

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sirup

Sirup adalah sediaan pekat dalam air dari gula atau pengganti gula dengan atau tanpa penambahan bahan pewangi dan zat obat. Sirup merupakan alat yang menyenangkan untuk pemberian suatu bentuk cairan dari suatu obat yang rasanya tidak enak. Sirup-sirup terutama efektif dalam pemberian obat untuk anak-anak, karena rasanya yang enak biasanya menghilangkan keengganan pada sebagian anak-anak untuk meminum obat (Ansel, 1989).

Setiap obat yang dapat larut dalam air dan stabil dalam larutan berair dapat ditambahkan pada sirup yang sudah dibumbui. Bagaimanapun penjagaan harus dilakukan untuk dapat menjamin campurannya diantara zat obat-obatan dan unsur-unsur formulasi lainnya dari sirup, juga sirup-sirup tertentu yang sudah direncah mempunyai media asam sedangkan yang lainnya mungkin netral atau sedikit basa dan pemilihan yang tepat harus dilakukan untuk menjamin stabilitas setiap bahan obat yang ditambahkan. Mungkin jenis obat yang diberikan dalam bentuk sirup-sirup obat yang sering ditemukan adalah antitusif dan antihistamin. Ini tidak berarti bahwa jenis obat-obat lainnya tidak ada yang diformulasi menjadi sirup tentu saja banyak macam zat-zat obat dapat ditemukan dalam bentuk sirup dalam kompendia resmi dan diantara produk-produk dagang yang banyak (Ansel, 1998).

B. Obat Racikan

Obat racikan (*compounding medicine*) adalah obat yang dibentuk dengan mencampur bahan-bahan aktif serta mengubah suatu bentuk sediaan menjadi bentuk sediaan lain. Di Indonesia sendiri bentuk racikan terutama dalam bentuk padat (*pulveres*) dan cair (beberapa obat yang dicampur dalam

sirup). Peracikan merupakan serangkaian kegiatan penyiapan, penimbangan, pencampuran, pengemasan serta pemberian etiket. Dalam pelaksanaannya harus sesuai dengan prosedur tetap yang berlaku untuk menciptakan suatu obat racik yang sesuai dengan kondisi khusus individu pasien dalam menanggapi pesanan dari dokter praktek yang sudah berlisensi. Peracikan bukan merupakan pencampuran produk komersial berdasarkan instruksi industri farmasi yang membuatnya.

Beberapa faktor yang mempengaruhi keputusan peresepan obat racikan diantaranya karakteristik pasien, dokter, ketersediaan volume obat, dan sebagainya. Penting untuk mengetahui apakah alasan dokter memberikan keputusan untuk meresepkan obat racikan sebagai kontrol pelayanan kesehatan (Wiedyaningsih, 2013).

Peracikan sudah menjadi bagian dari pelayanan kesehatan sejak apoteker secara tradisional meracik obat untuk menyesuaikan dengan kondisi pasien. *Food Drug Administration* (FDA) menyatakan bahwa peracikan resep adalah etis dan legal sepanjang diresepkan oleh dokter yang berlisensi untuk pasien tertentu atau dalam jumlah yang tertentu dan diracik oleh apoteker yang berlisensi (Food and Administration, 2007).

C. Uji Stabilitas

Permasalahan tentang stabilitas dan stabilisasi bahan obat dan sediaan obat semakin berkembang dalam dua dasa warsa terakhir ini. Hal itu lebih banyak disebabkan dengan semakin berkembangnya produksi obat modern, sangat aktif meskipun sering kali tidak stabil seperti antibiotka dan hormon, serta permasalahan dalam penyimpanan produk industri misalnya untuk menjamin penyimpanan yang baik dengan memperhatikan kondisi yang berkenaan dengan stabilitas. Demikian pula dengan tersedianya cara analisis yang sangat peka akhir-akhir ini menyebabkan kriteria stabilitas dapat dibuat menjadi lebih ketat dan syarat akan daya tahan menjadi lebih tinggi. Termasuk di dalamnya adalah penjelasan permasalahan stabilitas yang tidak hanya

menuju ke penentuan kadar dan informasi tentang stabilitas semata, melainkan juga untuk memberikan evaluasi ekstra tentang percobaan biofarmasi (misalnya metabolisme, perilaku distribusi bahan). Oleh karena itu penelitian stabilitas telah dilakukan pada saat pengembangann obat baru (Voigt, 1995). Informasi yang disajikan sampai saat ini menggambarkan kemungkinan penggunaan prinsip kinetika kimia untuk meneliti peruraian suatu obat berkhasiat dalam larutan diteliti, maupun untuk menentukan mekanisme peruraian.

Terlepas dari karakter proses peruraian yang terjadi (perubahan kimia, fisika dan mikrobiologi) juga penting untuk diketahui untuk berapa lama suatu bahan obat atau sistem bahan obat memenuhi persyaratan yang ditetapkan dalam kondisi lingkungan tertentu. Untuk menyimpulkan perilaku stabilitas dapat digunakan dengan metode berikut :

1. Uji stabilitas waktu lama

Pada tes klasik ini dilakukan penyimpanan obat selama jangka waktu dan kondisi penyimpanan yang tertentu (suhu, cahaya, udara, kelembaban) di dalam lemari atau ruangan cuaca. Pada selang waktu tertentu dan pada akhir percobaan dilakukan kontrol terhadap kandungan bahan obat ataupun efektifitasnya, sifat mikrobiologis serta sensoriknya dan kondisi galenik sediaan yang dideteksi dengan metode fisika. Percobaan memakan waktu yang sangat lama, umumnya lima tahun dan sering kali tidak dapat dikenali modus penguraiannya. Dengan melakukan penyimpanan selama setahun, hasil yang diperoleh dapat dikolerasikan terhadap stabilitas sediaan yang sama selama waktu penyimpanan 5 tahun meskipun harus melalui perhitungan yang rumit (Voigt, 1995).

2. Uji stabilitas dipercepat

Sejak tahun 1952 telah dilakukan uji stabilitas dipercepat (tes paksaan) khususnya dilakukan dengan menggunakan perlakuan termik. Dalam hal ini peraturan kinetika reaksi dapat dipergunakan, dimana penguraian dipelajari pada suhu tinggi dan tidak pada suhu kamar yang selanjutnya diekstrapolasikan kepada suhu penyimpanannya. Pada tes

paksaan isotermik biasa, bahan obat disimpan dalam berbagai suhu yang tinggi tetapi selama percobaan masing-masing suhu dibuat tetap dan dalam jangka waktu tertentu konsentrasi produk peruraian atau kandungan bahan aktif ditentukan. Sebagai besaran dasar pertama yang ditentukan adalah ketergantungan kecepatan reaksi dan suhu (Voigt, 1995).

Agar konstanta laju reaksi atau kecepatan peruraian berguna pada formulasi sediaan farmasi, perlu dinilai ketergantungan reaksinya pada temperatur. Hal itu memungkinkan peramalan stabilitas produk pada temperatur biasa dari data yang diperoleh pada kondisi pengujian yang melebihi keadaan normal (Lachman, 1994). Kegunaan hubungan ketergantungan pada temperatur tergantung mekanisme pembatasan peruraian. Sediaan yang terurai melalui proses solvolitik, misalnya reaksi dalam larutan, biasanya panas aktivitasnya berkisar antara 10 dan 30 kkal/mol. Dalam hal ini dapat diambil manfaat besar dari peningkatan laju reaksi yang berarti sebagai hasil peningkatan temperatur (Lachman, 1994).

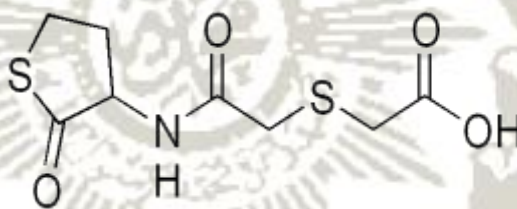
Efek suhu pada studi tentang stabilitas sediaan padat dapat menjadi kompleks bila mana :

- a. Kelembaban tidak dikendalikan secara terus menerus.
- b. Salah satu bahan, baik obat maupun penolong, memiliki titik lebur yang rendah.
- c. Salah satu bahan berada dalam kondisi kehilangan ikatan dengan air, dan perubahan suhu mengubah derajat kemampuan mengikat air terhadap bahan penolong.
- d. Salah satu bahan dari sediaan tersebut berada dalam bentuk hidrat dan solvat dan mampu menyerahkan pelarut terikat pada keadaan tidak terikat kepada bahan yang berada pada keadaan tidak terikat sebagai akibat terjadinya perubahan suhu.
- e. Bentuk sediaan padat disimpan dalam berbagai tipe wadah yang berbeda terbuka atau tertutup, permeable atau kedap dan lain sebagainya, mungkin mempengaruhi stabilitasnya dalam berbagai jalan (Connor *et al*, 1992).

D. Erdosteine

Erdosteine adalah agen mukolitik yang dapat mengencerkan mukus dan sputum purulen. Erdosteine adalah prodrug, yang menjadi aktif setelah proses metabolisme dimana gugus sulfidril bebas dibentuk. Gugus sulfidril akan memecahkan ikatan disulfida yang mengikat serat-serat glikoprotein di dalam mukus, yang menyebabkan sekresi bronkus menjadi encer sehingga lebih mudah dikeluarkan. Erdosteine juga ternyata terbukti memiliki sifat antioksidan.

Farmakokinetiknya menghasilkan absorpsi erdosteine yang sangat cepat setelah pemberian oral, distribusi dengan protein mengikat yaitu 64,5% metabolisme lintas pertama untuk membentuk metabolit aktif yaitu, N-thiodiglycolyl-homosisteine $t_{1/2}$ 4,6 jam pada tikus, ekskresi melalui urin sebagai metabolit, waktu paruh eliminasi sekitar 1,46 jam (Erdosteine), dan sekitar 1,62 hari (metabolit) (Mhaske and Dhaneswar, 2007).



Gambar 1 Struktur kimia Erdosteine (Mhaske and Dhaneswar, 2007).

Erdosteine mudah terdegradasi oleh asam, basa, dan radiasi sinar UV. Erdosteine juga merupakan zat yang tidak stabil di dalam air, merupakan senyawa yang dapat terhidrolisis sehingga suspensi erdosteine dipasarkan dalam bentuk sediaan suspensi rekonstitusi (Mhaske and Dhaneswar, 2007).

E. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dapat memisahkan makromolekul, ion, bahan alam yang tidak stabil, polimer dan berbagai gugus polifungsi dengan berat molekul tinggi. Pemisahan pada KCKT adalah hasil interaksi spesifik antara molekul senyawa dengan fase diam dan fase gerak (Hendayana, 2006).

a. Sistem dan Instrumen Kromatografi Cair Kinerja Tinggi.

Adalah istilah yang umum dipakai didunia internasional yang mengandung dualisme pengertian yaitu :

- a. *High performance Liquid Chromatography*, dan
- b. *High pressure Liquid Chromatography* (Mulja dan Suharman, 1995).

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) merupakan salah satu metode fisika kimia. Banyak kelebihan metode ini jika dibandingkan metode lainnya. Kelebihan itu antara lain :

1. Mampu memisahkan molekul molekul dari suatu campuran.
2. Mudah pelaksanaanya.
3. Kecepatan analisis dan kepekaan yang tinggi.
4. Dapat dihindari terjadinya dekomposisi atau kerusakan bahan yang dianalisis.
5. Dapat digunakan bermacam macam detektor.
6. Kolom dapat digunakan kembali.
7. Mudah melakukan "*sample recovery*" (Putra, 2004).

b. Komponen-komponen KCKT

1. Pompa (*Pump*)

Ada 2 tipe pompa yang digunakan yaitu kinerja konstan (*constan pressure*) dan pemindahan konstan (*constan displacement*) (Putra, 2004).

Beberapa persyaratan sistem pompa KCKT adalah :

- 1) Memberikan tekanan sampai 6000 psi (1bs/in²).
- 2) Bebas dari pulsa.

- 3) Memberikan kecepatan aliran 0,1-10 ml/menit.
- 4) Aliran terkontrol dengan reproduibilitas 0,5%.
- 5) Anti karat (Mulja dan Suharman, 1995).

2. Injektor (*injector*)

Ada 3 tipe dasar injektor yang dapat digunakan yaitu :

- 1) *Stop-flow* : Aliran dihentikan, injeksi dilakukan pada kinerja atmosfer, sistem tertutup dan aliran dilanjutkan lagi. Teknik ini biasa digunakan karena difusi didalam cairan kecil dan resolusi tidak dipengaruhi.
- 2) *Septum* : Injektor ini dapat digunakan pada kinerja 60-70 atmosfer. Septum ini tidak tahan dengan semua pelarut-pelarut kromatografi cair. Partikel kecil dari septum yang terkoyak (akibat jarum inektor) dapat menyebabkan penyumbatan.
- 3) *Loop Valve* : Tipe injektor ini umumnya digunakan untuk menginjeksi volume lebih besar dari 10 μ L dan dilakukan dengan menggunakan adaptor yang sesuai.

c. Kolom (*column*)

Berhasil atau gagalnya suatu analisis tergantung pada pemilihan kolom dan kondisi percobaan yang sesuai. Kolom dapat dibagi menjadi 2 kelompok :

- i. Kolom analitik : Diameter dalam 2-6 mm, panjang kolom tergantung pada jenis material pengisi kolom. Untuk kemasan pellicular, panjang yang digunakan adalah 50-100 cm. Untuk kemasan poros mikro partikulat, 10-30 cm, dewasa ini ada yang 5 cm.
- ii. Kolom preparatif : Umumnya memiliki diameter 6 mm atau lebih besar dan panjang kolom 25-100 cm (Putra, 2004).

d. Detektor (*detector*)

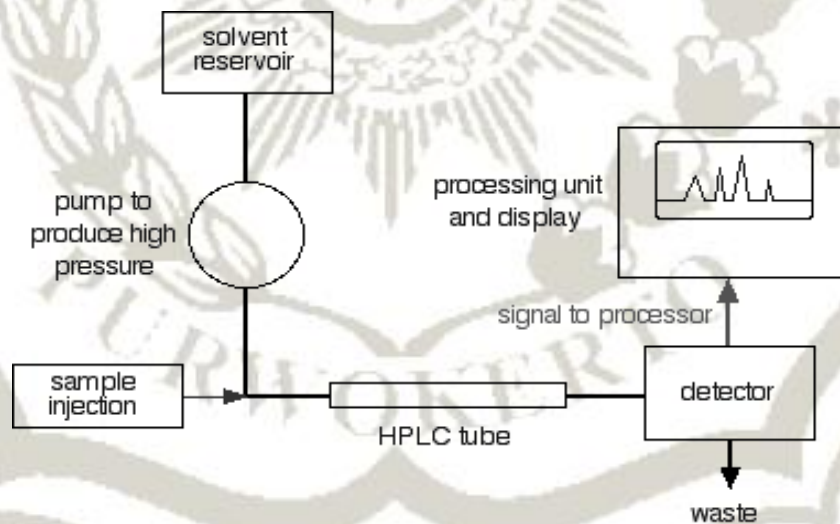
Suatu detektor dibutuhkan untuk mendeteksi adanya komponen sampel didalam kolom dan menghitung kadarnya. Beberapa persyaratan detektor adalah :

- i. Sensitivitas yang sangat tinggi.

- ii. Kestabilan dan reproduibilitas yang sangat baik.
- iii. Memberikan respon yang linier terhadap konsentrasi solut.
- iv. Dapat bekerja dari temperatur kamar sampai 400° C tidak dipengaruhi perubahan temperature dan kecepatan pelarut pengembang.
- v. Mudah didapat dan mudah pemakaiannya oleh operator.
- vi. Dapat selektif terhadap macam-macam solute di dalam larutan pengembang.
- vii. Tidak merusak sampel (Mulja dan Suharman,1995).

Detektor KCKT yang umum digunakan adalah detektor UV 254 nm. Detektor-detektor lainnya adalah :

- a. Detektor Fluorometer.
- b. Detektor Ionisasi nyala.
- c. Detektor Elektrokimia.
- d. Detektor Spektrometer Massa.
- e. Detektor Refraksi Indeks.
- f. Detektor Refraksi Kimia.



Gambar 2 Komponen-komponen penting dari KCKT

Dilihat dari jenis fase diam dan fase gerak maka Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dibedakan atas :

1. Kromatografi Fase Normal

Kromatografi dimana fase diamnya bersifat polar, misalnya silica gel, sedangkan fase geraknya bersifat non polar.

2. Kromatografi Fase Terbalik

Kromatografi dengan fase diam bersifat non polar sedangkan fase geraknya bersifat polar. Keuntungan kromatografi fase terbalik :

- a. Senyawa yang polar akan lebih baik pemisahannya pada kromatografi fase terbalik.
- b. Senyawa yang mudah terionkan (*ionik*) yang tidak terpisahkan pada KCKT fase normal akan dapat terpisahkan pada kromatografi fase terbalik.

Air dapat digunakan sebagai salah satu komponen pada pelarut pengembang campur (Mulja dan Suharman, 1995).

F. Validasi metode analisis

Validasi metode analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya. Dalam prosedur validasi terdapat beberapa parameter analisis yang harus dipertimbangkan di antaranya :

1. Kecermatan (*accuracy*)

Kecermatan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Kecermatan dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*). Kecermatan di tentukan dengan dua cara yaitu metode simulasi (*spiked-placebo recovery*) atau metode penambahan baku (*standar addititon method*) atau metode penambahan baku (*standar addition method*). Kriteria penerimaan akurasi untuk suatu metode adalah antara 80 sampai 120% (Harmita, 2004).

2. Keseksamaan (*presicion*).

Keseksamaan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran yang homogen. Keseksamaan diukur sebagai simpangan baku atau simpangan baku relatif (RSD) atau koefisien variasi (KV). Kriteria presisi dikatakan baik jika hasil simpangan baku relatif (RSD) atau koefisien variasi (KV) sebesar 2% atau kurang (Harmita, 2004).

3. Selektifitas

Selektifitas suatu metode adalah kemampuannya yang hanya mengukur zat tertentu saja secara cermat dan seksama dengan adanya komponen lain yang mungkin ada dalam matriks sampel. Selektifitas dapat dinyatakan sebagai derajat penyimpangan metode yang dilakukan terhadap sampel yang mengandung bahan yang ditambahkan berupa cemaran, hasil urai, senyawa sejenis senyawa asing lainnya dan dibandingkan terhadap hasil analisis sampel yang tidak mengandung bahan yang tidak ditambahkan. Selektifitas ditentukan melalui perhitungan daya resolusinya (R_s). Hasil kromatogram obat yang akan dianalisis baik standar maupun sampel harus menunjukkan waktu retensi yang sama dan pada daerah sekitar waktu retensi obat tersebut tidak boleh ada gangguan yang dapat dilihat dari kromatogram larutan blanko (Harmita, 2004).

4. Linieritas

Linieritas adalah kemampuan metode analisis yang memberikan respon secara langsung, proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Linieritas suatu metode dapat dilihat melalui kurva hubungan antara konsentrasi vs hasil pengukuran dalam hal ini adalah luas area. Linieritas dinyatakan sebagai r . Nilai r yang diterima adalah jika r hitung lebih besar dari r tabel (Snyder *et al*, 1997).

5. Batas deteksi atau *Limit of Detection* (LOD) dan batas kuantitasi atau *Limit of Quantitation* (LOQ).

Batas deteksi adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi yang masih memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blanko. Batas kuantitasi merupakan parameter pada analisis renik dan diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama (Harmita, 2004).

