

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Stabilitas

Stabilitas diartikan bahwa obat (bahan obat sediaan obat), disimpan pada kondisi penyimpanan tertentu didalam kemasan penyimpanan dan pengangkutan tidak menunjukkan perubahan sama sekali atau berubah dalam batas-batas yang diperbolehkan. Stabilitas produk sediaan farmasi dapat didefinisikan sebagai suatu rancang bangun formulasi tertentu dalam kemasan spesifik, yang ditunjukkan untuk mempertahankan spesifikasi fisika kimia, mikrobiologi terapeutik dan toksikologi. Rancang bangun ini diupayakan mampu menjamin bahwa yang diperoleh pengumpulan data sampel produk obat terkemas (Connor *et al*, 1992 : 129).

Stabilitas fisik dan kimia bahan obat baik tersendiri maupun bersama-sama dengan bahan-bahan formulasi merupakan kriteria yang paling penting untuk berhasilnya suatu produk obat. Penyelidikan stabilitas obat dengan macam-macam bahan farmasetiknya juga penting untuk menentukan stabilitas kimia dan fisika serta mempersatukannya sebelum memformulasinya menjadi bentuk-bentuk sediaan (Ansel, 1989 : 59-60).

Stabilitas fisika adalah mengevaluasi perubahan sifat fisika dari suatu produk yang tergantung waktu (periode penyimpanan). Contoh dari perubahan fisika antara lain migrasi (perubahan) warna, perubahan rasa, perubahan bau, perubahan tekstur atau penampilan. Evaluasi dari uji stabilitas fisika meliputi : pemeriksaan organoleptis, homogenitas, pH, bobot jenis (Vadas, 2010). Stabilitas kimia suatu obat adalah lamanya waktu suatu obat untuk mempertahankan integritas kimia dan potensinya seperti yang tercantum pada etiket dalam batas waktu yang ditentukan (Attwood dan Florence, 2008).

## B. Uji Stabilitas Fisik Sirup

### 1. Uji Volume Sedimentasi

Uji volume sedimentasi dilakukan untuk mengetahui terbentuknya atau tidaknya endapan pada sirup. Hal ini berkaitan dengan kemampuan terdispersi kembali, karena sirup yang baik akan memiliki kemampuan terdispersi kembali yang cepat. Endapan yang terbentuk berhubungan dengan kelarutan dalam air dan tidak terdistribusinya partikel dengan baik (Martin *et al*, 1993).

### 2. Uji Viskositas

Viskositas adalah suatu pernyataan tahanan dari suatu cairan untuk mengalir, makin tinggi viskositas, akan makin besar tahanannya. Kekentalan harus cukup tinggi, tetapi masih dapat dituang. Viskositas sirup pada suhu 25°C adalah 0,1635 Pas = 163,5 Cp (Martin *et al*, 1993)

### 3. Uji pH

pH adalah suatu ukuran keasaman suatu air (larutan). Pengertian pH dalam aplikasinya berbeda-beda. Di dalam sistem yang sering digunakan NBS system (NBS = National Bureau of Standards), pH digambarkan dalam persamaan  $pH = -\log \alpha H$ , dimana  $\alpha H$  adalah aktivitas ion hidrogen dalam suatu larutan (Anonim, 2006)

### 4. Uji organoleptis

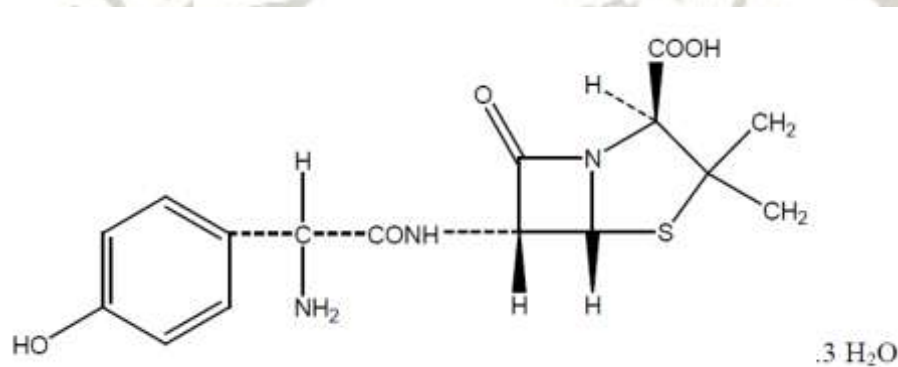
Pemeriksaan organoleptis ini bertujuan sebagai pengenalan awal yang serba sederhana dan seobjektif mungkin pada suatu bahan. Parameter organoleptis dideskripsikan menggunakan panca indra meliputi bentuk (padat, serbuk-kering, kental, cair), warna (kuning, coklat dan lain-lain), rasa (pahit, manis, kelat dan lain-lain) (Depkes RI, 2008)

### C. Uji Stabilitas Kimia Sirup

Stabilitas kimia pada sediaan sirup dilakukan untuk mempertahankan keutuhan kimiawi dan potensiasi yang tertera pada etiket dalam batas yang dinyatakan dalam spesifikasi. Uji stabilitas kimia sediaan sirup yaitu identifikasi dan penetapan kadar (Attwood dan Florence, 2008).

### D. Amoksisilin

Menurut Anonim (1995), sifat fisika dan kimia amoksisilin adalah sebagai berikut :



Gambar 1. Struktur molekul amoksisilin (Anonim,1995)

- Rumus molekul :  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$
- Berat molekul : 419,45  
365,9 dalam bentuk anhidrat
- Pemerian : serbuk hablur, putih, praktis tidak berbau.
- Kelarutan : sukar larut dalam air dan metanol, tidak larut dalam benzena, dalam karbon tertrasklorida dan dalam kloroform.
- Baku pembandingan : amoksisilin BPHI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.
- Stabilitas : amoksisilin yang merupakan derivat penicilin mengalami hidrolisis yang mendegradasi produksi cincin  $\beta$ -laktam (Lund, 1994).

Terhadap cahaya : tidak stabil terhadap paparan cahaya

Terhadap suhu : terurai pada suhu 30-35°C

Amoksisilin adalah antibiotik dengan spektrum luas, digunakan untuk pengobatan seperti yang tertera diatas, yaitu untuk infeksi pada saluran napas, saluran empedu, dan saluran seni, gonorhu, gastroenteris, meningitis dan infeksi karena *Salmonella sp.*, seperti demam tipoid. Amoksisilin adalah turunan penisilin yang tahan asam tetapi tidak tahan terhadap penisilinase (Siswandono, 2000). Amoksisilin aktif melawan bakteri gram positif yang tidak menghasilkan  $\beta$ -laktamase dan aktif melawan bakteri gram negatif karena obat tersebut dapat menembus pori-pori dalam membran fosfolipid luar.

Amoksisilin memiliki dua jalur degradasi, disebut sebagai dimerisasi dan peruraian hidrolitik pada cincin  $\beta$ -laktam. Dimerisasi (aminolisis diri sendiri) dari amoksisilin berlangsung lewat penyerangan nukleofilik oleh gugus amino rantai samping bebas dalam suatu molekul pada lingkungan karbonil.  $\beta$ -laktam dalam molekul kedua ini merupakan katalisis basa umum melalui gugus amino rantai samping dan gugus fenolik terionisasi dalam molekul amoksisilin lain. Derajat kebasaaan gugus amino meningkat dengan jelas apabila gugus fenolik berada dalam bentuk terionisasi (Connor *et al*, 1992).

Peristiwa hidrolisis, dapat terjadi karena amoksisilin yang tersedia berada dalam bentuk trihidrat yang berarti mengandung 3 molekul. Peristiwa hidrolisis merupakan peristiwa peruraian karena adanya molekul air. Hidrolisis amoksisilin dimulai dengan gugus asil karbon karbonil  $\beta$ -laktam yang terpolarisasi karena oksigen yang terdapat pada karbon yang relatif bersifat elektronegatif, kemudian elektron bebas dari oksigen yang berasal dari air akan menyerang asil atom karbon sehingga oksigen bermuatan positif, lalu terjadi deprotonasi dari air. Terjadi pemutusan ikatan karena perpindahan elektron dari atom karbon asil ke nitrogen  $\beta$ -laktam, selanjutnya terjadi stabilisasi dengan menarik kembali elektron

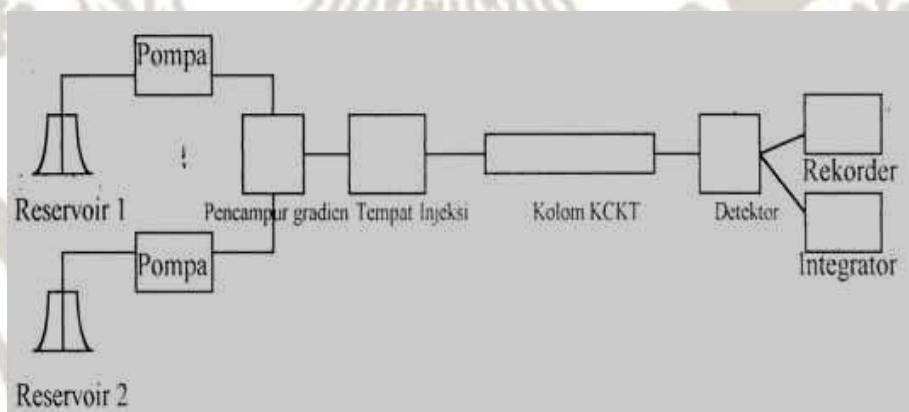
dari oksigen ke karbon asil dan terbentuklah hasil uraian cincin  $\beta$ -laktam amoksisilin yaitu asam penisiloat yang inaktif pada bakteri.

### E. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (Putra, 2004)

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) merupakan salah satu metode kimia dan fisikokimia. KCKT termasuk metode analisis terbaru yaitu suatu teknik kromatografi dengan fasa gerak cairan dan fasa diam cairan atau padat. Banyak kelebihan metode ini jika dibandingkan dengan metode lainnya. Kelebihan itu antara lain:

1. Mampu memisahkan molekul-molekul dari suatu campuran.
2. Mudah melaksanakannya.
3. Kecepatan analisis dan kepekaan yang tinggi.
4. Dapat dihindari terjadinya dekomposisi /kerusakan bahan yang dianalisis.
5. Resolusi yang baik.
6. Dapat digunakan bermacam-macam detektor.
7. Kolom dapat digunakan kembali
8. Mudah melakukan "*sample recovery*".

Komponen-komponen penting dari KCKT dapat dilihat pada Gambar 2



Gambar 2. Komponen KCKT (Putra, 2004).

### 1. Pompa (*Pump*)

Fase gerak dalam KCKT adalah suatu cairan yang bergerak melalui kolom. Ada dua tipe pompa yang digunakan, yaitu kinerja konstan (*constant pressure*) dan pemindahan konstan (*constant displacement*). Pemindahan konstan dapat dibagi menjadi dua, yaitu: pompa *reciprocating* dan pompa *syringe*. Pompa *reciprocating* menghasilkan suatu aliran yang berdenyut teratur (*pulsating*), oleh karena itu membutuhkan peredam pulsa atau peredam elektronik untuk menghasilkan garis dasar (*base line*) detektor yang stabil, bila detektor sensitif terhadap aliran. Keuntungan utamanya ialah ukuran reservoir tidak terbatas.

### 2. Injektor (*injector*)

Sampel yang akan dimasukkan ke bagian ujung kolom, harus dengan distorsi yang minimum dari material kolom. Ada dua model umum yaitu *Stopped Flow* dan *Solvent Flowing*.

Ada tiga tipe dasar injektor yang dapat digunakan:

- a. *Stop-Flow*: Aliran dihentikan, injeksi dilakukan pada kinerja atmosfer, sistem tertutup, dan aliran dilanjutkan lagi. Teknik ini bisa digunakan karena difusi di dalam cairan kecil dan resolusinya tidak dipengaruhi.
- b. *Septum*: Septum yang digunakan pada KCKT sama dengan yang digunakan pada kromatografi gas. Injektor ini dapat digunakan pada kinerja sampai 60-70 atmosfer. Tetapi septum ini tidak tahan dengan semua pelarut-pelarut kromatografi cair. Partikel kecil dari septum yang terkoyak (akibat jarum injektor) dapat menyebabkan penyumbatan.
- c. *Loop Valve*: Tipe injektor ini umumnya digunakan untuk menginjeksi volume lebih besar dari 10  $\mu\text{l}$  dan dilakukan dengan cara otomatis (dengan menggunakan adaptor yang sesuai, volume yang lebih kecil dapat diinjeksikan secara manual). Pada posisi *load*, sampel diisi ke dalam *loop* pada kinerja atmosfer, bila *valve* difungsikan, maka sampel akan masuk ke dalam kolom.

### 3. Kolom (*Column*)

Kolom adalah jantung kromatografi. berhasil atau gagalnya suatu analisis tergantung pada pemilihan kolom dan kondisi percobaan yang sesuai. Kolom dapat dibagi menjadi dua kelompok :

- a. 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 mikropartikel, 10-30 cm. Saat ini ada yang panjangnya 5 cm.
- b. Kolom preparatif: umumnya memiliki diameter 6 mm atau lebih besar dan panjang kolom 25-100 cm.

Kolom umumnya dibuat dari *stainless steel* dan biasanya dioperasikan pada temperatur kamar, tetapi bisa juga digunakan temperatur lebih tinggi, terutama untuk kromatografi penukar ion dan kromatografi eksklusi. Pengepakan kolom tergantung pada model KCKT yang digunakan (*Liquid Solid Chromatography*, LSC; *Liquid Liquid Chromatography*, LLC; *Ion Exchange Chromatography*, IEC, *Exclusion Chromatography*, EC)

### 4. Detektor (*Detector*) .

Suatu detektor dibutuhkan untuk mendeteksi adanya komponen sampel didalam kolom (analisis kualitatif) dan menghitung kadarnya (analisis kuantitatif). Detektor yang baik memiliki sensitifitas yang tinggi, gangguan (*noise*) yang rendah, kisaran respons linier yang luas, dan memberi respons untuk semua tipe senyawa. Suatu kepekaan yang rendah terhadap aliran dan fluktuasi temperatur sangat diinginkan, tetapi tidak selalu dapat diperoleh.

Detektor KCKT yang umum digunakan adalah detektor UV 254 nm. Variabel panjang gelombang dapat digunakan untuk mendeteksi banyak senyawa dengan kisaran yang lebih luas. Detektor indeks refraksi juga digunakan secara luas, terutama pada kromatografi eksklusi, tetapi umumnya kurang sensitif jika dibandingkan dengan detektor UV. Detektor-detektor lainnya antara lain:

- a. Detektor fluorometer-detektor spektrofotometer massa.
- b. Detektor ionisasi nyala-detektor refraksi indeks.
- c. Detektor elektrokimia-detektor reaksi kimia.

#### F. Validasi Metode (Rohman & Gandjar, 2007)

Validasi metoda analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya.

##### 1. Kecermatan (*accuracy*)

Kecermatan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Kecermatan dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*) analit yang ditambahkan. Perhitungan perolehan kembali dapat juga ditetapkan dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Perolehan kembali} = \frac{(CF - CA)}{C * A} \times 100$$

CF = konsentrasi total sampel yang diperoleh dari pengukuran

CA = konsentrasi sampel sebenarnya

C\*A = konsentrasi analit yang ditambahkan

Untuk mendokumentasikan akurasi, ICH merekomendasikan pengumpulan data dari 9 kali penetapan kadar dengan 3 konsentrasi yang berbeda (misal 3 konsentrasi dengan 3 kali replikasi).

##### 2. Keseksamaan (*precision*)

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 campuran yang homogen. Presisi seringkali diekspresikan dengan SD atau *relative standart deviation* (RSD).

##### 3. Selektivitas (*spesifitas*)

Selektivitas atau spesifitas suatu metode adalah kemampuannya yang hanya mengukur zat tertentu saja secara cermat dan seksama dengan adanya komponen lain yang mungkin ada dalam matriks sampel.

Selektivitas seringkali dapat dinyatakan sebagai derajat penyimpangan (*degree of bias*) 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 lain yang ditambahkan.

#### 4. Linearitas

Linearitas adalah kemampuan metode analisis yang memberikan respon yang secara langsung atau dengan bantuan transformasi matematik yang baik, proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Rentang metode adalah pernyataan batas terendah dan tertinggi analit yang sudah ditunjukkan dapat ditetapkan dengan kecermatan, keseksamaan, dan linearitas yang dapat diterima.

#### 5. Batas deteksi (Limit of detection, LOD) dan Batas kuantitasi (Limit of quantitation, LOQ)

Batas deteksi adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi yang masih memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blangko. Batas deteksi merupakan parameter uji batas. Batas kuantitasi merupakan parameter pada analisis renik dan diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama.