

ISBN 978-634-255-800-3



9 786342 558003

GPress
Indonesia



KIMIA FARMASI DASAR

apt. Natanael Prilius, M.Farm
apt. Candrika, M.Farm

KIMIA FARMASI DASAR

apt. Natanael Prilius, M.Farm
apt. Candrika, M.Farm



GET PRESS INDONESIA

KIMIA FARMASI DASAR

Penulis :

apt. Natanael Prilius, M.Farm
apt. Candrika, M.Farm

ISBN : 978-634-255-800-3

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.

Desain Sampul dan Tata Letak : Mila Sari, M. Si.

Kontributor: Annaura br Sinaga

Evi Astiani Lase

Hasna Widad Haris Zendrato

Irdanotalia Laia

Lurdes Paulina Graca Barreto

Masna Elfina

Muhammad Samsuri

Rachel Dwi Lestari Larosa

Rani Renata Tondang

Winda Rahman Lase

Zakkan Zakia

PENERBIT : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah

Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id

email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Oktober 2026

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur kehadiran Allah SWT, atas limpahan rahmat dan hidayahNya, maka Penulisan Buku dengan judul kimia farmasi dasar dapat diselesaikan. Buku ini berisikan bahasan tentang pengenalan kimia farmasi, struktur dan sifat senyawa obat, ikatan kimia, stereokimia, hubungan struktur kimia dengan aktivitas biologis (Structure–Activity Relationship/SAR).

Buku ini masih banyak kekurangan dalam penyusunannya. Oleh karena itu, kami sangat mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan dan kesempurnaan buku ini selanjutnya. Kami mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam proses penyelesaian Buku ini. Semoga Buku ini dapat menjadi sumber referensi dan literatur yang mudah dipahami.

Padang, Agustus 2026

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB 1 KONSEP DASAR KIMIA FARMASI	1
1.1 Pengertian Kimia Farmasi.....	1
1.2 Sejarah Perkembangan Kimia Farmasi.....	1
1.3 Peran Kimia Farmasi dalam Kefarmasian	3
BAB 2 DASAR DASAR STRUKTUR KIMIA FARMASI	6
2.1 Atom dan Ikatan Kimia.....	6
2.1.1 Atom.....	6
2.1.2 Ikatan Kimia.....	7
2.1.3 Peranan Ikatan Kimia dalam Kimia Farmasi.....	10
2.2 Orbital dan Hibridisasi	10
2.2.1 Orbital Atom	10
2.2.2 Konfigurasi Elektron	11
2.2.3 Hibridisasi	12
2.2.4 Jenis-Jenis Hibridisasi.....	13
2.3 Gugus Fungsi	15
2.3.1 Pengertian Gugus Fungsi.....	15
2.3.2 Klasifikasi Gugus Fungsi	16
2.4 Tata Nama Senyawa Obat	25
2.4.2 Jenis-Jenis Nama Senyawa Obat	25
2.4.3 Aturan Dasar Tata Nama IUPAC	26

2.4.4 Hubungan Tata Nama dengan Struktur Senyawa Obat	27
BAB 3 SIFAT FISIKO KIMIA SENYAWA FARMASI	28
3.1 Kelarutan	28
3.2 pKa	31
3.3 Koefisien Partisi.....	33
3.4 Polimorfisme	36
3.5 Stabilitas Fisikokimia.....	39
BAB 4 KIMIA ORGANIK DALAM FARMASI.....	41
4.1 Hidrokarbon	41
4.2 Alkohol dan Fenol	42
4.3 Aldehid dan Keton.....	46
4.5 Senyawa Heterosiklik.....	48
4.6 Senyawa Alifatik	49
4.7 Sintesis Obat.....	50
BAB 5 HUBUNGAN STRUKTUR KIMIA DAN AKTIVITAS OBAT (SAR).....	59
5.1 Konsep SAR (<i>Structure Activity Relationship</i>).....	59
5.2 Farmakofor	60
5.3 Auxophore.....	63
5.4 Bioisosterisme	64
5.5 Modifikasis Struktur Obat.....	66
BAB 6 KIMIA MEDISINAL.....	74
6.1 Pengertian Kimia Medisinal	74
6.2 Konsep Kimia Medisinal	75
6.3 Interaksi Obat Reseptor.....	77

6.4 Agonis dan Antagonis	78
6.6 Metabolit Aktif	81
BAB 7 ANALISIS KIMIA FARMASI	83
7.1 Analisis Kualitatif.....	84
7.1.1 Pengertian Analisis Kualitatif.....	84
7.1.2 Prinsip Analisis Kualitatif.....	85
7.2 Analisis Kuantitatif.....	95
7.3 Validasi Metode Analisis.....	104
BAB 8 INSTRUMENTASI DALAM KIMIA FARMASI	108
8.1 Spektroskopi Serapan Atom (<i>Atomic Absorption Spectroscopy/AAS</i>)	109
8.1.1 Komponen utama Spektroskopi Serapan Atom (Atomic Absorption Spectroscopy/AAS).....	112
8.1.2 Faktor yang mempengaruhi hasil analisis AAS	113
8.1.3 Aplikasi AAS dalam Bidang Farmasi	114
8.1.4 Kelebihan dan Keuntungan AAS.....	114
8.2 Spektrofotometri UV- Vis	115
8.2.1 Definisi spektrofotometri	115
8.2.2. Prinsip Kerja Spektrofotometri UV-Vis	115
8.2.3 Tipe Spektrofotometer UV-VIS	116
8.2.4 Syarat pengukuran Spektrofotometri UV-Visible.....	119
8.2.5 Spektrofotometri UV-Vis dalam Bidang Farmasi	120

8.3 Spektrofotometri Fourier Transform Infrared (FT-IR).....	121
8.3.1 Prinsip Kerja FT-IR.....	122
8.3.2 Komponen Utama Instrumen FT-IR	123
8.3.3 Daerah Spektrum Inframerah.....	125
8.3.4 Kelebihan dan Kekurangan FT-IR	125
8.4 Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	127
8.4.1 Prinsip Kerja KLT	128
8.4.2 komponen utama KLT	130
8.4.3 Kelebihan dan Kekurangan.....	131
8.4.4 Apliasi KLT dalam bidang farmasi.....	131
8.5 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (<i>Hig Performance Liquid Chromatography/ HPLC</i>).....	132
8.5.1 Prinsip Kerja HPLC	133
8.5.2 Komponen Utama HPLC	134
8.5.3 Kelebihan dan Kekurangan HPLC.....	134
8.5.4 Aplikasi analisis HPLC dalam bidang farmasi.....	135
8.6 Kromatografi Gas (<i>Gas Chromatography/GC</i>)	136
8.6.1 Prinsip Kerja.....	137
8.6.2 Komponen Instrumen GC.....	138
8.6.3 Fase Gerak dan Fase Diam.....	138
8.6.4 Kelebihan dan Kekurangan	139
8.6 Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS).....	140
8.7.1 Prinsip Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS).....	140

8.7.2 Komponen Utama Instrumen GC-MS.....	141
8.7.3 Aplikasi GC-MS dalam Bidang Farmasi.....	142
8.7.4 Kelebihan dan Kekurangan GC-MS.....	143
8.7.5 Aplikasi Kromatografi Gas dalam Bidang Farmasi.....	144
BAB 9 STABILITAS DAN DEGRADASI OBAT.....	146
9.1 Stabilitas Kimia.....	146
9.2 Hidrolisis.....	148
9.3 Oksidasi	149
9.4 Fotodegradasi	151
9.5 Racemisasi.....	153
9.6 Penentuan Umur Simpan	155
9.7 Penyimpanan Obat.....	155
BAB 10 METABOLIT SEKUNDER TUMBUHAN DAN AKTIVITAS FARMAKOLOGINYA	157
10.1 Alkaloid.....	157
10.2 Flavonoid.....	159
10. 3 Terpenoid.....	160
10.4 Saponin	161
10.5 Tanin	162
10.6 Glikosida	164
10.7 Minyak Atsiri	165
DAFTAR PUSTAKA.....	167

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Jenis-Jenis Hibridisasi.....	15
Gambar 4. 1. Struktur Aldehid dan Keton	48
Gambar 4. 2. Struktur Heterosiklik	49
Gambar 4. 3. Struktur Alifatik.....	50
Gambar 4. 4. Struktur Sintesis Obat.....	54
Gambar 8. 1. Spektroskopi Serapan Atom (<i>Atomic Absorption Spectroscopy/AAS</i>)	110
Gambar 8. 2. (a) Diagram alat spektrometer UV-Vis (<i>single beam</i>).....	117
Gambar 8. 3. (b) Skema spektrofotometer UV-Vis (<i>Double-beam</i>).....	118
Gambar 8. 4. Prinsip Kerja <i>Spektrofotometri Fourier Transform Infrared</i> (FT-IR).....	123
Gambar 8. 5. Prinsip kerja Kromatografi Lapis Tipis....	129
Gambar 8. 6. Prinsip kerja <i>High Performance Liquid Chromatography</i> (HPLC).....	133
Gambar 8. 7. Prinsip kerja <i>Gas Chromatography</i>	138

BAB 1

KONSEP DASAR KIMIA FARMASI

1.1 Pengertian Kimia Farmasi

Kimia Farmasi didefinisikan sebagai disiplin ilmu yang mempelajari penemuan, sintesis, isolasi, karakterisasi, analisis kuantitatif maupun kualitatif senyawa obat dan produk farmasi, serta studi mekanisme kerjanya pada tingkat molekul. Di dalam kerangka Standar Kompetensi Profesi yang ditetapkan oleh Kemenkes, Kimia Farmasi merupakan salah satu cabang bidang ilmu utama di samping Ilmu Biomedik, Farmakologi, dan Farmasetika. Disiplin ilmu ini menjadi landasan ilmiah penting bagi farmasis atau apoteker untuk memastikan kualitas, efektivitas, dan keamanan suatu sediaan obat sebelum digunakan dalam pengobatan (Kemenkes).

1.2 Sejarah Perkembangan Kimia Farmasi

Kimia farmasi merupakan cabang ilmu farmasi yang mempelajari penemuan, perancangan, sintesis, identifikasi, analisis, serta hubungan struktur kimia dengan aktivitas biologis suatu obat. Perkembangan kimia farmasi berawal dari penggunaan bahan alam sebagai obat pada zaman kuno, kemudian berkembang seiring kemajuan ilmu kimia pada abad ke-18 dan ke-19. Penemuan senyawa aktif seperti morfin, aspirin, dan sulfonamida menjadi tonggak penting yang mendorong

lahirnya kimia farmasi modern. Saat ini, kimia farmasi berperan penting dalam penelitian, pengembangan, pengujian mutu, dan produksi obat yang aman, berkhasiat, serta bermutu sesuai standar farmakope. (DJK Farmasi dan Alat Kesehatan). Di Indonesia, perkembangan kimia farmasi tidak terlepas dari sejarah Farmakope Indonesia. Sebelum memiliki farmakope sendiri, Indonesia masih menggunakan Pharmacopoea Neerlandica peninggalan pemerintah Hindia Belanda. Setelah kemerdekaan, Kongres Ikatan Apotheker Indonesia pada tahun 1958 mengusulkan penyusunan farmakope nasional. Usulan tersebut diwujudkan dengan pembentukan panitia pada tahun 1959, dan Farmakope Indonesia Edisi I resmi diterbitkan pada 20 Mei 1962 sebagai standar nasional mutu obat. Sejak saat itu, Farmakope Indonesia terus diperbarui hingga Edisi VI (2020) untuk menyesuaikan perkembangan ilmu pengetahuan, teknologi farmasi, dan standar internasional.

Perkembangan kimia farmasi di Indonesia juga didukung oleh semakin pesatnya penelitian di bidang sintesis senyawa obat, analisis bahan baku farmasi, pengembangan obat berbahan alam, serta penerapan teknologi modern dalam formulasi sediaan farmasi. Berbagai perguruan tinggi, lembaga penelitian, dan industri farmasi terus melakukan inovasi untuk menghasilkan obat yang lebih efektif, aman, dan berkualitas. Selain itu, perkembangan instrumen analisis seperti spektrofotometri, kromatografi, dan spektroskopi telah meningkatkan ketepatan dalam identifikasi serta pengujian kemurnian bahan obat sehingga mendukung pengawasan mutu obat secara lebih akurat.

Memasuki era globalisasi dan revolusi industri 4.0, kimia farmasi mengalami perkembangan yang semakin pesat dengan memanfaatkan teknologi komputasi, bioinformatika, kecerdasan buatan (artificial intelligence), dan pemodelan molekul dalam proses penemuan obat baru. Pendekatan tersebut memungkinkan proses perancangan obat menjadi lebih efisien karena dapat memprediksi aktivitas biologis, toksisitas, dan interaksi senyawa sebelum dilakukan uji laboratorium maupun uji klinis. Perkembangan ini mempercepat lahirnya berbagai obat inovatif untuk mengatasi penyakit infeksi, penyakit degeneratif, kanker, hingga penyakit langka.

Hingga saat ini, kimia farmasi menjadi salah satu disiplin ilmu yang sangat penting dalam dunia kesehatan karena menjadi dasar bagi pengembangan obat modern. Perannya tidak hanya mencakup penemuan dan sintesis senyawa obat, tetapi juga pengendalian mutu, standardisasi bahan baku, evaluasi keamanan, serta pengembangan sediaan farmasi yang memenuhi persyaratan mutu, keamanan, dan khasiat. Dengan terus berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, kimia farmasi diharapkan mampu menghasilkan inovasi obat yang lebih efektif, terjangkau, dan memberikan manfaat yang lebih besar bagi peningkatan derajat kesehatan masyarakat.

1.3 Peran Kimia Farmasi dalam Kefarmasian

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 73 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek menegaskan bahwa pelayanan

kefarmasian tidak hanya berfokus pada pengelolaan sediaan farmasi, tetapi juga pelayanan klinis yang bertujuan meningkatkan mutu kehidupan pasien. Untuk mendukung pelayanan tersebut, apoteker harus memiliki pengetahuan mengenai sifat kimia, stabilitas, mutu, keamanan, dan efektivitas obat sehingga dapat memberikan pelayanan yang profesional dan bertanggung jawab. Dengan demikian, kimia farmasi menjadi salah satu ilmu dasar yang menunjang kompetensi apoteker dalam menjalankan praktik kefarmasian sesuai standar pelayanan yang berlaku.

Secara keseluruhan, kimia farmasi mempunyai peran strategis dalam seluruh siklus kehidupan obat, mulai dari penelitian dan pengembangan, produksi, pengendalian mutu, distribusi, hingga pelayanan kepada pasien. Peran tersebut mendukung terwujudnya obat yang memenuhi standar Farmakope Indonesia dan menjamin terselenggaranya pelayanan kefarmasian yang berkualitas, aman, efektif, serta berorientasi pada keselamatan pasien.

Di bidang pelayanan kefarmasian, penerapan ilmu kimia farmasi membantu apoteker dalam memberikan informasi obat yang akurat kepada pasien, mengidentifikasi potensi interaksi obat, memahami mekanisme kerja obat, serta memberikan rekomendasi penggunaan obat yang tepat dan rasional. Pengetahuan mengenai sifat fisikokimia obat juga diperlukan dalam penentuan cara penyimpanan, pencampuran sediaan, serta penanganan obat agar kualitas dan efektivitasnya tetap terjaga hingga digunakan oleh pasien.

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, peran kimia farmasi semakin luas melalui pemanfaatan teknologi komputasi, bioteknologi, dan teknik analisis modern dalam pengembangan obat. Integrasi berbagai disiplin ilmu tersebut mempercepat proses penemuan obat, meningkatkan efisiensi penelitian, serta menghasilkan terapi yang lebih spesifik sesuai karakteristik penyakit dan kebutuhan pasien. Oleh karena itu, penguasaan ilmu kimia farmasi menjadi landasan penting bagi tenaga kefarmasian untuk mendukung pengembangan ilmu farmasi serta meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan secara berkelanjutan.

BAB 2

DASAR DASAR STRUKTUR KIMIA FARMASI

2.1 Atom dan Ikatan Kimia

2.1.1 Atom

Atom merupakan unit paling kecil dari suatu unsur yang masih mempertahankan karakteristik kimia unsur tersebut. Struktur atom terdiri atas tiga partikel penyusun utama, yaitu proton, neutron, dan elektron. Proton memiliki muatan positif (+1), neutron bersifat netral (0), dan keduanya berada di dalam inti atom (nukleus). Sementara itu, elektron bermuatan negatif (-1) bergerak mengelilingi inti pada tingkat energi tertentu yang dikenal sebagai kulit atau orbital atom.

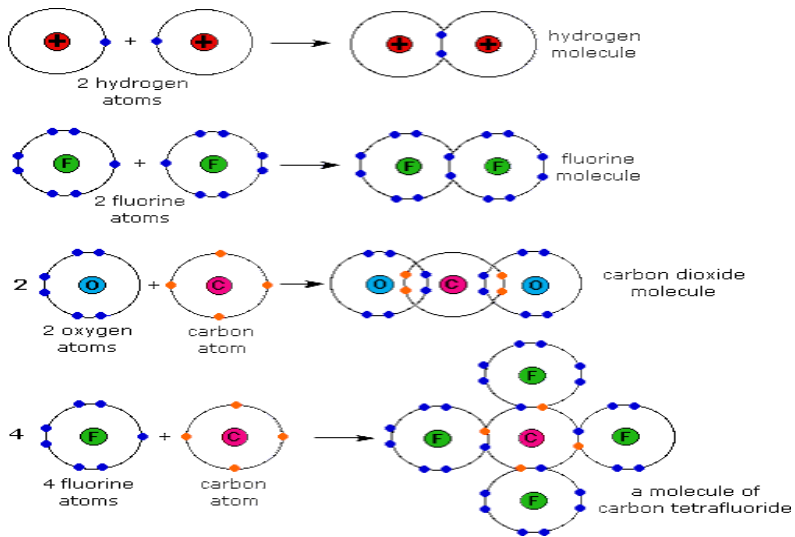
Dalam bidang kimia farmasi, pemahaman mengenai struktur atom menjadi dasar penting karena karakteristik fisik dan kimia suatu obat dipengaruhi oleh jenis serta susunan atom penyusunnya. Jumlah proton yang dinyatakan sebagai nomor atom, konfigurasi elektron, dan elektron valensi berperan dalam menentukan kemampuan atom membentuk ikatan kimia. Faktor-faktor tersebut juga memengaruhi sifat suatu senyawa, seperti reaktivitas, kepolaran, kelarutan, serta aktivitas biologis obat di dalam tubuh.

Nomor atom (Z) menunjukkan jumlah proton yang terdapat dalam inti atom, sedangkan nomor massa (A) merupakan hasil penjumlahan antara jumlah proton dan neutron. Elektron valensi yang berada pada kulit terluar memiliki peran utama dalam proses pembentukan ikatan kimia. Untuk mencapai kondisi yang lebih stabil seperti konfigurasi elektron gas mulia, atom dapat melepaskan, menerima, atau berbagi elektron dengan atom lain.

Golongan Senyawa	Gugus Fungsi	Rumus Umum	Contoh Senyawa	
			Struktur	Nama Senyawa
Alkohol (Alkanol)	- OH	$C_nH_{2n+2}O$	$CH_3 - CH_2 - OH$	Etanol
Eter (Alkoksi alkana)	- O -		$CH_3 - O - CH_3$	Metoksi metana/ metil metil eter
Aldehid (Alkanal)	- CHO	$C_nH_{2n}O$	$CH_3 - CH_2 - CH_2 - CHO$	Butanal
Keton (Alkanon)	- CO -		$CH_3 - CH_2 - CH_2 - CO - CH_3$	2-pentanon/ metil propil keton
Asam karboksilat (Asam alkanoat)	- COOH	$C_nH_{2n}O_2$	$CH_3 - CH_2 - CH_2 - COOH$	Asam butanoat
Ester (Alkil alkanoat)	- COO -		$CH_3 - CH_2 - COO - CH_3$	Metil propanoat
Alkil halida (Haloalkana)	- X	$C_nH_{2n+1}X$	$CH_3 - CH_2 - CH_2 - Br$	Propil bromida

2.1.2 Ikatan Kimia

Ikatan kimia merupakan gaya tarik yang terjadi antara dua atau lebih atom sehingga membentuk molekul atau senyawa yang memiliki kestabilan. Terbentuknya ikatan kimia bertujuan agar atom mencapai keadaan energi yang lebih rendah dengan konfigurasi elektron yang lebih stabil. Dalam bidang kimia farmasi, pemahaman mengenai ikatan kimia sangat penting karena jenis ikatan yang terbentuk akan memengaruhi sifat suatu senyawa obat, seperti stabilitas, kelarutan, kemampuan menembus membran biologis, proses metabolisme, serta kekuatan interaksi obat dengan reseptor di dalam tubuh.



Secara umum, ikatan kimia dibedakan menjadi ikatan primer dan ikatan sekunder.

a. Ikatan Ion

Ikatan ion terjadi karena adanya perpindahan elektron dari satu atom ke atom lainnya, sehingga terbentuk ion bermuatan positif (kation) dan ion bermuatan negatif (anion). Kedua ion tersebut kemudian saling berikatan melalui gaya tarik elektrostatis dan membentuk senyawa ionik yang stabil. Ikatan ini umumnya terbentuk antara unsur logam dan nonlogam. Dalam bidang farmasi, contoh senyawa yang memiliki ikatan ion adalah natrium klorida (NaCl) dan kalium klorida (KCl), yang banyak dimanfaatkan sebagai komponen larutan elektrolit.

b. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen terbentuk ketika dua atom menggunakan satu atau lebih pasangan elektron secara bersama-sama. Jenis ikatan ini paling banyak dijumpai

pada senyawa organik, termasuk berbagai molekul obat. Berdasarkan jumlah pasangan elektron yang dibagi, ikatan kovalen dibedakan menjadi ikatan tunggal, ikatan rangkap dua, dan ikatan rangkap tiga. Sementara itu, berdasarkan distribusi elektron, ikatan kovalen dikelompokkan menjadi ikatan kovalen polar dan ikatan kovalen nonpolar.

c. Ikatan Kovalen Koordinasi

Ikatan kovalen koordinasi merupakan bentuk khusus dari ikatan kovalen, di mana pasangan elektron yang digunakan bersama seluruhnya disumbangkan oleh satu atom (atom donor), sedangkan atom lainnya bertindak sebagai akseptor. Jenis ikatan ini banyak dijumpai pada senyawa kompleks logam yang dimanfaatkan dalam terapi, misalnya kompleks platinum pada obat antikanker cisplatin.

d. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen adalah interaksi antarmolekul yang terjadi antara atom hidrogen yang berikatan kovalen dengan atom yang sangat elektronegatif, seperti oksigen, nitrogen, atau fluor, dengan pasangan elektron bebas pada atom elektronegatif lain. Meskipun kekuatannya lebih rendah dibandingkan ikatan kovalen, ikatan hidrogen memiliki peran penting dalam menjaga struktur protein dan DNA, meningkatkan kelarutan obat, serta memengaruhi kekuatan ikatan obat dengan reseptor biologis.

e. Gaya Van der Waals

Gaya Van der Waals merupakan gaya tarik antarmolekul yang lemah dan muncul akibat adanya dipol sesaat maupun dipol terinduksi. Walaupun relatif kecil,

interaksi ini berkontribusi terhadap proses pengikatan obat dengan reseptornya, pembentukan struktur kristal pada bahan obat, serta menjaga kestabilan berbagai formulasi atau sediaan farmasi.

2.1.3 Peranan Ikatan Kimia dalam Kimia Farmasi

Pemahaman mengenai atom dan ikatan kimia sangat penting dalam pengembangan obat karena menentukan sifat fisikokimia senyawa, seperti kelarutan, lipofilisitas, stabilitas, dan reaktivitas. Selain itu, jenis ikatan kimia memengaruhi mekanisme absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi (ADME), serta interaksi antara obat dan target biologis. Pengetahuan mengenai ikatan kimia juga menjadi dasar dalam desain obat (*drug design*) dan pengembangan senyawa baru dengan aktivitas farmakologis yang lebih baik.

2.2 Orbital dan Hibridisasi

2.2.1 Orbital Atom

Orbital atom merupakan wilayah di sekitar inti atom yang memiliki peluang terbesar sebagai tempat keberadaan elektron. Berdasarkan teori mekanika kuantum, elektron tidak bergerak mengelilingi inti pada lintasan tetap seperti yang dijelaskan dalam model atom Bohr, melainkan menempati orbital yang mempunyai bentuk dan tingkat energi tertentu. Setiap orbital hanya dapat diisi oleh maksimal dua elektron dengan arah spin yang berlawanan, sesuai dengan Prinsip Larangan Pauli.

Berdasarkan nilai bilangan kuantum azimut, orbital atom dikelompokkan menjadi empat jenis, yaitu orbital s,

p, d, dan f. Orbital s memiliki bentuk menyerupai bola dan hanya dapat menampung dua elektron. Orbital p berbentuk dua lobus (dumbbell) yang tersusun pada sumbu x, y, dan z sehingga kapasitasnya mencapai enam elektron. Sementara itu, orbital d mempunyai bentuk yang lebih kompleks dengan kapasitas sepuluh elektron, sedangkan orbital f memiliki bentuk yang paling rumit dan mampu menampung hingga empat belas elektron.

Dalam bidang kimia farmasi, konsep orbital atom sangat penting untuk memahami mekanisme pembentukan ikatan kimia, bentuk geometri molekul, distribusi elektron, serta interaksi antara molekul obat dan reseptor biologis. Susunan elektron di dalam orbital berpengaruh terhadap berbagai sifat fisikokimia suatu senyawa, seperti kepolaran, tingkat reaktivitas, dan kestabilan molekul (Patrick, 2017).

2.2.2 Konfigurasi Elektron

Konfigurasi elektron adalah susunan elektron pada orbital suatu atom berdasarkan urutan tingkat energinya. Proses pengisian elektron mengikuti tiga kaidah utama, yaitu Prinsip Aufbau, Prinsip Larangan Pauli, dan Aturan Hund.

Berdasarkan Prinsip Aufbau, elektron akan mengisi orbital yang memiliki tingkat energi paling rendah terlebih dahulu sebelum menempati orbital dengan energi yang lebih tinggi. Prinsip Larangan Pauli menjelaskan bahwa setiap orbital hanya dapat ditempati oleh maksimal dua elektron dengan arah spin yang berlawanan. Sementara itu, Aturan Hund menyatakan bahwa pada orbital-orbital yang memiliki tingkat energi sama, elektron akan mengisi masing-masing orbital

secara tunggal terlebih dahulu sebelum terjadi pemasangan elektron.

Dalam bidang kimia farmasi, pemahaman mengenai konfigurasi elektron memiliki peranan yang sangat penting karena menentukan jumlah elektron valensi yang tersedia untuk membentuk ikatan kimia. Susunan elektron tersebut juga memengaruhi reaktivitas, kestabilan, dan sifat kimia suatu molekul obat, sehingga menjadi dasar dalam memahami perilaku senyawa farmasi.

2.2.3 Hibridisasi

Hibridisasi merupakan proses penggabungan dua atau lebih orbital atom yang memiliki tingkat energi hampir setara sehingga membentuk orbital baru yang disebut orbital hibrida. Konsep ini digunakan untuk menjelaskan susunan ruang molekul serta besar sudut ikatan yang tidak dapat diterangkan secara memadai hanya berdasarkan orbital atom asli. Dalam kimia, hibridisasi menjadi dasar untuk memahami geometri molekul dan sifat ikatan yang memengaruhi karakteristik fisika maupun kimia suatu senyawa.

Orbital hibrida memiliki energi yang setara dan orientasi tertentu sehingga memungkinkan terbentuknya ikatan kovalen yang lebih stabil. Dalam kimia farmasi, konsep hibridisasi sangat penting karena bentuk tiga dimensi molekul obat sangat menentukan kemampuan obat berikatan dengan reseptor dan menghasilkan aktivitas biologis.

2.2.4 Jenis-Jenis Hibridisasi

a. Hibridisasi sp

Hibridisasi sp merupakan proses penggabungan satu orbital s dengan satu orbital p sehingga terbentuk dua orbital hibrida sp yang tersusun secara linear dengan sudut ikatan sebesar **180°** . Jenis hibridisasi ini umumnya dijumpai pada atom yang membentuk ikatan rangkap tiga atau dua ikatan rangkap dua. Salah satu contohnya adalah molekul asetilena (C_2H_2), di mana setiap atom karbon mengalami hibridisasi sp . Pada molekul tersebut, ikatan rangkap tiga terdiri atas satu ikatan sigma (σ) yang terbentuk dari tumpang tindih orbital hibrida sp dan dua ikatan pi (π) yang berasal dari tumpang tindih orbital p yang tidak mengalami hibridisasi.

b. Hibridisasi sp^2

Hibridisasi sp^2 terjadi melalui penggabungan satu orbital s dengan dua orbital p sehingga menghasilkan tiga orbital hibrida sp^2 . Ketiga orbital tersebut tersusun dalam geometri **trigonal planar** dengan sudut ikatan sekitar **120°** . Hibridisasi ini umumnya ditemukan pada atom yang membentuk ikatan rangkap dua. Contohnya terdapat pada molekul etena (C_2H_4), benzena (C_6H_6), serta gugus karbonil yang banyak dijumpai dalam berbagai senyawa obat. Pada senyawa-senyawa tersebut, ikatan rangkap dua terdiri atas satu ikatan sigma (σ) yang dibentuk oleh orbital hibrida sp^2 dan satu ikatan pi (π) yang berasal dari tumpang tindih orbital p yang tidak mengalami hibridisasi.

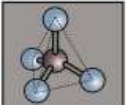
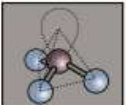
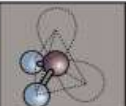
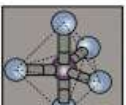
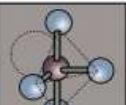
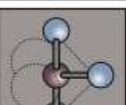
c. Hibridisasi sp^3

Hibridisasi **sp^3** terjadi melalui pencampuran satu orbital s dengan tiga orbital p sehingga menghasilkan empat orbital hibrida sp^3 yang tersusun dalam bentuk **tetrahedral** dengan sudut ikatan sekitar **$109, 5^\circ$** .

Contoh molekul yang mengalami hibridisasi sp^3 adalah metana (CH_4), etana (C_2H_6), dan sebagian besar atom karbon jenuh dalam struktur obat.

d. Hibridisasi sp^3d dan sp^3d^2

Pada unsur periode ketiga dan seterusnya dapat terjadi hibridisasi **sp^3d** dan **sp^3d^2** . Hibridisasi sp^3d menghasilkan geometri **trigonal bipiramida**, sedangkan sp^3d^2 menghasilkan geometri **oktahedral**. Jenis hibridisasi ini banyak dijumpai pada senyawa anorganik dan kompleks logam yang digunakan dalam bidang farmasi, seperti kompleks logam antikanker dan senyawa koordinasi lainnya.

PE	PEI (X)	PEB (E)	Tipe Molekul	Bentuk Molekul		Sudut Ideal	Contoh
4	4	0	AX_4		Tetrahedral	$109,5^\circ$	CH_4
4	3	1	AX_3E		Segitiga piramida/ trigonal piramidal	$107,5^\circ$	NH_3
4	2	2	AX_2E_2		Bengkok (huruf V)	$104,5^\circ$	H_2O
5	5	0	AX_5		Segitiga bipiramida/ trigonal bipiramidal	90° , 120°	PCl_5
5	4	1	AX_4E		Tetrahedral terdistorsi	90° , 120°	SF_4
5	3	2	AX_3E_2		Bentuk T	90°	ClF_3

Gambar 2. 1. Jenis-Jenis Hibridisasi

2.3 Gugus Fungsi

2.3.1 Pengertian Gugus Fungsi

Gugus fungsi merupakan atom atau kumpulan atom tertentu dalam suatu molekul yang memberikan karakteristik khas terhadap sifat fisika, sifat kimia, dan tingkat reaktivitas suatu senyawa. Gugus fungsi berperan sebagai bagian molekul yang paling aktif dalam berbagai

reaksi kimia karena memiliki susunan elektron dan jenis ikatan yang spesifik. Dalam bidang kimia farmasi, keberadaan gugus fungsi sangat menentukan aktivitas biologis suatu obat, termasuk memengaruhi kelarutan, lipofilisitas, kestabilan, proses metabolisme, serta kemampuan obat berinteraksi dengan reseptor maupun enzim di dalam tubuh.

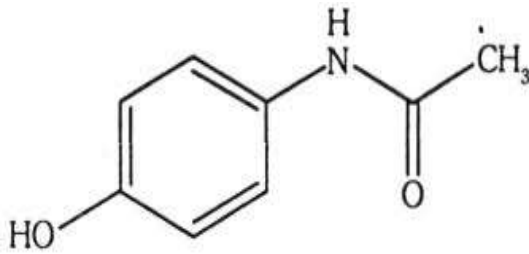
Sebagian besar senyawa obat mengandung satu atau lebih gugus fungsi, seperti hidroksil, amino, karboksil, karbonil, ester, amida, eter, dan halida. Kombinasi berbagai gugus fungsi dalam suatu molekul menentukan sifat farmakokinetik dan farmakodinamik obat sehingga pemahaman mengenai gugus fungsi menjadi dasar dalam desain dan pengembangan obat (*drug design*).

2.3.2 Klasifikasi Gugus Fungsi

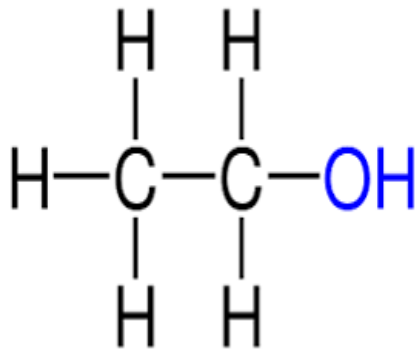
a. Gugus Hidroksil ($-OH$)

Gugus hidroksil merupakan gugus fungsi yang tersusun atas satu atom oksigen dan satu atom hidrogen ($-OH$) yang berikatan dengan atom karbon dalam suatu molekul. Gugus ini umumnya terdapat pada senyawa golongan alkohol dan fenol. Kehadiran gugus hidroksil meningkatkan sifat polar suatu senyawa, sehingga dapat memengaruhi kelarutan dalam air, kemampuan membentuk ikatan hidrogen, serta aktivitas biologis berbagai senyawa farmasi. Keberadaan gugus hidroksil meningkatkan kepolaran dan kemampuan molekul membentuk ikatan hidrogen sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air. Contoh senyawa farmasi yang mengandung gugus hidroksil adalah parasetamol, etanol, dan morfin.³

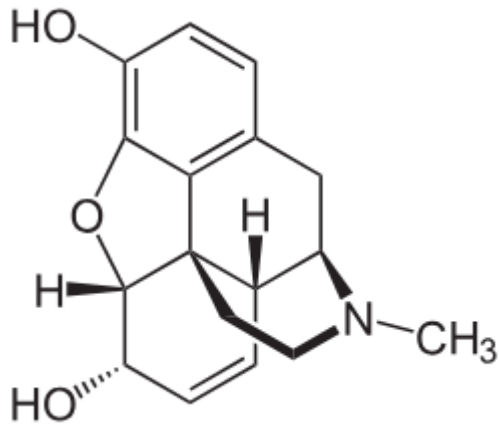
paracetamol



Etanol



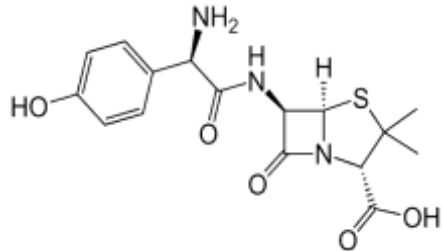
Morfin



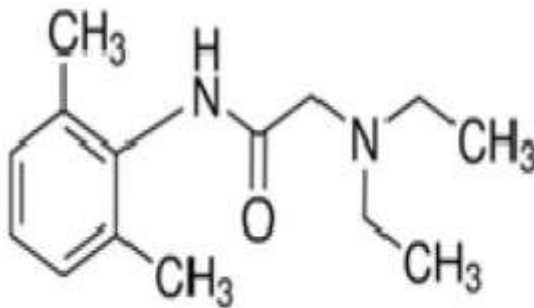
b. Gugus Amino ($-\text{NH}_2$)

Gugus amino terdiri atas atom nitrogen yang terikat pada satu atau lebih atom hidrogen. Gugus ini bersifat basa karena memiliki pasangan elektron bebas yang dapat menerima proton. Gugus amino banyak ditemukan pada antihistamin, antibiotik, anestesi lokal, dan berbagai alkaloid. Contoh obat yang mengandung gugus amino adalah amoksisilin, lidokain, dan dopamin.⁴

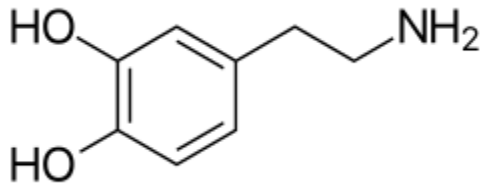
amoksisilin



Lidokain



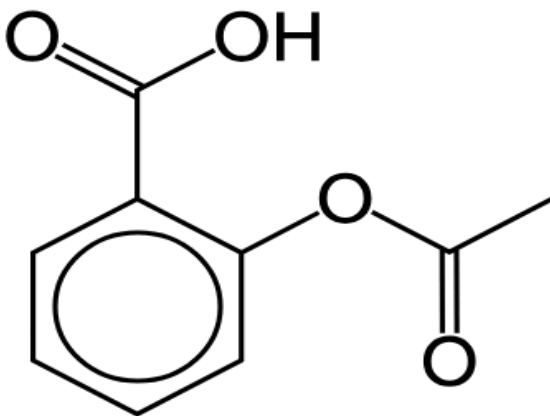
Dopamin



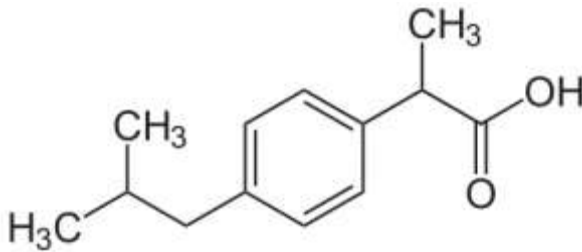
c. Gugus Karboksil ($-\text{COOH}$)

Gugus karboksil merupakan gabungan gugus karbonil dan hidroksil yang terikat pada atom karbon yang sama. Gugus ini bersifat asam karena dapat melepaskan ion hidrogen (H^+). Gugus karboksil berpengaruh terhadap kelarutan, absorpsi, dan distribusi obat di dalam tubuh. Contoh obat yang mengandung gugus karboksil adalah asam asetilsalisilat (aspirin), ibuprofen, dan asam mefenamat.⁵

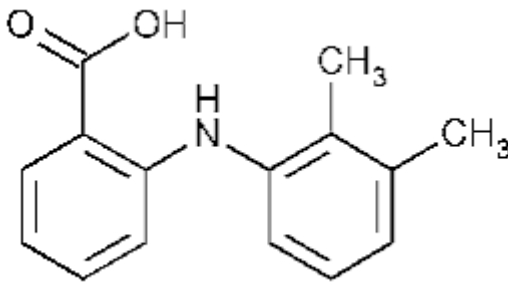
Aspirin



Ibu propen



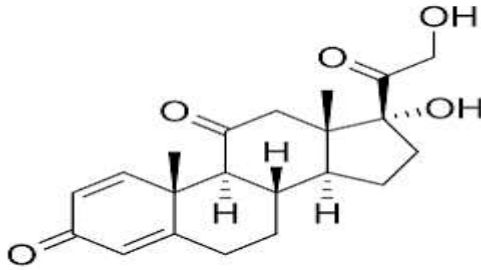
Asam mefenamat



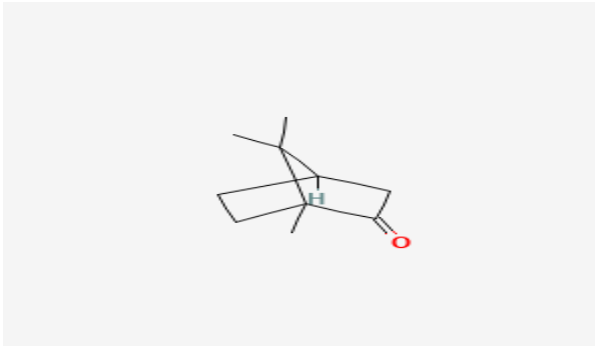
d. Gugus fungsi Karbonil ($>C=O$)

Gugus karbonil terdiri atas atom karbon yang berikatan rangkap dengan atom oksigen. Gugus ini terdapat pada aldehida dan keton serta merupakan salah satu gugus fungsi yang paling reaktif dalam senyawa organik. Gugus karbonil berperan dalam berbagai reaksi sintesis obat dan memengaruhi aktivitas biologis senyawa. Contohnya terdapat pada prednison, kamper, dan berbagai steroid.⁶

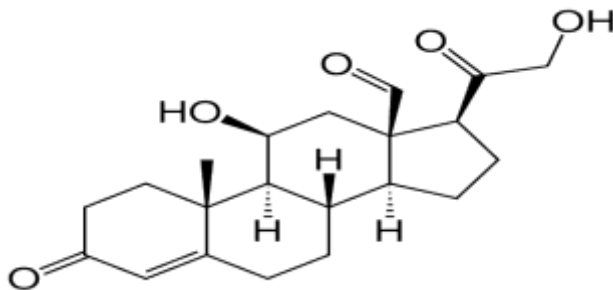
Prednison



Kamper



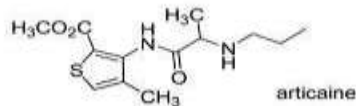
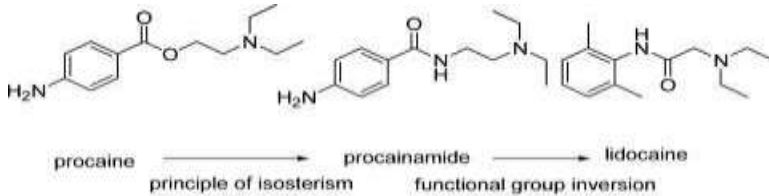
Steroid



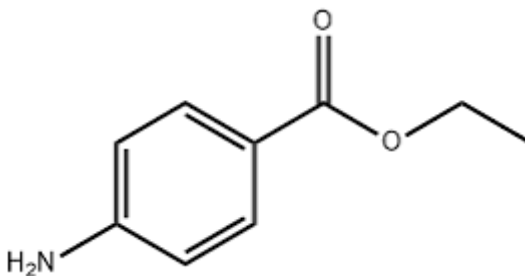
e. Gugus Ester ($-\text{COOR}$)

Gugus ester terbentuk dari reaksi antara asam karboksilat dan alkohol. Gugus ini banyak dimanfaatkan dalam sintesis obat karena dapat meningkatkan lipofilisitas dan memperbaiki absorpsi. Banyak obat ester juga berfungsi sebagai prodrug, yaitu senyawa yang akan diubah menjadi bentuk aktif setelah mengalami metabolisme. Contohnya adalah prokain, benzokain

Prokain



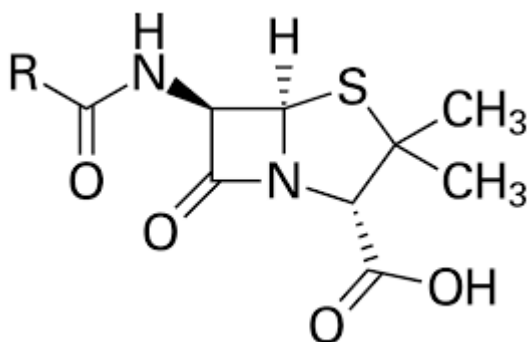
Benzokain



f. Gugus Amida ($-\text{CONH}_2$)

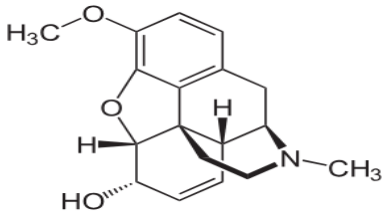
Gugus amida terbentuk dari reaksi antara asam karboksilat dan amina. Gugus ini memiliki stabilitas kimia yang tinggi dan banyak ditemukan pada antibiotik, peptida, protein, serta berbagai obat sintetis. Contoh senyawa yang mengandung gugus amida adalah antibiotik golongan penisilin.⁸

Penisilin

g. Gugus Eter ($-\text{O}-$)

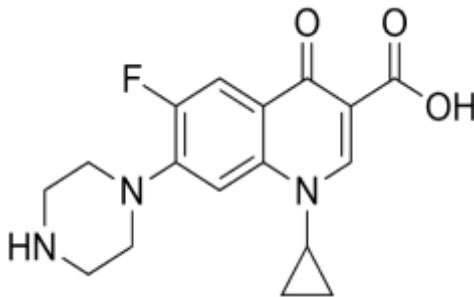
Gugus eter terdiri atas atom oksigen yang menghubungkan dua gugus alkil atau aril. Gugus ini relatif stabil terhadap reaksi kimia dan sering digunakan untuk meningkatkan stabilitas molekul obat. Contohnya adalah

kodein



h. Gugus Halida (-F, -Cl, -Br, -I)

Gugus halida merupakan atom halogen yang terikat pada atom karbon. Penambahan atom halogen dalam struktur obat dapat meningkatkan lipofilisitas, stabilitas metabolik, serta afinitas terhadap reseptor. Contoh obat yang mengandung atom halogen adalah ciprofloksasin.



2.4 Tata Nama Senyawa Obat

2.4.2 Jenis-Jenis Nama Senyawa Obat

a. Nama Kimia (*Chemical Name*)

Nama kimia merupakan nama yang menggambarkan struktur kimia suatu senyawa berdasarkan aturan IUPAC. Nama ini memberikan informasi mengenai jenis atom, gugus fungsi, jumlah atom karbon, posisi substituen, dan konfigurasi stereokimia suatu molekul. Nama kimia umumnya panjang dan kompleks sehingga lebih sering digunakan dalam penelitian dan publikasi ilmiah dibandingkan dalam praktik klinis.

Sebagai contoh, nama kimia parasetamol menurut IUPAC adalah N-(4-hydroxyphenyl)acetamide, sedangkan nama kimia aspirin adalah 2-acetoxybenzoic acid.

b. Nama Generik (*Generic Name*)

Nama generik adalah nama resmi suatu zat aktif yang ditetapkan oleh WHO melalui sistem International Nonproprietary Names (INN) atau oleh lembaga nasional seperti United States Adopted Names (USAN). Nama generik digunakan secara universal dan tidak dimiliki oleh perusahaan tertentu sehingga dapat digunakan oleh berbagai produsen obat.⁴

Contoh nama generik antara lain parasetamol, amoksisilin, ibuprofen, metformin, dan amlodipin.

c. Nama Dagang (*Trade Name*)

Nama dagang atau nama merek merupakan nama yang diberikan oleh perusahaan farmasi untuk tujuan pemasaran. Satu zat aktif dapat dipasarkan dengan berbagai nama dagang oleh perusahaan yang berbeda, tetapi tetap memiliki nama generik yang sama. Nama

dagang biasanya telah didaftarkan sebagai merek dagang dan dilindungi secara hukum.

Sebagai contoh, zat aktif parasetamol dipasarkan dengan berbagai nama dagang, sedangkan omeprazol dan amoksisilin juga tersedia dalam berbagai merek sesuai produsennya.

d. Nama Kode (*Code Name*)

Pada tahap penelitian dan pengembangan, suatu senyawa obat umumnya diberi nama kode oleh perusahaan farmasi atau lembaga penelitian. Nama kode digunakan sebelum senyawa memperoleh nama generik resmi. Sebagai contoh, Sildenafil pernah dikenal dengan kode UK-92480 selama tahap pengembangan.⁶

2.4.3 Aturan Dasar Tata Nama IUPAC

Penamaan senyawa organik menurut IUPAC dilakukan berdasarkan beberapa tahapan, yaitu:

1. Menentukan rantai karbon utama sebagai rantai induk.
2. Menentukan gugus fungsi utama yang memiliki prioritas tertinggi.
3. Memberikan nomor pada rantai karbon sehingga gugus fungsi utama memperoleh nomor terkecil.
4. Menentukan substituen beserta posisinya.
5. Menuliskan nama substituen berdasarkan urutan alfabet.
6. Menuliskan nama induk beserta akhiran yang menunjukkan gugus fungsi utama.⁷

Sebagai contoh:

- a. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \rightarrow$ etanol (*ethanol*)
- b. $\text{CH}_3\text{COOH} \rightarrow$ asam etanoat (*ethanoic acid*)
- c. $\text{CH}_3\text{COCH}_3 \rightarrow$ propanon (*propanone*)

2.4.4 Hubungan Tata Nama dengan Struktur Senyawa Obat

Tata nama senyawa obat memberikan informasi mengenai struktur kimia, gugus fungsi, dan konfigurasi molekul. Melalui nama IUPAC, seorang ahli kimia dapat menggambarkan struktur molekul tanpa melihat rumus strukturnya. Sebaliknya, struktur kimia dapat digunakan untuk menentukan nama IUPAC berdasarkan ketentuan yang berlaku. Dengan demikian, pemahaman tata nama sangat penting dalam sintesis, identifikasi, analisis, dan pengembangan obat baru. Pentingnya pemahaman mengenai tata nama senyawa obat memiliki peranan penting dalam bidang farmasi, antara lain:

- a. menghindari kesalahan identifikasi senyawa;
- b. mempermudah komunikasi ilmiah antarpeneliti dan tenaga kesehatan;
- c. mendukung proses sintesis dan karakterisasi senyawa baru;
- d. memudahkan pencarian informasi ilmiah mengenai obat;
- e. Konsep ini menjadi landasan dalam analisis hubungan struktur-aktivitas (*Structure-Activity Relationship/ SAR*) serta mendukung proses perancangan dan pengembangan obat baru.

BAB 3

SIFAT FISIKO KIMIA SENYAWA FARMASI

3.1 Kelarutan

Kelarutan (*solubility*) adalah kemampuan suatu zat atau senyawa farmasi untuk larut dalam sejumlah pelarut tertentu hingga membentuk larutan yang homogen pada kondisi suhu dan tekanan tertentu. Dalam ilmu farmasi, kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia yang paling penting karena obat harus terlebih dahulu larut dalam cairan biologis sebelum dapat diabsorpsi melalui membran saluran cerna dan memberikan efek terapeutik. Oleh karena itu, kelarutan menjadi faktor utama yang memengaruhi bioavailabilitas, yaitu jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk aktif.

Menurut Bunally dkk. (2019), kelarutan merupakan parameter penting dalam proses penemuan dan pengembangan obat karena berhubungan langsung dengan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Banyak senyawa obat baru memiliki aktivitas farmakologis yang baik, tetapi gagal dikembangkan menjadi produk farmasi karena memiliki kelarutan yang sangat rendah dalam air. Akibatnya, obat sulit larut dalam cairan saluran pencernaan sehingga jumlah obat yang dapat diserap menjadi terbatas.

Secara umum, kelarutan dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain:

- Struktur kimia molekul, terutama keberadaan gugus fungsi hidrofilik (misalnya $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$) yang dapat meningkatkan interaksi dengan air.
- Polaritas senyawa, di mana senyawa polar lebih mudah larut dalam pelarut polar seperti air, sedangkan senyawa nonpolar lebih mudah larut dalam pelarut organik.
- pH medium dan nilai pKa, karena derajat ionisasi obat akan berubah sesuai pH lingkungan. Obat yang terionisasi umumnya lebih mudah larut dalam air dibandingkan bentuk tidak terionisasi.
- Suhu, di mana peningkatan suhu umumnya meningkatkan kelarutan senyawa padat, meskipun tidak berlaku untuk semua obat.
- Ukuran partikel, karena partikel yang lebih kecil memiliki luas permukaan lebih besar sehingga proses pelarutan berlangsung lebih cepat.
- Bentuk kristal atau polimorfisme, sebab setiap bentuk kristal memiliki energi kisi yang berbeda sehingga menghasilkan kelarutan yang berbeda pula.
- Kristalinitas, di mana bentuk amorf biasanya memiliki kelarutan lebih tinggi dibandingkan bentuk kristalin karena energi bebasnya lebih besar.

Dalam industri farmasi, kelarutan suatu obat sering diklasifikasikan berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS). Obat yang memiliki kelarutan tinggi umumnya lebih mudah diformulasikan dan memiliki absorpsi yang lebih baik, sedangkan obat

dengan kelarutan rendah memerlukan strategi formulasi khusus untuk meningkatkan bioavailabilitasnya.

Berbagai metode digunakan untuk meningkatkan kelarutan senyawa farmasi, di antaranya:

1. pembentukan garam (*salt formation*)
2. pembentukan kokristal (*pharmaceutical cocrystal*)
3. pembuatan dispersi padat (*solid dispersion*)
4. penggunaan bentuk amorf
5. mikronisasi atau nanosizing untuk memperkecil ukuran partikel
6. penambahan surfaktan atau kosolven dalam formulasi.

Menurut Schultheiss dan Newman (2009), pembentukan kokristal merupakan salah satu pendekatan yang efektif untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi tanpa mengubah struktur kimia bahan aktif. Kokristal juga dapat meningkatkan stabilitas fisikokimia dan bioavailabilitas obat sehingga banyak digunakan dalam pengembangan formulasi modern.

Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa kelarutan merupakan sifat fisikokimia yang sangat menentukan keberhasilan suatu senyawa obat sebagai produk farmasi. Senyawa dengan kelarutan yang baik akan lebih mudah larut dalam cairan tubuh, memiliki laju disolusi yang lebih tinggi, meningkatkan absorpsi, serta menghasilkan bioavailabilitas dan efektivitas terapi yang lebih optimal. Sebaliknya, kelarutan yang rendah dapat menjadi hambatan utama dalam pengembangan obat sehingga diperlukan berbagai strategi formulasi untuk mengatasinya

3.2 pKa

pKa (*negative logarithm of the acid dissociation constant, Ka*) merupakan parameter fisikokimia yang menunjukkan kecenderungan suatu senyawa untuk melepaskan atau menerima proton (H^+) dalam suatu larutan. Nilai pKa menggambarkan kekuatan relatif suatu asam atau basa lemah dan menentukan derajat ionisasi suatu obat pada pH tertentu. Dalam kimia farmasi, pKa merupakan salah satu parameter yang sangat penting karena memengaruhi kelarutan, permeabilitas membran, absorpsi, distribusi, ekskresi, serta bioavailabilitas obat.

Menurut Bunally dkk. (2019), penentuan nilai pKa merupakan langkah penting dalam pengembangan obat karena hampir seluruh proses farmakokinetik dipengaruhi oleh tingkat ionisasi molekul obat. Senyawa yang memiliki nilai pKa tertentu akan berada dalam bentuk terionisasi (*ionized*) atau tidak terionisasi (*unionized*) tergantung pada pH lingkungan tempat obat berada.

Hubungan antara pKa dan pH dijelaskan melalui persamaan Henderson–Hasselbalch, yang digunakan untuk memprediksi proporsi obat dalam bentuk terionisasi dan tidak terionisasi. Bentuk tidak terionisasi umumnya lebih mudah berdifusi melewati membran lipid sel sehingga lebih mudah diabsorpsi, sedangkan bentuk terionisasi memiliki kelarutan yang lebih tinggi dalam air tetapi lebih sulit menembus membran biologis.

Pada obat yang bersifat asam lemah, apabila pH lingkungan lebih rendah daripada nilai pKa, sebagian besar molekul berada dalam bentuk tidak terionisasi sehingga lebih mudah melewati membran. Sebaliknya,

jika pH lebih tinggi daripada pKa, obat akan lebih banyak berada dalam bentuk terionisasi sehingga kelarutannya meningkat tetapi permeabilitas membrannya menurun.

Sebaliknya, pada obat yang bersifat basa lemah, ketika pH lebih rendah daripada pKa, obat cenderung berada dalam bentuk terionisasi. Jika pH lebih tinggi daripada pKa, obat lebih banyak berada dalam bentuk tidak terionisasi sehingga lebih mudah menembus membran biologis.

Nilai pKa juga berpengaruh terhadap kelarutan obat. Senyawa yang berada dalam bentuk terionisasi umumnya memiliki kelarutan air yang lebih tinggi dibandingkan bentuk tidak terionisasi. Oleh karena itu, manipulasi pH sering digunakan dalam formulasi farmasi untuk meningkatkan kelarutan dan stabilitas obat. Selain itu, pemilihan bentuk garam (*salt formation*) dalam formulasi juga didasarkan pada nilai pKa zat aktif.

Dalam proses pengembangan obat (*drug discovery*), pKa digunakan untuk:

- memprediksi kelarutan obat pada berbagai pH
- menentukan lokasi absorpsi obat dalam saluran pencernaan
- memperkirakan distribusi obat ke berbagai jaringan tubuh
- membantu optimasi formulasi dan pemilihan bentuk garam obat
- memprediksi interaksi obat dengan membran biologis dan protein plasma.

Menurut Avdeef (2019), pengukuran pKa merupakan salah satu parameter fisikokimia yang wajib ditentukan pada tahap awal pengembangan obat karena berkaitan erat dengan sifat ADME (*Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion*). Penentuan pKa yang akurat membantu peneliti memprediksi perilaku obat di dalam tubuh sehingga dapat meningkatkan keberhasilan formulasi dan efektivitas terapi.

Secara keseluruhan, pKa merupakan parameter fundamental dalam kimia farmasi karena menentukan tingkat ionisasi suatu senyawa pada pH tertentu. Nilai ini berpengaruh langsung terhadap kelarutan, permeabilitas membran, absorpsi, distribusi, bioavailabilitas, serta efektivitas terapi suatu obat. Oleh sebab itu, penentuan pKa menjadi bagian penting dalam desain, pengembangan, dan optimasi sediaan farmasi.

3.3 Koefisien Partisi

Koefisien partisi (*Partition Coefficient*) adalah parameter fisikokimia yang menunjukkan kemampuan suatu senyawa obat untuk terdistribusi antara dua fase yang tidak saling bercampur, yaitu fase lipofilik (biasanya n-oktanol) dan fase hidrofilik (air). Parameter ini digunakan untuk menggambarkan tingkat lipofilisitas suatu molekul, yaitu kecenderungan senyawa untuk larut dalam lemak dibandingkan dengan air. Dalam kimia farmasi, koefisien partisi merupakan salah satu parameter penting karena memengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi (ADME), serta bioavailabilitas obat.

Menurut Bunally dkk. (2019), koefisien partisi digunakan secara luas dalam proses penemuan dan pengembangan obat untuk memprediksi kemampuan suatu senyawa menembus membran biologis. Membran sel tersusun terutama oleh lapisan fosfolipid sehingga obat harus memiliki keseimbangan antara sifat hidrofilik (mudah larut dalam air) dan lipofilik (mudah larut dalam lemak) agar dapat memberikan efek terapi yang optimal.

Koefisien partisi dinyatakan sebagai Log P, yaitu logaritma dari perbandingan konsentrasi senyawa yang tidak terionisasi dalam fase n-oktanol terhadap fase air pada keadaan setimbang. Nilai Log P hanya berlaku untuk molekul yang berada dalam bentuk tidak terionisasi (*unionized*).

Selain Log P, dikenal pula istilah Log D (*Distribution Coefficient*). Berbeda dengan Log P, Log D memperhitungkan keberadaan bentuk terionisasi dan tidak terionisasi pada pH tertentu. Oleh karena itu, Log D lebih sering digunakan dalam penelitian farmasi karena kondisi di dalam tubuh memiliki pH yang berbeda-beda, seperti lambung, usus, dan plasma darah.

1. Nilai koefisien partisi memberikan gambaran mengenai sifat suatu senyawa:
 - a. Log P < 0 menunjukkan senyawa sangat hidrofilik sehingga mudah larut dalam air tetapi sulit melewati membran lipid.
 - b. Log P sekitar 1–3 dianggap optimal bagi banyak obat oral karena memberikan keseimbangan antara kelarutan dalam air dan kemampuan menembus membran biologis.

- c. $\text{Log } P > 5$ menunjukkan senyawa sangat lipofilik sehingga mudah menembus membran, tetapi sering memiliki kelarutan air yang rendah, dapat terakumulasi dalam jaringan lemak, dan berpotensi menimbulkan toksisitas.
- 2. Koefisien partisi berpengaruh terhadap berbagai aspek farmakokinetik, antara lain:
 - a. Absorpsi obat
Obat dengan lipofilisitas yang seimbang akan lebih mudah menembus membran saluran cerna sehingga absorpsinya menjadi lebih baik.
 - b. Distribusi dalam tubuh
Senyawa yang lebih lipofilik cenderung terdistribusi ke jaringan yang kaya lemak, sedangkan senyawa hidrofilik lebih banyak berada dalam plasma dan cairan ekstraseluler.
 - c. Metabolisme
Obat yang sangat lipofilik umumnya mengalami metabolisme yang lebih ekstensif di hati agar menjadi lebih mudah diekskresikan.
 - d. Ekskresi
Senyawa hidrofilik lebih mudah dieliminasi melalui ginjal dibandingkan senyawa yang sangat lipofilik.
 - e. Bioavailabilitas
Nilai $\text{Log } P$ yang optimal membantu meningkatkan jumlah obat yang dapat diserap dan mencapai sirkulasi sistemik.

Dalam pengembangan obat modern, nilai $\text{Log } P$ menjadi salah satu parameter penting dalam Lipinski's Rule of Five. Salah satu aturan tersebut menyatakan

bahwa senyawa dengan $\text{Log } P \leq 5$ umumnya memiliki peluang lebih besar untuk menjadi obat oral yang memiliki absorpsi dan permeabilitas yang baik. Meskipun demikian, nilai $\text{Log } P$ bukan satu-satunya faktor yang menentukan keberhasilan suatu obat karena harus dipertimbangkan bersama sifat fisikokimia lainnya seperti kelarutan, pK_a , berat molekul, dan jumlah ikatan hidrogen.

Secara keseluruhan, koefisien partisi merupakan parameter yang menggambarkan keseimbangan sifat hidrofilik dan lipofilik suatu senyawa farmasi. Nilai ini sangat penting dalam proses desain, sintesis, dan optimasi obat karena berpengaruh terhadap kemampuan obat melewati membran biologis, distribusi dalam tubuh, bioavailabilitas, serta efektivitas terapinya. Oleh karena itu, penentuan $\text{Log } P$ dan $\text{Log } D$ menjadi bagian penting dalam evaluasi sifat fisikokimia senyawa farmasi

3.4 Polimorfisme

Polimorfisme adalah kemampuan suatu senyawa padat, khususnya bahan aktif farmasi (*Active Pharmaceutical Ingredient* atau *API*), untuk membentuk dua atau lebih struktur kristal yang berbeda, meskipun memiliki komposisi kimia yang sama. Perbedaan tersebut terjadi karena molekul-molekul penyusun senyawa tersusun dalam pola atau kisi kristal (*crystal lattice*) yang berbeda. Akibatnya, setiap bentuk polimorf mempunyai sifat fisikokimia yang berbeda walaupun rumus molekulnya tetap sama.

Dalam bidang kimia farmasi, polimorfisme merupakan salah satu aspek yang sangat penting karena dapat memengaruhi kelarutan, laju disolusi, titik lebur, stabilitas, sifat mekanik, proses manufaktur, bioavailabilitas, hingga efektivitas terapi suatu obat. Oleh karena itu, identifikasi dan pengendalian bentuk polimorf menjadi bagian penting dalam penelitian dan pengembangan produk farmasi.

Menurut Schultheiss dan Newman (2009), setiap bentuk polimorf memiliki tingkat energi yang berbeda. Polimorf yang memiliki energi lebih rendah umumnya lebih stabil secara termodinamika, tetapi sering kali memiliki kelarutan dan laju disolusi yang lebih rendah. Sebaliknya, polimorf dengan energi lebih tinggi biasanya memiliki kelarutan dan laju disolusi yang lebih baik, namun stabilitasnya lebih rendah sehingga lebih mudah mengalami perubahan menjadi bentuk yang lebih stabil selama penyimpanan.

Pembentukan polimorf dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain:

- a. jenis pelarut yang digunakan dalam proses kristalisasi;
- b. suhu dan tekanan selama pembentukan kristal;
- c. laju pendinginan atau penguapan pelarut;
- d. kelembapan lingkungan;
- e. adanya zat tambahan atau pengotor;
- f. metode sintesis dan rekristalisasi.
- g. Perbedaan bentuk polimorf dapat menyebabkan perubahan sifat fisikokimia, antara lain:
- h. Kelarutan, di mana polimorf tertentu dapat lebih mudah larut dibandingkan polimorf lainnya.

- i. Laju disolusi, yang menentukan kecepatan obat larut dalam cairan tubuh.
- j. Titik lebur, karena setiap bentuk kristal memiliki energi ikatan antarmolekul yang berbeda.
- k. Stabilitas fisikokimia, yang memengaruhi ketahanan obat terhadap suhu, cahaya, dan kelembapan.
- l. Sifat mekanik, seperti kekerasan, kerapuhan, dan kemampuan dikempa saat proses pembuatan tablet.
- m. Bioavailabilitas, karena perbedaan kelarutan dan disolusi akan memengaruhi jumlah obat yang dapat diserap tubuh.

Menurut Zhou dkk. (2018), perubahan bentuk polimorf dapat menyebabkan perubahan efektivitas suatu obat. Sebagai contoh, suatu bentuk polimorf mungkin memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi karena lebih cepat larut, sedangkan bentuk lainnya lebih stabil tetapi menghasilkan absorpsi yang lebih lambat. Oleh karena itu, industri farmasi harus memastikan bahwa bentuk polimorf yang digunakan tetap konsisten selama proses produksi dan penyimpanan agar mutu produk tetap terjamin.

Karakterisasi polimorf dilakukan menggunakan berbagai teknik analisis, di antaranya:

- a. X-Ray Powder Diffraction (XRPD) untuk mengidentifikasi pola kristal.
- b. Differential Scanning Calorimetry (DSC) untuk menentukan titik lebur dan perubahan fase.
- c. Thermogravimetric Analysis (TGA) untuk mengevaluasi stabilitas termal.

- d. Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) dan Raman Spectroscopy untuk mengetahui perbedaan interaksi antarmolekul.
- e. Mikroskopi Polarisasi untuk mengamati bentuk dan morfologi kristal.

Dalam pengembangan obat modern, pengendalian polimorfisme menjadi persyaratan penting karena badan regulasi seperti FDA dan EMA mengharuskan produsen mengidentifikasi serta mengendalikan bentuk kristal bahan aktif yang digunakan. Hal ini bertujuan untuk menjamin bahwa setiap produk obat memiliki mutu, keamanan, stabilitas, dan efektivitas yang konsisten.

Sebagai contoh, beberapa obat seperti Carbamazepine, Ritonavir, dan Paracetamol diketahui memiliki beberapa bentuk polimorf. Pada kasus ritonavir, munculnya bentuk polimorf yang lebih stabil menyebabkan penurunan kelarutan secara drastis sehingga bioavailabilitas obat menurun dan formulasi produk harus dikembangkan kembali.

3.5 Stabilitas Fisikokimia

Kristalinitas adalah derajat atau tingkat keteraturan susunan molekul dalam suatu bahan padat. Pada bahan farmasi, kristalinitas menunjukkan seberapa teratur molekul-molekul bahan aktif farmasi (*Active Pharmaceutical Ingredient/API*) tersusun membentuk kisi kristal (*crystal lattice*). Semakin tinggi tingkat keteraturan susunan molekul, semakin tinggi pula tingkat kristalinitas suatu senyawa. Sebaliknya, apabila susunan molekul

tidak teratur, senyawa tersebut disebut berada dalam bentuk amorf.

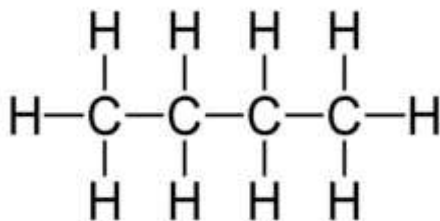
BAB 4

KIMIA ORGANIK DALAM FARMASI

4.1 Hidrokarbon

Hidrokarbon merupakan senyawa organik yang tersusun atas atom karbon (C) dan hidrogen (H). Berdasarkan bentuk strukturnya, hidrokarbon dikelompokkan menjadi hidrokarbon alifatik, alisiklik, dan aromatik. Hidrokarbon alifatik memiliki rantai karbon terbuka dan dibedakan menjadi hidrokarbon jenuh serta tidak jenuh. Hidrokarbon jenuh hanya mengandung ikatan tunggal antaratom karbon, sedangkan hidrokarbon tidak jenuh memiliki satu atau lebih ikatan rangkap dalam strukturnya. Sementara itu, hidrokarbon alisiklik merupakan senyawa yang memiliki susunan atom karbon berbentuk cincin, tetapi tidak termasuk golongan aromatik, dan dapat mengandung ikatan jenuh maupun tidak jenuh. Adapun hidrokarbon aromatik adalah senyawa yang mempunyai struktur cincin dengan sistem ikatan terkonjugasi yang memberikan sifat khas, termasuk karakteristik aroma tertentu pada beberapa anggotanya.

Gambar Struktur Hidrokarbon



4.2 Alkohol dan Fenol

Senyawa-senyawa dimana satu atau lebih atom hidrogen dalam sebuah alkana digantikan oleh sebuah Gugus -OH alkohol memiliki ikatan yang mirip dengan air. Alkohol terdiri dari molekul polar. Dalam senyawa alkohol, oksigen mengemban muatan negatif parsial. Alkohol telah Digunakan oleh orang di seluruh dunia dalam makanan. standar, untuk higienis/alasan medis, untuk relaksan dan efek euforia, untuk tujuan rekreasi, untuk inspirasi artistik, sebagai aphrodisiacs, dan untuk alasan lain. Alkohol memiliki beberapa jenis senyawa diantaranya adalah octanol, propanol, Butanol, propanol, dan isobutanol (Fadhila & Ahsanawati, 2020).

Alkohol merupakan golongan senyawa organik yang memiliki gugus fungsi hidroksil (-OH) yang terikat pada atom karbon jenuh. Secara umum, alkohol memiliki rumus molekul R-OH, dengan R melambangkan gugus alkil, alkil tersubstitusi, atau gugus hidrokarbon siklik. Gugus hidroksil bersifat polar karena atom oksigen mempunyai keelektronegatifan yang lebih tinggi dibandingkan atom hidrogen, sehingga ikatan O-H menjadi bersifat polar. Senyawa alkohol yang paling

sederhana adalah metanol (CH_3OH), yang umumnya diproduksi dari gas sintesis. Sementara itu, etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) merupakan alkohol berikutnya yang banyak dihasilkan melalui proses fermentasi glukosa oleh mikroorganisme.. Hidrokarbon suatu alkohol bersifat hidrofobik (sukar larut dalam air) Semakin panjang rantai hidrokarbon tersebut, maka semakin rendah kemampuan larutnya dalam air. Bila rantai karbon cukup panjang, sifat hidrofobik ini akan mengalahkan sifat hidrofil gugus hidroksil. Kelarutan dalam air disebabkan oleh ikatan hidrogen antara alkohol dan air.

Alkohol yang mempunyai massa molekul rendah dapat larut dalam air, sedangkan alkil halida padanannya.tidak larut Alkohol-alkohol rendah (metanol dan etanol) dapat larut dalam air dengan tidak terbatas. Alkohol Memiliki berat jenis yang lebih besar daripada alkana, tetapi masih lebih rendah dari pada air. Titik didih alkohol kejenuhan lebih tinggi dari titik didih alkana yang mempunyai. atom C yang sama. Berdasarkan golongannya, alkohol dibagi menjadi alkohol primer (1), alkohol skunder (2) dan alkohol tersier (3").

Alkohol primer memiliki 2 atom H pada C yang bergabung dengan gugus OH alkohol skunder memiliki 1 atom H pada C yang berikatan dengan gugus OH.. Sedangkan alkohol tersier tidak memiliki atom H pada grup hidroksil. C tersebut. Alkohol primer mempunyai rumus R-OH . alkohol primer mempunyai rumus RR-CHOH .sedangkan alkohol tersier mempunyai rumus RRR-OH . Berdasarkan jumlah gugus OH.alkohol dibagi menjadi monohidroksida (alkohol monovalen), yaitu alkohol yang mengandung satu gugus OH dan polihidroksida (alkohol polivalen) yaitu, Alkohol yang memiliki lebih dari satu

kelompok OH. Alkohol berjenis polivalen lebih mudah larut dalam air dibandingkan alkohol biasa. Semakin banyak gugus OH yang ada, maka Titik didih dan titik leleh semakin tinggi (Antonius et al., 2021).

Senyawa yang paling sederhana dari golongan fenol, sedangkan menurut tata nama IUPAC disebut benzenol. Fenol sederhana biasanya diberi nama menggunakan fenol sebagai nama asal. Penamaan senyawa fenol dianggap berasal dari turunan fenol, gugus aril, dan gugus hidroksil. Hidroksil disebutkan bersama-sama sebagai fenol. Senyawa fenol memiliki gugus hidroksil (-OH) yang langsung terikat pada cincin benzena atau cincin benzenoid. Senyawa fenol mirip dengan alkohol. Bedanya, senyawa fenol memiliki gugus hidroksil yang terikat pada struktur aromatik, seperti gugus aril yang merupakan benzena yang kehilangan satu atom hidrogen, sedangkan pada alkohol, gugus hidroksil terikat pada struktur alifatik. Berdasarkan hal tersebut, senyawa CHOH sering disebut sebagai senyawa fenol. Fenol biasanya digunakan secara luas dalam industri dan biasanya terdapat di alam. Antara alkohol dan fenol, keduanya memiliki gugus hidroksil (-OH), tetapi berbeda pada karbon C di mana gugus tersebut melekat. Pada alkohol, gugus hidroksil melekat pada karbon tetrahedral, sedangkan pada fenol, gugus tersebut melekat pada karbon yang berhibridasi sp^2 dalam cincin aromatik. Senyawa fenol yang mirip dengan arilamina termasuk dalam senyawa yang memiliki dua fungsi (Ruslin, 2019).

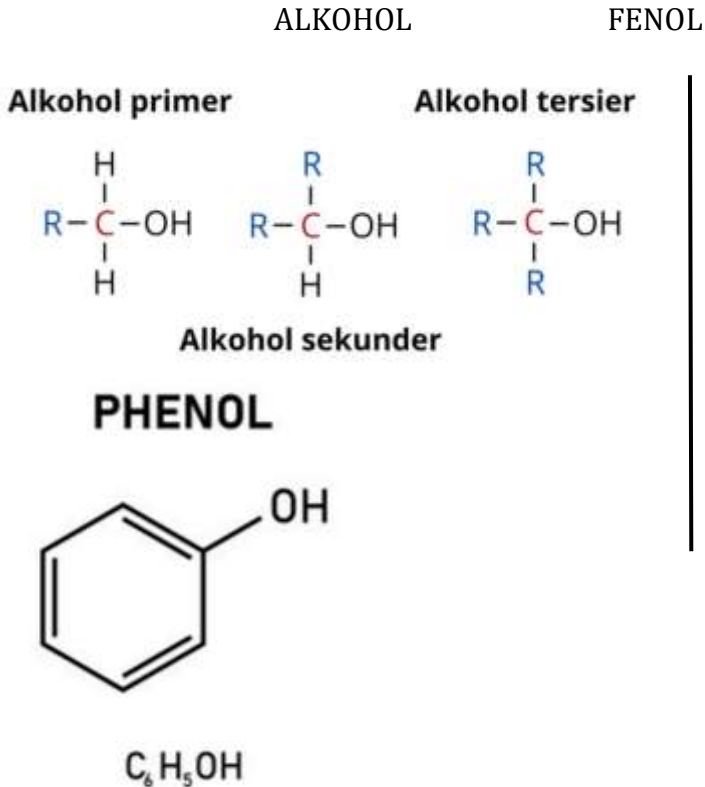
Fenol adalah senyawa yang memiliki gugus hidroksil terikat langsung pada cincin aromatik. Banyak senyawa berfenol dijumpai di alam. Fenol adalah senyawa induknya. Fenol atau asam karbolat dahulu digunakan

sebagai antiseptik di rumah sakit. Penggunaannya dihentikan karena fenol mudah menyerap ke dalam kulit, yang bisa menyebabkan luka bakar dan bersifat sangat beracun. Turunan sintetik dari fenol, yaitu butil hidroksi toluena (BHT), sering digunakan sebagai bahan pengawet pada berbagai jenis makanan. BHT biasanya dicampurkan ke dalam kemasan makanan, bukan pada makanan itu sendiri, agar rasa antiseptik tidak mengotori makanan. Turunan lain dari fenol, yaitu timol, digunakan sebagai antiseptik dalam pembuatan obat kumur, seperti yang disebutkan oleh Wilbraham pada tahun 1998.

Fenol adalah senyawa organik yang memiliki aroma khas dan memiliki gugus fungsi berupa hidroksi (OH). Perbedaan antara alkohol dan fenol adalah bahwa gugus OH pada alkohol terikat pada atom karbon berbentuk tetrahedral, sedangkan pada fenol gugus OH terikat pada atom karbon yang ada di dalam cincin aromatik. Fenol memiliki sifat toksik bagi makhluk hidup. Sesuai dengan struktur, fenol dapat membentuk suatu anion fenoksida yang melepaskan ion H^+ gugus OH bereaksi dengan logam hidrida maupun suatu basa.

Fenol lebih bersifat asam (asam karbolat) dibanding dengan alkohol karena anion fenoksida distabilkan oleh adanya resonansi pada inti benzene sehingga memengaruhi nilai pK_a yang lebih besar dari alkohol. Fenol memiliki sifat beracun (toksik) pada jaringan hewan dan berbau sangat menyengat. Fenol juga sulit didegradasi oleh organisme pengurai (decomposer) sehingga bisa masuk dengan mudah ke dalam tubuh manusia melalui pencernaan dan pernapasan (Dolfina et al., 2016).

Gambar Struktur Alkohol dan Fenol



4.3 Aldehid dan Keton

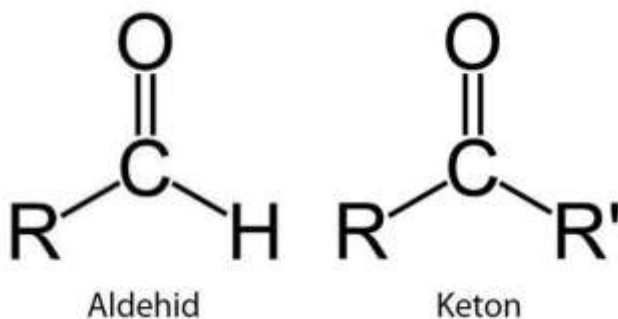
Suatu senyawa yang mengandung sebuah gugus karbonil yang melekat pada satu atau dua atom hidrogen. Aldehid memiliki sifat lebih reaktif daripada alkohol, dapat mengalami reaksi adisi, dapat mengalami reaksi oksidasi, aldehid dapat dioksidasi menjadi asam, dapat mengalami reaksi polimerisasi. Karakteristik dari aldehid ini berbentuk gas pada suhu ruang yang normal. bau tidak

menyenangkan, berbentuk cair pada suhu ruangan yang normal. bau yang enak, senyawa berpolar sehingga titik didihnya tinggi. dan tidak berwarna. Struktur aldehid yaitu mengandung unsur C, H, dan O dengan rumus $R-CHO$, di mana R adalah alkil dan $-CHO$ adalah Gugus fungsi aldehida.

Keton adalah senyawa organik yang memiliki gugus karbonil yang terikat pada dua gugus alkil. Keton memiliki sifat polar karena bagian karbonilnya polar, dan keton cenderung lebih mudah menguap dibandingkan alkohol dan asam karboksilat. Keton ini memiliki karakteristik berupa cairan tak berwarna yang biasanya dapat larut dalam air, memiliki titik didih yang lebih tinggi dibandingkan senyawa non polar, dapat direduksi oleh gas H_2 , dan menghasilkan alkohol sekunder. Struktur dari keton yaitu mengandung unsur C, H, dan O memiliki rumus $R-CO-R$, di mana R adalah alkil dan $-CO-$ merupakan gugus fungsi keton atau karbonil (Pauling, 1999). Beberapa perbedaan antara aldehid dan keton terdapat pada sifat dan struktur mereka. Aldehid lebih mudah teroksidasi dibandingkan keton, yang sulit teroksidasi.

Selain itu, aldehid biasanya lebih reaktif daripada keton ketika bereaksi dengan reagen yang sama. Hal ini terjadi karena atom karbonil dan aldehid lebih terlindungi dibandingkan dengan keton. Selain itu, aldehid lebih mudah teroksidasi dibandingkan keton. Ketika aldehid teroksidasi, hasilnya adalah asam karboksilat dengan jumlah atom yang sama. Namun, keton tidak menghasilkan asam karboksilat dengan jumlah atom yang sama. Hal ini karena pada keton sering terjadi pemutusan ikatan yang menghasilkan dua asam karboksilat dengan jumlah atom karbon dari keton awalnya (akibat putusanya

ikatan karbon). Keton siklik menghasilkan asam karboksilat dengan jumlah atom karbon yang sama banyak. Perbedaan reaksi antara aldehid dan keton saat dikenai oksidator bisa digunakan untuk membedakan kedua senyawa tersebut (Fessenden, 1992).

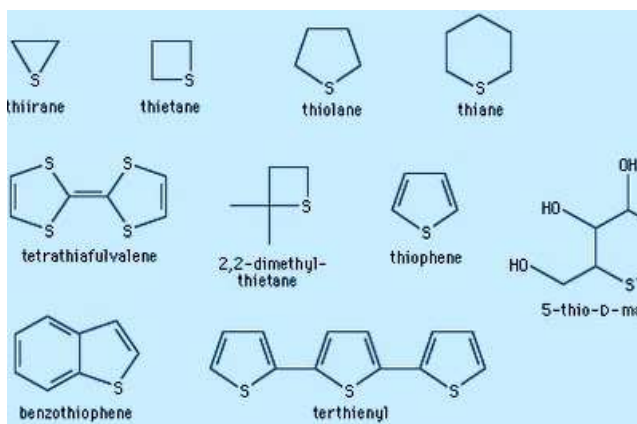


Gambar 4. 1. Struktur Aldehid dan Keton

4.5 Senyawa Heterosiklik

Senyawa Heterosiklik adalah senyawa organik yang mengandung cincin yang memiliki setidaknya satu atom selain karbon (biasanya nitrogen, oksigen, atau sulfur). Strukturnya sangat beragam dan dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis berdasarkan jumlah dan sifat heteroatom. Contoh heterosiklik nitrogen ini termasuk piridin, imidazol, kuinolin, dan tiazol, yang menonjol dalam kimia medisinal karena sifat kimia dan biologisnya masing-masing. Senyawa heterosiklik memiliki fitur elektronik yang unik karena adanya heteroatom, memungkinkan mereka untuk berinteraksi dengan target biologis dengan cara yang seringkali tidak tersedia untuk senyawa dengan arsitektur hanya karbon. Kabir dan

Uzzaman, 2022 Qadir dkk., 2022 Ali dkk., 2022 Li dkk., 2025



Gambar 4. 2. Struktur Heterosiklik

4.6 Senyawa Alifatik

Senyawa alifatik atau hidrokarbon alifatik merupakan senyawa organik yang mengandung karbon dan hidrogen yang terikat dalam rantai lurus, rantai bercabang, atau cincin non-aromatik. Senyawa alifatik mengandung ikatan tunggal (alkana), rangkap dua (alkena), atau rangkap tiga (alkuna), yang jenuh atau tidak jenuh. Senyawa alifatik yang berbentuk cincin seperti senyawa aromatik dan tidak stabil dikenal sebagai senyawa siklik (Carey dan Giuliano, 2016; McMurry, 2015).



Gambar 4. 3. Struktur Alifatik

4.7 Sintesis Obat

Sintesis senyawa obat merupakan bagian penting dalam pengembangan farmasi dimana memungkinkan terjadinya pembuatan senyawa bioaktif baru untuk pengobatan berbagai penyakit. Ini dimulai dengan bahan kimia sederhana dan melewati berbagai tahap reaksi untuk menghasilkan molekul obat yang diinginkan. Sintesis obat biasanya memerlukan banyak reaksi kimia adalah cara untuk membuat struktur yang rumit dari bahan-bahan awal yang lebih sederhana. Efisiensi, kemurnian produk, dan Skala produksi harus menjadi prioritas dalam proses sintesis. yang dirancang dengan hati-hati. Tujuan utama sintesis Obat adalah bahan yang memiliki aktivitas untuk melakukan fungsi tertentu. biologis dan keamanan yang diinginkan tanpa efek samping yang signifikan. Optimasi efikasi dan keamanan memungkinkan adanya modifikasi struktur molekul untuk meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping (Dean et al., 2024).

Rute sintetik sebagian (parsial) dan rute sintetik penuh adalah dua jenis jalur sintesis obat. Rute sintetik parsial biasanya digunakan dalam sintesis obat dan nalog, serta dalam pembuatan obat di mana suatu senyawa yang diperlukan memiliki sejumlah pusat kiral dalam strukturnya. Namun, jalur sintesis penuh adalah proses sintesis yang dimulai dengan persiapan bahan awal, baik alami maupun sintesis. Jalur ini hanya menggunakan metode sintesis organik konvensional untuk menghasilkan produk yang diinginkan (Nugraha, 2020).

Persyaratan Sintesis Obat

Sintesis obat adalah proses yang kompleks yang melibatkan berbagai persyaratan untuk memastikan keamanan, efektivitas, dan kualitas obat. Persyaratan ini mencakup aspek kimia, farmasi, dan manufaktur. Banyak persyaratan ini penting untuk memastikan bahwa obat yang dihasilkan aman, efektif, dan berkualitas.

1. Persyaratan Kimia

Struktur kimia senyawa obat sangat mempengaruhi dan berperan penting dalam pengembangan obat baru. Agar senyawa obat dapat berinteraksi dengan target biologis tubuh, mereka harus memiliki struktur kimia yang tepat. Saat digunakan atau disimpan, struktur ini harus stabil dan tidak mudah terurai. Sintesis perlu efisiensi berarti proses pembuatan obat harus efisien dan menghasilkan hasil yang tinggi dengan jumlah produk sampingan yang minimal. Reaksi kimia yang digunakan harus selektif dan dapat diandalkan.

Kemurnian senyawa yang dihasilkan pada senyawa obat harus benar-benar murni, Ketika diidentifikasi dan dimurnikan hingga tingkat yang aman. Senyawa obat juga harus sepenuhnya dikarakterisasi menggunakan berbagai teknik analisis seperti kromatografi, spektroskopi NMR, dan spektrometri massa untuk mengkarakterisasi senyawa.

2. Persyaratan Farmasi

Dalam sintesis obat, persyaratan farmasi bertujuan untuk memastikan bahwa obat yang dihasilkan memiliki kualitas, stabilitas, dan efektivitas yang optimal. Salah satu aspek utama adalah pemenuhan standar Pharmacopoeial Quality Standards, seperti yang ditetapkan oleh United States

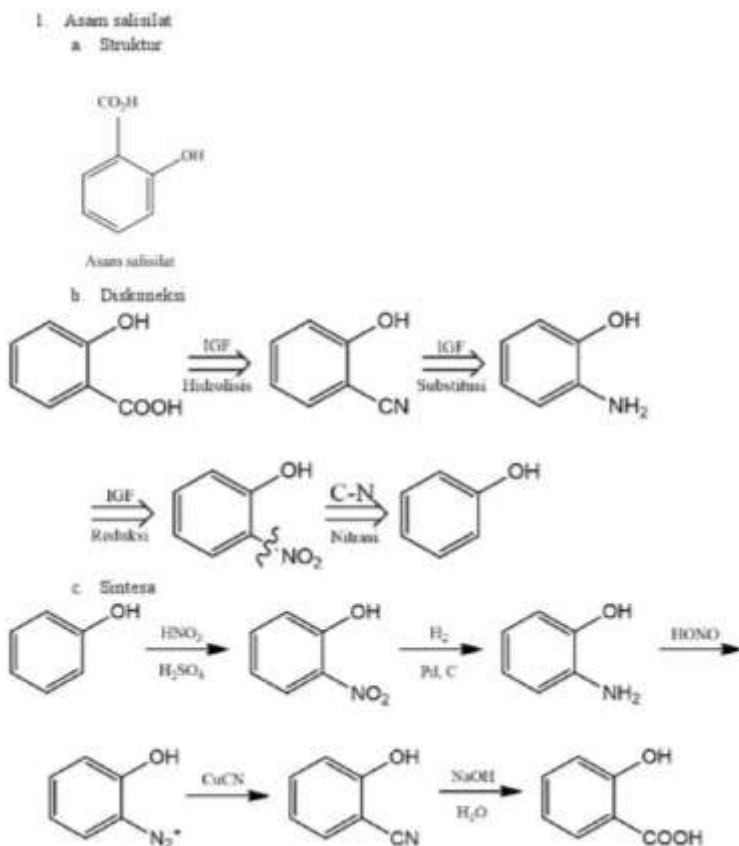
Pharmacopeia (USP), European Pharmacopeia (Ph. Eur.), dan British Pharmacopeia (BP), yang mengatur spesifikasi kemurnian, identifikasi, dan konsentrasi bahan aktif farmasi (WHO, 2011). Formulasi obat dapat berupa sediaan tablet, kapsul, larutan, atau bentuk sediaan lainnya. Formulasi sediaan obat harus mempertimbangkan bioavailabilitas obat saat dikonsumsi.

Aspek farmasi juga mencakup pengujian bioavailabilitas dan bioekivalensi untuk memastikan bahwa obat memiliki ketersediaan hayati yang sesuai dengan kebutuhan terapeutik. Bioavailabilitas yang baik berarti obat dapat diserap ke dalam aliran darah dan mencapai target biologis dalam jumlah yang cukup.

Senyawa obat harus stabil baik saat digunakan maupun disimpan. Obat tidak harus rusak atau kehilangan fungsinya dalam jangka waktu tertentu. Sehingga pasien tidak perlu khawatir tentang efek samping yang merugikan dari obat ini.

3. Persyaratan Manufaktur

Dalam sintesis obat, persyaratan regulasi sangat penting untuk memastikan keamanan, kualitas, dan konsistensi produk farmasi. Salah satu standar utama yang harus dipatuhi adalah Good Manufacturing Practice (GMP), yang ditetapkan dalam pedoman ICH Q7 oleh International Council for Harmonisation (ICH). Pedoman ini mengatur berbagai aspek produksi, termasuk pengendalian bahan baku, dokumentasi proses, validasi metode sintesis, serta sistem jaminan kualitas yang ketat untuk memastikan bahwa bahan aktif farmasi (API) memenuhi standar yang ditetapkan sebelum digunakan dalam formulasi obat akhir (ICH, 2009). Kepatuhan terhadap regulasi ini tidak hanya memastikan efektivitas dan keamanan obat tetapi juga meminimalkan risiko kontaminasi dan variabilitas produk selama proses manufaktur (ICH, 2009).



Gambar 4. 4. Struktur Sintesis Obat

4. Persyaratan Regulasi

Dalam pengembangan obat, regulasi yang ketat diterapkan untuk memastikan bahwa setiap tahapan sintesis, mulai dari desain molekul hingga produksi skala besar, memenuhi standar industri farmasi internasional. Sintesis obat harus mematuhi peraturan yang dibuat oleh badan yang mengawasi obat, seperti Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Indonesia. Persyaratan ini mencakup

pendaftaran obat, uji klinis, dan pelabelan (Gupta & Kumar, 2020).

- a. Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan sebagai dasar hukum penyelenggaraan pelayanan kesehatan, termasuk pengelolaan obat, bahan obat, dan sediaan farmasi
- b. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan, yang mengatur lebih lanjut mengenai kefarmasian, produksi, distribusi, dan pengawasan obat.
- c. Peraturan BPOM Nomor 5 Tahun 2026 tentang Pengawasan Pengelolaan Obat dan Bahan Obat di Fasilitas Pelayanan Kefarmasian dan Fasilitas Lain, yang mengatur tata kelola, penyimpanan, serta pengawasan obat dan bahan obat.
- d. Peraturan BPOM Nomor 4 Tahun 2026 tentang Pelaksanaan Farmakovigilans, yang mengatur pemantauan keamanan obat setelah beredar untuk menjamin mutu, keamanan, dan khasiat obat.
- e. Farmakope Indonesia Edisi VI beserta suplemennya, sebagai standar resmi mutu, identitas, kemurnian, dan metode pengujian bahan obat serta sediaan farmasi di Indonesia.

Dalam bidang kimia farmasi, persyaratan regulasi merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari seluruh tahapan pengembangan obat, mulai dari penemuan senyawa, sintesis bahan aktif, formulasi, hingga produksi obat jadi. Sinkronisasi antara persyaratan farmasi, persyaratan kimia, dan persyaratan sintesis obat diperlukan untuk memastikan bahwa obat yang dihasilkan memenuhi standar mutu, keamanan, dan khasiat sesuai dengan ketentuan regulator.

Persyaratan farmasi berfokus pada jaminan bahwa produk obat memenuhi aspek mutu, keamanan, khasiat, dan stabilitas. Seluruh proses pengembangan dan produksi harus dilaksanakan sesuai dengan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) serta memenuhi standar yang tercantum dalam Farmakope Indonesia maupun farmakope internasional. Selain itu, setiap bahan baku, bahan aktif, dan produk jadi harus memiliki spesifikasi mutu yang jelas, didukung oleh dokumentasi yang lengkap, serta melalui pengujian mutu dan studi stabilitas untuk menjamin kualitas produk selama masa simpannya.

Persyaratan kimia menitikberatkan pada karakterisasi dan pengendalian mutu bahan aktif farmasi (Active Pharmaceutical Ingredient/API). Aspek yang dikendalikan meliputi identitas senyawa, struktur kimia, kemurnian, kadar, sifat fisikokimia, profil impuritas, residu pelarut, logam elemental, serta stabilitas kimia. Seluruh metode analisis yang digunakan harus divalidasi sehingga mampu memberikan hasil yang akurat, presisi, spesifik, dan konsisten. Pengendalian aspek kimia ini menjadi dasar dalam menjamin bahwa bahan aktif

memiliki kualitas yang sesuai sebelum digunakan dalam formulasi obat.

Sementara itu, persyaratan sintesis obat berfokus pada proses pembentukan bahan aktif melalui jalur sintesis yang efisien, aman, dan dapat direproduksi. Setiap tahapan sintesis harus menggunakan bahan awal, reagen, pelarut, dan katalis yang memenuhi spesifikasi mutu. Parameter proses yang kritis harus ditetapkan dan dikendalikan melalui validasi proses untuk memastikan bahwa setiap batch menghasilkan produk dengan kualitas yang konsisten. Selain itu, proses sintesis harus mampu mengendalikan pembentukan produk samping, impuritas organik maupun anorganik, serta residu pelarut agar tetap berada dalam batas yang dipersyaratkan.

Sinkronisasi ketiga persyaratan tersebut tercermin dalam penerapan sistem mutu yang terintegrasi. Data yang diperoleh dari proses sintesis menjadi dasar dalam pengembangan metode analisis kimia, sedangkan hasil karakterisasi kimia digunakan untuk mendukung pengembangan formulasi farmasi dan penetapan spesifikasi mutu produk. Seluruh tahapan tersebut harus terdokumentasi dengan baik melalui prosedur operasi baku (SOP), catatan produksi (*Batch Record*), spesifikasi bahan, laporan validasi, serta sistem pengendalian perubahan (*change control*) yang menjamin ketertelusuran seluruh proses.

Secara regulatori, sinkronisasi tersebut mengacu pada Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), Farmakope Indonesia, serta pedoman International Council for Harmonisation (ICH), antara lain ICH Q1 mengenai stabilitas, ICH Q2 mengenai validasi metode analisis, ICH Q3 mengenai pengendalian impuritas, ICH Q7 mengenai

praktik manufaktur bahan aktif farmasi, ICH Q8 mengenai pengembangan farmasi, ICH Q9 mengenai manajemen risiko mutu, ICH Q10 mengenai sistem mutu farmasi, dan ICH Q11 mengenai pengembangan serta pembuatan bahan aktif farmasi. Penerapan pedoman-pedoman tersebut memastikan bahwa setiap tahapan pengembangan obat dilakukan secara ilmiah, terdokumentasi, konsisten, dan memenuhi persyaratan registrasi yang ditetapkan oleh otoritas pengawas obat.

Dengan demikian, dalam kimia farmasi, persyaratan farmasi, persyaratan kimia, dan persyaratan sintesis obat bukanlah tiga komponen yang berdiri sendiri, melainkan saling berkaitan dan saling mendukung. Persyaratan sintesis menjamin bahwa bahan aktif diproduksi secara konsisten, persyaratan kimia memastikan karakteristik dan mutu bahan aktif sesuai spesifikasi, sedangkan persyaratan farmasi memastikan bahan aktif tersebut dapat diformulasikan menjadi produk obat yang aman, berkhasiat, bermutu, dan stabil. Integrasi ketiga aspek tersebut menjadi landasan utama dalam menghasilkan obat yang memenuhi standar regulasi nasional maupun internasional.

BAB 5

HUBUNGAN STRUKTUR KIMIA DAN AKTIVITAS OBAT (SAR)

5.1 Konsep SAR (*Structure Activity Relationship*)

Tidak diragukan lagi, dalam dunia kimia dan pengembangan obat, istilah SAR atau Structure Activity Relationship adalah salah satu konsep yang paling penting. SAR adalah studi yang menghubungkan antara struktur kimia dari suatu molekul dengan aktivitas biologisnya. Tujuan utama dari SAR adalah untuk memahami bagaimana perubahan kecil dalam struktur kimia suatu senyawa dapat mempengaruhi aktivitas biologisnya dan, dengan demikian, memandu pengembangan obat yang lebih efektif. Bayangkan Anda adalah seorang koki yang ahli dalam meracik hidangan. Setiap bahan, setiap bumbu, memiliki peran penting dalam menentukan rasa akhir hidangan tersebut. Begitu pula, dalam bidang kimia farmasi, setiap atom dan ikatan dalam molekul bisa mempengaruhi bagaimana zat itu berfungsi dalam tubuh. SAR (*Structure Activity Relationship*) adalah seni dan ilmu menciptakan komposisi molekul yang optimum untuk mendapatkan efektivitas terapeutik terbaik dengan efek samping minimal. Melalui analisis SAR, para ilmuwan dapat mengidentifikasi fitur struktural yang penting untuk aktivitas biologis dan memilih rute modifikasi yang tepat.

Oleh karena itu, SAR adalah tulang punggung inovasi dalam industri farmasi, memungkinkan obat-obatan baru dapat ditemukan dengan lebih cepat dan lebih efisien (Patani, G. A., & LaVoie, E. J. (1996)).

- Dampak Besar SAR dalam Industri Farmasi

Tidaklah mengherankan jika setiap produk farmasi baru melibatkan SAR dalam siklus pengembangannya. Dengan kemampuan SAR dalam menciptakan peta biologis dan kimia dari interaksi obat-ditargetkannya, ini menyediakan pijakan yang kokoh bagi terapi baru. SAR membantu mengamankan masa depan medis dengan memberikan dasar kuat bagi formulasi obat yang inovatif. SAR bukanlah pekerjaan solo itu adalah simfoni tim riset multidisiplin yang menggabungkan ahli kimia medicinal, ahli biologi farmasi, dan analisis data. Bersama-sama, mereka mengubah struktur menuju fungsi yang optimal dengan menggunakan SAR sebagai partiturnya. Pada akhirnya, SAR tidak hanya menyelamatkan biaya dan waktu, tetapi terutama, menyelamatkan nyawa (Patani, G. A., & LaVoie, E. J. (1996)).

5.2 Farmakofor

Farmakofor bukanlah sekadar gugus fungsi tunggal yang statis, melainkan sebuah model abstrak yang mencakup pengaturan geometri tiga dimensi (3D) dan fitur elektronik dari sekelompok gugus fungsi dalam molekul obat.[2] Susunan spatial (ruang) ini mutlak diperlukan agar molekul obat dapat dikenali, menempel (berikatan), dan memicu respon biologis optimal pada sisi aktif makromolekul target (reseptor atau enzim),

(Wermuth, C. G., Ganellin, C. R., Lindberg, P., & Mitscher, L. A. (1998)).

Fitur-Fitur Utama Penyusun Farmakofor

Aktivitas farmakologis obat terjadi akibat adanya kecocokan fitur elektrokimia antara molekul obat dengan kantung pengikat reseptor, ((Wermuth, C. G., Ganellin, C. R., Lindberg, P., & Mitscher, L. A. (1998)). Fitur-fitur makro yang mendasari sebuah model farmakofor meliputi:

- **Fitur Aromatik dan Hidrofobik (Aromatic/Hydrophobic Centroids):** Cincin benzen, sistem dikondensasi (seperti indol), atau rantai alkil panjang bertindak sebagai komponen hidrofobik. Di dalam reseptor, fitur ini mencari residu asam amino hidrofobik seperti Fenilalanin, Leusin, atau Isoleusin (Patrick, G. L. (2013)), Interaksi yang terjadi didorong oleh efek entropik air (pelepasan molekul air terstruktur) dan gaya Van der Waals, yang memberikan kontribusi energi stabilisasi yang besar pada kompleks obat-reseptor (Patani, G. A., & LaVoie, E. J. (1996).
- **Fitur Donor Ikatan Hidrogen (Hydrogen Bond Donors - HBD):** Merupakan gugus yang memiliki atom Hidrogen berpolarisasi positif kuat karena terikat pada atom elektronegatif (seperti $-OH$ pada alkohol/fenol, atau $-NH$ pada amina dan amida). Gugus ini harus mengarahkan atom hidrogennya tepat ke arah pasangan elektron bebas milik asam amino target (Patani, G. A., & LaVoie, E. J. (1996).

- **Fitur Akseptor Ikatan Hidrogen (Hydrogen Bond Acceptors - HBA):** Gugus yang memiliki densitas elektron tinggi atau pasangan elektron bebas (PEB), seperti atom Oksigen pada gugus karbonil ($=\text{O}$), eter ($-\text{O}-$), atau atom Nitrogen tersier. Fitur ini menangkap atom hidrogen yang bersifat parsial positif dari asam amino target seperti Serin atau Treonin (Patrick, G. L. (2013).
- **Fitur Elektrostatik / Ionik (Charged/Ionizable Groups):** Terdiri dari pusat muatan positif (misalnya amina tersier yang terprotonasi menjadi (NH^+) pada pH fisiologis) atau pusat muatan negatif (misalnya deprotonasi asam karboksilat menjadi (COO^-)). Fitur ini bertanggung jawab atas interaksi jarak jauh (long-range electrostatic attraction) yang menarik obat mendekati reseptor sebelum ikatan lain terbentuk (Patrick, G. L. (2013).
- **Strategi Diskriminasi Auxofoor:** Setelah tim peneliti mengetahui gugus mana saja yang menyusun kerangka farmakofor, bagian molekul sisanya—yang disebut auxofoor—dapat dimanipulasi secara radikal. Pemotongan bagian auxofoor yang terlalu meruah (bulky) sering dilakukan untuk menyederhanakan sintesis kimia di laboratorium, atau ditambahkan gugus polar untuk mencegah obat menembus sawar darah otak jika target utamanya hanya di perifer (Patrick, G. L. (2013).

Aplikasi Farmakofor dalam Industri Farmasi Modern

Model farmakofor diaplikasikan dalam teknologi komputasi farmasi modern melalui metode Pharmacophore Mapping. Ketika struktur 3D dari suatu reseptor penyakit belum diketahui, ilmuwan dapat mengumpulkan 10-20 senyawa aktif yang sudah diketahui berkhasiat, lalu menumpang-tindihkan (overlay) struktur-struktur tersebut secara digital menggunakan software. Komputer akan mengidentifikasi kesamaan titik fungsional dan jarak di antara senyawa-senyawa tersebut, melahirkan sebuah "peta farmakofor". Peta ini kemudian digunakan untuk menyaring jutaan senyawa dalam basis data digital (virtual screening) guna menemukan kandidat obat baru secara cepat dan efisien (Patani, G. A., & LaVoie, E. J. (1996).

5.3 Auxophore

Auxofor adalah bagian atau gugus fungsi dari struktur molekul obat yang tidak ikut berikatan langsung dengan reseptor untuk menghasilkan efek terapi (Wermuth, C. G., et al. (1998). Meskipun tidak menentukan aktivitas utama (efikasi), auxofor berfungsi seperti "tim pendukung" obat di dalam tubuh, yaitu untuk:

- Mengatur Kelarutan: Menyeimbangkan sifat hidrofilik (larut air) dan lipofilik (larut lemak) agar obat mudah diserap tubuh.
- Meningkatkan Stabilitas: Melindungi obat agar tidak mudah dirombak oleh enzim hati (memperpanjang waktu paruh) (Patani, G. A., & LaVoie, E. J. (1996).

- Sederhanisasi Struktur: Bagian auxofoor yang terlalu rumit bisa dipotong/dibuang untuk mempermudah pembuatan obat di laboratorium (Patrick, G. L. (2013)).
- Contoh Nyata
- Pada Morfin: Melalui studi SAR, disimpulkan beberapa cincin penyusun morfin adalah auxofoor. Ketika auxofoor ini dipotong, ilmuwan berhasil menciptakan obat antinyeri baru yang strukturnya jauh lebih sederhana, yaitu Meperidin (Petidin).^[4]
- Pada Penisilin: Cincin β -laktam adalah farmakofoor (pembunuh bakteri), sedangkan rantai sampingnya adalah auxofoor. Mengubah struktur auxofoor ini menghasilkan Ampisilin yang mampu membunuh lebih banyak jenis bakteri (Patrick, G. L. (2013)).

5.4 Bioisosterisme

Bioisosterisme adalah strategi dalam desain obat di mana suatu atom atau gugus fungsi dalam molekul obat digantikan dengan atom atau gugus lain yang memiliki kemiripan sifat fisikokimia (seperti ukuran, bentuk, muatan elektrostatik, atau valensi) guna menghasilkan efek biologis yang serupa, lebih baik, atau lebih aman (Sri Rahayu, 2025). Gugus pengganti ini disebut sebagai bioisoster (Wermuth, C. G.,)

Tujuan Utama, Modifikasi bioisosterik dilakukan pada senyawa penuntun (lead compound) untuk mengatasi berbagai kelemahan obat tanpa merusak bagian farmakofoor utamanya, meliputi (Meanwell, N. A. (2011)) :

- Meningkatkan Stabilitas: Mengganti gugus yang rentan rusak oleh enzim tubuh agar obat bekerja lebih lama (memperpanjang waktu paruh).
- Mengurangi Efek Samping / Toksisitas: Mengeliminasi gugus fungsi beracun dengan gugus lain yang lebih aman bagi organ tubuh.
- Memperbaiki Selektivitas: Meningkatkan afinitas obat agar mengikat reseptor target secara lebih spesifik.
- Mengamankan Hak Paten: Mengubah struktur obat yang sudah ada di pasaran sedikit saja untuk menciptakan senyawa baru yang secara hukum berbeda, namun memiliki efikasi yang sama (me-too drugs).

Klasifikasi Bioisosterisme. Secara garis besar, bioisosterisme dibagi menjadi dua kelompok utama:

- Bioisoster Klasik: Penggantian atom/gugus fungsi secara langsung yang didasarkan pada kesamaan jumlah elektron valensi (kulit luar) atau kemiripan sterik (ukuran ruang).
- Contoh: Mengganti atom Hidrogen (-"H") dengan Fluor (-"F"). Karena ukuran radius atomnya sangat mirip, penggantian ini tidak merubah bentuk geometri obat, tetapi ikatan "C-F" jauh lebih kuat dan tahan terhadap metabolisme tubuh (Meanwell, N. A. (2011).
- Bioisoster Non-Klasik: Penggantian menggunakan gugus fungsi yang secara visual struktur kimianya berbeda jauh, tetapi memiliki sifat elektronik atau

tata ruang 3D yang mampu menghasilkan interaksi serupa dengan reseptor.

- Contoh: Mengganti gugus Asam Karboksilat ($-\text{COOH}$) dengan cincin Tetrazol. Keduanya memiliki tingkat keasaman (pKa) yang mirip dan bermuatan negatif pada pH tubuh, namun tetrazol meningkatkan kemampuan obat untuk menembus membran lemak (Meanwell, N. A. (2011)).

5.5 Modifikasis Struktur Obat

Modifikasi struktur obat adalah proses perubahan kimiawi yang sengaja dilakukan pada molekul senyawa penuntun (lead compound) atau obat yang sudah ada. Tujuannya adalah untuk mengoptimalkan aktivitas biologis, memperbaiki sifat farmakokinetik (ADME), dan meminimalkan efek samping toksik (Sri Rahayu, 2025).

Modifikasi tidak dilakukan secara acak, melainkan memiliki target farmakologis yang spesifik, yaitu (Patrick, G. L. (2013):

- Meningkatkan Potensi/Aktivitas: Agar obat dapat memberikan efek terapi yang kuat meskipun diberikan dalam dosis kecil.
- Meningkatkan Selektivitas: Memastikan obat hanya mengikat reseptor target dan tidak mengikat reseptor lain, sehingga meminimalkan efek samping.
- Memperbaiki Profil ADME: Mengatur agar obat lebih mudah diserap lambung/usus (Absorpsi), terdistribusi dengan baik (Distribusi), tidak

mudah dihancurkan hati (Metabolisme), dan lancar dikeluarkan urine (Ekskresi).

Metode Utama Modifikasi Struktur

Beberapa teknik yang paling sering digunakan oleh ahli kimia medisinal meliputi:

Menyederhanaan Molekul (Molecular Simplification):

- Memotong gugus atau cincin yang rumit pada area auxofor (bagian non-esensial) untuk mempermudah dan menurunkan biaya sintesis di laboratorium tanpa menghilangkan khasiat utama farmakofor (contoh: menyederhanakan Morfin menjadi Petidin).

Pemberatan Molekul (Molecular Complication / Adidasi):

- Menambahkan gugus fungsi tertentu (seperti rantai alkil, cincin aromatik, atau halogen) untuk menambah kekuatan ikatan dengan reseptor atau mengubah kelarutan lemak obat agar lebih mudah melewati membran sel.

Penyisipan Gugus Pengeblok Metabolisme (Metabolic Blocker):

- Mengganti atom hidrogen pada posisi yang rentan dirombak oleh enzim hati dengan gugus yang lebih stabil, seperti atom Fluor ("F"). Teknik ini membuat obat bertahan lebih lama di dalam tubuh.

Pembentukan Prodrug (Obat Inaktif):

- Mengubah struktur obat aktif menjadi bentuk inaktif temporer (misalnya dengan menambahkan gugus ester) agar obat tidak mengiritasi lambung atau lebih

mudah menembus dinding usus. Setelah masuk ke darah, tubuh akan memotong gugus tambahan tersebut dan melepas obat aktifnya.

Hubungan Struktur Kimia pada Farmakofor, Auxofor, Bioisosterisme, dan Modifikasi Struktur Obat:

Dalam kimia medisinal, struktur kimia suatu senyawa menentukan aktivitas biologis, selektivitas, toksisitas, serta sifat farmakokinetiknya. Oleh karena itu, konsep farmakofor, auxofor, bioisosterisme, dan modifikasi struktur obat saling berkaitan dalam proses penemuan dan pengembangan obat baru.

1. Farmakofor (Pharmacophore)

Farmakofor adalah susunan tiga dimensi dari gugus fungsi atau fitur molekul yang diperlukan agar suatu senyawa dapat berinteraksi dengan target biologis dan menghasilkan efek farmakologis. Farmakofor merupakan bagian inti (active moiety) yang bertanggung jawab terhadap aktivitas biologis suatu obat. Komponen farmakofor dapat berupa gugus donor atau akseptor ikatan hidrogen, gugus aromatik, gugus hidrofobik, serta gugus bermuatan positif atau negatif. (*Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2023)

Hubungan dengan struktur kimia:

- Menentukan kemampuan obat berikatan dengan reseptor.
- Perubahan pada gugus farmakofor umumnya akan menurunkan atau menghilangkan aktivitas obat.

- Menjadi dasar dalam desain obat berbasis struktur (Structure-Based Drug Design).

Contoh:

Pada obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), gugus **asam karboksilat (-COOH)** merupakan bagian farmakofor yang berperan penting dalam penghambatan enzim COX.

2. Auxofor (Auxophore)

Auxofor adalah bagian struktur kimia yang tidak secara langsung menghasilkan aktivitas farmakologis, tetapi memodifikasi atau meningkatkan sifat obat, seperti meningkatkan kelarutan, stabilitas, lipofilisitas, absorpsi, distribusi, dan selektivitas terhadap reseptor. (*ChemMedChem*. 2023)

Hubungan dengan struktur kimia:

- Tidak berikatan langsung dengan target utama.
- Berfungsi mengoptimalkan sifat fisikokimia obat.
- Perubahan pada auxofor dapat meningkatkan bioavailabilitas tanpa mengubah aktivitas utama farmakofor.

Contoh:

Penambahan gugus metil (-CH₃), hidroksil (-OH), atau fluorin (-F) dapat meningkatkan lipofilisitas maupun stabilitas metabolik suatu obat tanpa mengubah farmakofornya.

3. Bioisosterisme (Bioisosterism)

Bioisosterisme merupakan penggantian atom atau gugus fungsi dalam struktur kimia dengan atom atau gugus lain yang memiliki sifat fisikokimia serupa sehingga aktivitas biologis tetap dipertahankan atau

ditingkatkan. Strategi ini banyak digunakan untuk meningkatkan efektivitas obat, mengurangi toksisitas, memperbaiki sifat farmakokinetik, dan meningkatkan stabilitas metabolik. (*Current Drug Discovery Technologies*. 2022).

Hubungan dengan struktur kimia:

- Mempertahankan farmakofor.
- Mengubah auxofor atau gugus tertentu agar sifat obat menjadi lebih baik.
- Digunakan pada tahap optimasi senyawa utama (lead optimization).

Contoh:

Gugus awal	Bioisoster
-COOH	Tetrazol
H	F
-OH	-NH ₂
Fenil	Piridin

Penggantian gugus karboksilat dengan **tetrazol** pada beberapa obat antihipertensi meningkatkan stabilitas metabolik dan bioavailabilitas tanpa menghilangkan aktivitas biologis. (*Current Drug Discovery Technologies*. 2022).

4. Modifikasi Struktur Obat

Modifikasi struktur obat adalah perubahan struktur kimia suatu senyawa induk untuk memperoleh obat yang lebih efektif, lebih aman, lebih selektif, dan

memiliki sifat farmakokinetik yang lebih baik. (*Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2023).

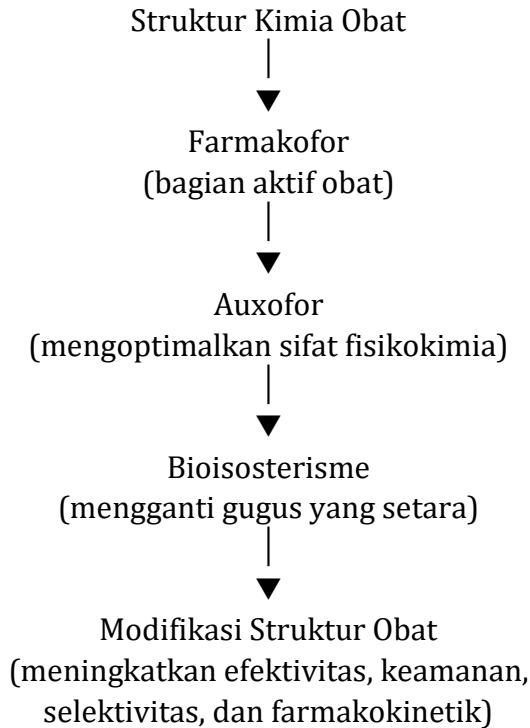
Beberapa bentuk modifikasi struktur meliputi:

- Penambahan gugus fungsi.
- Penghilangan gugus fungsi.
- Penggantian gugus fungsi (bioisosterisme).
- Perubahan panjang rantai karbon.
- Siklisasi atau pembukaan cincin.
- Pembentukan prodrug.

Hubungan dengan struktur kimia:

- Mempertahankan farmakofor sebagai pusat aktivitas.
- Mengubah auxofor untuk memperbaiki sifat fisikokimia.
- Menggunakan bioisosterisme sebagai salah satu teknik modifikasi struktur.
- Bertujuan memperoleh hubungan struktur-aktivitas (Structure-Activity Relationship/SAR) yang optimal.

Hubungan Keempat Konsep



Penjelasan hubungan

- **Farmakofor** merupakan bagian struktur kimia yang menentukan aktivitas biologis obat.
- **Auxofor** mendukung farmakofor dengan memperbaiki sifat fisikokimia tanpa menghilangkan aktivitas utama.
- **Bioisosterisme** merupakan teknik mengganti gugus tertentu pada struktur kimia untuk mempertahankan atau meningkatkan aktivitas biologis.
- **Modifikasi struktur obat** adalah proses menyeluruh yang memanfaatkan farmakofor, auxofor, dan bioisosterisme untuk menghasilkan obat yang lebih

efektif, aman, dan memiliki profil farmakokinetik yang lebih baik. (Patani GA, LaVoie EJ. Bioisosterism).

BAB 6

KIMIA MEDISINAL

6.1 Pengertian Kimia Medisinal

Kimia medisinal merupakan cabang ilmu yang mempelajari hubungan antara struktur kimia suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya. Ilmu ini berperan penting dalam menemukan, merancang, serta mengembangkan obat baru yang efektif dan aman digunakan. Sebagai ilmu multidisipliner, kimia medisinal mengintegrasikan konsep kimia organik, biokimia, farmakologi, dan bioinformatika untuk memahami interaksi molekul obat dengan target biologis. Dalam konteks modern, kimia medisinal menjadi dasar penting dalam penemuan obat untuk berbagai penyakit degeneratif, infeksi, maupun kanker yang menjadi tantangan global. (Siswandono; Soekardjo, 2000)

Kimia medisinal merupakan cabang ilmu multidisiplin yang terletak pada persimpangan antara kimia organik, biologi, farmakologi, dan ilmu kesehatan. Fokus utama dari bidang ini adalah mengkaji hubungan struktur kimia senyawa dengan aktivitas biologis yang dihasilkan, serta menjelaskan bagaimana modifikasi molekul tertentu dapat mengubah potensi, selektivitas, dan keamanan senyawa tersebut sebagai obat (Patrick, 2017).

Ilmu ini muncul dari kebutuhan manusia untuk menemukan molekul terapeutik yang efektif dalam mengatasi penyakit. Dengan meningkatnya kompleksitas tantangan kesehatan global seperti resistensi antibiotik, kanker, infeksi virus baru, penyakit degeneratif, hingga gangguan metabolik, peran kimia medisinal menjadi semakin penting. Tidak hanya pada aspek penemuan molekul aktif, tetapi juga dalam memandu pengembangan obat dari tahap laboratorium menuju formulasi klinis yang aman dan bermanfaat bagi pasien (Silverman, R. B., & Holladay, 2014).

6.2 Konsep Kimia Medisinal

- a. Identifikasi target biologis, yaitu menentukan protein, enzim, atau reseptor yang berperan dalam suatu penyakit.
- b. Penemuan senyawa awal (lead compound) dari bahan alam, sintesis kimia, atau hasil skrining komputasi.
- c. Hubungan Struktur-Aktivitas (Structure-Activity Relationship/SAR) untuk mengetahui pengaruh perubahan struktur terhadap aktivitas biologis.
- d. Modifikasi struktur molekul guna meningkatkan potensi, selektivitas, stabilitas, dan mengurangi toksisitas.
- e. Pendekatan komputasi (in silico) seperti molecular docking, QSAR, dan prediksi ADMET untuk mempercepat proses penelitian.
- f. Evaluasi aktivitas biologis melalui uji laboratorium dan pengembangan lebih lanjut.

Kimia medisinal adalah cabang ilmu yang menggabungkan ilmu kimia, biologi, biokimia, dan farmakologi untuk merancang, mensintesis, memodifikasi, serta mengevaluasi senyawa bioaktif agar memiliki aktivitas biologis yang optimal. Fokus utama kimia medisinal adalah mempelajari hubungan antara struktur kimia suatu senyawa dengan aktivitas biologinya (Structure–Activity Relationship atau SAR). Dengan memahami hubungan tersebut, peneliti dapat mengembangkan senyawa yang lebih efektif, lebih selektif terhadap target biologis, lebih aman, serta memiliki sifat fisikokimia dan farmakokinetik yang lebih baik.

Kimia medisinal memiliki beberapa konsep utama, yaitu identifikasi target biologis, penemuan senyawa awal (lead compound), optimasi struktur molekul, analisis hubungan struktur–aktivitas (SAR), serta evaluasi sifat farmakokinetik dan farmakodinamik. Dalam proses pengembangannya, pendekatan modern seperti molecular docking, Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR), dan prediksi ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) banyak digunakan untuk mempercepat penemuan senyawa baru dan meningkatkan peluang keberhasilan penelian.

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, penelitian dan pengembangan di bidang farmasi harus mendukung peningkatan mutu pelayanan kesehatan melalui inovasi yang menghasilkan produk dengan mutu, keamanan, dan khasiat yang terjamin. Oleh karena itu, kimia medisinal memiliki peran penting dalam mendukung penelitian dan pengembangan senyawa bioaktif yang dapat dimanfaatkan untuk menghasilkan

produk farmasi yang berkualitas dan memenuhi standar nasional.

Perkembangan kimia medisinal saat ini tidak hanya berfokus pada sintesis senyawa baru, tetapi juga memanfaatkan teknologi komputasi, bioinformatika, kecerdasan buatan (Artificial Intelligence), dan nanoteknologi. Pendekatan tersebut memungkinkan proses identifikasi dan optimasi senyawa menjadi lebih cepat, efisien, dan akurat. Dengan demikian, kimia medisinal menjadi salah satu disiplin ilmu yang berperan penting dalam mendukung kemajuan penelitian farmasi dan inovasi di bidang kesehatan.

6.3 Interaksi Obat Reseptor

Interaksi obat pada reseptor merupakan salah satu bentuk interaksi farmakodinamik, yaitu interaksi yang terjadi ketika dua atau lebih obat memengaruhi reseptor yang sama atau sistem fisiologis yang sama sehingga dapat mengubah respons terapi. Interaksi ini tidak mengubah kadar obat di dalam tubuh, tetapi memengaruhi efek yang dihasilkan pada reseptor target.

Secara umum, interaksi obat pada reseptor dibedakan menjadi sinergisme (agonisme) dan antagonisme. Pada sinergisme, dua obat yang bekerja pada reseptor yang sama atau jalur fisiologis yang serupa menghasilkan efek yang lebih besar dibandingkan jika diberikan sendiri-sendiri. Sebaliknya, antagonisme terjadi ketika satu obat menghambat atau mengurangi efek obat lain melalui kompetisi pada reseptor yang sama atau melalui mekanisme fisiologis yang berlawanan.

Interaksi pada reseptor juga dapat terjadi melalui agonis, antagonis kompetitif, dan antagonis nonkompetitif. Agonis berikatan dengan reseptor dan mengaktifkannya sehingga menimbulkan respons biologis. Antagonis kompetitif berikatan pada reseptor yang sama dengan agonis sehingga menghalangi agonis bekerja, sedangkan antagonis nonkompetitif menghambat kerja agonis melalui ikatan pada lokasi yang berbeda atau mengubah fungsi reseptor secara permanen.

Pemahaman mengenai interaksi obat pada reseptor sangat penting dalam praktik kefarmasian karena dapat meningkatkan efektivitas terapi atau sebaliknya menyebabkan kegagalan terapi dan efek samping yang merugikan. Oleh karena itu, apoteker dan tenaga kesehatan harus melakukan evaluasi terhadap kemungkinan interaksi obat sebelum obat diberikan kepada pasien, terutama pada pasien yang menggunakan beberapa obat sekaligus (polifarmasi).

6.4 Agonis dan Antagonis

Agonis dan antagonis merupakan dua jenis ligan yang berinteraksi dengan reseptor untuk menghasilkan atau menghambat respons biologis. Reseptor adalah protein yang terdapat pada permukaan atau di dalam sel yang berfungsi menerima sinyal dari molekul tertentu, termasuk obat. Interaksi antara obat dan reseptor menjadi dasar kerja sebagian besar obat dalam menghasilkan efek terapi. Dalam kimia medisinal, pemahaman mengenai agonis dan antagonis sangat

penting karena menjadi dasar dalam perancangan senyawa yang lebih selektif, efektif, dan aman.

Agonis adalah senyawa yang memiliki afinitas (kemampuan berikatan) terhadap reseptor sekaligus memiliki aktivitas intrinsik (kemampuan mengaktifkan reseptor) sehingga mampu menghasilkan respons biologis. Berdasarkan kemampuannya mengaktifasi reseptor, agonis dibedakan menjadi tiga jenis, yaitu agonis penuh (full agonist), agonis parsial (partial agonist), dan agonis invers (inverse agonist). Agonis penuh mampu menghasilkan respons biologis maksimal ketika seluruh reseptor ditempati, sedangkan agonis parsial hanya menghasilkan sebagian respons walaupun semua reseptor telah terikat. Sementara itu, agonis invers berikatan dengan reseptor tetapi menimbulkan efek yang berlawanan dengan agonis penuh karena menurunkan aktivitas dasar reseptor. Contoh agonis adalah salbutamol sebagai agonis reseptor β_2 -adrenergik yang digunakan untuk melebarkan saluran napas pada penderita asma.

Antagonis adalah senyawa yang memiliki afinitas terhadap reseptor tetapi tidak mempunyai aktivitas intrinsik, sehingga tidak dapat mengaktifkan reseptor. Antagonis bekerja dengan menghambat ikatan agonis pada reseptor sehingga respons biologis tidak terjadi atau berkurang. Berdasarkan mekanisme kerjanya, antagonis dibedakan menjadi antagonis kompetitif dan antagonis nonkompetitif. Antagonis kompetitif berikatan pada lokasi yang sama dengan agonis sehingga efeknya dapat diatasi dengan meningkatkan konsentrasi agonis. Sebaliknya, antagonis nonkompetitif berikatan pada lokasi yang berbeda (allosterik) atau berikatan secara irreversibel sehingga menghambat aktivasi reseptor

meskipun konsentrasi agonis ditingkatkan. Contoh antagonis adalah propranolol yang menghambat reseptor β -adrenergik sehingga digunakan dalam terapi hipertensi, aritmia, dan penyakit jantung koroner.

Peranan agonis dan antagonis dalam kimia medisinal sangat penting karena menjadi dasar dalam pengembangan senyawa terapeutik. Pengetahuan mengenai interaksi obat dengan reseptor memungkinkan peneliti merancang senyawa yang memiliki afinitas tinggi, selektivitas terhadap target tertentu, serta efek samping yang lebih rendah. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pengembangan obat harus memenuhi aspek mutu, keamanan, dan khasiat, sehingga pemahaman mengenai mekanisme agonis dan antagonis merupakan bagian penting dalam penelitian dan pengembangan sediaan farmasi.

6.5 Prodrug

Prodrug adalah senyawa turunan obat yang secara farmakologis tidak aktif atau memiliki aktivitas yang sangat rendah ketika diberikan kepada pasien. Setelah masuk ke dalam tubuh, prodrug akan mengalami biotransformasi melalui reaksi enzimatik atau kimia sehingga melepaskan obat induk (parent drug) yang aktif dan mampu menghasilkan efek terapeutik. Strategi prodrug banyak digunakan dalam kimia medisinal untuk memperbaiki sifat fisikokimia, biofarmasetika, dan farmakokinetik suatu obat, sehingga meningkatkan keberhasilan terapi.

Prodrug adalah turunan molekul obat yang bersifat bioreversibel dan mengalami transformasi enzimatik

serta/atau kimiawi secara *in vivo* untuk melepaskan obat induk aktif, yang kemudian dapat memberikan efek farmakologis yang diinginkan. Baik dalam penemuan maupun pengembangan obat, prodrug telah menjadi sarana yang mapan untuk memperbaiki sifat fisikokimia, biofarmasetika, atau farmakokinetik dari agen yang aktif secara farmakologis. Sekitar 5–7% obat yang disetujui di seluruh dunia dapat diklasifikasikan sebagai prodrug, dan penerapan pendekatan prodrug pada tahap awal penemuan obat merupakan tren yang terus berkembang. Untuk mengilustrasikan penerapan strategi prodrug ini, artikel ini menguraikan gugus fungsi yang paling umum digunakan dalam desain prodrug serta menyoroti contoh-contoh prodrug yang telah dipasarkan maupun yang sedang menjalani uji klinis pada manusia.

6.6 Metabolit Aktif

Metabolit aktif adalah senyawa yang dihasilkan dari proses metabolisme obat di dalam tubuh dan masih memiliki aktivitas farmakologis. Dalam banyak kasus, metabolit aktif dapat memberikan efek terapi yang sama, lebih kuat, atau bahkan lebih lama dibandingkan obat induknya (*parent drug*). Proses pembentukan metabolit aktif umumnya terjadi di hati melalui enzim sitokrom P450 (CYP450), meskipun dapat juga berlangsung di usus, ginjal, maupun jaringan lain. Keberadaan metabolit aktif merupakan aspek penting dalam kimia medisinal karena memengaruhi efektivitas, keamanan, durasi kerja, dan keberhasilan terapi suatu obat.

Pembentukan metabolit aktif terjadi melalui reaksi metabolisme fase I maupun fase II. Pada fase I, obat mengalami reaksi oksidasi, reduksi, atau hidrolisis yang umumnya dikatalisis oleh enzim sitokrom P450. Selanjutnya, pada fase II dapat terjadi reaksi konjugasi yang meningkatkan kelarutan obat sehingga lebih mudah diekskresikan. Namun, tidak semua hasil metabolisme bersifat tidak aktif; beberapa di antaranya justru menghasilkan metabolit yang masih memiliki aktivitas farmakologis dan berkontribusi terhadap efek terapeutik maupun efek samping obat.

Metabolit aktif memiliki peranan penting dalam pengembangan obat karena dapat memperpanjang durasi kerja, meningkatkan efektivitas terapi, serta memengaruhi penentuan dosis dan frekuensi pemberian obat. Selain itu, identifikasi metabolit aktif juga diperlukan untuk mengevaluasi keamanan obat karena beberapa metabolit dapat bersifat toksik. Oleh sebab itu, studi mengenai metabolit aktif menjadi salah satu tahapan penting dalam penelitian kimia medisinal dan pengembangan obat modern.

Beberapa contoh obat yang menghasilkan metabolit aktif adalah kodein, yang dimetabolisme menjadi morfin sehingga menghasilkan efek analgesik; losartan, yang diubah menjadi metabolit aktif EXP3174 dengan aktivitas antihipertensi yang lebih kuat; serta tamoksifen, yang dimetabolisme menjadi endoksifen, yaitu metabolit yang berperan penting dalam terapi kanker payudara. Contoh-contoh tersebut menunjukkan bahwa aktivitas terapeutik suatu obat sering kali bergantung pada pembentukan metabolit aktif di dalam tubuh.

BAB 7

ANALISIS KIMIA FARMASI

Analisis kimia farmasi adalah cabang ilmu farmasi yang mempelajari prinsip, metode, dan teknik analisis untuk mengidentifikasi, menentukan kadar, serta mengevaluasi mutu bahan baku obat, sediaan farmasi, dan produk kesehatan. Analisis ini berperan penting dalam menjamin bahwa suatu produk farmasi memenuhi persyaratan mutu, keamanan, khasiat, dan stabilitas sesuai dengan standar yang telah ditetapkan.

Berdasarkan tujuan pemeriksaannya, analisis kimia farmasi dibedakan menjadi tiga jenis, yaitu analisis kualitatif, analisis kuantitatif, dan validasi metode analisis. Analisis kualitatif merupakan analisis yang bertujuan untuk mengidentifikasi atau memastikan keberadaan suatu senyawa dalam sampel. Analisis kuantitatif bertujuan untuk menentukan kadar atau konsentrasi suatu zat secara tepat dan akurat. Sementara itu, validasi metode analisis adalah serangkaian proses yang dilakukan untuk membuktikan bahwa suatu metode analisis memenuhi persyaratan kinerja, sehingga mampu menghasilkan data yang akurat, presisi, spesifik, konsisten, dan dapat dipertanggungjawabkan sesuai dengan tujuan penggunaannya.

Ketiga jenis analisis tersebut merupakan bagian yang tidak terpisahkan dalam analisis kimia farmasi karena saling melengkapi dalam menjamin kualitas bahan obat dan sediaan

farmasi, mulai dari identifikasi zat, penetapan kadar, hingga pembuktian keandalan metode analisis yang digunakan.

7.1 Analisis Kualitatif

7.1.1 Pengertian Analisis Kualitatif

Analisis kualitatif adalah bagian dari analisis kimia yang bertujuan untuk mengidentifikasi atau memastikan identitas zat, senyawa, atau komponen yang terdapat dalam sampel. Ini berbeda dengan analisis kuantitatif, yang menentukan jumlah atau kadar zat, tetapi hanya mengidentifikasi keberadaan dan identitas komponen tanpa memberikan informasi tentang konsentrasinya. Sifat fisik, reaksi kimia, dan analisis instrumental dapat digunakan untuk mengidentifikasi ini.

Analisis kualitatif sangat penting dalam kimia farmasi untuk mengawasi kualitas bahan baku obat, zat aktif farmasi (zat aktif farmasi/API), bahan tambahan, dan sediaan farmasi. Analisis ini digunakan untuk memastikan bahwa bahan yang digunakan sesuai dengan identitas yang dipersyaratkan, mendeteksi adanya kontaminan atau pengotor tertentu, serta mendukung evaluasi mutu produk sebelum dilakukan analisis kuantitatif dan pengujian lainnya.

Pelaksanaan analisis kualitatif didasarkan pada karakteristik fisik dan kimia suatu senyawa, seperti kelarutan, titik lebur, pembentukan warna, pembentukan endapan, sifat spektral, maupun perilaku kromatografinya. Seiring perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, analisis kualitatif tidak hanya dilakukan menggunakan metode kimia klasik, tetapi juga

memanfaatkan teknik analisis instrumental seperti *Kromatografi Lapis Tipis (KLT)*, *spektrofotometri ultraviolet-visible (UV-Vis)*, *spektroskopi inframerah (FTIR)*, *spektrometri massa (MS)*, dan *Nuclear Magnetic Resonance (NMR)*. Penggunaan metode instrumental memberikan tingkat selektivitas, sensitivitas, dan keandalan yang lebih tinggi dalam mengidentifikasi suatu senyawa.

Dengan demikian, analisis kualitatif merupakan tahapan fundamental dalam analisis kimia farmasi karena memberikan informasi mengenai identitas suatu zat sebagai dasar dalam menjamin mutu, keamanan, dan keaslian bahan maupun sediaan farmasi sesuai dengan persyaratan farmakope dan standar analisis yang berlaku.

7.1.2 Prinsip Analisis Kualitatif

Prinsip analisis kualitatif didasarkan pada identifikasi suatu zat atau senyawa melalui pengamatan terhadap sifat fisika, sifat kimia, maupun karakteristik instrumental yang dimiliki oleh analit. Analisis ini bertujuan untuk memastikan keberadaan atau identitas suatu komponen dalam sampel tanpa menentukan jumlah atau kadarnya. Identifikasi dilakukan dengan memanfaatkan karakteristik khas setiap senyawa, seperti kelarutan, titik lebur, pembentukan warna, pembentukan endapan, sifat spektral, maupun perilaku kromatografinya.

Secara umum, prinsip analisis kualitatif adalah membandingkan karakteristik analit yang diperoleh dari hasil pengujian dengan karakteristik senyawa standar atau senyawa pembanding yang telah diketahui. Apabila karakteristik tersebut menunjukkan kesesuaian, maka dapat disimpulkan bahwa senyawa yang dianalisis

memiliki identitas yang sama atau mengandung komponen yang diharapkan. Oleh karena itu, analisis kualitatif tidak menghasilkan nilai kadar, melainkan memberikan informasi berupa keberadaan, identitas, atau klasifikasi suatu zat dalam sampel.

Dalam analisis kimia farmasi, prinsip analisis kualitatif diterapkan melalui dua pendekatan utama, yaitu metode kimia klasik dan metode instrumental. Metode kimia klasik memanfaatkan reaksi kimia spesifik antara analit dengan pereaksi tertentu sehingga menghasilkan perubahan warna, pembentukan endapan, pelepasan gas, atau perubahan sifat fisik lainnya yang menjadi dasar identifikasi. Sementara itu, metode instrumental memanfaatkan interaksi analit dengan energi, seperti radiasi elektromagnetik atau fase diam dan fase gerak pada sistem kromatografi, sehingga menghasilkan pola spektrum atau profil pemisahan yang bersifat spesifik terhadap suatu senyawa.

Keberhasilan analisis kualitatif sangat dipengaruhi oleh selektivitas metode yang digunakan. Metode yang memiliki selektivitas tinggi mampu membedakan analit dari senyawa lain yang terdapat dalam matriks sampel, sehingga identifikasi yang diperoleh menjadi lebih akurat dan dapat dipercaya. Oleh karena itu, dalam praktik analisis farmasi modern, analisis kualitatif sering dikombinasikan dengan teknik instrumental yang memiliki sensitivitas dan selektivitas tinggi untuk meningkatkan keandalan hasil identifikasi.

1. Uji Organoleptis

Uji organoleptik merupakan metode analisis kualitatif yang dilakukan dengan memanfaatkan pancaindra manusia untuk mengamati karakteristik fisik suatu bahan atau sediaan farmasi. Pengamatan ini meliputi warna, bentuk, ukuran, bau, rasa (bila aman dilakukan), tekstur, serta karakteristik khusus lainnya yang dapat diamati secara langsung. Uji organoleptik merupakan tahap awal dalam proses identifikasi karena mampu memberikan gambaran umum mengenai identitas, mutu, dan kemungkinan adanya perubahan atau penyimpangan pada suatu bahan sebelum dilakukan pengujian yang lebih spesifik menggunakan metode kimia maupun instrumental.

Parameter yang diamati pada uji organoleptik meliputi:

- **Warna**
Warna diamati secara visual karena dapat menunjukkan identitas bahan, tingkat kemurnian, proses penyimpanan, maupun adanya degradasi.
- **Bentuk dan Ukuran**
Bentuk dan ukuran diamati untuk mengetahui karakteristik morfologi bahan, terutama pada simplisia, serbuk, granul, kapsul, atau tablet.
- **Bau (Odor)**
Bau diamati menggunakan indera penciuman tanpa menghirup sampel secara langsung. Aroma khas sering kali berasal dari minyak atsiri atau senyawa volatil tertentu sehingga dapat membantu identifikasi.
- **Tekstur atau Permukaan**
Tekstur diamati melalui perabaan menggunakan sarung tangan atau alat bantu untuk mengetahui

apakah permukaan bahan halus, kasar, licin, keras, lunak, atau rapuh.

- Rasa (Taste)
Rasa hanya dilakukan apabila sampel dipastikan aman dan prosedur laboratorium mengizinkannya. Pada laboratorium farmasi modern, pengujian rasa mulai jarang dilakukan karena mempertimbangkan aspek keselamatan kerja.

Uji organoleptik tidak memerlukan instrumen analitik yang rumit. Alat yang umum digunakan meliputi:

- Cawan petri atau kaca arloji sebagai wadah sampel.
- Spatula untuk mengambil sampel.
- Pinset untuk memegang bahan.
- Lup atau kaca pembesar ($\pm 10\times$) untuk mengamati detail morfologi.
- Penggaris atau jangka sorong untuk mengukur ukuran sampel bila diperlukan.
- Lampu dengan pencahayaan yang baik atau cahaya alami agar pengamatan warna lebih akurat.
- Sarung tangan laboratorium untuk menjaga kebersihan sampel dan keselamatan analis.

Uji organoleptik tidak menggunakan pereaksi kimia. Penilaian dilakukan secara langsung melalui pengamatan menggunakan pancaindra. Oleh karena itu, metode ini termasuk metode analisis non-destruktif dan merupakan tahap awal sebelum dilakukan pengujian kimia atau instrumental.

2. Uji Kelarutan

Uji kelarutan merupakan salah satu metode analisis kualitatif yang digunakan untuk mengetahui kemampuan suatu zat melarut dalam pelarut tertentu sehingga membentuk larutan yang homogen. Dalam analisis kimia farmasi, uji kelarutan digunakan sebagai identifikasi awal bahan baku obat, zat aktif farmasi (Active Pharmaceutical Ingredient/API), maupun bahan tambahan farmasi. Setiap senyawa memiliki karakteristik kelarutan yang berbeda-beda, sehingga pola kelarutannya dapat digunakan sebagai salah satu parameter identifikasi dan evaluasi mutu bahan farmasi.

Menurut Farmakope Indonesia dan United States Pharmacopeia (USP), kelarutan dinyatakan sebagai jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan satu bagian zat pada suhu tertentu. Oleh karena itu, pengujian kelarutan tidak hanya memberikan informasi mengenai kemampuan suatu zat untuk larut, tetapi juga menjadi dasar dalam pengembangan formulasi, pemilihan pelarut, serta penentuan metode analisis yang sesuai kurva baku untuk mendapatkan kadar natrium diklofenak dalam sampel. Dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali.

Alat yang digunakan pada uji kelarutan relatif sederhana, yaitu:

- Tabung reaksi.
- Rak tabung reaksi.
- Gelas beker.
- Gelas ukur.
- Pipet ukur atau pipet volumetrik.

- Pipet tetes.
- Batang pengaduk kaca atau magnetic stirrer.
- Timbangan analitik.
- Spatula.
- Termometer (apabila pengujian dilakukan pada suhu tertentu).
- Water bath (bila diperlukan untuk mengontrol suhu).

Uji kelarutan menggunakan berbagai pelarut sesuai dengan sifat zat yang akan diuji. Pelarut yang umum digunakan meliputi:

- Akuades atau air suling.
- Etanol (70%, 96%, atau absolut).
- Metanol.
- Aseton.
- Kloroform.
- Eter.
- n-Heksana.
- Asam klorida (HCl) encer.
- Natrium hidroksida (NaOH) encer.
- Buffer dengan pH tertentu (apabila diperlukan).

3. Uji Titik Lebur

Uji titik lebur merupakan salah satu metode analisis kualitatif yang digunakan untuk mengidentifikasi suatu senyawa padat berdasarkan suhu ketika senyawa tersebut berubah dari fase padat menjadi fase cair pada tekanan atmosfer. Dalam analisis kimia farmasi, titik lebur merupakan sifat

fisika yang khas bagi suatu senyawa murni sehingga sering digunakan sebagai parameter identifikasi awal dan evaluasi kemurnian bahan baku obat maupun senyawa hasil sintesis.

Senyawa yang memiliki tingkat kemurnian tinggi umumnya menunjukkan titik lebur yang tajam dengan rentang suhu yang sempit, sedangkan adanya pengotor akan menyebabkan penurunan titik lebur serta memperlebar rentang peleburan. Oleh karena itu, selain sebagai metode identifikasi, uji titik lebur juga digunakan untuk menilai kualitas dan kemurnian suatu bahan farmasi.

Peralatan yang umum digunakan pada uji titik lebur meliputi:

- Melting Point Apparatus (alat penentu titik lebur digital atau otomatis).
- Pipa kapiler titik lebur (melting point capillary tube).
- Mortir dan alu untuk menghaluskan sampel.
- Spatula.
- Timbangan analitik.
- Termometer (pada alat manual).
- Pinset.

Uji titik lebur tidak menggunakan pereaksi kimia. Pengujian dilakukan dengan memanaskan sampel secara bertahap hingga terjadi perubahan fase dari padat menjadi cair. Oleh karena itu, metode ini termasuk analisis fisika yang bersifat non-reaktif.

4. Uji Reaksi Warna

Uji reaksi warna merupakan salah satu metode analisis kualitatif yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan suatu senyawa atau gugus fungsi berdasarkan perubahan warna yang terjadi setelah sampel direaksikan dengan pereaksi kimia tertentu. Perubahan warna tersebut merupakan hasil interaksi antara analit dan pereaksi sehingga terbentuk senyawa kompleks, produk oksidasi-reduksi, atau senyawa baru yang memiliki warna khas. Dalam analisis kimia farmasi, uji reaksi warna banyak digunakan sebagai metode identifikasi awal bahan baku obat, senyawa hasil sintesis, metabolit sekunder pada simplisia, maupun zat aktif dalam sediaan farmasi.

Metode ini merupakan salah satu teknik analisis klasik yang masih banyak digunakan karena sederhana, cepat, ekonomis, serta mampu memberikan informasi awal mengenai identitas suatu senyawa sebelum dilakukan analisis menggunakan metode instrumental.

Peralatan yang umum digunakan pada uji reaksi warna meliputi:

- Tabung reaksi.
- Rak tabung reaksi.
- Pipet tetes.
- Pipet ukur.
- Gelas beker.
- Gelas ukur.
- Batang pengaduk kaca.
- Spatula.
- Timbangan analitik.

- Water bath (apabila diperlukan untuk pemanasan).
- Kertas saring (bila diperlukan).

5. Uji Pengendapan

Uji pengendapan merupakan salah satu metode analisis kualitatif yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan ion atau senyawa tertentu berdasarkan **terbentuknya endapan** setelah sampel direaksikan dengan pereaksi yang sesuai. Endapan yang terbentuk merupakan hasil reaksi antara analit dengan pereaksi sehingga menghasilkan senyawa yang memiliki kelarutan sangat rendah atau tidak larut dalam pelarut. Dalam analisis kimia farmasi, uji pengendapan digunakan sebagai metode identifikasi awal bahan baku obat, senyawa anorganik, maupun beberapa senyawa organik yang mampu membentuk endapan spesifik dengan pereaksi tertentu.

Peralatan yang umum digunakan dalam uji pengendapan meliputi:

- Tabung reaksi.
- Rak tabung reaksi.
- Gelas beker.
- Gelas ukur.
- Pipet tetes.
- Pipet ukur.
- Batang pengaduk kaca.
- Spatula.
- Timbangan analitik.
- Corong kaca.

- Kertas saring (bila diperlukan untuk memisahkan endapan).

Pereaksi yang digunakan dalam uji pengendapan bergantung pada jenis analit yang akan diidentifikasi. Beberapa pereaksi yang umum digunakan meliputi:

- Larutan perak nitrat (AgNO_3).
- Larutan barium klorida (BaCl_2).
- Larutan asam klorida (HCl).
- Larutan natrium hidroksida (NaOH).
- Larutan amonium hidroksida (NH_4OH).
- Larutan amonium oksalat ($(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4$).
- Larutan timbal(II) asetat [$\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$].
- Pereaksi Dragendorff.
- Pereaksi Mayer.
- Pereaksi Wagner.

6. Uji Kristal

Uji kristal atau uji mikrokristal (microcrystal test) merupakan salah satu metode analisis kualitatif yang digunakan untuk mengidentifikasi suatu senyawa berdasarkan pembentukan kristal dengan bentuk, ukuran, dan pola yang khas setelah direaksikan dengan pereaksi tertentu. Kristal yang terbentuk diamati menggunakan mikroskop sehingga karakteristik morfologinya dapat digunakan sebagai dasar identifikasi suatu zat. Dalam analisis kimia farmasi, uji mikrokristal banyak digunakan untuk identifikasi bahan baku obat, alkaloid, garam anorganik, serta beberapa senyawa organik yang mampu membentuk kristal spesifik dengan pereaksi tertentu.

Peralatan yang digunakan pada uji kristal meliputi:

- Mikroskop cahaya.
- Kaca objek.
- Kaca penutup (cover glass).
- Pipet tetes.
- Tabung reaksi.
- Gelas beker.
- Batang pengaduk kaca.
- Spatula.
- Timbangan analitik.
- Pinset.

7.2 Analisis Kuantitatif

Analisis kuantitatif merupakan cabang analisis kimia yang bertujuan untuk menentukan jumlah, kadar, atau konsentrasi suatu zat (analit) yang terdapat dalam suatu sampel secara akurat dan presisi. Berbeda dengan analisis kualitatif yang hanya mengidentifikasi keberadaan suatu zat, analisis kuantitatif memberikan informasi dalam bentuk data numerik yang dapat digunakan untuk mengevaluasi mutu, kemurnian, serta kesesuaian suatu bahan atau sediaan farmasi terhadap standar yang telah ditetapkan.

Dalam bidang kimia farmasi, analisis kuantitatif memiliki peran penting dalam pengendalian mutu bahan baku obat, produk antara, maupun sediaan farmasi. Penetapan kadar zat aktif, bahan tambahan, pengotor, dan produk hasil degradasi dilakukan untuk memastikan bahwa produk farmasi memenuhi persyaratan mutu, keamanan, dan efektivitas sesuai dengan standar farmakope. Analisis kuantitatif dapat dilakukan menggunakan metode analisis kimia klasik, seperti

gravimetri dan titrimetri, maupun metode analisis instrumental, seperti spektrofotometri ultraviolet-visible (UV-Vis), spektrofotometri serapan atom (AAS), dan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC).

Uji-uji yang ada pada analisis kuantitatif:

1. Uji Gravimetri

Gravimetri merupakan salah satu metode analisis kuantitatif yang digunakan untuk menentukan kadar suatu analit berdasarkan pengukuran massa. Metode ini dilakukan dengan mengubah analit menjadi senyawa yang stabil, murni, dan memiliki komposisi kimia yang diketahui, kemudian senyawa tersebut dipisahkan, dikeringkan atau dipijarkan, dan ditimbang hingga diperoleh massa konstan. Massa endapan yang diperoleh digunakan untuk menghitung kadar analit dalam sampel.

Dalam analisis kimia farmasi, gravimetri banyak digunakan untuk penetapan kadar ion anorganik, logam, sulfat, klorida, fosfat, serta beberapa senyawa farmasi yang dapat diendapkan menjadi senyawa dengan kelarutan rendah.

Peralatan yang umum digunakan dalam analisis gravimetri meliputi:

- Timbangan analitik.
- Gelas beker.
- Gelas ukur.
- Labu Erlenmeyer.
- Pipet volumetrik.
- Pipet tetes.
- Batang pengaduk kaca.

- Corong kaca.
- Kertas saring bebas abu atau krus Gooch.
- Cawan porselen atau krus silika.
- Oven pengering.
- Tanur (furnace/muffle furnace).
- Desikator.
- Penjepit krus.

Pereaksi yang digunakan bergantung pada analit yang akan ditentukan. Beberapa pereaksi yang umum digunakan antara lain:

- Larutan perak nitrat (AgNO_3).
- Larutan barium klorida (BaCl_2).
- Larutan amonium oksalat ($(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4$).
- Larutan amonium hidroksida (NH_4OH).
- Larutan natrium hidroksida (NaOH).
- Larutan asam klorida (HCl).
- Larutan asam nitrat (HNO_3).
- Akuades.

2. Uji Titrimetri

Uji titrimetri atau volumetri merupakan salah satu metode analisis kuantitatif yang digunakan untuk menentukan kadar suatu analit berdasarkan pengukuran volume larutan baku (titran) yang bereaksi secara stoikiometri dengan analit. Metode ini merupakan salah satu teknik analisis yang paling banyak digunakan dalam bidang kimia farmasi karena memiliki tingkat akurasi, presisi, dan ketelitian yang baik serta prosedurnya relatif sederhana.

Dalam analisis kimia farmasi, titrimetri digunakan untuk penetapan kadar bahan baku obat, sediaan farmasi, maupun senyawa anorganik dan organik yang dapat bereaksi secara kuantitatif dengan larutan standar. Hasil analisis diperoleh dengan menghitung volume titran yang dibutuhkan hingga tercapai titik ekuivalen atau titik akhir titrasi.

Peralatan yang umum digunakan dalam analisis titrimetri meliputi:

- Buret.
- Statif dan klem buret.
- Labu Erlenmeyer.
- Pipet volumetrik.
- Pipet filler.
- Gelas ukur.
- Gelas beker.
- Labu ukur.
- Corong kaca.
- Batang pengaduk kaca.
- Timbangan analitik.
- Botol semprot berisi akuades.

3. Uji Spektrofotometri UV-Visible

Spektrofotometri Ultraviolet-Visible (UV-Vis) merupakan salah satu metode analisis kuantitatif instrumental yang digunakan untuk menentukan kadar suatu zat berdasarkan kemampuan senyawa tersebut menyerap radiasi elektromagnetik pada daerah ultraviolet (190–400 nm) dan cahaya tampak (400–800 nm). Besarnya energi cahaya yang diserap

oleh analit sebanding dengan konsentrasi zat di dalam larutan, sehingga metode ini banyak digunakan untuk penetapan kadar bahan baku obat, sediaan farmasi, maupun senyawa hasil sintesis.

Dalam analisis kimia farmasi, spektrofotometri UV-Vis merupakan metode yang banyak digunakan karena memiliki sensitivitas yang baik, prosedur yang relatif sederhana, waktu analisis yang singkat, serta mampu memberikan hasil yang akurat dan presisi apabila dilakukan sesuai prosedur yang tervalidasi.

Peralatan yang digunakan dalam analisis spektrofotometri UV-Vis meliputi:

- Spektrofotometer UV-Visible.
- Kuvet kuarsa (untuk daerah ultraviolet).
- Kuvet kaca atau plastik (untuk daerah visible).
- Pipet volumetrik.
- Pipet mikropipet.
- Labu ukur.
- Gelas beker.
- Gelas ukur.
- Timbangan analitik.
- Vortex mixer (bila diperlukan).
- Akuades atau pelarut yang sesuai.

Pereaksi yang digunakan bergantung pada sifat analit dan metode analisis. Secara umum meliputi:

- Akuades.
- Metanol.
- Etanol.
- Asam klorida (HCl).

- Natrium hidroksida (NaOH).
- Larutan buffer dengan pH tertentu.
- Pereaksi pembentuk kompleks atau pereaksi derivatisasi (apabila diperlukan).

4. Uji Spektrofotometri Serapan Atom (AAS)

Spektrofotometri Serapan Atom (Atomic Absorption Spectrophotometry/AAS) merupakan metode analisis kuantitatif instrumental yang digunakan untuk menentukan kadar unsur logam dalam suatu sampel berdasarkan kemampuan atom bebas menyerap radiasi elektromagnetik pada panjang gelombang tertentu. Metode ini memiliki sensitivitas, selektivitas, dan akurasi yang tinggi sehingga banyak digunakan dalam analisis bahan baku, sediaan farmasi, serta pengujian cemaran logam sesuai persyaratan farmakope.

Dalam bidang kimia farmasi, AAS digunakan untuk penetapan kadar unsur logam, seperti besi (Fe), seng (Zn), tembaga (Cu), kalsium (Ca), magnesium (Mg), natrium (Na), kalium (K), timbal (Pb), kadmium (Cd), merkuri (Hg), dan arsen (As) setelah sampel dipersiapkan sesuai prosedur analisis.

Peralatan yang digunakan dalam analisis AAS meliputi:

- Spektrofotometer Serapan Atom (AAS).
- Lampu Katoda Berongga (Hollow Cathode Lamp/HCL).
- Atomizer (flame atomizer atau graphite furnace).
- Nebulizer.

- Burner.
- Sistem gas (udara–asetilen atau dinitrogen oksida–asetilen, sesuai kebutuhan).
- Timbangan analitik.
- Pipet volumetrik.
- Mikropipet.
- Labu ukur.
- Gelas beker.
- Hot plate atau alat destruksi sampel.

Pereaksi yang umum digunakan dalam analisis AAS antara lain:

- Akuades bebas ion (deionized water).
- Asam nitrat (HNO_3).
- Asam klorida (HCl).
- Asam perklorat (HClO_4) (bila diperlukan).
- Hidrogen peroksida (H_2O_2).
- Larutan standar unsur logam.
- Larutan blanko.

5. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Kromatografi Lapis Tipis (KLT) merupakan salah satu metode analisis kromatografi yang digunakan untuk memisahkan, mengidentifikasi, dan dalam kondisi tertentu menentukan kadar suatu senyawa berdasarkan perbedaan afinitas analit terhadap fase diam dan fase gerak. Dalam analisis kimia farmasi, KLT digunakan sebagai metode identifikasi, uji kemurnian, pemantauan reaksi, serta penetapan kadar secara densitometri. Metode ini banyak digunakan karena

sederhana, cepat, ekonomis, dan mampu menganalisis beberapa sampel secara bersamaan.

Peralatan yang digunakan dalam analisis KLT meliputi:

- Lempeng KLT (silika gel GF₂₅₄ atau jenis lainnya).
- Bejana kromatografi (chamber).
- Mikropipet atau pipa kapiler penotol.
- Gelas beker.
- Labu ukur.
- Pipet volumetrik.
- Timbangan analitik.
- Lampu ultraviolet (UV 254 nm dan/atau 366 nm).
- Penggaris.
- Pensil.
- Densitometer (apabila dilakukan analisis kuantitatif).

6. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) atau Kromatografi Cair Kinerja Tinggi merupakan metode analisis kuantitatif instrumental yang digunakan untuk memisahkan, mengidentifikasi, dan menentukan kadar suatu senyawa dalam campuran berdasarkan perbedaan interaksi analit dengan fase diam dan fase gerak. HPLC merupakan salah satu metode analisis yang paling banyak digunakan dalam bidang farmasi karena memiliki sensitivitas, selektivitas, akurasi, dan presisi yang tinggi, sehingga mampu menganalisis senyawa dalam

jumlah yang sangat kecil dan campuran yang kompleks.

Dalam analisis kimia farmasi, HPLC digunakan untuk penetapan kadar zat aktif, pengujian kemurnian, analisis pengotor (impurities), uji disolusi, uji stabilitas, serta pengendalian mutu bahan baku dan sediaan farmasi.

Peralatan yang digunakan dalam analisis HPLC meliputi:

- Sistem HPLC.
- Reservoir fase gerak.
- Pompa bertekanan tinggi.
- Injector atau autosampler.
- Kolom HPLC.
- Oven kolom (bila diperlukan).
- Detektor (UV-Visible, PDA, Fluorescence, atau jenis lainnya).
- Sistem akuisisi data (komputer dan perangkat lunak).
- Syringe filter membran (0,22 μm atau 0,45 μm).
- Mikrosiringe.
- Timbangan analitik.
- Labu ukur.
- Pipet volumetrik.
- Gelas beker.

Pereaksi yang digunakan bergantung pada metode analisis. Secara umum meliputi:

- Metanol.

- Asetonitril.
- Air murni (HPLC grade).
- Etanol (HPLC grade, bila diperlukan).
- Buffer fosfat.
- Buffer asetat.
- Asam fosfat.
- Asam asetat.
- Trietilamina.
- Larutan baku standar analit.

HPLC digunakan secara luas untuk penetapan kadar zat aktif, analisis pengotor, uji kemurnian, uji disolusi, uji stabilitas, bioanalisis, validasi metode analisis, serta pengendalian mutu bahan baku dan produk farmasi. Metode ini merupakan salah satu teknik analisis yang direkomendasikan dalam Farmakope Indonesia, United States Pharmacopeia (USP), dan berbagai pedoman internasional karena mampu memberikan hasil yang akurat, presisi, dan andal.

7.3 Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis adalah proses eksperimental untuk membuktikan bahwa suatu prosedur pengujian bersifat reliable (dapat diandalkan), akurat, dan tertelusur untuk tujuan pengujian sediaan farmasi tertentu sesuai dengan regulasi standar (seperti ICH atau FI).

Parameter Utama Validasi:

1. Akurasi (*Accuracy*): Akurasi menunjukkan derajat kedekatan antara hasil analisis yang diperoleh dari metode tersebut dengan nilai yang diterima, baik nilai kebenaran konvensional atau nilai rujukan yang diterima. Dalam praktiknya, parameter ini ditentukan melalui studi *recovery* (perolehan kembali) dengan menambahkan analit murni dalam jumlah yang diketahui ke dalam matriks plasebo (*spiking method*). Nilai % *recovery* yang ideal untuk sediaan farmasi biasanya berkisar antara 98.0% – 102.0%, tergantung pada konsentrasi analit serta kompleksitas matriks sampel yang diuji.
2. Presisi (*Precision*): Presisi mengukur seberapa dekat kesesuaian antara serangkaian pengukuran yang diperoleh dari sampel yang sama secara berulang. Berbeda dengan akurasi, presisi tidak melihat seberapa dekat hasil dengan nilai asli, melainkan konsistensi antar hasil uji itu sendiri. Parameter ini dibagi menjadi tiga tingkatan:
 - a. Keterulangan (*Repeatability*): Pengujian pada kondisi operasi yang sama dalam interval waktu yang singkat (oleh analis, alat, dan laboratorium yang sama).
 - b. Presisi Antara (*Intermediate Precision*): Pengujian dalam laboratorium yang sama namun pada hari yang berbeda, oleh analis yang berbeda, atau menggunakan instrumen yang berbeda.
 - c. Reprodusibilitas (*Reproducibility*): Pengujian yang dilakukan antar laboratorium yang

berbeda untuk standardisasi metode kolaboratif.

3. Spesifisitas (*Specificity*): Spesifisitas adalah kemampuan suatu metode untuk mengukur analit secara tepat dan akurat dengan adanya komponen lain yang diperkirakan akan ada dalam matriks sampel, seperti eksipient (bahan tambahan), degradan, dan pengotor. Penentuannya dilakukan dengan menguji blangko, plasebo, senyawa pengotor (impurities), atau sampel yang didegradasi secara sengaja melalui forced degradation study. Kriteria keberterimaannya adalah kromatogram harus menunjukkan pemisahan yang sempurna antara puncak utama (analit) dengan puncak-puncak pengotor atau eksipient, yang ditandai dengan nilai resolusi ($R_s > 1.5$).
4. Linearitas (*Linearity*): Linearitas menunjukkan kemampuan metode analisis (dalam rentang tertentu) untuk memperoleh hasil uji yang berbanding lurus atau proporsional dengan konsentrasi analit dalam sampel. Parameter ini ditentukan dengan membuat kurva kalibrasi yang terdiri dari minimal lima variasi konsentrasi analit yang berbeda, lalu dianalisis menggunakan regresi linier kuadrat terkecil (linear regression). Parameter linieritas yang dinilai adalah koefisien determinasi (R^2) atau koefisien korelasi (r). Metode dianggap linier jika nilai $R^2 \geq 0.999$ atau $r \geq 0.999$ untuk zat aktif obat
5. LOD & LOQ:
 - a. LOD: Jumlah analit terkecil dalam sampel yang dapat dideteksi, tetapi tidak perlu dikuantifikasi sebagai nilai yang tepat.

- b. LOQ: Jumlah analit terkecil dalam sampel yang dapat ditentukan secara kuantitatif dengan tingkat akurasi dan presisi yang sesuai.

Penentuan kedua nilai ini dapat dilakukan berdasarkan metode Signal-to-Noise Ratio (Rasio Sinyal terhadap Derau) atau menggunakan simpangan baku dari respons (intercept) dan kemiringan kurva (*slope*).

BAB 8

INSTRUMENTASI DALAM KIMIA FARMASI

Instrumentasi dalam kimia farmasi merupakan penerapan berbagai teknik analisis yang memanfaatkan prinsip fisika dan kimia untuk memperoleh informasi mengenai sifat, struktur, komposisi, maupun kadar suatu senyawa. Berbagai instrumen analitik, seperti spektrofotometer, spektrometer, dan kromatograf, telah menjadi bagian penting dalam laboratorium farmasi karena mampu memberikan Data yang digunakan bersifat valid dan dapat dipertanggungjawabkan berdasarkan kaidah ilmiah. Selain digunakan dalam analisis bahan baku dan produk jadi, instrumen-instrumen tersebut juga berperan dalam pengembangan obat baru, studi metabolisme obat, identifikasi senyawa aktif dari bahan alam, serta pengendalian mutu sediaan farmasi (Douglas A. Skoog, 2018).

Pemilihan metode analisis instrumental harus disesuaikan dengan karakteristik senyawa yang akan dianalisis, tujuan pengujian, serta tingkat ketelitian yang diharapkan. Oleh karena itu, pemahaman mengenai prinsip kerja, komponen instrumen, kelebihan, keterbatasan, dan aplikasi masing-masing metode merupakan kompetensi yang harus dimiliki oleh mahasiswa maupun praktisi di bidang farmasi. Penguasaan instrumentasi analitik tidak hanya mendukung kegiatan penelitian dan pengembangan obat,

tetapi juga Menjadi landasan utama untuk memastikan keamanan, kualitas, dan efektivitas produk farmasi (Abdul Rohman, 2019).

8.1 Spektroskopi Serapan Atom (*Atomic Absorption Spectroscopy/AAS*)

Metode AAS adalah teknik analisis kuantitatif yang digunakan untuk menentukan konsentrasi unsur-unsur dalam larutan sampel. Prinsip analisis AAS berdasarkan pada fenomena penyerapan energi oleh atom-atom dalam sampel yang berada pada tingkat energi dasar atau ground state. Ketika sinar radiasi (biasanya sinar tampak atau ultraviolet) dilewatkan melalui sampel larutan, atom-atom unsur dalam larutan akan menyerap energi pada Panjang degradasi, dan dapat dilelehkan dengan mudah (Zainudin et al., 2015).

Dalam bidang farmasi, AAS banyak digunakan untuk menentukan kadar logam berat seperti timbal (Pb), kadmium (Cd), merkuri (Hg), arsen (As), besi (Fe), seng (Zn), tembaga (Cu), magnesium (Mg), dan kalsium (Ca) pada bahan baku obat, sediaan farmasi, kosmetik, air, maupun bahan alam. Metode ini memiliki sensitivitas dan selektivitas yang tinggi sehingga mampu mendeteksi unsur logam hingga konsentrasi sangat rendah (ppm bahkan ppb) (Gary D. Christian, 2021).



Gambar 8. 1. Spektroskopi Serapan Atom (*Atomic Absorption Spectroscopy/AAS*)

Prinsip dasar AAS adalah bahwa setiap unsur memiliki panjang gelombang serapan yang khas sehingga hanya atom dari unsur tersebut yang mampu menyerap radiasi yang dipancarkan oleh sumber cahaya spesifik. Besarnya energi yang diserap sebanding dengan jumlah atom unsur yang terdapat dalam sampel sehingga konsentrasi unsur dapat dihitung berdasarkan nilai absorbansi yang diperoleh (Gary D. Christian, 2021).

Prinsip kerja AAS didasarkan pada proses penyerapan radiasi oleh atom bebas yang berada pada keadaan dasar (*ground state*). Larutan sampel terlebih dahulu diubah menjadi aerosol menggunakan nebulizer, kemudian dialirkan menuju atomizer. Pada atomizer, pelarut akan menguap dan senyawa logam akan terurai menjadi atom-atom bebas (Daniel C. Harris, 2020).

Atom bebas tersebut kemudian dilewati oleh cahaya yang dipancarkan oleh **Hollow Cathode Lamp (HCL)** yang memiliki panjang gelombang spesifik sesuai dengan unsur yang akan dianalisis. Sebagian energi cahaya akan diserap oleh atom sehingga elektron mengalami eksitasi menuju tingkat energi yang lebih tinggi.

Besarnya cahaya yang diserap dinyatakan sebagai nilai absorbansi. Nilai absorbansi tersebut berbanding lurus dengan konsentrasi unsur logam di dalam sampel sesuai dengan Hukum Lambert-Beer.

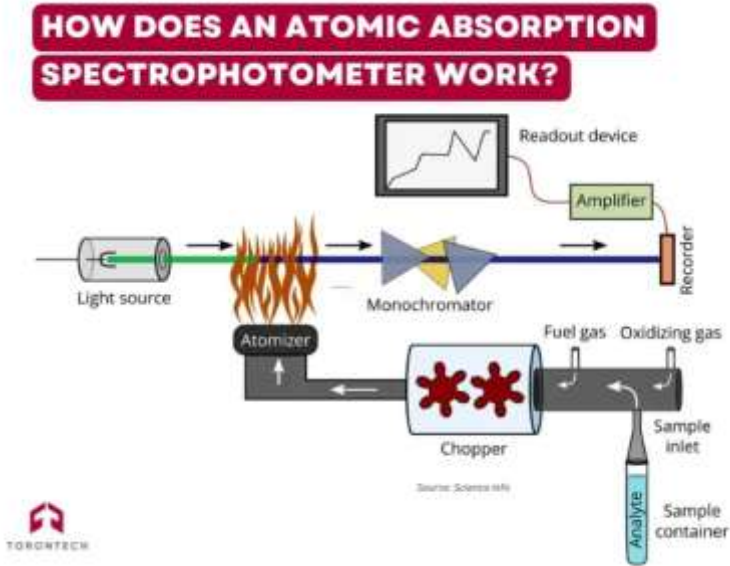
Persamaan Lambert-Beer:

$$A = \epsilon bc$$

Keterangan:

- A = absorbansi
- ϵ = absorptivitas molar
- b = panjang lintasan cahaya (cm)
- c = konsentrasi larutan

Semakin tinggi konsentrasi logam dalam sampel maka semakin besar pula nilai absorbansi yang diperoleh selama masih berada pada daerah linear kurva kalibrasi.



8.1.1 Komponen utama Spektroskopi Serapan Atom (Atomic Absorption Spectroscopy/AAS)

Intrumental AAS terdiri atas beberapa komponen utama yang bekerja secara terpadu.

- Hollow Cathode Lamp* (HCL)
HCL merupakan sumber cahaya yang menghasilkan radiasi dengan panjang gelombang spesifik sesuai unsur yang dianalisis
- Nebulizer
Nebulizer berfungsi mengubah larutan sampel menjadi aerosol atau kabut halus sehingga mudah masuk ke atomizer
- Atomizer
Atomizer berfungsi mengubah aerosol menjadi atom bebas. Atomizer dapat berupa Flame Atomizer dan Graphite Furnace Atomizer.

- d) Monokromator
Monokromator berfungsi memilih panjang gelombang tertentu sehingga hanya radiasi yang sesuai dengan unsur analit yang diteruskan menuju detektor.
- e) Detektor
Detektor mengubah energi cahaya menjadi sinyal listrik yang kemudian diproses menjadi nilai absorbansi.
- f) Sistem pengolahan data
Komputer mengolah sinyal listrik menjadi kurva kalibrasi serta menghitung konsentrasi unsur dalam sampel secara otomatis (Harris, D.2020).

8.1.2 Faktor yang mempengaruhi hasil analisis AAS

Beberapa faktor yang memengaruhi hasil analisis antara lain:

- a) Konsentrasi sampel.
- b) Jenis atomizer.
- c) Panjang gelombang yang digunakan.
- d) Laju aliran gas.
- e) Suhu nyala api.
- f) Gangguan matriks.
- g) Kebersihan alat.
- h) Stabilitas lampu HCL.

Pengendalian faktor-faktor tersebut sangat penting agar diperoleh hasil analisis yang akurat dan presisi (Gary D. Christian, 2021).

8.1.3 Aplikasi AAS dalam Bidang Farmasi

AAS memiliki berbagai aplikasi dalam bidang farmasi, antara lain: Analisis logam berat pada bahan baku obat, Pengujian cemaran logam pada sediaan farmasi, Analisis unsur mineral dalam suplemen, Penentuan kadar logam pada kosmetik, Analisis logam dalam tanaman obat, Pengujian kualitas air untuk produksi obat, Analisis logam dalam darah dan urin pada studi toksikologi, Pengendalian mutu produk farmasi sesuai Farmakope ((Gary D. Christian, 2021).

8.1.4 Kelebihan dan Keuntungan AAS

1. Kelebihan

- Sensitivitas tinggi.
- Selektivitas sangat baik.
- Analisis cepat.
- Akurasi dan presisi tinggi.
- Dapat mendeteksi logam hingga konsentrasi ppm maupun ppb.
- Membutuhkan volume sampel yang relatif sedikit.
- Cocok untuk analisis berbagai jenis logam.

2. Kekurangan

- Hanya dapat menganalisis unsur logam.
- Setiap unsur memerlukan lampu HCL yang berbeda.
- Biaya instrumen relatif mahal.
- Preparasi sampel harus dilakukan dengan baik.
- Gangguan matriks dapat memengaruhi hasil analisis.

8.2 Spektrofotometri UV- Vis

8.2.1 Definisi spektrofotometri

Spektrofotometri *Ultraviolet-Visible* (UV-Vis) merupakan salah satu metode pengujian instrumental yang digunakan untuk menentukan konsentrasi suatu zat berdasarkan kemampuan senyawa tersebut menyerap radiasi elektromagnetik pada daerah ultraviolet (200–400 nm) dan cahaya tampak (400–800 nm). Besarnya cahaya yang diabsorpsi oleh larutan memiliki hubungan yang sebanding dengan konsentrasi zat yang terdapat di dalam larutan tersebut. sesuai dengan Hukum Lambert-Beer. Metode ini banyak digunakan dalam bidang farmasi, kimia, biologi, analisis pangan, maupun lingkungan karena memiliki sensitivitas yang baik, mudah dioperasikan, cepat, dan biaya analisis relatif rendah (Chikita, 2005). Sinar ultraviolet (UV) dibedakan menjadi dua wilayah utama, yaitu ultraviolet jauh (far UV) dengan kisaran panjang gelombang sekitar 10–200 nm dan ultraviolet dekat (near UV) yang memiliki panjang gelombang sekitar 200–400 nm. Radiasi ultraviolet tidak dapat ditangkap oleh indera penglihatan manusia. Namun, beberapa jenis hewan, seperti burung, reptil, dan serangga, termasuk lebah, memiliki kemampuan untuk mendeteksi cahaya pada rentang panjang gelombang ultraviolet.

8.2.2. Prinsip Kerja Spektrofotometri UV-Vis

Prinsip kerja spektrofotometri UV-Vis didasarkan pada penyerapan energi cahaya oleh elektron valensi suatu molekul. Ketika molekul disinari dengan cahaya pada panjang gelombang tertentu, elektron akan mengalami transisi dari tingkat energi rendah menuju

tingkat energi yang lebih tinggi (eksitasi). Besarnya energi yang diserap dinyatakan sebagai absorbansi (A).

Hubungan antara absorbansi dengan konsentrasi mengikuti persamaan Lambert-Beer:

$$A = \epsilon bc$$

Keterangan:

- A = absorbansi
- ϵ = absorptivitas molar
- b = panjang lintasan cahaya (cm)
- c = konsentrasi larutan

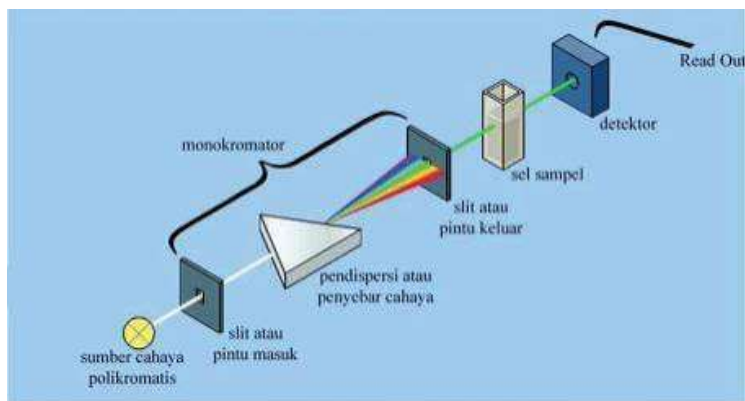
Besarnya absorbansi akan meningkat seiring dengan bertambahnya konsentrasi larutan. absorbansi yang diperoleh selama masih berada dalam rentang linear metode (Siti, 2026).

8.2.3 Tipe Spektrofotometer UV-VIS

Secara umum, instrumen spektrofotometer dibedakan menjadi dua jenis, yaitu spektrofotometer *single-beam* dan *double-beam*:

- a. Spektrofotometer tipe *single-beam* (Gambar 1) merupakan instrumen yang digunakan untuk analisis kuantitatif dengan mengukur nilai absorbansi pada satu panjang gelombang tertentu. Instrumen ini tersedia untuk pengukuran pada daerah ultraviolet maupun cahaya tampak. Umumnya, rentang panjang gelombang yang dapat diukur berkisar antara 190–210 nm sebagai batas bawah hingga sekitar 800–1000 nm

sebagai batas atas, bergantung pada spesifikasi alat yang digunakan. (Skoog, DA, 1996)

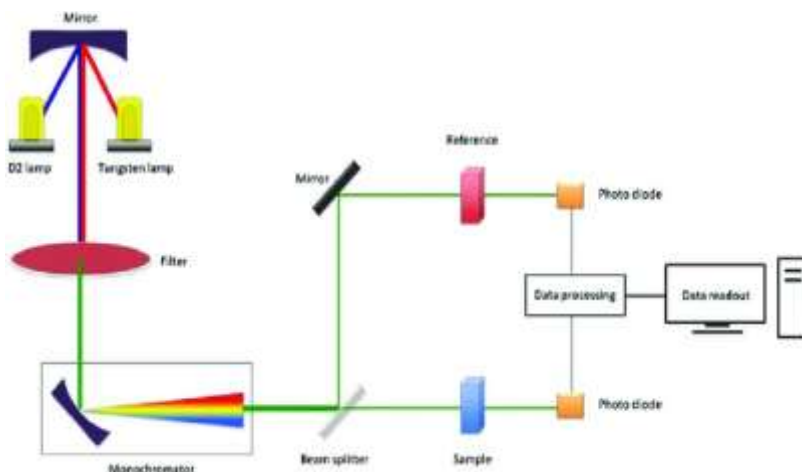


Gambar 8. 2. (a) Diagram alat spektrometer UV-Vis (*single beam*)

Sumber sinar polikromatis, untuk sinar UV adalah lampu deuterium, sedangkan sinar Visibel atau sinar tampak adalah lampu wolfram. Monokromator pada spektrometer UV-Vis digunakan lensa prisma dan filter optik. Sel sampel berupa kuvet yang terbuat dari kuarsa atau gelas dengan lebar yang bervariasi. Detektor berupa detektor foto atau detektor panas atau detektor dioda foto, berfungsi menangkap cahaya yang diteruskan dari sampel dan mengubahnya menjadi arus listrik.

- b. Spektrofotometer tipe *double-beam* (Gambar 2) bekerja dengan memanfaatkan dua berkas cahaya yang dihasilkan melalui pemecah sinar (*beam splitter*) berbentuk cermin V. Salah satu berkas cahaya diarahkan melewati larutan blanko, sedangkan berkas lainnya secara bersamaan melewati larutan sampel

sehingga pengukuran dapat dilakukan secara simultan (Skoog, 1996). Instrumen ini umumnya dirancang untuk beroperasi pada rentang panjang gelombang sekitar 190–750 nm..



**Gambar 8. 3. (b) Skema spektrofotometer UV-Vis
(Double-beam)**

Komponen Utama

1. Sumber cahaya yang digunakan terdiri atas lampu deuterium (D_2) sebagai penghasil radiasi pada daerah ultraviolet (UV) dan lampu tungsten sebagai sumber cahaya untuk wilayah cahaya tampak (*visible*).
2. Monokromator : Berfungsi memecah cahaya polikromatik menjadi panjang gelombang tunggal (monokromatik).
3. Beam Splitter (Pembagi Berkas): Komponen kunci yang membagi berkas cahaya menjadi dua jalur identik secara bersamaan.

4. Kuvet (Sampel & Referensi): Satu berkas melewati sampel, dan berkas lainnya melewati referensi (blanko).
5. Detektor (Photo diode): Mengukur intensitas cahaya yang diteruskan dari kedua jalur tersebut.
6. Data Processing: Menghitung selisih absorbansi antara sampel dan referensi untuk menghasilkan spektrum pada layar.

Keunggulan Tipe *Double-beam*

Berbeda dengan tipe *single-beam*, tipe ini jauh lebih stabil karena dapat mengompensasi fluktuasi sumber cahaya dan serapan pelarut secara langsung (real-time). Anda tidak perlu melakukan kalibrasi blanko secara terpisah setiap kali mengganti panjang gelombang.

8.2.4 Syarat pengukuran Spektrofotometri UV-Visible

Spektrofotometri UV-Visible dapat digunakan untuk menganalisis sampel dalam larutan, gas, maupun uap. Namun, pada umumnya sampel terlebih dahulu harus diolah menjadi larutan yang jernih agar proses pengukuran berlangsung secara optimal. Dalam analisis sampel berupa larutan, pemilihan pelarut perlu memenuhi berapa persyaratan, yaitu :

1. Mampu melarutkan sampel secara sempurna sehingga terbentuk larutan yang homogen.
2. Tidak memiliki gugus atau ikatan rangkap terkonjugasi yang dapat menyerap radiasi pada panjang gelombang yang digunakan, serta tidak

berwarna sehingga tidak mengganggu pengukuran absorbansi sampel.

3. Tidak bereaksi atau berinteraksi dengan senyawa yang dianalisis agar hasil pengukuran tetap akurat dan tidak mengalami perubahan.

8.2.5 Spektrofotometri UV-Vis dalam Bidang Farmasi

Spektrofotometri UV-Vis merupakan salah satu metode analisis yang paling banyak digunakan dalam bidang farmasi karena mampu menentukan kadar senyawa yang memiliki gugus kromofor dan dapat menyerap sinar ultraviolet maupun cahaya tampak. Beberapa aplikasi spektrofotometri UV-Vis dalam bidang farmasi meliputi:

1. Penetapan kadar bahan baku obat (*Active Pharmaceutical Ingredient/API*)
Digunakan untuk menentukan kadar zat aktif dalam bahan baku, seperti parasetamol, ibuprofen, asam salisilat, dan kafein, sehingga memenuhi spesifikasi Farmakope.
2. Pengujian kadar zat aktif pada sediaan farmasi
Digunakan untuk mengukur kadar obat dalam tablet, kapsul, sirup, injeksi, dan sediaan lainnya guna memastikan dosis sesuai dengan yang tertera pada etiket.
3. Uji disolusi obat
Digunakan untuk mengukur jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu tertentu selama pengujian disolusi, sehingga dapat diketahui kecepatan pelepasan obat dari sediaan.
4. Uji stabilitas obat
Digunakan untuk mengevaluasi perubahan kadar zat aktif selama penyimpanan akibat pengaruh suhu, cahaya, kelembapan, atau waktu.

5. Analisis senyawa hasil isolasi bahan alam
Digunakan untuk menentukan kadar senyawa aktif, seperti flavonoid, fenolik total, dan alkaloid dalam ekstrak tanaman obat.
6. Pengujian cemaran pada produk farmasi
Digunakan untuk mendeteksi dan mengukur senyawa pengotor yang masih dapat dianalisis menggunakan metode UV-Vis.
7. Pengendalian memastikan mutu bahan baku maupun produk jadi mutu (*Quality Control*)
Digunakan untuk, meliputi identitas, kadar, dan konsistensi produk sesuai standar yang berlaku
8. Penelitian dan pengembangan formulasi obat
Digunakan untuk mempelajari profil degradasi, kompatibilitas bahan, serta menentukan kadar zat aktif selama proses pengembangan formulasi (Gary D. Christian 2021).

8.3 Spektrofotometri Fourier Transform Infrared (FT-IR)

Spektrofotometri Fourier Transform Infrared (FT-IR) adalah metode analisis yang digunakan untuk mengidentifikasi struktur kimia suatu senyawa berdasarkan penyerapan radiasi inframerah oleh molekul. Setiap gugus fungsi memiliki pola serapan yang khas sehingga spektrum FT-IR dapat digunakan sebagai fingerprint suatu senyawa. (Rohman, 2012). *Spektrofotometri Fourier Transform Infrared* (FT-IR) merupakan salah satu teknik spektrofotometri yang digunakan untuk mendeteksi serta mengidentifikasi suatu senyawa berdasarkan interaksi antara radiasi inframerah dan molekul penyusunnya. Teknik ini memiliki kemampuan yang baik dalam analisis maupun

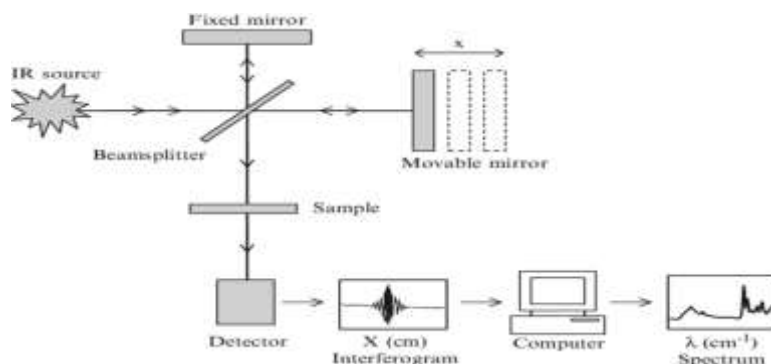
karakterisasi senyawa obat karna dapat memberikan informasi mengenai sifat kimia dan karakteristik fisik suatu senyawa. Ole karena itu, FT-IR menjadi metode yang penting dan strategis dalam mengungkapkan karakteristik senyawa kimia farmasi (Guntarti & Prativi, 2017).

Metode ini banyak digunakan dalam bidang farmasi, kimia, pangan, lingkungan, dan ilmu material karena mampu memberikan informasi mengenai gugus fungsi secara cepat dan tidak merusak sampel.

8.3.1 Prinsip Kerja FT-IR

Prinsip kerja FT-IR didasarkan pada penyerapan energi inframerah oleh ikatan kovalen dalam molekul. Ketika molekul menyerap energi pada bilangan gelombang tertentu, terjadi getaran (vibrasi) ikatan kimia seperti regangan (stretching) dan pembengkokan (bending) (Coates, 2000).

Pada instrumen FT-IR, sinar inframerah diproses menggunakan interferometer Michelson, kemudian data diubah menjadi spektrum dengan bantuan transformasi Fourier sehingga analisis menjadi lebih cepat dan akurat dibandingkan spektrofotometer inframerah konvensional.



Gambar 8. 4. Prinsip Kerja Spektrofotometri Fourier Transform Infrared (FT-IR)

8.3.2 Komponen Utama Instrumen FT-IR

Instrumen FT-IR terbagi atas beberapa komponen utama sebagai berikut.

1. Sumber Radiasi Inframerah

Sumber radiasi menghasilkan sinar inframerah yang akan diarahkan menuju interferometer. Umumnya digunakan sumber Global (*silicon carbide*) atau *Nernst glower*.

2. Interferometer Michelson

Interferometer merupakan komponen utama FT-IR yang membagi sinar inframerah menjadi dua berkas menggunakan beam splitter. Salah satu berkas dipantulkan oleh cermin tetap, sedangkan berkas lainnya dipantulkan oleh cermin bergerak. Kedua berkas kemudian bergabung kembali membentuk interferogram.

3. Tempat Sampel

Sampel dapat dianalisis menggunakan berbagai teknik, antara lain:

- pellet KBr,
- film tipis,
- larutan,
- ATR (Attenuated Total Reflectance). Teknik ATR saat ini paling banyak digunakan karena preparasi sampelnya lebih sederhana.

4. Detektor

Detektor merupakan komponen yang berfungsi mengubah energi radiasi inframerah menjadi sinyal listrik agar dapat di proses dan di analisis oleh sistem instrumen. Beberapa jenis detektor yang umum digunakan pada spektrofotometer FT-IR meliputi :

- a. DTGS (*Deurated Triglycine Sulfate*), yang banyak digunakan karena memiliki stabilitas yang baik dan dapat beroperasi pada suhu ruang.
- b. MCT(*Mercury Cadmium Telluride*), yang memiliki sensitivitas lebih sehingga mampu mendeteksi sinyal inframerah dengan baik, meskipun umumnya memerlukan pendinginan selama pengoperasian.

5. Komputer

Komputer berfungsi mengolah interferogram menggunakan algoritma Fourier Transform sehingga menghasilkan spektrum inframerah yang siap dianalisis (Pratiwi, 2022)

8.3.3 Daerah Spektrum Inframerah

Daerah spektrum inframerah dibagi menjadi tiga bagian.

Daerah	Bilangan Gelombang
Near Infrared (NIR)	14.000 – 4.000 cm^{-1}
Mid Infrared (MIR)	4.000 – 400 cm^{-1}
Far Infrared (FIR)	400 – 10 cm^{-1}

Daerah Mid Infrared (4000–400 cm^{-1}) merupakan daerah yang paling banyak digunakan dalam identifikasi senyawa organik karena hampir seluruh gugus fungsi menunjukkan serapan pada rentang tersebut. Beberapa faktor yang memengaruhi kualitas spektrum FT-IR meliputi:

- ketebalan sampel;
- kadar air;
- kebersihan kristal ATR;
- homogenitas sampel;
- resolusi instrumen;
- jumlah pemindaian (*scan*);
- kondisi lingkungan.

Kontaminasi air maupun karbon dioksida dapat menyebabkan munculnya pita serapan tambahan sehingga mengganggu interpretasi spektrum.

8.3.4 Kelebihan dan Kekurangan FT-IR

- Kelebihan
 - Analisis berlangsung cepat.
 - Preparasi sampel sederhana.

- c. Tidak merusak sampel.
 - d. Dapat mengidentifikasi gugus fungsi secara spesifik.
 - e. Sensitivitas tinggi.
 - f. Memerlukan jumlah sampel relatif sedikit.
2. Kekurangan
- a. Tidak semua senyawa dapat diidentifikasi secara pasti tanpa data pembanding.
 - b. Campuran kompleks sulit diinterpretasikan.
 - c. Memerlukan pustaka spektrum (*spectral library*) untuk identifikasi yang lebih akurat.
 - d. Beberapa sampel memerlukan preparasi khusus agar menghasilkan spektrum yang baik (Rohman, 2012).

FT-IR memiliki berbagai aplikasi dalam bidang farmasi, antara lain:

1. Identifikasi bahan baku obat, yaitu memastikan identitas bahan baku melalui pola spektrum inframerah yang khas.
2. Identifikasi gugus fungsi, untuk mengetahui gugus fungsi yang terdapat pada senyawa hasil sintesis maupun bahan alam.
3. Uji kemurnian senyawa, yaitu mendeteksi adanya pengotor berdasarkan munculnya pita serapan tambahan pada spektrum.
4. Analisis kompatibilitas obat–eksipten, untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi kimia antara zat aktif dan bahan tambahan selama proses formulasi.
5. Karakterisasi bahan alam, seperti identifikasi gugus fungsi pada ekstrak tanaman obat, minyak atsiri, dan metabolit sekunder.

6. Pengendalian mutu (*Quality Control*), yaitu memastikan konsistensi struktur kimia bahan baku maupun produk jadi sesuai standar Farmakope.
7. Studi degradasi obat, untuk mengevaluasi perubahan struktur kimia akibat panas, cahaya, oksidasi, atau kelembapan selama penyimpanan (Robert M, 2015).

8.4 Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Kromatografi Lapis Tipis (KLT) merupakan salah satu metode kromatografi planar yang digunakan untuk memisahkan, mengidentifikasi, dan memantau komponen-komponen dalam suatu campuran berdasarkan perbedaan afinitas senyawa terhadap fase diam dan fase gerak. Pada kromatografi lapis tipis (KLT), fase diam berupa lapisan tipis adsorben, seperti silika gel, alumina, atau selulosa, yang dilapiskan pada media penyangga berupa lempeng kaca, aluminium, maupun plastik. Sementara itu, fase gerak terdiri atas pelarut atau campuran pelarut yang bergerak melalui lapisan adsorben akibat gaya kapiler sehingga memungkinkan terjadinya proses pemisahan komponen sampel (Sherma, 2014).

Metode KLT banyak digunakan dalam identifikasi bahan baku farmasi, analisis obat tradisional, penetapan kemurnian senyawa, analisis metabolit sekunder tanaman obat, identifikasi pewarna sintetis pada pangan, analisis hidrokuinon dalam kosmetik, pengendalian mutu produk farmasi dan beberapa sampel secara bersamaan. Selain sebagai metode identifikasi, KLT juga digunakan untuk uji kemurnian,

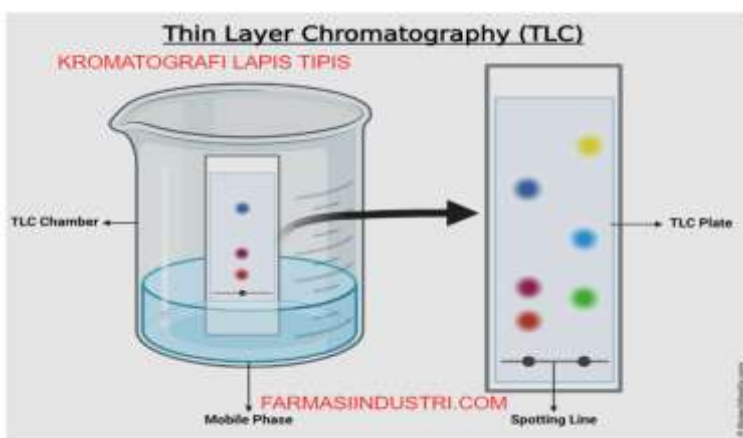
pemantauan reaksi kimia, dan analisis senyawa aktif dalam ekstrak tumbuhan.

8.4.1 Prinsip Kerja KLT

Prinsip kerja KLT didasarkan pada perbedaan distribusi komponen sampel antara fase diam dan fase gerak. Fase diam pada Kromatografi Lapis Tipis (KLT) merupakan metode yang menggunakan lapisan tipis adsorben yang dilapiskan pada pelat berbahan kaca, aluminium, atau plastik sebagai fase diam. Fase diam berfungsi sebagai media tempat terjadinya proses adsorpsi komponen sampel selama pemisahan. Jenis fase diam yang paling umum digunakan adalah silika gel (SiO_2) karena bersifat sangat polar dan mampu memisahkan berbagai senyawa organik. Selain silika gel, fase diam juga dapat berupa aluminium oksida (alumina) dan selulosa, yang dipilih sesuai dengan sifat senyawa yang akan dianalisis. Pelat silika gel GF₂₅₄ merupakan jenis yang paling banyak digunakan karena mengandung indikator fluoresensi sehingga bercak senyawa dapat diamati di bawah sinar ultraviolet (UV) pada panjang gelombang 254 nm. Fase gerak pada KLT adalah pelarut atau campuran beberapa pelarut (eluen) yang bergerak melalui fase diam akibat gaya kapiler. Fungsi fase gerak adalah membawa komponen sampel sepanjang pelat sehingga terjadi pemisahan berdasarkan perbedaan afinitas masing-masing komponen terhadap fase diam dan fase gerak. Pemilihan eluen sangat menentukan keberhasilan pemisahan. (Joseph, 2010). Sampel diaplikasikan pada permukaan lempeng KLT, kemudian lempeng ditempatkan di dalam bejana pengembang yang berisi fase gerak. Selanjutnya, fase gerak akan bergerak naik melalui lapisan adsorben akibat gaya kapiler sambil

membawa komponen-komponen yang terdapat dalam sampel.

Senyawa yang memiliki afinitas lebih besar terhadap fase gerak akan bergerak lebih jauh, sedangkan senyawa yang lebih kuat berinteraksi dengan fase diam akan bergerak lebih lambat. Setelah proses pengembangan selesai, bercak diamati menggunakan sinar UV atau pereaksi penampak noda.



Gambar 8. 5. Prinsip kerja Kromastografi Lapis Tipis

Nilai R_f

Nilai ***Retardation Factor (Rf)*** dihitung menggunakan persamaan:

$$R_f = \frac{\text{Jarak migrasi bercak}}{\text{Jarak migrasi front pelarut}}$$

Nilai R_f berada pada rentang 0–1 dan digunakan sebagai parameter identifikasi dengan membandingkan nilai R_f sampel terhadap senyawa baku yang dianalisis

pada kondisi kromatografi yang sama. Nilai tersebut dipengaruhi oleh jenis fase diam, komposisi fase gerak, suhu, kelembapan, dan ketebalan lapisan adsorben.

8.4.2 komponen utama KLT

Instrumen dan perlengkapan KLT terdiri atas beberapa komponen utama sebagai berikut.

1. Pelat KLT (Fase Diam)
Pelat KLT merupakan media pemisahan yang dilapisi adsorben, seperti silika gel, alumina, atau selulosa. Silika gel GF₂₅₄ merupakan jenis yang paling banyak digunakan karena mengandung indikator fluoresensi sehingga bercak dapat diamati di bawah sinar UV.
2. Fase Gerak (Eluen)
Fase gerak berupa pelarut tunggal atau campuran pelarut yang dipilih berdasarkan tingkat kepolaran analit agar diperoleh pemisahan yang optimal.
3. Bejana Pengembang (Chamber)
Bejana digunakan sebagai tempat pengembangan pelat KLT selama proses migrasi fase gerak.
4. Alat Penotol Sampel
Sampel ditotolkan menggunakan pipa kapiler atau mikropipet dengan ukuran bercak yang kecil dan seragam.
5. Lampu Ultraviolet
Lampu UV dengan panjang gelombang 254 nm atau 366 nm digunakan untuk mengamati bercak yang tidak tampak secara visual.
6. Pereaksi Penampak Noda
Beberapa senyawa memerlukan pereaksi khusus, seperti ninhidrin, Dragendorff, anisaldehida-asam sulfat, atau iodine agar bercak dapat terlihat dengan jelas (Reich and Anne, 2007).

8.4.3 Kelebihan dan Kekurangan

1. Kelebihan
 - a. Prosedur sederhana.
 - b. Biaya analisis relatif rendah.
 - c. Membutuhkan sedikit sampel dan pelarut.
 - d. Analisis berlangsung cepat.
 - e. Dapat menganalisis beberapa sampel secara bersamaan.
2. Kekurangan
 - a. Resolusi pemisahan lebih rendah dibandingkan KCKT (HPLC).
 - b. Ketelitian kuantitatif lebih rendah jika tanpa densitometer.
 - c. Hasil dipengaruhi oleh kondisi lingkungan dan teknik analisis.

8.4.4 Aplikasi KLT dalam bidang farmasi

KLT memiliki berbagai aplikasi dalam bidang farmasi, antara lain:

1. Identifikasi bahan baku obat, yaitu memastikan identitas senyawa dengan membandingkan nilai R_f terhadap standar. Contohnya paracetamol, kafein, ekstrak tanaman.
2. Uji kemurnian bahan baku, yaitu mendeteksi adanya pengotor berdasarkan jumlah dan posisi bercak pada pelat KLT.
3. Analisis ekstrak tanaman obat, yaitu mengidentifikasi metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan terpenoid.
4. Pengendalian mutu produk farmasi, yaitu memastikan konsistensi komposisi bahan baku maupun produk jadi.

5. Pemantauan reaksi sintesis obat, yaitu mengevaluasi apakah reaksi telah selesai dengan membandingkan bercak pereaksi dan produk.
6. Analisis kosmetik, seperti identifikasi hidrokuinon, pewarna sintetis, atau bahan aktif lainnya.
7. Analisis pangan, misalnya identifikasi zat pewarna, pemanis buatan, atau bahan tambahan pangan.
8. Analisis forensik dan toksikologi, yaitu identifikasi obat-obatan dan senyawa tertentu dalam sampel biologis (Joseph, 2010).

8.5 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (*Hig Performance Liquid Chromatography/ HPLC*)

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (*High Performance Liquid Chromatography/HPLC*) merupakan teknik kromatografi modern yang digunakan untuk memisahkan, mengidentifikasi, dan menentukan kadar komponen dalam suatu campuran berdasarkan perbedaan interaksi analit dengan fase diam dan fase gerak. Pada HPLC, fase gerak dialirkan melalui kolom yang berisi fase diam menggunakan pompa bertekanan tinggi sehingga menghasilkan proses pemisahan yang cepat, efisien, dan memiliki resolusi yang tinggi (Lloyd R. Snyder, 2010).

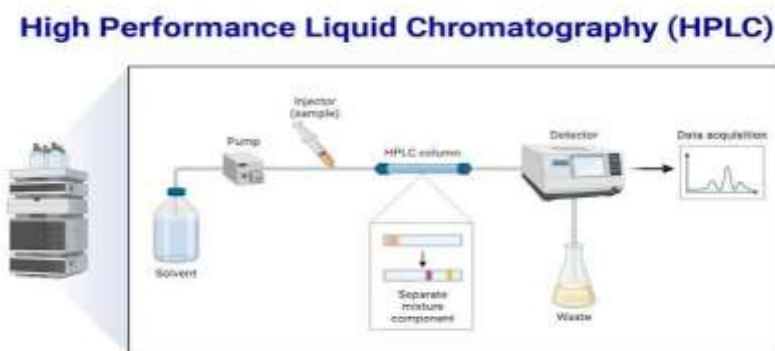
HPLC merupakan salah satu metode analisis yang paling banyak digunakan dalam bidang farmasi, kimia, pangan, bioteknologi, lingkungan, dan laboratorium klinik karena memiliki sensitivitas, selektivitas, serta akurasi yang tinggi. Teknik ini mampu menganalisis senyawa yang bersifat nonvolatil, termolabil, maupun

memiliki berat molekul tinggi yang sulit dianalisis menggunakan kromatografi gas.

8.5.1 Prinsip Kerja HPLC

Prinsip kerja HPLC didasarkan pada perbedaan distribusi analit antara fase diam dan fase gerak. Setelah sampel diinjeksikan ke dalam sistem, analit akan terbawa oleh fase gerak menuju kolom kromatografi. Di dalam kolom, analit berinteraksi dengan fase diam sehingga masing-masing komponen mengalami perbedaan kekuatan interaksi yang menyebabkan waktu retensi (*retention time*) setiap komponen menjadi berbeda (Douglas A. Skoog, 2018).

Komponen yang memiliki afinitas lebih kuat terhadap fase diam akan tertahan lebih lama di dalam kolom, sedangkan komponen yang lebih mudah larut dalam fase gerak akan keluar lebih cepat. Setelah keluar dari kolom, masing-masing komponen dideteksi oleh detektor dan ditampilkan dalam bentuk kromatogram berupa hubungan antara waktu retensi dengan intensitas sinyal.



Gambar 8. 6. Prinsip kerja *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)

8.5.2 Komponen Utama HPLC

Instrumen HPLC terdiri atas beberapa komponen utama, yaitu:

- a. Reservoir fase gerak, sebagai tempat penyimpanan pelarut.
- b. Degasser, untuk menghilangkan gelembung udara dari fase gerak.
- c. Pompa, mengalirkan fase gerak dengan tekanan tinggi secara konstan.
- d. Injector, memasukkan sampel ke dalam sistem HPLC.
- e. Kolom kromatografi, tempat berlangsungnya proses pemisahan.
- f. Detektor, mendeteksi komponen yang keluar dari kolom.
- g. Sistem pengolah data (komputer), menampilkan kromatogram dan menghitung kadar analit.

8.5.3 Kelebihan dan Kekurangan HPLC

1. Kelebihan
 - a. Memiliki sensitivitas dan selektivitas tinggi.
 - b. Resolusi pemisahan sangat baik.
 - c. Mampu menganalisis senyawa nonvolatil dan termolabil.
 - d. Hasil analisis akurat dan presisi.
 - e. Dapat digunakan untuk analisis kualitatif maupun kuantitatif.
2. Kekurangan
 - a. Harga instrumen dan biaya operasional relatif tinggi.
 - b. Membutuhkan pelarut dengan kemurnian tinggi.

- c. Perawatan instrumen lebih kompleks dibandingkan metode kromatografi lainnya.
- d. Operator memerlukan keterampilan khusus dalam pengoperasian dan optimasi metode.

8.5.4 Aplikasi analisis HPLC dalam bidang farmasi

HPLC merupakan metode analisis yang sangat penting dalam industri farmasi karena mampu memberikan hasil yang akurat dan presisi. Beberapa aplikasi HPLC dalam bidang farmasi meliputi:

1. Penetapan kadar bahan baku obat (API), yaitu mengukur kadar zat aktif seperti parasetamol, amoksisilin, omeprazol, atau metformin agar memenuhi spesifikasi Farmakope.
2. Pengujian kadar zat aktif pada sediaan farmasi, seperti tablet, kapsul, sirup, injeksi, dan salep untuk memastikan dosis sesuai dengan yang tercantum pada etiket.
3. Analisis zat pengotor (*related substances*), yaitu mendeteksi dan mengukur kadar impuritas atau hasil degradasi yang dapat memengaruhi mutu dan keamanan obat.
4. Uji stabilitas obat, yaitu mengevaluasi perubahan kadar zat aktif dan terbentuknya produk degradasi selama penyimpanan.
5. Uji disolusi, yaitu menentukan jumlah zat aktif yang terlarut dari sediaan farmasi pada waktu tertentu sebagai bagian dari evaluasi mutu produk.
6. Analisis obat dalam cairan biologis, seperti plasma, serum, atau urin untuk studi farmakokinetika dan bioekivalensi.
7. Pengendalian mutu (*Quality Control*), yaitu memastikan identitas, kadar, kemurnian, dan

konsistensi bahan baku maupun produk jadi sesuai dengan standar Farmakope Indonesia, USP, atau BP.

Sebagai contoh, HPLC digunakan untuk menentukan kadar **parasetamol** dalam tablet. Sampel tablet dilarutkan, kemudian diinjeksikan ke dalam sistem HPLC menggunakan kolom C18 dan detektor UV pada panjang gelombang 243 nm. Luas puncak (*peak area*) sampel dibandingkan dengan larutan baku sehingga diperoleh kadar parasetamol dalam tablet. Apabila hasil analisis berada pada rentang **90–110%** dari kadar yang tertera pada etiket (sesuai persyaratan farmakope yang berlaku untuk metode tertentu), maka produk dinyatakan memenuhi spesifikasi mutu (Satinder Ahuja dan Henrik Rasmussen, 2007).

8.6 Kromatografi Gas (*Gas Chromatography/GC*)

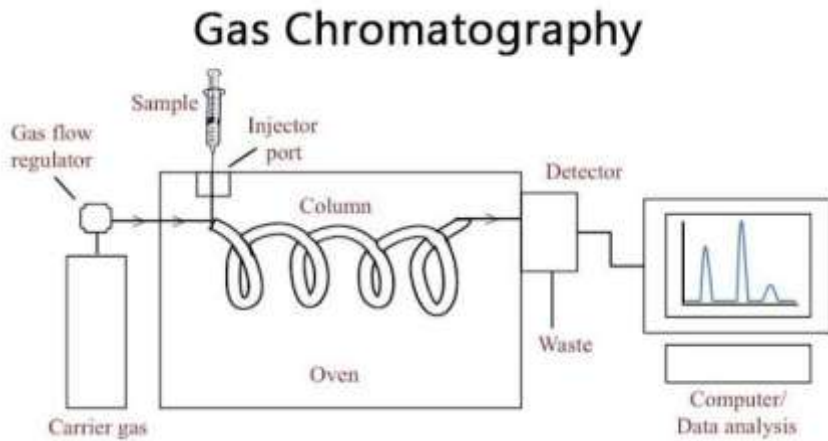
Kromatografi Gas (*Gas Chromatography/GC*) merupakan teknik pemisahan yang digunakan untuk memisahkan, mengidentifikasi, dan menentukan kadar senyawa yang mudah menguap (*volatile*) dan stabil terhadap pemanasan. Pada metode ini, fase gerak berupa gas inert, sedangkan fase diam berupa cairan atau padatan yang dilapiskan pada kolom. Proses pemisahan berlangsung karena adanya perbedaan distribusi analit antara fase gerak dan fase diam. Perbedaan afinitas terhadap kedua fase tersebut menyebabkan setiap komponen bermigrasi dengan kecepatan yang berbeda sehingga menghasilkan waktu retensi (*retention time*) yang khas (Lloyd R. Snyder, 2010).

GC merupakan merupakan salah satu metode analisis yang banyak digunakan untuk berbagai bidang, analisis minyak atsiri, penetapan residu pestisida, analisis pelarut sisa (*residual solvents*) pada sediaan farmasi, identifikasi senyawa volatil, analisis hidrokarbon dalam industri petrokimia, pemeriksaan toksikologi dan forensik, analisis komponen aroma pada pangan dan minuman.

8.6.1 Prinsip Kerja

Prinsip kerja kromatografi gas didasarkan pada perbedaan volatilitas dan interaksi komponen sampel terhadap fase diam dalam kolom. Sampel diinjeksikan ke dalam injektor yang dipanaskan sehingga berubah menjadi fase uap. Uap sampel kemudian dibawa oleh gas pembawa (*carrier gas*) melewati kolom kromatografi (Douglas A. Skoog, 2018).

Selama proses pemisahan di dalam kolom, setiap komponen analit mengalami proses distribusi antara fase gerak dan fase diam. Komponen yang memiliki afinitas lebih rendah terhadap fase diam akan terelusi lebih cepat, sedangkan komponen dengan afinitas yang lebih tinggi akan tertahan lebih lama di dalam kolom. Setelah proses elusi selesai, masing-masing komponen dideteksi oleh detektor dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk kromatogram.



Gambar 8. 7. Prinsip kerja *Gas Chromatography*

8.6.2 Komponen Instrumen GC

Instrumen kromatografi gas terdiri atas:

- a. tabung gas pembawa (*carrier gas*);
- b. sistem pengatur aliran dan tekanan gas;
- c. injektor;
- d. kolom kromatografi (packed column atau capillary column);
- e. oven kolom;
- f. detektor;
- g. sistem akuisisi data (komputer)

8.6.3 Fase Gerak dan Fase Diam

1. Fase Gerak

Fase gerak pada GC berupa gas inert yang berfungsi membawa analit melalui kolom tanpa bereaksi dengan

sampel. Gas pembawa yang paling sering digunakan adalah:

- a. helium (He);
- b. nitrogen (N₂);
- c. hidrogen (H₂);
- d. argon (Ar).⁵

2. Fase Diam

Fase diam pada GC berupa lapisan cair atau padatan yang melapisi bagian dalam kolom. Pada kolom kapiler modern, fase diam umumnya berupa polimer seperti:

- a. polidimetilsiloksan (PDMS);
- b. fenil-metilsiloksan;
- c. polietilen glikol (PEG).

Pemilihan fase diam disesuaikan dengan sifat kepolaran analit sehingga diperoleh pemisahan yang optimal.

8.6.4 Kelebihan dan Kekurangan

1. Kelebihan

- a. Sensitivitas tinggi.
- b. Resolusi pemisahan sangat baik.
- c. Analisis berlangsung cepat.
- d. Dapat dimanfaatkan untuk melakukan analisis secara kualitatif maupun kuantitatif.
- e. Memerlukan volume sampel yang sangat kecil.

2. Kekurangan

- a. Metode ini hanya sesuai untuk menganalisis senyawa yang bersifat mudah menguap serta memiliki kestabilan terhadap suhu tinggi.

- b. Tidak sesuai untuk senyawa dengan berat molekul tinggi tanpa proses derivatisasi.
- c. Instrumen relatif mahal dan memerlukan operator terlatih.

8.6 Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS)

Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS) merupakan teknik analisis instrumental yang menggabungkan kemampuan pemisahan Kromatografi Gas (GC) dengan kemampuan identifikasi Spektrometri Massa (MS). Pada sistem ini, komponen-komponen dalam sampel terlebih dahulu dipisahkan berdasarkan volatilitas dan interaksinya dengan fase diam menggunakan kromatografi gas. Selanjutnya, setiap komponen yang keluar dari kolom akan masuk ke spektrometer massa untuk diionisasi, dipisahkan berdasarkan rasio massa terhadap muatan (*mass-to-charge ratio*, m/z), dan dideteksi sehingga menghasilkan spektrum massa yang khas. Kombinasi kedua teknik tersebut menjadikan GC-MS sebagai salah satu metode analisis yang sangat sensitif, selektif, dan akurat untuk identifikasi maupun penetapan kadar senyawa volatil dan semivolatil (Douglas A. Skoog, 2018).

8.7.1 Prinsip Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS)

Prinsip kerja kromatografi gas didasarkan pada perbedaan volatilitas dan afinitas komponen sampel terhadap fase diam di dalam kolom. Sampel yang diinjeksikan ke dalam injektor akan dipanaskan hingga

berubah menjadi fase uap. Uap sampel kemudian dibawa oleh gas pembawa (*carrier gas*) menuju kolom kromatografi. Di dalam kolom, masing-masing komponen sampel berinteraksi dengan fase diam. Komponen yang memiliki afinitas rendah terhadap fase diam akan bergerak lebih cepat dan keluar lebih dahulu, sedangkan komponen yang memiliki afinitas tinggi akan tertahan lebih lama. Setelah keluar dari kolom, komponen dideteksi oleh detektor dan direkam sebagai kromatogram. Waktu retensi dan luas puncak pada kromatogram digunakan untuk identifikasi serta penetapan kadar senyawa (Ames M. Miller, 2005).

8.7.2 Komponen Utama Instrumen GC-MS

Instrumen GC-MS terdiri atas beberapa komponen utama sebagai berikut.

1. Gas Pembawa (*Carrier Gas*)
Menggunakan gas inert seperti helium (He), hidrogen (H_2), atau nitrogen (N_2) untuk membawa sampel melalui kolom.
2. Injektor
Berfungsi memasukkan sampel ke dalam sistem dan mengubahnya menjadi fase uap.
3. Kolom Kromatografi Gas
Berfungsi memisahkan komponen-komponen sampel berdasarkan volatilitas dan interaksi dengan fase diam.
4. Interface GC-MS
Menghubungkan sistem GC dengan spektrometer massa serta mempertahankan suhu agar analit tetap berada dalam fase gas.
5. Sumber Ion (*Ion Source*)

Mengubah molekul menjadi ion. Metode ionisasi yang paling umum adalah *Electron Ionization* (EI) dan *Chemical Ionization* (CI).

6. Mass Analyzer

Memisahkan ion berdasarkan rasio massa terhadap muatan (m/z). Jenis yang umum digunakan meliputi *Quadrupole*, *Time of Flight* (TOF), dan Ion Trap.

7. Detektor

Mengubah ion menjadi sinyal listrik yang kemudian diproses oleh komputer.

8. Sistem Pengolah Data

Menampilkan kromatogram, spektrum massa, dan melakukan identifikasi senyawa melalui pencocokan dengan pustaka spektrum seperti NIST *Mass Spectral Library* (Harold M. McNair, 2019).

8.7.3 Aplikasi GC-MS dalam Bidang Farmasi

GC-MS memiliki berbagai aplikasi dalam bidang farmasi, antara lain:

1. **Identifikasi senyawa aktif**, yaitu mengidentifikasi komponen kimia pada bahan baku obat maupun produk farmasi berdasarkan spektrum massa.
2. **Analisis minyak atsiri**, yaitu menentukan komposisi dan kadar senyawa volatil seperti eugenol, mentol, limonena, sitral, dan linalool pada tanaman obat.
3. **Analisis pelarut sisa (*Residual Solvents*)**, yaitu menentukan kadar pelarut organik yang masih tersisa pada bahan baku atau produk obat sesuai pedoman ICH Q3C.
4. **Analisis metabolit obat**, yaitu mengidentifikasi metabolit obat dalam plasma, serum, urin, atau cairan biologis lainnya untuk studi farmakokinetika.

5. **Analisis toksikologi dan forensik**, yaitu mendeteksi obat-obatan terlarang, racun, alkohol, dan senyawa volatil lainnya dalam sampel biologis.
6. **Pengujian cemaran**, yaitu mengidentifikasi senyawa pengotor atau produk degradasi yang terbentuk selama penyimpanan obat.
7. **Pengendalian mutu (Quality Control)**, yaitu memastikan identitas dan kemurnian bahan baku maupun produk jadi sesuai dengan standar Farmakope.

Sebagai contoh, GC-MS digunakan untuk menganalisis komposisi minyak atsiri daun sereh (*Cymbopogon citratus*). Sampel minyak atsiri diinjeksikan ke dalam sistem GC-MS, kemudian diperoleh kromatogram yang menunjukkan beberapa puncak senyawa. Spektrum massa dari setiap puncak dibandingkan dengan NIST Mass Spectral Library, sehingga dapat diidentifikasi komponen utama seperti sitral, geraniol, dan mirsena beserta persentase relatifnya. Analisis ini digunakan untuk mengevaluasi mutu bahan baku herbal dan memastikan konsistensi kandungan senyawa aktif (Robert M. Silverstein et al.2015).

8.7.4 Kelebihan dan Kekurangan GC-MS

1. Kelebihan

- Memiliki sensitivitas dan selektivitas yang sangat tinggi.
- Mampu mengidentifikasi senyawa berdasarkan spektrum massa.
- Dapat menganalisis campuran yang kompleks.
- Akurasi dan presisi tinggi.
- Memerlukan jumlah sampel yang relatif sedikit.

- Dapat digunakan untuk analisis kualitatif dan kuantitatif.
- Memiliki pustaka spektrum (*mass spectral library*) yang memudahkan identifikasi senyawa.

2. Kekurangan

- Harga instrumen dan biaya operasional relatif tinggi.
- Memerlukan operator yang terlatih.
- Hanya cocok untuk senyawa yang volatil atau dapat diuapkan tanpa mengalami dekomposisi.
- Beberapa senyawa memerlukan proses derivatisasi sebelum dianalisis.
- Perawatan instrumen lebih kompleks dibandingkan GC konvensional (Douglas A. Skoog, 2018).

8.7.5 Aplikasi Kromatografi Gas dalam Bidang Farmasi

Kromatografi Gas (GC) memiliki berbagai aplikasi dalam bidang farmasi karena mampu menganalisis senyawa yang bersifat volatil dan stabil terhadap pemanasan dengan sensitivitas serta selektivitas yang tinggi. Beberapa aplikasi GC dalam bidang farmasi antara lain sebagai berikut.

1. Analisis pelarut sisa (*Residual Solvents*), yaitu menentukan kadar pelarut organik yang masih tersisa pada bahan baku maupun produk obat setelah proses produksi. Pengujian ini dilakukan untuk memastikan kadar pelarut memenuhi batas yang ditetapkan dalam pedoman ICH Q3C sehingga produk aman digunakan.
2. Pengujian kemurnian bahan baku obat, yaitu mendeteksi senyawa volatil pengotor yang dapat

memengaruhi mutu, keamanan, dan stabilitas bahan baku farmasi.

3. Analisis minyak atsiri dan bahan alam, yaitu mengidentifikasi serta menentukan kadar komponen volatil, seperti eugenol pada minyak cengkeh, mentol pada minyak peppermint, sitral pada serai, dan limonena pada kulit jeruk. Analisis ini digunakan untuk standarisasi bahan baku herbal dan obat tradisional.
4. Analisis produk degradasi obat, yaitu mengidentifikasi senyawa volatil yang terbentuk akibat proses degradasi selama penyimpanan atau pemanasan sehingga dapat digunakan dalam uji stabilitas obat.
5. Analisis toksikologi dan forensik, yaitu mendeteksi senyawa volatil seperti etanol, metanol, obat-obatan tertentu, maupun racun dalam darah, urin, atau sampel biologis lainnya sebagai bagian dari pemeriksaan laboratorium.
6. Pengendalian mutu (*Quality Control*), yaitu memastikan bahan baku maupun produk jadi memenuhi persyaratan mutu dengan mengevaluasi kadar pelarut sisa, kemurnian, serta kandungan senyawa volatil sesuai standar Farmakope dan pedoman internasional.

Contoh aplikasi: Pada produksi kapsul obat, etanol digunakan sebagai pelarut selama proses pembuatan. Setelah proses selesai, kadar etanol yang masih tersisa dianalisis menggunakan GC dengan detektor *Flame Ionization Detector* (FID). Sampel diinjeksikan ke dalam sistem GC, kemudian luas puncak etanol dibandingkan dengan larutan baku. Jika kadar etanol berada di bawah batas maksimum yang ditetapkan dalam pedoman ICH Q3C, maka produk dinyatakan memenuhi persyaratan keamanan dan dapat dipasarkan (Harold M. McNair, 2019).

BAB 9

STABILITAS DAN DEGRADASI OBAT

9.1 Stabilitas Kimia

Stabilitas merupakan salah satu atribut kritis dalam pengembangan produk farmasi karena dapat memengaruhi kualitas, efikasi, dan keamanan suatu produk. Selama penyimpanan dan penggunaannya, sediaan farmasi harus tetap memiliki sifat dan karakteristik yang sama seperti saat pertama kali dibuat (Ansel, 2014). Salah satu faktor yang menyebabkan ketidakstabilan produk adalah inkompatibilitas yang dapat terjadi selama proses pencampuran, formulasi, pembuatan, pengemasan, penyimpanan, maupun pemberian obat (Allen, 2020).

Kadar zat aktif dalam suatu sediaan farmasi sangat menentukan keberhasilan terapi. Apabila kadar zat aktif berkurang hingga di bawah dosis efektif, maka efektivitas pengobatan dapat menurun dan memperlambat proses penyembuhan penyakit (Depkes RI, 2020). Suatu sediaan farmasi dikatakan stabil apabila tidak mengalami penurunan kadar zat aktif selama masa penyimpanan, tidak terjadi perubahan warna, bau, bentuk, maupun kontaminasi mikroba (WHO, 2018).

Dalam penggunaan dan penyimpanan obat perlu diperhatikan berbagai faktor yang dapat menyebabkan degradasi, seperti paparan oksigen, cahaya, suhu, dan kelembapan. Selain itu, untuk meningkatkan penerimaan pasien terhadap obat, terutama dalam menutupi rasa yang tidak enak, banyak obat diformulasikan dalam bentuk sediaan cair (Aulton & Taylor, 2018). Sediaan oral cair lebih banyak digunakan pada anak-anak, meskipun juga sering diberikan kepada orang dewasa yang mengalami kesulitan menelan sediaan padat (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Formulasi sediaan cair harus memiliki stabilitas yang optimal. Pada sediaan emulsi, stabilitas diperlukan untuk mencegah terjadinya pemisahan fase, sedangkan pada suspensi diperlukan agar partikel tetap terdistribusi secara merata dan tidak menggumpal selama penyimpanan (Sinko, 2011). Selain itu, sediaan cair lebih disukai karena dosisnya lebih mudah disesuaikan dengan kebutuhan pasien, terutama pada anak-anak maupun pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau hati, serta memiliki potensi meningkatkan bioavailabilitas obat (USP, 2023).

Larutan merupakan salah satu bentuk sediaan cair yang mengandung satu atau lebih zat terlarut dalam pelarut yang sesuai. Larutan oral yang mengandung gula atau sukrosa dikenal sebagai sirup. Selain larutan, terdapat pula emulsi, yaitu sediaan cair yang terdiri atas dua fase cair yang tidak saling bercampur, biasanya fase minyak dan fase air, dengan salah satu fase terdispersi dalam fase lainnya (Ansel, 2014). Suspensi adalah sediaan cair yang mengandung partikel padat tidak larut yang

terdispersi dalam fase cair dengan bantuan bahan pensuspensi agar tetap homogen (Aulton & Taylor, 2018).

9.2 Hidrolisis

Hidrolisis, dalam kimia dan fisiologi, merupakan reaksi dekomposisi suatu senyawa dengan melibatkan air sebagai salah satu reaktan. Secara umum, jika suatu senyawa dinyatakan dengan rumus **AB** dan air dengan rumus H_2O , maka reaksi hidrolisis dapat dituliskan sebagai **$\text{AB} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{AH} + \text{BOH}$** . Reaktan selain air maupun produk hasil hidrolisis dapat berupa molekul netral maupun molekul ionik, bergantung pada jenis senyawa yang mengalami reaksi hidrolisis (Encyclopaedia Britannica, 2024; Atkins & de Paula, 2018).

Hidrolisis pada senyawa organik dapat dicontohkan pada reaksi antara air dengan ester asam karboksilat. Ester memiliki rumus umum **RCOOR'** , dan selama proses hidrolisis ikatan ester akan terputus sehingga menghasilkan asam karboksilat dan alkohol. Reaksi tersebut berlangsung melalui beberapa tahap, dengan tahap paling lambat berupa pembentukan ikatan kovalen antara atom oksigen dari molekul air dan atom karbon pada gugus ester. Secara umum reaksi dapat dituliskan sebagai **$\text{RCOOR}' + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{RCOOH} + \text{R}'\text{OH}$** (Morrison & Boyd, 2011; Clayden et al., 2012).

Ciri khas hidrolisis ester dan sebagian besar senyawa organik lainnya adalah adanya katalis berupa asam atau basa yang berfungsi mempercepat laju reaksi tanpa ikut habis bereaksi. Dalam sistem biologis, proses hidrolisis berlangsung dengan bantuan enzim yang disekresikan

oleh saluran pencernaan. Protein dihidrolisis menjadi asam amino, lemak menjadi asam lemak dan gliserol, sedangkan pati dan karbohidrat kompleks diubah menjadi glukosa serta gula sederhana lainnya. Enzim seperti lipase, amilase, dan protease berperan sebagai katalis dalam reaksi tersebut (Nelson & Cox, 2021; Murray et al., 2018).

Hidrolisis juga terjadi pada senyawa ionik, misalnya pada larutan natrium asetat. Dalam air, natrium asetat terdisosiasi menjadi ion natrium (Na^+) dan ion asetat (CH_3COO^-). Ion asetat kemudian bereaksi dengan air membentuk asam asetat dan ion hidroksida (OH^-). Karena hanya sebagian kecil asam asetat yang terionisasi kembali, larutan mengandung lebih banyak ion hidroksida sehingga bersifat basa dan mampu mengubah kertas lakmus merah menjadi biru (Chang & Goldsby, 2016; Atkins & de Paula, 2018).

9.3 Oksidasi

Oksidasi merupakan proses kimia yang terjadi secara terus-menerus di alam maupun di dalam tubuh manusia. Secara umum, oksidasi dapat didefinisikan sebagai interaksi antara molekul oksigen dan zat lain. Namun, dalam perspektif sains modern, oksidasi melibatkan perpindahan elektron antar atom atau molekul (Atkins & de Paula, 2018; Chang & Goldsby, 2016).

Dalam pengertian modern, oksidasi adalah reaksi kimia di mana suatu atom, ion, atau molekul kehilangan satu atau lebih elektron. Kehilangan elektron tersebut menyebabkan peningkatan bilangan oksidasi pada zat yang mengalami reaksi (Petrucci et al., 2017).

Pada awalnya, definisi oksidasi hanya terbatas pada penambahan oksigen ke dalam suatu senyawa. Contoh klasiknya adalah besi yang bereaksi dengan oksigen di udara lembap sehingga membentuk karat. Seiring berkembangnya ilmu kimia, oksidasi dipahami sebagai proses pelepasan elektron yang dapat terjadi tanpa melibatkan oksigen secara langsung (Chang & Goldsby, 2016).

Proses oksidasi merupakan bagian dari reaksi reduksi-oksidasi (redoks). Dalam reaksi ini, oksidasi selalu disertai reduksi karena elektron yang dilepaskan oleh suatu zat harus diterima oleh zat lain. Zat yang menerima elektron mengalami proses reduksi (Atkins & de Paula, 2018).

Contoh Nyata Peristiwa Oksidasi dalam Kehidupan Sehari-hari

Oksidasi bukan hanya terjadi di laboratorium, tetapi juga dapat diamati dalam kehidupan sehari-hari. Salah satu contohnya adalah proses perkaratan pada logam yang terpapar udara dan air. Besi yang semula kuat dan mengkilap akan berubah menjadi rapuh serta berwarna cokelat kemerahan akibat pembentukan oksida besi (Brown et al., 2018).

Contoh lainnya adalah proses pembakaran. Saat kayu atau bahan bakar bereaksi dengan oksigen, terjadi pelepasan energi berupa panas dan cahaya, serta terbentuk karbon dioksida dan uap air sebagai hasil reaksi oksidasi (Petrucchi et al., 2017).

Dalam dunia kosmetik, oksidasi dapat menyebabkan perubahan warna pada produk seperti foundation setelah diaplikasikan pada kulit. Perubahan ini dipengaruhi oleh

reaksi antara pigmen kosmetik, oksigen di udara, serta minyak alami pada permukaan kulit (Draelos, 2016).

Di dalam tubuh manusia, oksidasi memiliki peran penting dalam metabolisme energi. Sel-sel tubuh mengoksidasi glukosa untuk menghasilkan adenosin trifosfat (ATP) yang digunakan sebagai sumber energi bagi berbagai aktivitas fisiologis (Nelson & Cox, 2021).

Namun, proses oksidasi di dalam sel juga menghasilkan radikal bebas, yaitu molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan sehingga sangat reaktif. Radikal bebas dapat merusak lipid, protein, dan DNA apabila jumlahnya berlebihan (Halliwell & Gutteridge, 2015).

Tubuh memiliki sistem pertahanan alami berupa antioksidan yang bekerja dengan menyumbangkan elektron kepada radikal bebas sehingga mencegah kerusakan sel. Oleh karena itu, keseimbangan antara pembentukan radikal bebas dan aktivitas antioksidan sangat penting untuk menjaga kesehatan tubuh (Halliwell & Gutteridge, 2015; Nelson & Cox, 2021).

9.4 Fotodegradasi

Fotodegradasi adalah proses ketika suatu molekul menyerap foton, terutama pada daerah spektrum ultraviolet (UV) dan cahaya tampak (visible), sehingga mengalami perubahan struktur kimia dan terdegradasi menjadi spesies baru. Proses ini merupakan salah satu penyebab utama ketidakstabilan berbagai senyawa, termasuk bahan aktif farmasi yang sensitif terhadap cahaya (ICH, 2003; Tonnesen, 2004).

Fotolisis merupakan proses pemutusan ikatan kimia yang dipicu oleh radiasi ultraviolet (UV), sehingga menghasilkan spesies reaktif seperti radikal bebas, ion, dan molekul tereksitasi. Spesies-spesies tersebut selanjutnya dapat bereaksi dengan senyawa lain dan mempercepat proses degradasi (Turro, Ramamurthy, & Scaiano, 2010).

Pengaruh radiasi terhadap suatu senyawa bergantung pada sifat kimia senyawa tersebut serta jumlah energi yang diserap dari radiasi. Pada larutan berair, proses ini semakin diperkuat oleh fotolisis air yang menghasilkan elektron terhidrasi (e^-_{aq}), radikal hidroksil ($\bullet OH$), dan radikal hidrogen ($\bullet H$), yang merupakan spesies reaktif utama dalam proses degradasi berbagai zat terlarut (Buxton et al., 1988; Bolton & Stefan, 2002).

Fotooksidasi merupakan proses oksidasi yang dipercepat oleh cahaya, sering kali dikombinasikan dengan reagen Fenton dan penyinaran UV sehingga degradasi senyawa berlangsung lebih efektif dibandingkan penggunaan sinar UV saja. Proses ini menghasilkan radikal hidroksil ($\bullet OH$) dan radikal perhidroksil ($HO_2\bullet$) yang memiliki kemampuan oksidasi sangat tinggi terhadap senyawa organik (Pignatello, Oliveros, & MacKay, 2006).

Fotokatalisis adalah proses reaksi kimia yang diinduksi oleh cahaya dan dipercepat oleh keberadaan katalis semikonduktor. Proses dimulai ketika foton dengan energi yang sama atau lebih besar daripada energi celah pita (*band gap*) katalis diserap. Penyerapan energi tersebut menyebabkan elektron berpindah dari pita valensi ke pita konduksi sehingga terbentuk pasangan elektron (e^-) dan lubang (h^+). Pasangan elektron-lubang

ini kemudian bermigrasi ke permukaan katalis dan berpartisipasi dalam reaksi redoks dengan molekul lain yang berada di permukaan katalis (Fujishima, Rao, & Tryk, 2000; Hoffmann et al., 1995).

Beberapa bahan semikonduktor seperti **TiO₂**, **ZnO**, **Fe₂O₃**, **CdS**, dan **ZnS** banyak digunakan sebagai fotokatalis karena memiliki pita valensi yang terisi penuh dan pita konduksi kosong yang dipisahkan oleh celah pita (*band gap*). Di antara berbagai semikonduktor tersebut, **titanium dioksida (TiO₂)** merupakan fotokatalis yang paling banyak digunakan karena bersifat inert secara kimia dan biologis, stabil terhadap cahaya, mudah diproduksi, efisien dalam mengkatalisis reaksi, ekonomis, serta relatif aman bagi lingkungan dan kesehatan manusia. Selain TiO₂, **zink oksida (ZnO)** juga banyak dimanfaatkan sebagai fotokatalis karena memiliki aktivitas fotokatalitik yang tinggi (Hoffmann et al., 1995; Fujishima, Zhang, & Tryk, 2008).

9.5 Racemisasi

Rasemisasi merupakan proses perubahan konfigurasi asam amino dari bentuk L menjadi bentuk D atau sebaliknya. Proses ini dapat berlangsung secara perlahan selama penuaan, tetapi dapat dipercepat pada kondisi patologis yang berkaitan dengan usia. Protein berumur panjang, seperti kristalin pada lensa mata, menunjukkan peningkatan jumlah residu asam amino dalam bentuk D akibat rasemisasi yang berlangsung selama bertahun-tahun. Residu asam aspartat (Asp) merupakan salah satu asam amino yang paling rentan mengalami rasemisasi (Ritz-Timme & Collins, 2002; Fujii, 2005).

Konsentrasi D-aspartat meningkat seiring bertambahnya usia pada berbagai jaringan, seperti dentin gigi, sehingga sering dimanfaatkan sebagai indikator biologis untuk memperkirakan usia seseorang. Pada protein kristalin lensa, residu Asp58 dan Asp151 diketahui memiliki kestabilan stereokimia yang rendah sehingga lebih mudah mengalami rasemisasi. Perubahan konfigurasi asam amino ini dapat mengubah konformasi protein, meningkatkan resistensi terhadap degradasi proteolitik, serta menurunkan aktivitas biologis enzim (Fujii, 2005; Robinson & Robinson, 2001).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa rasemisasi residu serin (Ser) dan aspartat (Asp) juga terjadi pada peptida amiloid beta ($A\beta$ 1–40) yang tidak larut secara *in vivo*. Peptida yang mengalami rasemisasi, seperti [D-Asp23] $A\beta$ 20–29 dan [D-Ser26] $A\beta$ 20–29, memiliki sifat struktur yang berbeda dibandingkan peptida normal, sebagaimana ditunjukkan melalui analisis vibrational circular dichroism. Amiloid yang dimurnikan juga ditemukan mengandung kadar D-aspartat dan D-serin yang tinggi, yang diduga berasal dari protein prekursor amiloid (amyloid precursor protein/APP) yang berumur panjang (Shapira et al., 1988; Roher et al., 1993).

Selama proses penuaan yang berlangsung selama sekitar 20–30 tahun, peptida $A\beta$ yang mengalami rasemisasi pada residu Ser atau Asp mengalami perubahan struktur sekunder. Perubahan tersebut menyebabkan peptida lebih mudah dihidrolisis oleh enzim mirip kimotripsin sehingga menghasilkan fragmen peptida yang larut, seperti [D-Ser26] $A\beta$ 25–35. Fragmen ini bersifat neurotoksik, berperan dalam degenerasi neuron hipokampus pada penderita penyakit Alzheimer

(Alzheimer's disease/AD), serta menunjukkan resistensi terhadap degradasi oleh proteinase di otak (Mori et al., 1992; Roher et al., 1993).

9.6 Penentuan Umur Simpan

Penyimpanan obat menurut Peraturan Menteri Kesehatan (Permenkes) bertujuan untuk menjaga mutu, keamanan, dan khasiat obat selama masa penyimpanan hingga digunakan oleh pasien. Penyimpanan dilakukan berdasarkan bentuk sediaan, persyaratan suhu dan kelembapan, serta menerapkan sistem FIFO (First In First Out) dan FEFO (First Expired First Out) agar penggunaan obat lebih efektif dan mencegah penggunaan obat yang telah kedaluwarsa (Kementerian Kesehatan RI, 2016; Kementerian Kesehatan RI, 2014).

9.7 Penyimpanan Obat

Penyimpanan obat adalah suatu kegiatan pengaturan obat untuk melindungi obat dari kerusakan fisik, kimia, maupun mikrobiologi sehingga mutu, keamanan, dan khasiatnya tetap terjaga selama masa penyimpanan. Penyimpanan obat dilakukan dengan cara menempatkan obat dan perbekalan kesehatan pada lokasi yang aman dari pencurian, kontaminasi, serta gangguan lingkungan yang dapat menurunkan kualitas obat (Kementerian Kesehatan RI, 2016; Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Dalam pengobatan suatu penyakit terdapat berbagai jenis obat dengan bentuk sediaan dan kemasan yang berbeda, sehingga setiap obat memerlukan kondisi

penyimpanan yang sesuai dengan karakteristiknya. Penyimpanan yang tidak memenuhi persyaratan dapat menyebabkan perubahan sifat fisik maupun kimia obat, menurunkan kadar zat aktif, bahkan mengakibatkan kerusakan obat sehingga efektivitas terapi berkurang dan dapat memengaruhi keberhasilan pengobatan (Ansel, 2014; Aulton & Taylor, 2018).

BAB 10

METABOLIT SEKUNDER TUMBUHAN DAN AKTIVITAS FARMAKOLOGINYA

Kimia Farmasi Bahan Alam adalah cabang ilmu farmasi yang mempelajari senyawa kimia yang terkandung dalam organisme hidup, khususnya tumbuhan, yang memiliki efek biologis atau aktivitas farmakologi. Senyawa-senyawa ini dikenal sebagai metabolit sekunder. Berbeda dengan metabolit primer (seperti karbohidrat, protein, dan lipid) yang berfungsi untuk pertumbuhan sel, metabolit sekunder diproduksi sebagai respons adaptasi, pertahanan diri dari predator, atau daya tarik penyerbuk. Dalam dunia medis, fungsionalitas struktur metabolit sekunder menjadikannya sebagai lead compound (senyawa penuntun) dalam sintesis dan pengembangan obat modern.

10.1 Alkaloid

Alkaloid kelompok senyawa organik terbesar yang ditemukan di alam, ditandai dengan adanya satu atau lebih atom nitrogen (biasanya dalam bentuk cincin heterosiklik). Keberadaan nitrogen ini menyebabkan alkaloid bersifat basa (seperti alkali). Sebagian besar alkaloid berbentuk kristal padat yang tidak berwarna, berasa pahit, dan memiliki efek fisiologis yang sangat kuat

terhadap manusia, terutama pada Sistem Saraf Pusat (SSP).

Klasifikasi Berdasarkan Biosintesis:

- Alkaloid Sejati: Nitrogen berada di dalam cincin heterosiklik dan diturunkan dari asam amino (misal: L-triptofan, L-tirosin).
- Protoalkaloid: Nitrogen berada di luar cincin (alifatik) namun tetap diturunkan dari asam amino (misal: Efendrin).
- Pseudoalkaloid: Nitrogen tidak berasal dari prekursor asam amino, melainkan dari jalur terpenoid atau purin (misal: Kafein).

Mekanisme Aksi & Aktivitas Farmakologi:

Alkaloid umumnya bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor saraf atau menghambat enzim tertentu. Sebagai contoh, morfin berikatan dengan reseptor opioid di otak untuk memblokir sinyal nyeri, sedangkan kina mengganggu proses detoksifikasi heme oleh parasit Plasmodium di dalam sel darah merah.

Contoh Khusus & Sumber Tanaman:

- Morfin & Kodein: Diisolasi dari getah buah *Papaver somniferum* (Opium), digunakan secara klinis sebagai analgesik narkotik (peredam nyeri kuat) dan antitusif (obat batuk).
- Kina (Quinine): Diisolasi dari kulit batang *Cinchona officinalis*, digunakan sebagai obat antimalaria standar.
- Vinkristin & Vinblastin: Diisolasi dari *Catharanthus roseus* (Tapak Dara), digunakan sebagai agen kemoterapi anti-kanker.

10.2 Flavonoid

Flavonoid adalah kelompok senyawa polifenol alami yang tersebar luas di seluruh bagian tumbuhan, mulai dari akar, batang, daun, hingga buah. Senyawa ini bertanggung jawab atas pewarnaan fotosintetik seperti warna kuning, merah, ungu, dan biru pada bunga atau buah. Secara kimia, flavonoid memiliki struktur dasar berupa kerangka karbon C₆-C₃-C₆, yang terdiri dari dua cincin aromatik (Cincin A dan B) yang dihubungkan oleh tiga atom karbon (biasanya membentuk cincin heterosiklik berisi oksigen atau Cincin C).

Klasifikasi Utama:

Berdasarkan posisi ikatan cincin aromatik dan tingkat oksidasi cincin heterosiklik, flavonoid dibagi menjadi: Flavon (misal: apigenin), Flavonol (misal: kuersetin), Flavanon (misal: hesperidin), Isoflavon (misal: genistein), dan Antosianin.

Mekanisme Aksi & Aktivitas Farmakologi:

Aktivitas utama flavonoid didorong oleh gugus hidroksil (-OH) fenolik bebasnya yang bertindak sebagai antioksidan. Flavonoid mendonorkan elektron atau hidrogen kepada radikal bebas untuk menstabilkannya, sehingga mencegah kerusakan sel (stres oksidatif). Selain itu, flavonoid dapat menghambat enzim siklooksigenase (COX) dan lipoksigenase (LOX), yang menjadikannya sebagai agen antiinflamasi poten.

Contoh Khusus & Sumber Tanaman:

- Kuersetin: Ditemukan melimpah pada bawang merah (*Allium cepa*) dan buah apel, digunakan

untuk mengurangi reaksi alergi dan melindungi pembuluh darah (kardioprotektif).

- Epigallocatekin Galat (EGCG): Merupakan jenis katekin utama dalam teh hijau (*Camellia sinensis*), dikenal luas karena efek anti-kanker dan penurunan kolesterol.

10.3 Terpenoid

Terpenoid (atau isoprenoid) merupakan kelompok metabolit sekunder terbesar yang diturunkan dari unit lima karbon yang disebut isoprena (C_5H_8). Senyawa ini sebagian besar tidak larut dalam air dan menyusun sebagian besar resin serta minyak tumbuhan. Terpenoid dibentuk melalui dua jalur biosintesis utama, yaitu jalur Asam Mevalonat (MVA) dan jalur Metileritritol Fosfat (MEP).

Klasifikasi Berdasarkan Jumlah Unit Isoprena:

- Monoterpen (C_{10}): Terdiri dari 2 unit isoprena (misal: mentol, limonen).
- Seskuiterpen (C_{15}): Terdiri dari 3 unit isoprena (misal: artemisin).
- Diterpen (C_{20}): Terdiri dari 4 unit isoprena (misal: andrografolid, taksol).
- Triterpen (C_{30}): Terdiri dari 6 unit isoprena (misal: asam oleanolat).

Mekanisme Aksi & Aktivitas Farmakologi:

Terpenoid berinteraksi dengan membran sel karena sifatnya yang lipofilik. Mereka dapat mengganggu permeabilitas membran sel bakteri atau sel kanker,

menyebabkan kebocoran sitoplasma, dan memicu apoptosis (kematian sel terprogram).

Contoh Khusus & Sumber Tanaman:

- Artemisinin: Sebuah seskuiterpen lakton yang diperoleh dari tanaman *Artemisia annua*. Senyawa ini merevolusi pengobatan malaria falciparum karena kemampuannya memproduksi radikal bebas berbasis besi di dalam parasit.
- Andrografolid: Diterpenoid pahit dari *Sambiloto* (*Andrographis paniculata*), digunakan secara klinis sebagai imunostimulan, antivirus, dan hepatoprotektor.

10.4 Saponin

Saponin adalah kelompok senyawa glikosida yang memiliki karakteristik fisik menyerupai sabun; jika dilarutkan dan dikocok di dalam air, senyawa ini akan membentuk bua atau busa yang stabil. Sifat ini muncul karena struktur molekul saponin bersifat amfifilik (mempunyai bagian hidrofilik/suka air dari gugus gula, dan bagian lipofilik/suka lemak dari bagian aglikonnya). Aglikon saponin disebut sebagai sapogenin. Saponin juga dikenal memiliki efek menghemolisis (memecah) sel darah merah jika masuk langsung ke aliran darah.

Klasifikasi Berdasarkan Struktur Sapogenin:

- Saponin Steroid: Memiliki kerangka karbon C₂₇ tanpa rantai samping fungsional yang panjang, sering ditemukan pada tumbuhan monokotil.

- Saponin Triterpenoid: Memiliki kerangka karbon C₃₀, lebih umum ditemukan pada tumbuhan dikotil.

Mekanisme Aksi & Aktivitas Farmakologi:

Bagian lipofilik saponin akan berikatan dengan kolesterol yang ada pada membran sel, sementara bagian gulanya tetap berada di luar sel. Hal ini menyebabkan gangguan struktural pada matriks lipid membran sel, memicu lisis sel atau pembentukan pori-pori yang dimanfaatkan untuk membunuh sel tumor atau mikroorganisme.

Contoh Khusus & Sumber Tanaman:

- Ginsenosida: Saponin triterpenoid yang diisolasi dari akar Ginseng (*Panax ginseng*), digunakan sebagai adaptogen (meningkatkan ketahanan tubuh terhadap stres) dan tonikum.
- Saponin Binahong: Terkandung dalam daun *Anredera cordifolia*, berfungsi mempercepat penyembuhan luka terbuka karena kemampuan memicu proliferasi sel kulit.

10.5 Tanin

Tanin adalah senyawa polifenol organik dengan berat molekul tinggi (antara 500 hingga lebih dari 3.000) yang memiliki kemampuan khas untuk mengikat dan mengendapkan protein dari larutan air. Sifat inilah yang mendasari proses penyamakan kulit (tanning). Ketika dikonsumsi, tanin memberikan rasa kelat atau sepat di lidah karena terjadinya pengendapan protein saliva (air liur).

-Klasifikasi Kimia:

- Tanin Terhidrolisis: Terdiri dari asam fenolat (seperti asam galat atau asam elagat) yang berikatan ester dengan inti gula (glukosa). Mudah terhidrolisis oleh asam atau enzim.
- Tanin Terkondensasi (Proantocianidin): Merupakan polimer dari unit flavonoid (seperti katekin atau epikatekin) yang dihubungkan oleh ikatan karbon-karbon. Tidak mudah terhidrolisis.

Mekanisme Aksi & Aktivitas Farmakologi:

Sebagai adstringen, tanin mengkoagulasikan protein pada permukaan mukosa sel atau jaringan luka, membentuk lapisan pelindung yang mengerutkan jaringan. Mekanisme ini berguna untuk menghentikan diare (dengan mengecilkan pori-pori usus agar sekresi air berkurang) dan menghentikan pendarahan kecil (hemostatik lokal). Tanin juga mengendapkan protein dinding sel bakteri sehingga bertindak sebagai antiseptik.

Contoh Khusus & Sumber Tanaman:

- Asam Galat & Elagatanin: Ditemukan pada buah Malaka (*Phyllanthus emblica*) dan kulit buah delima, berfungsi sebagai antioksidan internal dan pelindung lambung.
- Katekin Gambir: Diekstrak dari daun *Uncaria gambir*, digunakan secara tradisional dan modern sebagai obat diare akut dan antiseptik rongga mulut.

10.6 Glikosida

Glikosida adalah senyawa hidrolitik yang terdiri dari dua bagian molekul utama yang saling berikatan: bagian gula yang disebut glikon dan bagian non-gula yang disebut aglikon (atau genin). Ikatan yang menghubungkan keduanya disebut ikatan glikosidik. Glikon biasanya membuat senyawa menjadi lebih larut air, memudahkan transportasinya di dalam tanaman maupun tubuh manusia. Namun, aktivitas farmakologi spesifik dari senyawa glikosida sepenuhnya ditentukan oleh struktur kimia aglikonnya.

Klasifikasi Berdasarkan Gugus Aglikon:

Glikosida dikelompokkan menjadi beberapa sub-kelas penting, seperti: Glikosida Jantung (Kardiotonik), Glikosida Antrakuinon, Glikosida Sianogenik, Glikosida Glukosinolat, dan Glikosida Flavonoid.

Mekanisme Aksi & Aktivitas Farmakologi:

- Glikosida Jantung: Menghambat enzim Na^+/K^+ -ATPase pada membran sel otot jantung (miokardium). Hal ini meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler, yang menghasilkan peningkatan kekuatan kontraksi jantung (efek inotropik positif).
- Glikosida Antrakuinon: Di dalam usus besar, aglikonnya dilepaskan oleh bakteri usus, merangsang motilitas/gerakan peristaltik usus, dan menghambat reabsorpsi air, sehingga memicu efek pencahar.

Contoh Khusus & Sumber Tanaman:

- Digoksin & Digitoksin: Glikosida jantung yang diisolasi dari daun *Digitalis purpurea*. Digunakan secara klinis dalam manajemen gagal jantung kongestif dan aritmia.
- Senosida A dan B: Glikosida antrakuinon dari daun *Senna* (*Senna alexandrina* atau *Cassia angustifolia*), digunakan sebagai obat pencahar (laksatif) komersial.

10.7 Minyak Atsiri

Minyak atsiri (disebut juga essential oil atau volatile oil) adalah campuran kompleks senyawa organik cair yang mudah menguap pada suhu kamar tanpa mengalami dekomposisi. Minyak ini memiliki bau/aroma khas yang representatif terhadap tanaman asalnya. Secara fisik, minyak atsiri umumnya tidak berwarna atau kekuningan, indeks biasanya tinggi, larut dalam pelarut organik/lemak, dan diperoleh melalui metode distilasi uap, ekstraksi pelarut, atau pemerasan (pressing).

Komposisi Kimiawi:

Meskipun merupakan campuran ratusan komponen, minyak atsiri didominasi oleh dua kelompok senyawa:

- Turunan Terpenoid: Terutama monoterpen hidrokarbon/oksigenasi dan seskuiterpen.
- Turunan Fenilpropanoid: Senyawa aromatik yang disintesis melalui jalur asam sikimat.

Mekanisme Aksi & Aktivitas Farmakologi:

Karena volatilitas dan kelarutan lipidnya yang tinggi, komponen minyak atsiri dapat dengan mudah menembus membran sel bakteri, menyebabkan denaturasi protein seluler dan kerusakan dinding sel (efek antibakteri dan antiseptik). Pada penggunaan inhalasi, uap minyak atsiri menstimulasi sistem saraf olfaktorik yang terhubung langsung dengan sistem limbik di otak, memicu pelepasan neurotransmitter penenang (efek aromaterapi).

Contoh Khusus & Sumber Tanaman:

- **Eugenol:** Komponen fenilpropanoid utama (mencapai 80-90%) dari minyak cengkeh (*Syzygium aromaticum*). Digunakan dalam dunia kedokteran gigi sebagai analgesik lokal dan antiseptik saluran akar gigi.
- **Sitral & Mentol:** Sitral ditemukan pada minyak serai (*Cymbopogon citratus*) sebagai antibakteri, sedangkan mentol dari *Mentha piperita* memberikan efek cooling (sensasi dingin) yang meringankan spasme otot lambung (karminatif) dan melegakan pernapasan.

DAFTAR PUSTAKA

- Atkins, P., & de Paula, J. (2018). *Atkins' Physical Chemistry*. Oxford University Press.
- Bolton, J. R., & Stefan, M. I. (2002). *Fundamental Photochemical Approach to Water Treatment*. IWA Publishing.
- Buxton, G. V., Greenstock, C. L., Helman, W. P., & Ross, A. B. (1988). Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 17(2), 513–886.
- Chang, R., & Goldsby, K. A. (2016). *Chemistry*. McGraw-Hill Education.
- Chikita Intan Larasati, dkk. (2025). Review artikel: Tinjauan validasi metode analisis menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada senyawa fenolik dalam berbagai sampel. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 10(2).
- Cho, S., & Yoon, Y. R. (n.d.). *Understanding the Pharmacokinetics of Prodrug and Metabolite. Translational and Clinical Pharmacology*.
- Clayden, J., Greeves, N., & Warren, S. (2012). *Organic Chemistry*. Oxford University Press.
- Coates, J. (2000). Interpretation of infrared spectra: A practical approach. Dalam *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. *Encyclopaedia Britannica*. (2024). *Hydrolysis*.
- Fujii, N. (2005). D-amino acids in living higher organisms. *Origins of Life and Evolution of Biospheres*, 35(5), 515–521.
- Fujishima, A., Rao, T. N., & Tryk, D. A. (2000). Titanium dioxide photocatalysis. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 1(1), 1–21.

- Fujishima, A., Zhang, X., & Tryk, D. A. (2008). TiO_2 photocatalysis and related surface phenomena. *Surface Science Reports*, 63(12), 515–582.
- Hoffmann, M. R., Martin, S. T., Choi, W., & Bahnemann, D. W. (1995). Environmental applications of semiconductor photocatalysis. *Chemical Reviews*, 95(1), 69–96.
- International Council for Harmonisation (ICH). (2003). *Q1B: Photostability Testing of New Drug Substances and Products*.
- International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). (2014). *Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013*. Royal Society of Chemistry.
- Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. (2020). 7(1), Special Issue, 39–47.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019). *Pedoman Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit*. Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). *Transformasi Sistem Kesehatan Indonesia*. Kementerian Kesehatan RI.
- Mori, H., Takio, K., Ogawara, M., & Selkoe, D. J. (1992). Mass spectrometry of amyloid β protein in Alzheimer's disease. *Journal of Biological Chemistry*, 267(24), 17082–17086.
- Morrison, R. T., & Boyd, R. N. (2011). *Organic Chemistry*. Pearson.
- Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., & Weil, P. A. (2018). *Harper's Illustrated Biochemistry*. McGraw-Hill Education.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2021). *Lehninger Principles of Biochemistry*. W. H. Freeman.

- Patrick, G. L. (2017). *An Introduction to Medicinal Chemistry* (6th ed.). Oxford University Press.
- Pignatello, J. J., Oliveros, E., & MacKay, A. (2006). Advanced oxidation processes for organic contaminant destruction. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 36(1), 1–84.
- Pratiwi, D., dkk. (2022). Pemanfaatan FT-IR dalam karakterisasi senyawa farmasi. *Jurnal Farmasi Indonesia*.
- Rautio, J., Kumpulainen, H., Heimbach, T., Oliyai, R., Oh, D., Järvinen, T., & Savolainen, J. (n.d.). Prodrugs: Design and clinical applications. *Nature Reviews Drug Discovery*.
- Rautio, J., Meanwell, N. A., Di, L., & Hageman, M. J. (n.d.). The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development.
- Ritz-Timme, S., & Collins, M. J. (2002). Racemization of aspartic acid in human proteins. *International Journal of Legal Medicine*, 116(2), 96–103.
- Robinson, N. E., & Robinson, A. B. (2001). *Molecular Clocks: Deamidation of Aspartyl and Asparaginyl Residues in Peptides and Proteins*. Althouse Press.
- Roher, A. E., Lowenson, J. D., Clarke, S., et al. (1993). Structural alterations in the peptide backbone of β -amyloid core protein may account for its deposition and stability in Alzheimer's disease. *Journal of Biological Chemistry*, 268(5), 3072–3083.
- Rohman, A., & Che Man, Y. B. (2012). The use of FTIR spectroscopy in combination with chemometrics. *Applied Spectroscopy Reviews*.
- Shapira, R., Chou, C. H., & Goodman, M. (1988). D-aspartic acid in human brain proteins during aging. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 153(2), 819–824.
- Sherma, J. (2010). Review of HPTLC in drug analysis: 1996–2009. *Journal of AOAC International*, 93(3), 754–764.

- Sherma, J. (2014). Thin-layer chromatography in drug analysis. *Journal of AOAC International*, 97(4), 965–972.
- Siti Alfina Damayani. (2026). *Aplikasi Metode Spektrofotometri UV-Vis dalam Penetapan Kadar Senyawa Farmasi: Narrative Review*.
- Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., & Lowe, E. W., Jr. (2021). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 73(2).
- Smith, D. A., Beaumont, K., Maurer, T. S., & Di, L. (n.d.). Relevance of active metabolites in drug discovery and development.
- Snyder, L. R., Kirkland, J. J., & Dolan, J. W. (2010). *Introduction to Modern Liquid Chromatography*. John Wiley & Sons.
- Tonnesen, H. H. (2004). *Photostability of Drugs and Drug Formulations*. CRC Press.
- Turro, N. J., Ramamurthy, V., & Scaiano, J. C. (2010). *Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules*. University Science Books.
- World Health Organization. (n.d.). *International Nonproprietary Names (INN) Programme*. World Health Organization, Geneva.

SINOPSIS BUKU

Buku Kimia Farmasi Dasar membahas konsep-konsep dasar kimia yang menjadi landasan ilmu farmasi, meliputi struktur dan sifat senyawa obat, hubungan struktur dengan aktivitas biologis, sifat fisikokimia, metabolisme obat, serta penggolongan obat berdasarkan struktur kimianya. Materi disusun secara sistematis dan mudah dipahami sehingga dapat menjadi referensi bagi mahasiswa, dosen, dan tenaga kesehatan dalam mempelajari serta mengembangkan ilmu kimia farmasi.