

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Stabilitas

Stabilitas dapat didefinisikan sebagai tolak ukur dimana suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan dan sepanjang periode penyimpanan serta saat penggunaan, sifat, dan karakteristiknya sama dengan saat suatu sediaan dibuat (Depkes RI, 1995).

Terdapat kriteria untuk penerimaan stabilitas, antara lain:

1. Jenis stabilitas

Sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan obat kondisi dari sediaan harus bertahan.

2. Kimia

Setiap zat aktif mempertahankan keutuhan kimiawi dan potensi yang tertera pada etiket dalam batas yang dinyatakan.

3. Fisika

Sifat fisik awal, termasuk penampilan, kesesuaian, keseragaman, disolusi dan kemampuan untuk disuspensikan.

4. Mikrobiologi

Zat antimikroba yang ada akan mempertahankan efektifitas dalam batas yang ditetapkan, perlu adanya sterilisasi terhadap pertumbuhan mikroba.

5. Terapi

Efek yang ditimbulkan tidak berubah

6. Toksikologi

Ketidakterjadinya peningkatan bermakna dalam toksisitas (Depkes RI, 1995).

Adapun Faktor–faktor yang menyebabkan ketidakstabilan dalam sediaan obat dapat dilihat dari pengelompokan sebagai berikut:

- a. Labilitas bahan obat dan bahan pembantunya sendiri yang dihasilkan oleh bangun kimia dan fisiknya.
- b. Faktor luar, bisa dilihat dari suhu, kelembaban udara, dan cahaya yang dapat menginduksi atau mempercepat jalannya reaksi.

Pengukuran konsentrasi pada berbagai selang waktu memperlihatkan adanya kestabilan dan ketidakstabilan dari sediaan obat pada kondisi yang dicirikan dengan adanya perubahan waktu. Produk yang akan dipasarkan atau suatu sediaan yang akan diedarkan harus mencantumkan tanggal kadaluarsa yang tepat dan jelas. Tanggal kadaluarsa ini menunjukkan waktu selama produk tersebut di edarkan sehingga dapat ditetapkan potensinya dan tetap stabil pada kondisi penyimpanan (Ansel, 1989).

Uji stabilitas ada dua macam yaitu :

1. Uji stabilitas selama penyimpanan

Penyimpanan sediaan suatu bahan obat selama jangka waktu tertentu dengan kondisi penyimpanan meliputi suhu, cahaya, udara, dan kelembaban sediaan bahan obat yang tersimpan dalam ruangan maupun lemari es dapat dilakukan kontrol terhadap kandungan bahan obat ataupun keefektifannya, sifat mikrobiologisnya serta sensoriknya dan kondisi galenik suatu sediaan yang dideteksi (Voigh, 1994).

2. Uji stabilitas dipercepat

Reaksi yang digunakan dalam penguraian pada suhu tinggi akan diekstrapolasikan pada suhu penyimpanan yang ditentukan terhadap kecepatan penguraian yang dikonsentrasikan, dan kecepatan reaksi terhadap suhu (Voigh, 1994).

Sifat temperatur dapat mempengaruhi gerak molekul, dapat diketahui dimana seluruh molekul zat bergerak dengan arah dan laju yang sama. Jika satu molekul menyimpang dari jalan semula, lalu menabrak molekul lain maka akan menyebabkan kedua molekul bergerak dengan arah dan kecepatan yang berbeda. Jika terjadi tabrakan antar molekul akan berakibat seluruh molekul mengalami gerak acak. Suatu energi tertentu dapat menyebabkan tabrakan antar molekul sehingga akan terjadi reaksi antar molekul (Ansel, 1989).

Proses perubahan stabilitas meliputi sebagai berikut:

1. Perubahan fisika

Dalam sediaan bahan obat menunjukkan adanya polimorfin yang berarti sediaan obat tersebut mampu untuk berada dalam berbagai modifikasi. Penyebab perubahan itu salah satunya adalah perubahan lingkungan, dan penyimpanan. Suatu sediaan obat mengalami transformasi polimorfin yang menyebabkan terjadinya perubahan dan resorpsi bahan obat (Voigh, 1994).

Perubahan fisik suatu sediaan pada penyimpanan dapat terlihat parah atau lebih parah daripada ketidakstabilan kimia bahan yang berkhasiat. Perubahan yang terjadi dapat terlihat dari perubahan bentuk hablur, bertambah atau berkurangnya laju alir disolusi, waktu disintegrasi, pecahnya emulsi, penggumpalan suspensi, perubah warna, dan adanya endapan dalam sediaan larutan (Lachman, 1994)

2. Perubahan kimia

Perubahan secara kimia ini terjadi melalui jalur hidrolisis, oksidasi-reduksi, rasemisasi, dekarboksilasi, pemecahan cincin, dan fotolisis.

a. Proses hidrolitik

Menurut Voight, 1994 mengatakan bahwa reaksi penguraian mengalami mekanisme hidrolisis yang akan dikatalisi oleh asam dan basa. Hidrolisis asam merupakan reaksi kesetimbangan yang diakibatkan oleh terbentuknya anion asam dengan muatan yang stabil. Hidrolisis suatu sediaan akan bergantung pada pH yang akan menyebabkan proses degradasi.

b. Proses oksidasi

Suatu reaksi oksidasi akan berbentuk proses penguraian yang umumnya tidak memiliki atau sangat rendah keefektifannya dan bersifat toksik. Reaksi yang berkelanjutan dapat menyebabkan terjadinya perubahan yang nyata dalam sifat bahan seperti rasa, bau, dan penampilannya (Voight, 1994).

Suatu zat dapat disebut dengan teroksidasi bila zat tersebut melepaskan elektron, jika suatu zat teroksidasi maka diperoleh atom atau radikal elektronegatif. Bentuk penguraian oksidatif yang terjadi yaitu autooksidasi yang melibatkan proses berantai radikal bebas. Autooksidasi yaitu reaksi bahan apapun dengan oksidasi molekuler. Radikal bebas terbentuk pada reaksi yang menyangkut pembelahan ikatan homolitik suatu ikatan kovalen, sehingga atom–atom yang terlibat untuk menahan suatu elektron dari ikatan kovalen semula (Lachman, 1994).

c. Dekarboksilasi

Upaya untuk menstabilisasi suatu sediaan obat dapat dilakukan dengan jalan mengatur pH, melindungi dari cahaya, dan menghindari dari pemanasan. Dekarboksilasi tergantung pada pH dari sediaan obat (Voight, 1994).

d. Rasemisasi

Dalam reaksi rasemisasi suatu zat aktif kehilangan aktifitasnya tanpa mengubah susunan kimiawinya apabila terjadi reaksi ini maka dapat mempengaruhi kestabilan suatu formulasi farmasi, karena efek biologis bentuk dekstro mungkin jauh lebih kecil daripada efek bentuk levo (Lachman, 1994).

e. Fotolisis

Fotolisis dapat diartikan sebagai penguraian senyawa farmasi akibat serapan energi radiasi dalam bentuk cahaya. Reaksi fotolisis yaitu suatu sistem fotolisisakan menghasilkan radikal bebas yang mengalami reaksi lebih lanjut, apabila molekul yang menyerap radiasi maka akan terlibat dalam reaksi utama. Apabila molekul penyerapan radiasi tidak langsung ikut bereaksi melainkan dapat meneruskan energi pada molekul lain yang bereaksi maka zat penyerapan itu disebut dengan *photosensitizer* (Lachman, 1994).

B. Sirup

Sirup adalah sediaan pekat dalam air dari gula atau pengganti gula dengan atau tanpa penambahan bahan pewangi, dan zat obat. Sirup merupakan salah satu bentuk sediaan bahan obat untuk menutupi rasa yang kurang enak yang ditujukan untuk pemberian terhadap anak sehingga menghilangkan keengganan pada anak-anak untuk mengkonsumsi obat (Ansel, 1989).

Beberapa sirup bukan obat yang sebelumnya resmi dimaksudkan sebagai pembawa yang memberikan rasa enak pada obat yang ditambahkan, baik dalam peracikan resep secara mendadak atau dalam pembuatan formula standar untuk sirup obat, yaitu sirup yang mengandung bahan terapeutik atau bahan obat. Sirup obat dalam perdagangan dibuat dari bahan-bahan awal yaitu dengan menggabungkan masing-masing komponen tunggal dari sirup seperti sukrosa, air murni, bahan pemberi rasa, bahan pewarna, bahan terapeutik dan bahan-bahan lain yang diperlukan serta yang diinginkan (Anief, 1994).

Ada tiga macam sirup yaitu:

1. Sirup simpleks yang mengandung 65% gula dalam larutan nipagin 0,25% b/v.
2. Sirup obat yang mengandung satu atau lebih jenis obat dengan atau tanpa zat tambahan dan digunakan untuk pengobatan.
3. Sirup pewangi tidak mengandung obat tetapi mengandung zat pewangi atau penyedap lain. Tujuan pengembangan sirup ini adalah untuk menutupi rasa tidak enak dan bau obat yang tidak enak (Anief, 1986).

Sirup paling sering dibuat dengan salah satu cara dari keempat cara umum, tergantung pada sifat fisika dan kimia bahan-bahan obat. Secara luas pembuatan caranya adalah sebagai berikut:

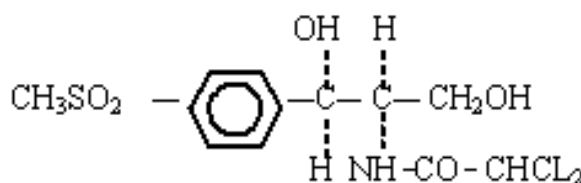
1. Larutan dari bahan-bahan dengan bantuan panas.
2. Larutan dari bahan-bahan dengan pengadukan tanpa penggunaan panas.
3. Penambahan sukrosa pada cairan obat yang dibuat atau pada cairan yang diberi rasa.
4. Dengan perkolasi dari sumber-sumber bahan obat atau sukrosa.

C. Antibiotik

Antibiotik ialah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain. Banyak antibiotik saat ini dibuat secara semisintetik penuh. Namun dalam praktek sehari-hari antimikroba sintetik yang tidak diturunkan dari produk mikroba (misalnya sulfonamid dan kuinolon) juga sering digolongkan sebagai antibiotik. Sedangkan antimikroba ialah obat pembasmi mikroba, khususnya mikroba yang merugikan manusia (Setiabudy, 2007).

D. Tiamfenikol

Tiamfenikol merupakan suatu antibiotik dengan rumus struktur tiamfenikol dapat dilihat pada Gambar 1:



Gambar 1. Struktur kimia tiamfenikol (Depkes RI, 1995)

Penamaan tiamfenikol menurut IUPAC 2,2-Dikloro-N-((α R, β R)- β -hidroksi- α -hidroksimetil-4-metilsulfonyl(fenil)asetamida). Tiamfenikol mempunyai rumus molekul $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$ dan mempunyai molekul 356,223 g/mol, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 100,5% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan (Depkes RI, 1995).

Tiamfenikol merupakan serbuk hablur atau hablur putih sampai putih kekuningan, tidak berbau; kelarutan sukar larut dalam air, dalam eter dan dalam etil asetat; agak sukar larut dalam etanol mutlak dan dalam aseton; larut dalam metanol; mudah larut dalam asetonitril dan dalam dimetilformamida; sangat mudah larut dalam dimetilasetamida.

Tiamfenikol digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh kuman *salmonellasp.*, *influenzae* terutama infeksi meningeal, riketsia, bakteri gram negatif penyebab bakteremia, dan meningitis. Tiamfenikol adalah suatu

antibiotik sintetik dengan spektrum luas (*broad spectrum*) dan mempunyai aktivitas bakteristatik yang luas baik terhadap organisme Gram-positif maupun Gram-negatif, tapi pada dosis tinggi juga bekerja sebagai bakterisida. Tiamfenikol bekerja dengan menghambat sintesa protein bakteri dan dalam sistem sel bebas dengan menekan aktivitas enzim peptidil tranferase yang mengkatalisa pembentukan ikatan peptida protein bakteri.

Tiamfenikol dapat diabsorpsi dengan cepat melalui saluran pencernaan dan berdifusi ke dalam jaringan tubuh dengan baik termasuk kantung empedu dan cairan serebrospinal melebihi antibiotik lainnya. Tiamfenikol dapat memberikan interaksi dengan senyawa lain yang diberikan dalam waktu yang bersamaan. Interaksi tersebut antara lain:

- a. Penggunaan bersamaan kloramfenikol dapat mengakibatkan resistensi silang.
- b. Dapat dimetabolisme oleh enzim-enzim mikrosom hati seperti dikumarol, fenitoin, tolbutamid, dan fenobarbital.

E. Spektrofotometri UV-Vis

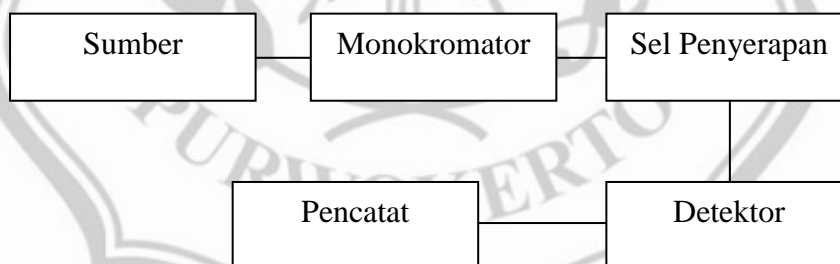
Spektrofotometri serapan merupakan pengukuran interaksi antara radiasi elektromagnetik dengan molekul atau atom dari suatu zat kimia. Teknik yang sering digunakan dalam analisis farmasi meliputi spektroskopi serapan ultraviolet, cahaya tampak, infra merah, dan serapan atom. Pengukuran spektroskopi di dalam daerah visibel mula-mula disebut kolorimetri (Depkes RI, 1995).

Suatu molekul yang sederhana apabila dikenakan radiasi elektromagnetik akan mengabsorpsi radiasi elektromagnetik yang energinya sesuai. Interaksi tersebut akan meninggalkan energi potensial elektron pada tingkat keadaan eksitasi. Apabila pada molekul yang sederhana terjadi transisi elektronik pada satu macam gugus maka akan terjadi satu absorpsi yang merupakan garis spektrum (Mulja dan Suharman, 1995).

Spektrofotometri serapan merupakan pengukuran serapan radiasi elektromagnetik panjang gelombang tertentu yang sempit, mendekati monokromatik yang diserap zat. Pengukuran serapan dapat dilakukan pada daerah *ultraviolet* dengan panjang gelombang antara 190–380 nm sedangkan pada daerah sinar tampak menggunakan panjang gelombang antara 380–780 nm. Spektrofotometri UV-Vis melibatkan energi elektronik yang cukup besar pada molekul yang dianalisis sehingga spektrofotometri UV-Vis lebih banyak dipakai untuk analisis kuantitatif dibandingkan kualitatif (Mulja dan Suharman, 1995).

Tenaga tingkat dasar dan tingkat tereksitasi untuk tiap–tiap senyawa berbeda–beda maka frekuensi yang diserap juga tertentu. Gambaran hubungan antara intensitas radiasi atau absorbansi disebut dengan fungsi panjang gelombang atau frekuensi dikenal sebagai spektrum serapan (Sastrohamidjodjo, 2001).

Menurut *Sastrohamidjodjo* 2001 menerangkan bahwa diagram sederhana dari spektrofotometer dapat dilihat pada Gambar 2:



Gambar 2. Diagram sederhana spektrofotometer (Sastrohamidjodjo, 2001).

1. Sumber cahaya

Sumber–sumber radiasi ultraviolet yang banyak digunakan yaitu lampu hidrogen dan lampu deuterium.

2. Monokromator

Sumber radiasi umum digunakan untuk menghasilkan radiasi yang berkelanjutan dalam kisaran panjang gelombang. Dalam spektrofotometer

radiasi yang polikromatik harus diubah menjadi radiasi monokromatik. Terdapat dua jenis alat yang digunakan sebagai pengurai radiasi polikromatik menjadi radiasi monokromatik yaitu penyaring dan monokromator.

3. Sel penyerapan

Penyerapan pada daerah ultraviolet atau terlihat yang biasanya berupa gas atau larutan ditempatkan dalam sel atau kuvet. Pada daerah ultraviolet biasanya digunakan quartz atau sel yang terbentuk dari silika yang dilebur.

4. Detektor

Peran dari detektor ini memberikan respon terhadap cahaya pada berbagai panjang gelombang. Persyaratan untuk detektor yaitu sensitifitas tinggi sehingga dapat mendeteksi tenaga cahaya yang mempunyai tingkat rendah sekalipun, waktu merespon yang pendek, stabilitas yang panjang atau lama untuk menjamin respon secara kuantitatif dan sigyal elektronik yang mudah (Sastrohamidjodjo, 2001).

Menurut Hukum Lambert-Beer hubungan antara serapan dan radiasi penyerapan dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\text{Log } I / I_0 = A = - \log T \quad (1)$$

$$\text{Log } T = A = \epsilon \cdot b \cdot c \quad (2)$$

Keterangan:

b = Tebal medium penyerap (cm)

c =Kadar zat penyerap (% mg/100mL, mg/mL)

ϵ = Serapan molar atau koefisien molar

T = Transmitansi atau proporsi radiasi yang diteruskan

A =Serapan

I_0 = Intensitas radiasi yang masuk

I = Intensitas radiasi yang diteruskan

Harga ϵ merupakan karakteristik untuk molekul atau ion penyerapan dalam pelarut dan panjang gelombang tertentu, sehingga harga ϵ tidak tergantung pada konsentrasi dan panjang lintasan. Dalam hubum ini

mengatakan bahwa radiasi yang masuk merupakan monokromatik, spesies penyerap berkelakuan tak tergantung satu terhadap yang lain dalam proses penyerapan, penyerapan terjadi dalam volume yang mempunyai luas penampang yang sama, radiasi tenaga yang tidak berfluoresensi dan indeks bias tak tergantung pada konsentrasi (Sastrohamidjodjo, 2001).

Larutan yang bersifat memancarkan pendarflour atau suspensi tidak selalu mengikuti hukum Beer. Pengukuran pada larutan encer terjadi reaksi kimia seperti polimerisasi, hidrolisis, asosiasi atau disosiasi maka hukum Beer tidak berlaku (Khopkar, 1990).

Untuk sampel yang berupa larutan perlu adanya persyaratan pelarut yaitu pelarut yang dipakai tidak mengandung sistem ikatan rangkap terkonjugasi pada struktur molekulnya dan tidak berwarna, tidak terjadi interaksi dengan molekul senyawa yang akan dianalisis, dan kemurnian harus tinggi atau derajat untuk analisis. Dalam pemilihan pelarut yang harus diperhatikan adalah polaritas pelarut yang dipakai, karena sangat berpengaruh terhadap pergeseran spektrum molekul yang dianalisis (Mulya dan Suhatman, 1995).

Kesalahan dalam pengukuran secara spektrometri dapat ditimbulkan dari kuvet yang kotor, sidik jari yang dapat menyerap radiasi ultraviolet, penempelan kuvet yang tidak benar posisinya, ukuran kuvet yang tidak seragam, adanya gelembung udara atau gas dalam lintasan radiasi, panjang gelombang yang dihasilkan tidak cocok dengan yang tertera pada instrumen dan kurangnya ketelitian dalam mempersiapkan larutan (Khopkar, 2003).

F. Validasi metode analisis

Validasi metode analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan 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 (*spikedplacebo recovery*) atau metode penambahan baku (*standar addititon method*). Kriteria penerimaan akurasi untuk suatu metode adalah antara 80 sampai 120% (Harmita, 2004).

2. Keseksamaan (*precissio*)

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, hasilurai, 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 blangko (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 terhadap 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).