berikut

$$K_a = \frac{axa}{(1-a)c}$$

$$K_a = \frac{a^2xc^2}{(1-a)c} \quad \text{dengan demikian} \quad K_a = \frac{a^2xc}{(1-a)}$$

Untuk elektrolit lemah  $a$  sangat kecil sehingga dapat diabaikan karenanya  $(1-a)$  adalah mendekati  $=1$  persamaan yang disederhanakan sekarang dapat ditulis sebagai:

$$K_a = ac^2$$

Yang mana  $c$  adalah konsentrasi dalam mol/liter; dan  $a$  adalah tingkat keasaman asam sehingga

$$a = c \sqrt{\left(\frac{K_a}{c}\right)} = \sqrt{K_a c}$$

pH larutan sekarang dapat ditentukan

$$[H^+] = ac$$

Dengan demikian

$$[H^+] = c \sqrt{\left(\frac{K_a}{c}\right)} = \sqrt{K_a c}$$

Jika bagian kiri dan kanan persamaan diatas dibuat dalam bentuk logaritmanya maka

$$\text{Log [H+]} = \frac{1}{2} \log K_a + \frac{1}{2} \text{Log } c$$

Dengan mengalikannya dengan -1 akan diperoleh

$$-\text{Log[H+]} = \frac{1}{2} \text{Log } K_a - \frac{1}{2} \text{Log } c$$

Oleh karena itu

$$\text{pH} = \frac{1}{2} \text{Log } pK_a - \frac{1}{2} \text{Log } c$$

$K_a$  merupakan tetapan bagi senyawa tertentu pada suhu tertentu. Sehingga jelas, semakin jauh pergeseran tetapan kesetimbangan kekanan, ionisasi asam akan semakin sempurna dan nilai  $K_a$  akan semakin besar. Untuk sederhananya, semakin besar nilai  $K_a$  semakin kuat asamnya.

Kekuatan asam bergantung pada jumlah ion hidrogen yang dibebaskan jika asam mengalami ionisasi dan hal ini bergantung pada derajat ionisasi  $\alpha$  pada setiap konsentrasi yang diberikan.

Untuk menyatakan kekuatan asam dan basa, seringkali berguna dan lebih baik dengan menggunakan istilah  $pK_a$  dan hal ini dapat dilakukan dengan mempertimbangkan kesetimbangan yang terjadi antara asam dan basa konjugasinya.

$pK_a$  asam didefinisikan sebagai logaritma negatif tetapan disosiasi  $K_a$  yaitu

$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

$K_a$  merupakan tetapan disosiasi untuk ionisasi suatu asam sehingga semakin besar nilai  $K_a$  semakin kuat asamnya (karena tetapan kesetimbangannya bergerak lebih jauh kekanan).  $pK_a$  adalah negatif logaritma  $K_a$  dan umum digunakan karena nilai  $K_a$  untuk asam-asam organik sangat kecil dan sulit untuk diingat (biasanya  $10^{-5}$ ). Karena  $pK_a$  adalah negatif logaritma  $K_a$  maka semakin kecil nilai  $pK_a$  semakin kuat asamnya.

#### II.4 Hukum Lambert-Beer (11)

Pengukuran serapan cahaya oleh larutan molekul dengan hukum Lambert – Beer yang ditulis sebagai berikut:

$$A = -\log T = \log(I_0/I) = \epsilon bc$$

Notasi  $I_0$  adalah intensitas radiasi yang masuk

$I_t$  adalah intensitas radiasi yang ditransmisikan

$A$  adalah absorbans dan merupakan ukuran jumlah cahaya yang diserap oleh sampel

$\epsilon$  adalah tetapan yang dikenal sebagai absortivitas molar dan merupakan absorbans larutan 1 M analit tersebut

$b$  adalah panjang jalur sel dalam 1 cm

$c$  adalah konsentrasi analit dalam mol per liter

dalam produk farmasi konsentrasi dan jumlah biasanya dinyatakan dalam gram atau milligram dan bukan mol sehingga untuk keperluan analisis produk ini, Hukum Lambert-Beer ditulis dalam bentuk berikut ini:

$$A = A(1\%, 1\text{cm})bc$$

Notasi  $A$  adalah absorbans yang diukur

$A(1\%, 1\text{cm})$  adalah absorbansi larutan 1% b/v (1g/100ml) dalam suatu sel berukuran 1 cm

$b$  adalah panjang jalur dalam cm (biasanya 1 cm)

$c$  adalah konsentrasi sampel dalam g/100 ml

Pengukuran biasanya dibuat dalam sel berukuran 1 cm, persamaan tersebut dapat ditulis sebagai berikut

$$\left[ c = \frac{A}{A(1\%, 1\text{cm})} \right] \text{ menghasilkan konsentrasi analit dalam g/100ml}$$

## II.5 Spektrofotometri (3,11)

Spektrum UV-VIS merupakan korelasi antara absorbansi (sebagai ordinat) dan panjang gelombang (sebagai absis) bukan merupakan garis spektrum akan tetapi merupakan suatu pita spektrum. Terbentuknya pita spectrum UV-VIS tersebut disebabkan oleh terjadinya aksitasi elektronik lebih dari satu macam pada gugus molekul yang sangat kompleks. Terjadinya dua atau lebih pita spektrum UV-VIS diberikan oleh molekul dengan struktur yang

lebih kompleks karena terjadi beberapa transisi sehingga mempunyai lebih dari satu panjang gelombang maksimal.

Spektrofotometri adalah salah satu cabang spektrometri yang mencakup pengukuran absorpsi oleh senyawa- senyawa kimia, pengukuran energi radiasi panjang gelombang pendek dan tertentu , mendekati radiasi monokromatik.

Radiasi monokromatik adalah radiasi pada satu panjang gelombang dalam prakteknya radiasi ini didapat dengan menggunakan prisma atau kisi.

Cahaya adalah suatu bentuk energi radiasi yang mempunyai sifat sebagai gelombang dan partikel. Sifatnya sebagai gelombang dapat dilihat dengan terjadinya pembiasan dan pemantulan cahaya oleh suatu medium, sedangkan sifatnya sebagai partikel dapat dilihat dengan terjadinya efek foto listrik.

Energi radiasi terdiri dari sejumlah besar gelombang elektromagnetik dengan panjang gelombang yang berbeda-beda. Bagian-bagian suatu radiasi dapat dipisah-pisahkan menjadi spectrum elektromagnetik

Cahaya Tampak hanyalah merupakan bagian kecil dari seluruh radiasi elektromagnetik. Spektrum cahaya tampak terdiri dari komponen-komponen merah, jingga, kuning, hijau, biru dan ungu, dimana masing-masing warna mempunyai panjang gelombang yang berbeda. Satuan yang banyak dipergunakan untuk menyatakan panjang gelombang adalah Angstrom,  $1 \text{ A} = 10^{-10}$  meter.



Metode Spektrofotometri Ultraviolet dan Sinar Tampak telah banyak diterapkan untuk penetapan senyawa-senyawa organik yang umumnya dipergunakan untuk penentuan senyawa dalam jumlah yang sangat kecil

Dalam suatu larutan gugus molekul yang dapat mengabsorpsi cahaya dinamakan gugus kromofor, contohnya antara lain: C = C, C = O, N = N, N = O, dan sebagainya. Molekul-molekul yang hanya mengandung satu gugus kromofor dapat mengalami perubahan pada panjang gelombang.

Dalam analisis kimia farmasi pengukuran yang sederhana yang dilakukan secara spektrometri adalah:

- Pengukuran posisi (panjang gelombang) dalam spektrum elektromagnetik dimana energi radiasi mengadakan interaksi dengan senyawa kimia
- Pengukuran tenaga dari energi yang diteruskan yang dibias, dipendarkan dari energi yang dikeluarkan.

Spektrum elektromagnetik adalah istilah yang dipakai untuk membatasi suatu sistem energi yang sempurna yang disiarkan dalam bentuk gelombang. energi disini ditandai dengan energi radiasi yang terdapat dalam berbagai bentuk misalnya sinar matahari, warna, gelombang radio dan lain-lain.

Akan tetapi harus diketahui bahwa bentuk energi radiasi mempunyai sifat-sifat tertentu yang saling berkaitan

$$C = v \lambda$$

Notasi  $c$  = kecepatan cahaya ( $3 \times 10^{10}$  cm/detik)

$V = \text{frekuensi (cm/detik)}$

$\lambda = \text{panjang gelombang(cm)}$

Persamaan diatas menunjukkan bahwa :

1. Kecepatan dari semua bentuk energi radiasi dalam medium yang diberikan adalah konstan
2. Perbedaanya terletak pada frekuensi (percepatan) dan panjang gelombang

Energi radiasi disini menunjukkan energi dalam daerah ultraviolet, daerah tampak dan daerah inframerah dari spektrum elektromagnetik

Molekul yang mengandung dua gugus kromofor atau lebih akan mengabsorpsi cahaya pada panjang gelombang yang hampir sama dengan molekul yang hanya mempunyai satu gugus kromofor tertentu, tetapi intensitas absorpsinya adalah sebanding dengan jumlah kromofor yang ada. Interaksi antara dua kromofor tidak akan terjadi, kecuali kalau memang antara dua kromofor itu ada kaitannya. Walaupun demikian, suatu kombinasi tertentu dari gugus fungsi akan menghasilkan suatu sistem kromoforik yang dapat menimbulkan pita-pita absorpsi yang karakteristik

Banyak zat organik juga menunjukkan absorpsi khusus, misalnya permanganat, ion nitrat, ion kromat, dan ruthenium, molekul iodium dan ozon.

Banyak pereaksi akan bereaksi dengan zat yang tidak mengabsorpsi memberikan hasil yang akan mengabsorpsi sinar Ultraviolet atau Sinar Tampak dengan kuat.

Pereaksi organik yang membentuk kompleks berwarna yang stabil adalah o-phenanthrolin untuk besi, dimetil glioksim untuk nikel, dietil thio karbamat untuk tembaga, dan sebagainya

Daerah-daerah panjang gelombang energi radiasi yang penting dalam spektrofotometri adalah sebagai berikut :

|                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| Ultraviolet       | 185-380m $\mu$  |
| Cahaya tampak     | 380-780m $\mu$  |
| Inframerah dekat  | 780-3000m $\mu$ |
| Inframerah sedang | 3,0-15m $\mu$   |
| Inframerah jauh   | 15-40m $\mu$    |

Fotometri adalah istilah yang dipakai untuk jenis spektrofotometri yang menggunakan radiasi cahaya tampak dimana berkas sinar yang datang tidak monokromatis tetapi sangat dibatasi dengan mempergunakan filter.

Spektrofotometri didasarkan pada persamaan yang dikenal sebagai Hukum Lambert Beer atau hukum Beuguer-Beer dan yang menghubungkan intensitas radiasi yang datang, radiasi yang diteruskan panjang jarak radiasi serta kadar dari larutan. Hubungan ini secara matematik dinyatakan sebagai berikut:

$$I = I_0 e^{-kcb}$$

$$T = I / I_0 = e^{-kcb}$$

$$A = \log 1/T = abc$$

Notasi : I = intensitas radiasi yang diteruskan

$I_0$  = intensitas radiasi yang datang

e = logaritma alam = 2,7184

k = koefisien ekstinsi merupakan suatu tetapan

c = konsentrasi senyawa kimia dalam larutan biasanya g/L

b = jarak radiasi dalam cm

(-) = tanda negatif yang artinya intensitas radiasi yang diteruskan akan berkurang jika konsentrasi zat dalam larutan bertambah

Hal-hal yang harus diperhatikan dalam analisis secara spektrofotometri

UV-VIS

1. Pembentukan molekul yang dapat menyerap sinar UV

Hal ini perlu dilakukan jika senyawa yang dianalisis tidak menyerap pada daerah tersebut. Cara yang digunakan adalah dengan merubah menjadi senyawa lain atau direaksikan dengan pereaksi tertentu. Pereaksi yang digunakan harus memenuhi beberapa persyaratan :

- a. Reaksinya selektif dan sensitif
- b. Reaksinya cepat, kuantitatif dan reproduibel

c. Hasil reaksi stabil dalam jangka waktu yang lama

Keselektifan dapat dinaikkan dengan mengukur pH, pemakaian masking agent atau penggunaan teknik ekstraksi

## 2. Waktu operasional

Cara ini biasa digunakan untuk pengukuran hasil reaksi atau pembentukan warna. Tujuannya adalah untuk mengetahui waktu pengukuran hubungan antara waktu pengukuran dengan absorbansi larutan.

## 3. Pemilihan panjang gelombang

Panjang gelombang yang digunakan untuk analisis kuantitatif adalah panjang gelombang yang mempunyai absorbansi maksimal. Untuk memilih panjang gelombang maksimal dilakukan dengan membuat kurva hubungan absorbansi dengan panjang gelombang dari suatu larutan baku pada konsentrasi tertentu.

Faktor-faktor yang mempengaruhi penyerapan UV-Vis

### 1. Kromofor

Kromofor merupakan semua gugus atau atom dalam senyawa organik yang mampu menyerap sinar ultraviolet dan sinar tampak kromofor yang paling banyak ditemukan dalam molekul obat adalah cincin benzen. Meringkas pita-pita serapan yang ditemukan dalam beberapa sistem aromatis

sederhana dan kromofor–kromofor /auksokrom-auksokrom ini memberikan dasar serapan radiasi UV- Vis oleh beberapa molekul obat.

Aukskrom-auksokrom gugus amino dan hidroksil dipengaruhi pH (ada pengaruh batokromik dan hiperkromik ) ketika suatu proton dihilangkan dari molekul pada suasana basa dan menyebabkan molekul ini mempunyai elektron bebas yang berlebih. Pengaruh ini akan lebih nyata dalam gugus - gugus amina aromatik. Spektrum serapan molekul obat disebabkan oleh kombinasi tertentu kromofor dan auksokrom yang terdapat pada strukturnya.

## 2. Pengaruh pelarut

Spektrum serapan UV senyawa-senyawa obat sebagian tergantung pada pelarut yang digunakan untuk melarutkan obat . Suatu obat dapat menyerap sinar UV dalam jumlah yang maksimal di satu pelarut dan akan menyerap secara minimal di pelarut yang lain.

Perubahan-perubahan nyata spektrum ini secara eksklusif karena gambaran-gambaran sifat-sifat pelarut, sifat pita serapan, dan sifat solut. Dengan demikian pemilihan pelarut untuk digunakan spektroskopi UV-Vis merupakan sesuatu yang penting .

Kriteria pertama pelarut yang bagus adalah bahwa pelarut tersebut tidak menyerap radiasi UV didaerah yang sama yang mana daerah spektrum senyawa yang akan dianalisis digunakan.

## 3. Pengaruh suhu

Suhu rendah menawarkan pita serapan senyawa-senyawa obat yang lebih tajam dibandingkan suhu kamar. Resolusi- resolusi (daya pisah) vibrasional akan lebih baik pada suhu rendah karena dua alasan yaitu:

- a. Level vibrasional yang ditempati lebih sedikit
- b. Tingkat interaksi solut – pelarut diminimalkan

#### 4. Ion-ion organik

Sifat kromoforik yang terdapat dalam senyawa- senyawa anorganik ada 2 jenis yaitu:

- a. Melibatkan beberapa atom seperti permanganate( $\text{MnO}_4^-$ ) dan dikromat ( $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ )
- b. Yang melibatkan atom-atom tunggal yakni atom-atom yang tidak mempunyai kulit electron terluar d- yang tidak lengkap seperti senyawa-senyawa yang mengadakan ikatan koordinasi dengan Be, Sr, Ra serta unsur-unsur transisi seperti Cr, Mn, Ni, Pt, Ag, Pd, Ag, Pd, Cd, Hg dan Au

#### 5. Pengaruh pH

pH pelarut dalam solute terlarut didalamnya dapat mempunyai suatu pengaruh yang penting pada spectrum. Di antara senyawa yang menghadirkan pengaruh pH ini adalah indicator kimia yang perubahan warnanya digunakan pada asidimetri.

### II.5.1 Penggunaan spektrofotometri UV/VIS untuk menentukan nilai pKa (11,12,21)

Pengambilan sampel merupakan masalah yang sangat penting dalam analisis kimia sebab untuk mengetahui kadar atau konsentrasi suatu senyawa tertentu dalam sampel hanya dilakukan terhadap sejumlah kecil sampel.

Rumus yang digunakan dalam perhitungan konversi penimbangan sampel tablet adalah sebagai berikut:

$$\frac{\text{berat serbuk yang ditimbang}}{\text{berat rata-rata tablet}} = \frac{\text{berat setara zat aktif}}{\text{berat etiket}}$$

Aplikasi spektrofotometri UV-VIS untuk menentukan nilai pKa didasarkan pada pengukuran serapan /absorbansi dengan berbagai pH.

Ketika terjadi pergeseran uv yang tergantung pH, pergeseran tersebut dapat digunakan untuk menentukan nilai pKa gugus dapat terionisasi yang menyebabkan pergeseran. Persamaan umum untuk menentukan nilai pKa dari pengukuran absorbansi pada panjang gelombang tertentu diberikan dibawah ini.

$$\text{pKa} = \text{pH} + \log \frac{A_i - A}{A - A_u}$$

Notasi  $A_i$  adalah absorbansi spesies yang mengalami ionisasi penuh

Notasi  $A$  adalah absorbansi terukur dalam larutan buffer dengan pH tertentu pada panjang gelombang yang terpilih untuk analisis

Notasi  $A_u$  adalah absorbansi spesies yang tidak mengalami ionisasi.



Persamaan diatas digunakan untuk suatu asam(untuk suatu basa, bagian log dikurangkan) yang mana peningkatan pH menghasilkan pergeseran batokromik dan diikuti dengan peningkatan intensitas (hiperkromik)

Panjang gelombang yang digunakan untuk analisis adalah panjang gelombang mana yang terdapat perbedaan terbesar antara spesies yang terionisasi dengan yang tidak terionisasi.

Pengetahuan nilai pendekatan pKa diperlukan untuk memilih nilai pH yang sesuai dalam kisaran  $\pm 1$  unit untuk nilai pKa pengukuran A. untuk penentuan yang akurat, pengukuran dibuat pada sejumlah kisaran pH yang berdekatan

