

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Berdasarkan hasil penelitian Helni (2014) dengan judul “Studi Keseragaman Bobot Sediaan Pulveres Yang Dibuat Apotek Di Kota Jambi” . Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ketelitian dan ketrampilan tenaga farmasi apotek di Kota Jambi dalam membuat sediaan pulveres. Hasil pengujian menunjukkan 81.25 % dari apotek yang ada di Kota Jambi sudah memenuhi syarat keseragaman bobot. Perbedaan penelitian pada pengambilan sampel yaitu di apotek, dan sampel yang diambil penulis di Puskesmas. Persamaan penelitian pada uji yang dilakukan yaitu uji stabilitas fisik yaitu organoleptis pada sediaan pulveres.

Berdasarkan hasil penelitian Kautsar *et al.*, (2013) dengan judul “Pengaruh Kontaminasi Mikroba terhadap Kualitas Obat Antituberkulosis Racikan di Bandung”. Hasil uji kontaminasi mikroba OAT racikan dengan metode ALT, seluruhnya (100%) masuk dalam kategori memenuhi syarat, yaitu 10^6cfu/ml. Pengaruh kontaminasi mikroba dengan kualitas OAT racikan tidak dapat dianalisis secara statistik (*chi-square*), karena semua data hasil uji kontaminasi mikroba memiliki konstan yaitu 1. Kondisi kualitas OAT racikan masuk dalam kategori cukup baik dan baik.

B. Landasan Teori

1. Stabilitas

Stabilitas produk farmasi dapat didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan, sifat dan karakteristiknya sama dengan yang dimilikinya pada saat dibuat (Departemen Kesehatan RI, 2014).

Terdapat kriteria untuk penerimaan stabilitas, antara lain :

a. Jenis stabilitas

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

b. Kimia

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

c. Fisika

Sifat fisik awal, termasuk penampilan, kesesuaian dan keseragaman

d. Mikrobiologi

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

e. Terapi

Efek yang ditimbulkan tidak berubah.

f. Toksikologi

Ketidakterjadinya peningkatan bermakna dalam toksisitas (Depkes RI, 1995)

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. Pengumpulan dan pengolahan data merupakan langkah menentukan baik buruknya sediaan yang dihasilkan, meskipun tidak menutup kemungkinan adanya parameter lain yang harus diperhatikan. Data yang harus dikumpulkan untuk jenis sediaan yang berbeda tidak sama, begitu juga untuk jenis sediaan sama tetapi cara pemberiannya lain. Jadi sangat bervariasi tergantung pada jenis sediaan, cara pemberian, stabilitas zat aktif dan lain-lain (Attwood dan Florence, 2008).

Stabilitas fisika adalah mengevaluasi perubahan sifat fisika dari suatu produk yang tergantung waktu (periode penyimpanan). Tujuan dari uji ini adalah memberikan bukti bagaimana kualitas bahan obat atau produk obat berubah seiring dengan waktu oleh pengaruh berbagai faktor lingkungan, seperti temperatur, kelembaban, dan cahaya, serta untuk menentukan periode uji ulang untuk bahan obat atau masa guna produk obat dan kondisi penyimpanan yang dianjurkan (Martin, 2011). Contoh dari perubahan fisika antara lain migrasi (perubahan) warna, perubahan rasa, perubahan bau, perubahan tekstur atau penampilan. Evaluasi dari uji

stabilitas fisika salah satunya meliputi: pemeriksaan organoleptis yaitu pengamatan bentuk, warna, rasa, dan bau yang dilakukan secara visual pada sediaan racikan pulveres. Parameternya dikatakan stabil apabila tidak ada perubahan warna, bentuk, bau, dan rasa dan homogenitas yaitu evaluasi homogenitas sediaan racikan pulveres yang diamati dari keseragaman warna berdasarkan pengamatan secara visual. Parameternya dikatakan stabil apabila tidak terjadi perubahan homogenitas (Vadas, 2000).

Stabilitas mikrobiologi suatu sediaan adalah keadaan tetap di mana sediaan bebas dari mikroorganisme atau memenuhi syarat batas mikroorganisme hingga batas waktu tertentu. Terdapat berbagai macam zat aktif obat, zat tambahan serta berbagai bentuk sediaan dan cara pemberian obat. Tiap zat, cara pemberian dan bentuk sediaan memiliki karakteristik fisika kimia tersendiri dan umumnya rentan terhadap kontaminasi mikroorganisme dan/atau memang sudah mengandung mikroorganisme yang dapat mempengaruhi mutu sediaan karena berpotensi menyebabkan penyakit, efek yang tidak diharapkan pada terapi atau penggunaan obat. Stabilitas mikrobiologi diperlukan oleh suatu sediaan farmasi untuk menjaga atau mempertahankan jumlah dan menekan pertumbuhan mikroorganisme yang terdapat dalam sediaan tersebut hingga jangka waktu tertentu yang diinginkan. Faktor yang mempengaruhi pertumbuhan mikroorganisme pada sediaan antara lain adalah kesesuaian pH, suhu, kelembapan, keberadaan air, nutrisi, dan faktor cahaya. Selain itu terdapat Faktor lain seperti Sifat Fisika-Kimia Zat aktif dan Zat tambahan. Sifat fisika kimia zat aktif maupun zat tambahan dapat mempengaruhi stabilitas mikrobiologi sediaan. Zat yang bersifat higroskopik atau hidrofilik rentan terhadap kontaminasi mikroorganisme (WHO, 1997).

Banyak faktor yang mempengaruhi stabilitas produk farmasi, seperti stabilitas dari bahan aktif, interaksi antara bahan aktif dan bahan tambahan, proses pembuatan, proses pengemasan, dan kondisi lingkungan selama pengangkutan, penyimpanan, dan penanganan, dan jangka waktu produk antara pembuatan hingga pemakaian (Vadas, 2000).

Sediaan racikan dikenal istilah *Beyond Use Date* (BUD), yaitu batas waktu penggunaan produk obat setelah diracik atau disiapkan atau setelah kemasan primernya dibuka atau dirusak. Kemasan primer disini berarti kemasan yang langsung bersentuhan dengan bahan obat, seperti : botol, ampul, vial dan blister.

Penetapan BUD obat racikan harus dilakukan secermat mungkin. Hal ini disebabkan Karena obat racikan memiliki karakteristik fisika kimia dan stabilitas tertentu yang dipengaruhi oleh masing-masing bahan obat yang ada di dalamnya. Untuk formula *non-aqueous liquid* dan pada menurut USP (795), dimana obat hasil produksi pabrik merupakan bahan untuk zat aktifnya, penentuan BUD tidak boleh lebih dari 25% dari sisa waktu kadaluwarsa pbat aslinya atau 6 bulan., dipilih yang lebih singkat. Sediaan yang mengandung air yang dibuat dari sediaan padat, penentuan BUD tidak boleh lebih dari 14 hari dengan penyimpanan suhu dingin (Kupiec, 2003).

2. Pulveres

Menurut Farmakope Indonesia (FI) V pulveres adalah campuran kering bahan obat atau zat kimia yang dihaluskan,ditujukan untuk pemakaian oral ataupun luar. Peracikan adalah tindakan mempersiapkan, mencampur, merakit, mengemas, dan / atau memberi label obat atau perangkat sebagai akibat perintah atau inisiatif obat dokter berdasarkan hubungan praktisi-pasien-apoteker dalam proses profesional praktek, atau untuk tujuan, atau kejadian pada, penelitian, pengajaran, atau analisis kimia dan tidak untuk dijual atau dispensasi (USP, 2011).

Pulveres (serbuk bagi) adalah serbuk yang dibagi dalam bobot yang lebih kurang sama,dibungkus dengan kertas perkamen atau bahan pengemas yang lain yang cocok. Sediaan racikan pulveres yang dibagi tanpa penimbangan pembagiannya dilakukan paling banyak hanya 20 bungkus untuk menjamin pembagian yang sama. Apabila lebih dari 20 bungkus, maka serbuk dibagi dalam beberapa bagian dengan cara penimbangan dan tiap bagian paling banyak menjadi 20 bungkus (Anief, 2000). Serbuk diracik dengan cara mencampur satu persatu, sedikit demi

sedikit, dan dimulai dari bahan yang jumlahnya sedikit kemudian diayak, biasanya menggunakan pengayakan nomor 60 dan dicampur lagi. Cara mencampur obat-obatan dan bahan-bahan tambahan harus cermat, dan dibawah ini disusun petunjuk yang perlu diperhatikan :

1. Jangan mencampur obat berkhasiat keras dalam mortir dalam keadaan tidak diencerkan, untuk mencegah sebagian obat tertinggal dalam pori-pori dinding mortir.
2. Bila bagian-bagian serbuk mempunyai BJ yang berlainan, masukan dulu serbuk yang Bjanya besar baru kemudian masukkan bagian serbuk yang Bjanya lebih rendah dan diaduk.
3. Jangan menggerus bahan-bahan serbuk dalam jumlah banyak sekaligus. Hal ini untuk menghindari agar jangan sampai ada bagian serbuk yang belum halus.
4. Dalam membuat serbuk lebih baik bila bahan-bahan baku serbuk kering. (Anief, 2003)

Sediaan racikan pulveres memiliki kualitas yang baik apabila memenuhi persyaratan yaitu (Syamsuni, 2006) :

5. Kering
6. Halus
7. Homogen
8. Seragam dalam bobot, dan
9. Seragam dalam zat yang terkandung

Penggunaan pulveres lebih banyak diberikan kepada pasien anak-anak yang masih belum mampu menelan obat kapsul atau tablet secara baik, maka puyer menjadi salah satu pilihan alternatif yang dianggap lebih efisien bila di berikan kepada pasien anak. Berbagai masalah tentang penyediaan obat telah banyak dipublikasikan, terutama sediaan pulveres. Sediaan pulveres sebagai alternatif obat untuk anak telah menjadi perhatian khusus di pelayanan kesehatan (Wiedyaningsih, 2013).

a. Kelebihan sediaan pulveres, antara lain:

- 1) Pulveres lebih mudah terdispersi dan lebih larut daripada sediaan yang di padatkan

- 2) Anak-anak atau orang tua yang sukar menelan kapsul atau tablet lebih mudah menggunakan obat dalam bentuk pulveres
 - 3) Masalah stabilitas yang sering dihadapi dalam sediaan cair, tidak ditemukan dalam sediaan pulveres
 - 4) Obat yang tidak stabil dalam suspensi atau larutan air dapat dibuat dalam bentuk pulveres
 - 5) Obat yang terlalu besar volumenya untuk dibuat tablet atau kapsul dapat dibuat dalam bentuk pulveres
 - 6) Dokter lebih leluasa dalam memilih dosis yang sesuai dengan keadaan penderita (Syamsuni, 2006).
- b. Kekurangan sediaan pulveres, antara lain :
- 1) Tidak tertutupnya rasa dan bau yang tidak enak (pahit, sepet, lengket di lidah, amis, dan lain-lain).
 - 2) Pada penyimpanan kadang terjadi lembap atau basah (Syamsuni, 2006).

Menurut Ansel (2008) yaitu “Apabila dua atau lebih bahan akan dicampurkan untuk membentuk suatu campuran serbuk yang rata, maka yang paling baik menghaluskan partikel masing-masing bahan sebelum ditimbang dan digerus. Tergantung pada sifat ramuan, jumlah serbuk yang akan diolah dan alat yang tersedia, serbuk dapat diolah memakai spatula, mengayak, mengguling-gulingkan atau dengan *mixer* secara mekanik .

Metode pembuatan pulveres (Ansel, 2008):

a. Spatulasi

Spatulasi, suatu metode di mana sejumlah pulveres dapat digerus di atas selembar kertas atau tatakan pembuat pil dengan gerakan spatula obat. Metode ini umumnya tidak cocok untuk pulveres dalam jumlah besar atau pulveres yang mengandung satu atau lebih bahan-bahan yang potensial sejauh homogenitas hasil gerusan tidak pasti sebagaimana metode lainnya. Terjadi sedikit sekali tekanan dan pemampatan dari pulveres yang dihasilkan dengan metode ini, yang khususnya cocok untuk zat-zat padat yang mencair dan membentuk campuran *eutectic* bila satu dan lainnya tercampur dan bersentuhan dalam waktu yang lama. Zat-zat ini meliputi fenol, kamper, mentol,

timol, aspirin, fenil salisilat, fenasetin dan bahan-bahan kimia lainnya yang sejenis. Untuk mengurangi sentuhan pengolahan pulveres semacam ini biasanya dicampur dengan bahan pembawa yang *inert* seperti magnesium oksida ringan atau magnesium karbonat untuk memisahkan unsur yang mengganggu secara fisik.

b. Triturasi

Triturasi dapat dikerjakan baik untuk menghaluskan atau untuk mencampur pulveres, apabila penghalusan yang diinginkan maka lumpang porselen atau kayu yang permukaannya kasar lebih disenangi daripada lumpang gelas yang permukaannya halus. Tetapi untuk bahan-bahan kimia yang dapat menodai permukaan porselen atau kayu maka lumpang gelas lebih disukai. Demikian juga apabila campuran sederhana yang diinginkan tanpa ada kekhususan memerlukan penghalusan maka lumpang gelas biasanya lebih cocok, selama lebih mudah dibersihkan sesuai pemakaiannya. Untuk tujuan penting menimbulkan efek pemampatan pada pulveres halus yang jumlahnya besar dapat dimanfaatkan pembentukan atau penggerusan yang berat. Apabila bahan yang potensial akan dicampurkan dengan sejumlah besar pembawa (seperti dalam sediaan dari 10% triturasi obat berpotensi), maka metode umum dikenal sebagai metode pengenceran geometris yang digunakan agar obat yang potensial menyebar dengan merata. Penggunaan metode ini khususnya memberi petunjuk dalam hal bahan yang berpotensi dan tidak, karena warna keduanya sama dan sedikit sekali tanda-tanda yang dapat dilihat. Dalam metode ini obat potensial yang isinya seimbang dengan pembawa ditempatkan di atas pembawa dalam lumpang, kemudian campuran diaduk merata dengan triturasi, lalu bagian kedua pembawa yang seimbang isinya dengan campuran yang ada pada lumpang ditambahkan dan triturasi pun dilakukan kembali. Proses ini dilanjutkan dengan menambahkan sejumlah isi pembawa yang seimbang dengan campuran pulveres yang ada pada lumpang, sampai ini bersatu dan rata.

c. Pengayakan

Pulveres dapat juga dicampur dengan cara melewatkannya melalui ayakan seperti cara yang dipakai didapur mengayak terigu. Proses mengayak ini umumnya menghasilkan produk yang agak halus. Umumnya proses ini tidak dapat diterima untuk mempersatukan obat-obat potensial dengan bahan pembawa.

d. **Tumbling**

Metode pencampuran pulveres lainnya adalah mengguling-gulingkan pulveres yang ditutup dalam suatu wadah besar, biasanya diputar oleh mesin. Penggiling pulveres khusus dirancang untuk mencampur pulveres dengan gerakan jungkir-balik. Pencampuran dengan cara ini merata tetapi memerlukan waktu. Alat penggiling semacam ini digunakan secara luas dalam industri, demikian juga terdapat alat-alat pencampur atau pengaduk pulveres dengan volume besar dan pisau-pisaunya digerakkan oleh mesin untuk mengaduk pulveres dalam bejana pencampur yang besar.

3. Cemaran Mikroba

Cemaran adalah sesuatu yang masuk ke dalam produk secara tidak disengaja dan tidak dapat dihidari yang berasal dari proses pengolahan, penyimpanan, dan atau terbawa dari bahan baku dapat juga berupa cemaran biologis, kimia dan benda asing yang dapat mengganggu, merugikan dan membahayakan kesehatan manusia. (BPOM RI, 2005).

Mikroba adalah jasad hidup yang mempunyai ukuran sangat kecil. Tetapi karena ukurannya yang kecil, maka tidak ada tempat untuk menyimpan enzim-enzim yang telah dihasilkan. Akan tetapi tidak memerlukan tempat yang besar, mudah ditumbuhkan dalam media buatan dan tingkat pembiakan relative cepat. Oleh karena itu aktivitas tersebut, maka akan memiliki peranan dalam kehidupan, baik yang merugikan maupun yang menguntungkan. (Alimuddin, 2008). Faktor- faktor yang mempengaruhi pertumbuhan mikroba : Faktor Intrinsik (Kandungan Nutrisi, Nilai PH, Aktivitas Air, Potensi Reduksi Oksidasi, Senyawa Antimikroba, dan Struktur biologi) , Faktor Ekstrisik (Suhu, Kelembaban Udara Relatif, Susunan Gas Atmosfer, Implist, dan Faktor pengolahan).

Pengujian cemaran mikroba memiliki tujuan untuk melihat keamanan dari suatu sediaan obat sehingga dapat diketahui obat dapat dikonsumsi dengan aman atau tidak.

Salah satu indikator kerusakan produk obat adalah bila jumlah cemaran mikroba tumbuh melebihi batas yang telah ditetapkan. Untuk mengetahui sejauh mana kerusakan produk obat tersebut dan untuk mengetahui aman atau tidaknya produk obat tersebut dikonsumsi, maka harus terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan cemaran mikroba. Pengujian cemaran mikroba diantaranya meliputi uji kuantitatif untuk menentukan mutu dan daya tahan suatu produk obat, uji kualitatif bakteri patogen untuk menentukan tingkat keamanannya suatu obat. Pengujian cemaran mikroba pada suatu obat akan selalu mengacu kepada persyaratan yang sudah ditetapkan. Parameter uji cemaran mikroba pada produk obat diantaranya uji TPC (*Total Plate Count*) atau ALT (Angka Lempeng Total). Uji *Total Plate Count* (TPC) merupakan metode kuantitatif yang umumnya digunakan untuk menghitung adanya bakteri secara langsung (Fardiaz, 1992).

Kehadiran mikroorganisme tertentu dalam pembuatan sediaan *non-sterile* mungkin memiliki potensi untuk mengurangi atau bahkan menonaktifkan aktivitas terapi produk dan memiliki potensi untuk mempengaruhi kesehatan pasien. Oleh karena itu, untuk memastikan kontaminasi yang rendah dalam sediaan *non-sterile* dengan menerapkan panduan tentang praktek manufaktur yang baik selama pembuatan, penyimpanan dan distribusi sediaan farmasi. Kriteria penerimaan untuk produk farmasi *non-sterile* berdasarkan angka lempeng total aerobik dan angka kapang khamir. Kriteria penerimaan didasarkan pada hasil individu atau pada rata-rata dari jumlah replikasi pada metode *direct plating methods*. Ketika kriteria penerimaan untuk kualitas mikrobiologis diresepkan itu ditafsirkan sebagai berikut:

10^1 : perhitungan maksimal yang diterima = 20 CFU/ g atau CFU/ml

10^2 : perhitungan maksimal yang diterima = 200 CFU/ g atau CFU/ml

10^3 : perhitungan maksimal yang diterima = 2000 CFU/ g atau CFU/ml

Kriteria penerimaan yang disarankan untuk kualitas mikrobiologi bentuk sediaan non-steril untuk preparasi *non-aqueous* untuk penggunaan oral total mikrobial aerobik adalah 10^3 CFU/g atau CFU/ml, total jamur/kapang adalah 10^2 CFU/g atau CFU/ml (WHO, 2012).

Untuk melaporkan hasil analisis mikrobiologi dengan cara hitungan cawan digunakan suatu standar yang disebut *Standard Plate Counts* (SPC) sebagai berikut (Fardiaz, 1992):

- 1) Cawan yang dipilih dan dihitung adalah yang mengandung jumlah koloni antara 30-300
- 2) Beberapa koloni yang bergabung menjadi satu merupakan satu kumpulan koloni yang besar di mana jumlah koloninya diragukan dapat dihitung sebagai satu koloni
- 3) Satu deretan rantai koloni yang terlihat sebagai suatu garis tebal dihitung sebagai satu koloni

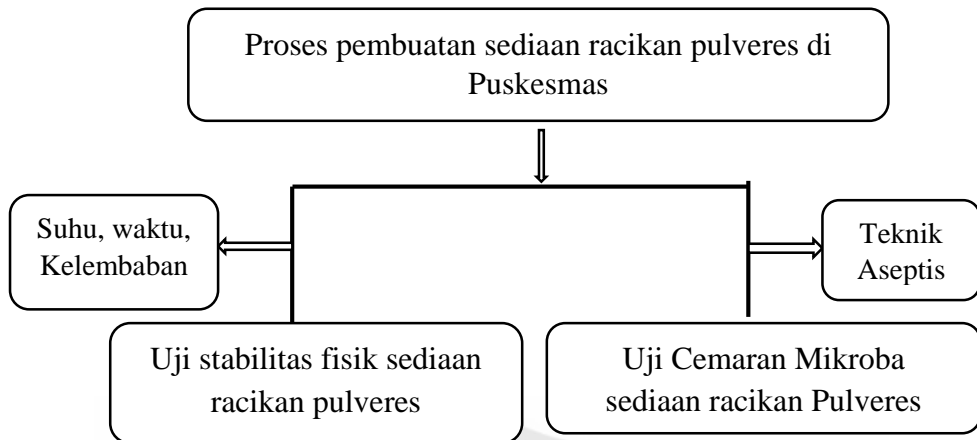
Menurut Fardiaz (1992) dalam SPC ditentukan cara pelaporan dan perhitungan koloni sebagai berikut :

- a) Hasil yang dilaporkan hanya terdiri dari dua angka yaitu angka pertama (satuan) dan angka kedua (desimal). Jika angka yang ketiga sama dengan atau lebih besar dari 5, harus dibulatkan satu angka lebih tinggi pada angka kedua
- b) Jika pada semua pengenceran dihasilkan kurang dari 30 koloni pada cawan petri, berarti pengenceran yang dilakukan terlalu tinggi. Oleh karena itu, jumlah koloni pada pengenceran yang terendah yang dihitung. Hasilnya dilaporkan sebagai kurang dari 30 dikalikan dengan besarnya pengenceran, tetapi jumlah yang sebenarnya harus dicantumkan di dalam tanda kurung
- c) Jika ada semua pengenceran dihasilkan lebih dari 300 koloni pada cawan petri, berarti pengenceran yang dilakukan terlalu rendah. Oleh karena itu, jumlah koloni pada pengenceran yang tertinggi yang dihitung. Hasilnya dilaporkan sebagai lebih dari 300 dikalikan dengan faktor pengenceran, tetapi jumlah yang sebenarnya harus dicantumkan di dalam tanda kurung

- d) Jika pada cawan dari dua tingkat pengenceran dihasilkan koloni dengan jumlah antara 30 dan 300, dan perbandingan antara hasil tertinggi dan terendah dari kedua pengenceran tersebut lebih kecil atau sama dengan dua, dapat dilaporkan rata-rata dari kedua nilai tersebut dengan memperhitungkan faktor pengencerannya. Jika perbandingan antara hasil tertinggi dan terendah lebih besar dari 2, yang dilaporkan hanya hasil yang terkecil.
- e) Jika digunakan dua cawan petri (duplo) per pengenceran, data yang diambil harus dari kedua cawan tersebut, tidak boleh diambil salah satu. Oleh karena itu, harus dipilih tingkat pengenceran yang menghasilkan kedua cawan duplo dengan koloni di antara 30 dan 300.



C. Konsep Kerangka



Gambar 2.1. Kerangka Konsep

