

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Hasil Penelitian Terdahulu

Telah dilakukan penelitian sebelumnya oleh Radixza Afiffatul Rohmanna dan Anita Sukmawati pada tahun 2021 mengenai evaluasi stabilitas pada sediaan racikan dengan judul "Pemantauan Stabilitas Sefiksim pada Sediaan Racikan Pulveres berdasarkan ketentuan *Beyond Use Date*". Peneliti melaporkan berdasarkan USP *Chapter 795* tentang *Beyond Use Date* untuk sediaan *nonaqueous formulation*, hasil yang didapat dari pemantauan stabilitas dengan metode uji organoleptis dan evaluasi kadar racikan sefiksim selama 28 hari menunjukkan tidak adanya perubahan yang signifikan baik pada hasil evaluasi kadar maupun pada evaluasi organoleptis sediaan racikan pulveres sefiksim. Akan tetapi peneliti menemukan perubahan yang cukup signifikan pada pH sediaan racikan sefiksim dan berdampak memberikan sedikit perbedaan dengan parameter pH sefiksim yang diperbolehkan. Hal itu dikarenakan adanya perubahan suhu saat penyimpanan. Namun rentang pH masih memenuhi kriteria yang ditentukan (Rohmanna and Sukmawati, 2021)

Pada penelitian sebelumnya telah dibahas mengenai stabilitas racikan terhadap kondisi penyimpanan oleh Bernardus Richardo pada tahun 2013. Dalam penelitiannya yang berjudul "Stabilitas Resep Racikan Yang Berpotensi Mengalami Inkompabilitas Farmasetika Yang Disimpan Pada Wadah Tertutup Baik", Bernardus melaporkan bahwa pada wadah yang tertutup rapat tidak menjamin dapat melindungi resep racikan terlebih pada sediaan yang memiliki inkompabilitas terhadap perubahan stabilitas fisika. Wadah disini disebutkan hanya dapat memperlambat terjadinya perubahan serta mencegah adanya oksidasi akibat udara luar dan panas. Dalam penelitian ini dilakukan analisis terhadap sampel yang kemudian diamati bagaimana kemampuan suatu obat dapat bertahan dari kejadian inkompabilitas berdasarkan wadah yang digunakan (Kurniawan, 2013).

Penelitian selanjutnya telah dilakukan oleh Anna Yuliana dan Randi Wibawa mengenai uji cecaran mikroba pada alat pembuatan

sediaan puyer. Pada penelitiannya yang berjudul "Uji Cemaran Mikroba Pada Mortir Tempat Pembuatan Sediaan Obat Puyer Di Puskesmas Kota Banjar" membahas mengenai cemaran mikroba yang kemungkinan dapat terjadi pada saat peracikan sediaan. Peneliti menduga adanya cemaran mikroba pada alat yang digunakan saat peracikan terutama pada mortir karena menurut peneliti mortir sering digunakan bersentuhan langsung dengan sediaan obat pada saat proses penggerusan. Penelitian dilakukan dengan metode Angka Lempeng Total (ALT) untuk memeriksa secara bakteriologik terhadap sampel hasil dari pengumpulan data 5 Puskesmas di Kota Banjar. Dari hasil penelitian diperoleh bahwa kontaminasi dapat terbilang lebih sedikit dari cemaran mikroba meskipun syarat sterilisasi mortir di ke-5 puskesmas tersebut tidak memenuhi persyaratan. Hal lain disebutkan adanya faktor seperti peracikan obat antibiotik yang bisa menjadi disinfektan untuk membunuh mikroba (Yuliana and Wibawa, 2018).

## **B. Landasan Teori**

### **1. Stabilitas**

Obat bisa dikatakan stabil ketika memiliki karakteristik kimia, fisika, mikrobiologi, terapeutik, dan toksikologi yang tetap dan tidak adanya perubahan dari awal produksi sampai pada kondisi penyimpanan dan penggunaan. Stabilitas obat merupakan kondisi (bahan obat atau sediaan obat) dimana dalam suatu pendistribusiannya dan penyimpanan tidak mengalami perubahan baik berubah total maupun perubahan dalam batas waktu yang diizinkan. Sediaan farmasi mempunyai kestabilan yang terbatas artinya sediaan itu harus masih dalam kualitas dan mutu yang terjaga selama waktu yang ditentukan (Kurniawan, 2013). Menurut Farmakope Edisi V, Stabilitas sediaan farmasi ialah kompetensi suatu produk atau sediaan dalam bertahan pada batas yang ditetapkan sepanjang waktu penggunaan dan penyimpanan, serta memiliki karakteristik serta sifat yang sama dengan awal pembuatannya (Kementrian Kesehatan RI, 2014).

Stabilitas memiliki kriteria tersendiri antara lain :

a. Stabilitas Fisika

Stabilitas Fisika merupakan potensi suatu sediaan untuk dapat mempertahankan sifat fisik sejak awal terbuat. Hal itu seperti organoleptis, keseragaman, disintegrasi, kekerasan, dan disolusi (Kurniawan, 2013). Stabilitas fisika dapat diketahui dengan berbagai uji, salah satunya uji pengamatan secara organoleptis. Uji organoleptis ini dilakukan secara kasat mata dengan mengamati bentuk, warna, rasa dan bau pada sediaan. Dikatakan stabil apabila tidak terjadi perubahan secara visual yang meliputi karakteristik (warna, bentuk, bau, dan rasa) tersebut.

b. Stabilitas Mikrobiologi

Stabilitas mikrobiologi pada sediaan merupakan keadaan konstan ketika sediaan tersebut terbebas dari kandungan mikroorganisme atau dengan kata lain telah terpenuhinya persyaratan batas mikrobiologis untuk jangka waktu tertentu. Stabilitas mikroba diperlukan oleh sediaan farmasi untuk mempertahankan jumlah serta untuk mencegah pertumbuhan mikroba pada sediaan dalam kurun waktu yang dikehendaki. Faktor-faktor yang mempengaruhi pertumbuhan mikroba dalam formulasi meliputi kecukupan air, suhu, kelembaban, pH, nutrisi, dan faktor cahaya. Salah satu yang menjadi stabilitas mikrobiologi dapat dilihat dari ada tidaknya cemaran mikroba yang terkandung (Yuliana and Wibawa, 2018).

Cemaran sendiri merupakan keadaan dimana ada segala sesuatu yang secara kebetulan mengkontaminasi produk terjadi secara kebetulan dan tak terhindarkan selama pemrosesan, penyimpanan, dan/atau pembuangan bahan baku, hal itu dapat berupa zat biologis, kimia, dan benda asing yang dapat mengganggu, merugikan, dan membahayakan kesehatan manusia (Kautsar *et al.*, 2013). Cemaran mikroba menjadi salah satu indikator kerusakan obat ketika cemaran tersebut telah melebihi batas yang ditentukan. Pemeriksaan kontaminasi mikroba perlu dilakukan untuk mengetahui tingkat kerusakan obat dan untuk menjaga keamanan obat agar dapat dikonsumsi.

Tujuan pengujian mikrobiologi adalah untuk memverifikasi keamanan produk obat untuk melihat apakah aman untuk digunakan. Uji mikrobiologi termasuk didalamnya mencakup pengujian kuantitatif untuk mengetahui kualitas dan keandalan obat, dan pengujian identifikasi bakteri patogen untuk mengetahui keamanan obat. Pengujian mikrobiologi obat akan selalu didasarkan pada persyaratan yang ditetapkan. Parameter uji mikrobiologi obat meliputi uji TPC (*Total Plate Count*) atau ALT (Angka Lempeng Total). Tes *Total Plate Count* (TPC) adalah metode kuantitatif yang umum digunakan untuk menghitung langsung keberadaan bakteri (Kautsar *et al.*, 2013).

**Table 2.1 Kriteria batas cemaran mikrobiologi kualitas bentuk non steril**

Rute Administrasi	Total Mikroba Aerobik (cfu/gr atau cfu/mL)	Total jamur (cfu/g atau cfu/mL)	Mikroorganisme spesifik
Sediaan oral tidak mengandung cairan	$10^3$	$10^2$	Tidak ada <i>Escherichia coli</i>
Sediaan oral mengandung cairan	$10^2$	$10^1$	Tidak ada <i>Escherichia coli</i>
Rektal	$10^3$	$10^2$	-
Oromukosal	$10^2$	$10^1$	Tidak ada <i>Staphylococcus aureus</i>
EtgNasal			Tidak ada <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Vaginal	$10^2$	$10^1$	Tidak ada <i>Staphylococcus aureus</i> Tidak ada <i>Candida albicans</i>
Transdermal	$10^2$	$10^1$	Tidak ada <i>Staphylococcus aureus</i> Tidak ada <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inhalasi	$10^2$	$10^1$	Tidak ada <i>Staphylococcus aureus</i> Tidak ada bakteri gram negative

Sumber : *The International Pharmacopoeia - Seventh Edition, 2017*

Kriteria mutu mikrobiologi mengacu pada International Pharmacopoeia sesuai dengan ketentuan sebagai berikut:

Jumlah bakteri aerobik total  $10^1$  CFU menunjukkan jumlah mikroba maksimum yang dapat diterima 20 koloni, jumlah total aerobik  $10^2$  CFU menunjukkan jumlah maksimum 200 koloni yang dapat diterima, dan jumlah total aerobik  $10^3$  CFU menunjukkan jumlah maksimum 2000 koloni yang dapat diterima (BPOM, 2012).

## 2. Sediaan Racikan Kapsul

Peracikan atau *compounding* adalah proses penggabungan, pencampuran, ataupun pengenceran, rekonstitusi selain daripada yang telah tertera pada label produksi (Remington, 1901). Sediaan racikan adalah perpaduan atau campuran lebih dari satu atau sedikitnya dua obat/zat aktif. Sediaan ini dibentuk melalui perubahan atau pencampuran sediaan obat yang dapat menjadi bentuk sediaan padat, semi padat maupun cair (Widyaswari and Wiedyaningsih, 2017).

Kapsul merupakan sediaan padat berasal dari cangkang keras atau cangkang lunak yang berisikan obat. Cangkangnya dapat berasal dari gelatin pada umumnya, dapat terbuat juga dari pati atau bahan lain yang sesuai (Kementerian Kesehatan RI, 2014). Obat dalam sediaan kapsul dapat digambarkan sebagai bentuk sediaan padat yang mengandung satu atau lebih bahan aktif dengan atau bahan inert yang kemudian dimasukkan pada cangkang. Dalam hal ini, perubahan obat tablet menjadi kapsul racikan dibuat dengan penggerusan tablet menjadi serbuk yang kemudian dimasukkan kedalam cangkang kapsul. Kapsul memberikan keuntungan dengan takaran obat yang telah disesuaikan, memberikan penyalutan obat yang halus, menutupi rasa, licin, tidak menimbulkan bau, mudah ditelan terutama menutupi rasa dan bau yang tidak enak pada obat-obatan tertentu (Jasmiadi, 2013).

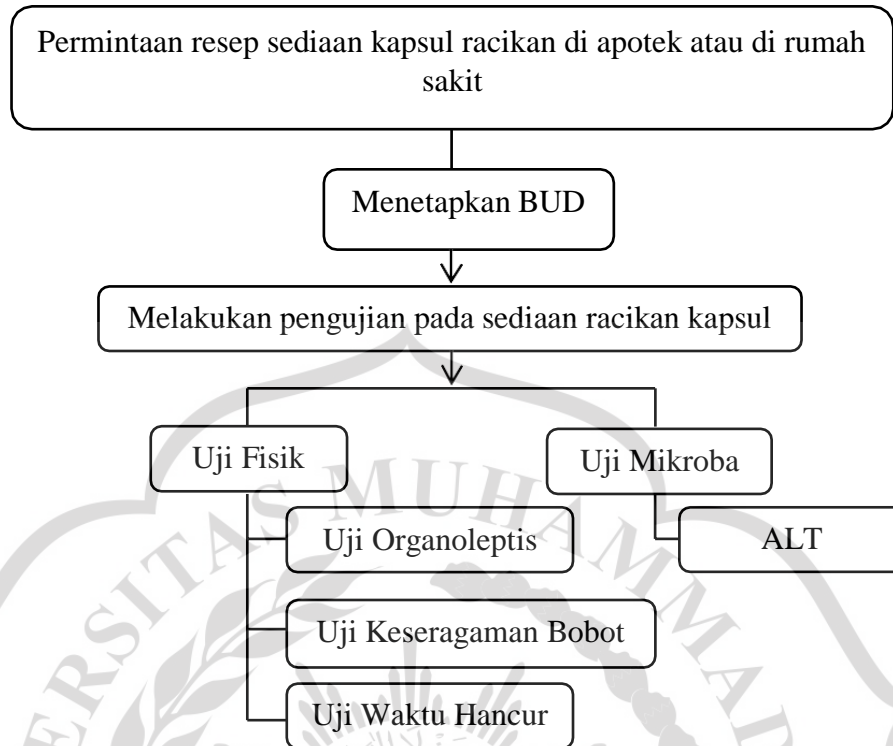
## 3. Batas Waktu Penggunaan (BUD)

Batas waktu penggunaan atau disebut juga *Beyond Use Date* adalah suatu batas waktu yang tertera pada kemasan/wadah obat, baik itu obat pabrik, obat racikan ataupun produk *repacking* (dikemas ulang). *Expiration date* merupakan batasan penggunaan yang dicantumkan oleh produsen pada kemasan primer maupun sekundernya. Biasanya

*expiration date* memberi informasi gambaran batasan waktu yang baik untuk penggunaan obat dalam keadaan stabil sebelum kemasan terbuka berdasarkan uji stabilitas. *The U.S Pharmacopeia* (USP) menyebutkan bahwa, BUD yang baik adalah yang dicantumkan pada etiket wadah obat (pada kemasan sekunder atau primer) agar dapat memberikan pembatasan pada pasien perihal baik obat tersebut dapat digunakan. Informasi tersebut ditentukan oleh produsen atau pabrik dengan berpedoman pada ketentuan yang tertera pada USP. Dalam penetapannya, BUD memiliki kesulitan salah satunya dalam hal ketersediaan informasi mengenai stabilitas obat yang masih kurang. Kinetika kimia menjadi salah satu komponen penting dalam penetapan BUD. Pada komponen ini membahas terkait konsentrasi awal dan akhir obat dan suhu. Penentuan BUD dengan bukti yang tepat hanya dapat diperoleh dari studi khusus terhadap obat dengan bentuk sediaan tertentu. Secara kuantitatif penelitian dapat dilakukan dengan metode *high-performance liquid chromatography* (HPLC), spektrofotometri dan metode lainnya yang sesuai (Herawati and Surabaya, 2016).

Obat racikan dalam hal ini dikategorikan sebagai obat nonsteril. Penetapan BUD harus dilakukan dengan cermat memperhatikan karakteristik fisika kimia dan stabilitas tertentu yang terkandung dari masing-masing bahan obat yang ada didalamnya. Batas waktu penggunaan pada obat racikan yaitu terhitung sejak obat tersebut diracik. Pada saat akan penetapan BUD, penting perlu diperhatikan adalah ED dari semua komponen obat yang akan di racik atau di formulasikan. Karna pada dasarnya obat racikan ini mempunyai BUD dari ED masing-masing bahan yang diformulasikan. Jika ditemukan adanya lebih dari satu macam obat dalam formulasi racikan, maka BUD yang digunakan adalah BUD yang paling singkat (Herawati and Surabaya, 2016).

#### 4. Kerangka Konsep



#### 5. Hipotesis

H0 : Batas waktu penggunaan racikan kapsul Di RSUD Sinar Kasih memenuhi persyaratan uji stabilitas fisik dan cemaran mikroba.

H1 : Batas waktu penggunaan racikan kapsul Di RSUD Sinar Kasih tidak memenuhi persyaratan uji stabilitas fisik dan cemaran mikroba.