

DIREKTORAT PERPUSTAKAAN UII
INVENTARIS SUMBANGAN

TANGGAL: / /

NO. INV. :

**PENGARUH KADAR PROPILLEN GLIKOL
TERHADAP STABILITAS LARUTAN BENZOKAIN**

SKRIPSI



Oleh :

ASIH WAHYU PRATIWI

01613179

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
MARET 2005**



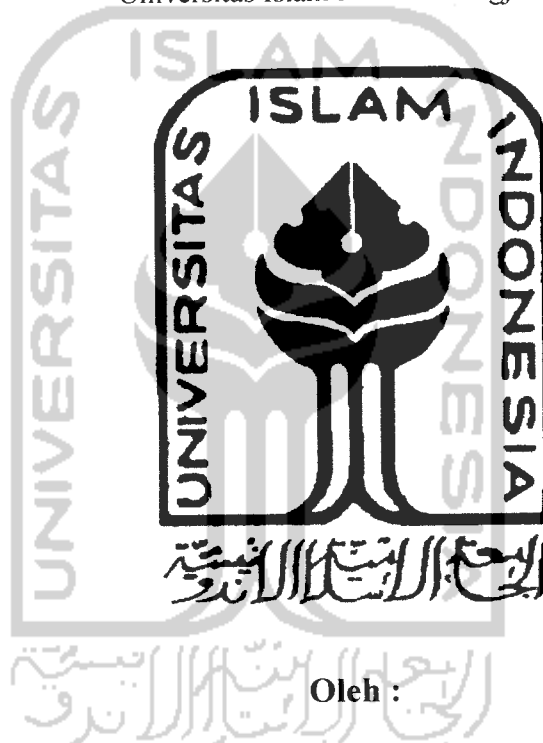
**PENGARUH KADAR PROPILEN GLIKOL
TERHADAP STABILITAS LARUTAN BENZOKAIN**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
(S.Si)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia Jogjakarta



Oleh :

ASIH WAHYU PRATIWI

01613179

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
MARET 2005**

SKRIPSI

**PENGARUH KADAR PROPILEN GLIKOL
TERHADAP STABILITAS LARUTAN BENZOKAIN**



Pembimbing Utama,

Dra. Hj. Mimiek Murrukmihadi, S.U., Apt.,

Pembimbing Pendamping,

Endang Darmawan M.Si., Apt.,

SKRIPSI

**PENGARUH KADAR PROPILEN GLIKOL
TERHADAP STABILITAS LARUTAN BENZOKAIN**

Oleh :

ASIH WAHYU PRATIWI
01613179

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas
Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 13 April 2005

Ketua Penguji



Dra. Hj. Mimiék Murrukmihadi, S.U., Apt.,

Anggota Penguji,



Endang Darmawan M.Si. Apt.,

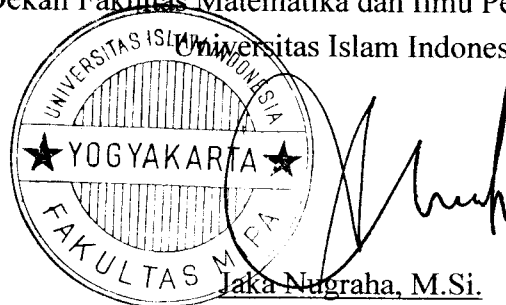
Anggota Penguji,



Yandi Syukri, M.Si., Apt.,

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Jaka Nugraha, M.Si.

MOTTO

"Setiap diri punya mimpi, namun bila enggan bertindak, impian Anda tak beda dengan angan kosong belaka"

(Eli S. Mulyadi)

"Anda tidak akan pernah sukses selama menjadikan kekurangan diri sebagai alasan untuk tidak bertindak"

(Eli S. Mulyadi)

"Dan mintalah pertolongan kepada Allah dengan sabar dan shalat"

(Al Baqarah : 45)

"Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan"

(Asy Syarh : 6)

perjuangan kadang melelahkan
namun apabila arti perjuangan itu
jika di depan kita masih ada
harapan dan impian yang lebih besar

wahai kawanku gunakanlah waktumu.....
gunakanlah masa mudamu
sebelum datang masa tuamu.....
gunakanlah masa senangmu
sebelum datang masa sulitmu.....
dan gunakanlah umur panjangmu
sebelum ajal menyempitmu.....

PERSEMBAHAN

Skripsi ini KUPERSEMBAHKAN buat :

Allah SWT

Yang senantiasa memberi petunjuk dan hidayah padaku sehingga aku mampu menyelesaikan skripsi ini, dengan izin dan ridhoMu.....

Ibu Bapakku

Sebagai ungkapan baktiku atas doa, restu, kasih sayang, perhatian serta pengorbanan yang tiada henti.....

Adikku

Makasih atas pengertian, dukungan dan doanya.....

Mas-ku

Yang selalu sabar dan setia mendampingi
Makasih atas doa, kasih sayang dan nasehatnya.....

Special thanks to :

Mbak ambar, mb atik, mb rina, mas heru (makasih komputernya), mas lutfi, mas adi, terima kasih telah mengisi hari-hari indahku.....

Lilis, teman seperjuanganku

Makasih atas doa, dorongan, dan bantuannya selama ini
Akhirnya kita jadi sarjana.....!!

Untuk widya, thanks for everything.....

Buat rosi, anggung, johan, makasih atas semuanya.....

Buat temen-temen KKN SL-43, mas ridho, mas aan, minto, hasan, suryo, bayu, novi, finta, ajeng, damas, tina, neni, thanks for everything.....

Buat crew HOKI Computer, makasih kerjasamanya.....

Untuk temen-temen farmasi 2001, Cayoo.....!!

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah, segala puji dan syukur Penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga Penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Pengaruh Kadar Propilen Glikol terhadap Stabilitas Larutan Benzokain”.

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan studi kesarjanaan pada program studi Ilmu Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

Dalam penyusunan skripsi ini Penulis menyadari tidak lepas dari bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, oleh karena itu dalam kesempatan ini Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dra. Hj. Mimiék Murrukmihadi, S.U., Apt., selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan pengarahan, bimbingan serta saran selama penelitian sampai penyusunan skripsi ini.
2. Endang Darmawan M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan pengarahan, bimbingan serta saran selama penelitian sampai penyusunan skripsi ini.
3. Yandi Syukri, M.Si., Apt., selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan untuk penyempurnaan skripsi ini.

DAFTAR ISI

| | |
|---------------------------------|------|
| KATA PENGANTAR | i |
| DAFTAR ISI | iii |
| DAFTAR TABEL | v |
| DAFTAR GAMBAR | vi |
| DAFTAR PERSAMAAN | viii |
| DAFTAR LAMPIRAN | ix |
| INTISARI | x |
| ABSTRACT | xi |
| BAB I. PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang Masalah | 1 |
| B. Rumusan Masalah | 2 |
| C. Tujuan Penelitian | 2 |
| BAB II. STUDI PUSTAKA | 3 |
| A. Tinjauan Pustaka | 3 |
| 1. Larutan | 3 |
| 2. Stabilitas | 5 |
| 3. Jalur Penguraian Obat | 11 |
| 4. Laju dan Orde Reaksi | 14 |
| 5. Monografi Bahan | 20 |
| 6. Spektrofotometri UV | 22 |
| B. Landasan Teori | 24 |
| C. Hipotesis | 24 |

| | |
|---|----|
| BAB III. METODE PENELITIAN..... | 25 |
| A. Bahan dan Alat..... | 25 |
| B. Cara Penelitian..... | 26 |
| 1. Preparasi sampel..... | 27 |
| a. Pembuatan dapar pospat pH 12..... | 27 |
| b. Pembuatan larutan propilen glikol..... | 27 |
| c. Pembuatan stok benzokain..... | 27 |
| 2. Validasi metode penetapan kadar benzokain..... | 28 |
| a. Penetapan panjang gelombang maksimum..... | 28 |
| b. Penetapan <i>operating time</i> | 28 |
| c. Pembuatan kurva baku benzokain..... | 28 |
| 3. Uji stabilitas pada suhu yang dinaikkan..... | 29 |
| 4. Penetapan orde reaksi, waktu paruh dan waktu kadaluarsa larutan benzokain..... | 29 |
| C. Cara Analisis Hasil..... | 30 |
| BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 31 |
| A. Validasi Metode Penetapan Kadar Benzokain..... | 31 |
| 1. Penetapan Panjang Gelombang Maksimum..... | 31 |
| 2. Penetapan <i>Operating Time</i> Benzokain..... | 32 |
| 3. Penentuan Persamaan Kurva Baku Benzokain..... | 34 |
| B. Penentuan Stabilitas Larutan Benzokain..... | 39 |
| BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN..... | 54 |
| A. Kesimpulan..... | 54 |
| B. Saran..... | 54 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 55 |
| LAMPIRAN..... | 57 |

4. Jaka Nugraha, M.Si., selaku dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia.
5. Bapak dan Ibu yang telah setia memberikan doa, kasih sayang dan nasehat serta dorongan, tiada kata yang dapat diungkapkan untuk membalas kebaikan mereka.
6. Mas Hartanto sebagai laboran Teknologi Farmasi dan Pak Eko sebagai laboran Kimia Farmasi yang telah membantu dan memberikan pengarahan selama Penulis penelitian.
7. Semua pihak yang telah membantu penulisan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis juga masih menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu kritik dan saran dari pembaca dan semua pihak yang bersifat membangun sangat diharapkan demi kemajuan dan kesempurnaan penulisan di masa yang akan datang.

Akhirnya Penulis mohon maaf dengan segala ketulusan hati seandainya dalam penulisan skripsi ini terdapat kekhilafan. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi masyarakat pada umumnya dan perkembangan ilmu pengetahuan kefarmasian pada khususnya.

Yogyakarta, Maret 2005

Penulis

DAFTAR TABEL

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabel I. | Kosolven yang sering digunakan dalam formulasi obat | 11 |
| Tabel II. | Persamaan laju dan waktu paruh | 19 |
| Tabel III. | Persamaan kurva baku benzokain dalam dapar pospat pH 12.. | 34 |
| Tabel IV. | Data kadar benzokain yang tersisa dalam larutan dengan kadar propilen glikol 0% setelah pemanasan 40°C, 50°C, dan 60°C | 40 |
| Tabel V. | Data kadar benzokain yang tersisa dalam larutan dengan kadar propilen glikol 1% setelah pemanasan 40°C, 50°C, dan 60°C | 41 |
| Tabel VI. | Data kadar benzokain yang tersisa dalam larutan dengan kadar propilen glikol 2% setelah pemanasan 40°C, 50°C, dan 60°C | 41 |
| Tabel VII. | Data kadar benzokain yang tersisa dalam larutan dengan kadar propilen glikol 3% setelah pemanasan 40°C, 50°C, dan 60°C | 42 |
| Tabel VIII. | Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi larutan benzokain dengan propilen glikol 0% | 43 |
| Tabel IX. | Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi larutan benzokain dengan propilen glikol 1% | 45 |
| Tabel X. | Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi larutan benzokain dengan propilen glikol 2% | 46 |
| Tabel XI. | Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi larutan benzokain dengan propilen glikol 3% | 47 |
| Tabel XII. | Harga k degradasi benzokain dalam larutan pada suhu, dengan kadar propilen glikol 0%, 1%, 2% dan 3%. | 49 |
| Tabel XIII. | Persamaan garis regresi linier hubungan 1/T (1/K) dengan log k pada masing-masing kadar propilen glikol | 50 |
| Tabel XIV. | Harga k, $t_{1/2}$ dan t_{90} degradasi benzokain dalam sediaan larutan pada suhu 25°C pada berbagai kadar propilen glikol..... | 51 |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|------------|--|----|
| Gambar 1. | Struktur benzokain | 20 |
| Gambar 2. | Reaksi hidrolisis benzokain | 21 |
| Gambar 3. | Struktur propilen glikol | 21 |
| Gambar 4. | Skema kerja penelitian | 26 |
| Gambar 5. | Scanning panjang gelombang maksimal benzokain..... | 32 |
| Gambar 6. | Scanning operating time benzokain..... | 33 |
| Gambar 7. | Scanning kurva baku benzokain dengan kadar propilen glikol 0%..... | 35 |
| Gambar 8. | Scanning kurva baku benzokain dengan kadar propilen glikol 1%..... | 36 |
| Gambar 9. | Scanning kurva baku benzokain dengan kadar propilen glikol 2%..... | 37 |
| Gambar 10. | Scanning kurva baku benzokain dengan kadar propilen glikol 3%..... | 38 |
| Gambar 11. | Grafik waktu vs Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C, 50°C, dan 60°C dengan propilen glikol 0% | 44 |
| Gambar 12. | Grafik waktu vs log Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C, 50°C, dan 60°C dengan propilen glikol 0% | 44 |
| Gambar 13. | Grafik waktu vs 1/Ct ($\text{ml}/\mu\text{g}$) pada suhu 40°C, 50°C, dan 60°C dengan propilen glikol 0% | 44 |
| Gambar 14. | Grafik waktu vs Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C, 50°C, dan 60°C dengan propilen glikol 1% | 45 |
| Gambar 15. | Grafik waktu vs log Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C, 50°C, dan 60°C dengan propilen glikol 1% | 45 |
| Gambar 16. | Grafik waktu vs 1/Ct ($\text{ml}/\mu\text{g}$) pada suhu 40°C, 50°C, dan 60°C dengan propilen glikol 1% | 46 |
| Gambar 17. | Grafik waktu vs Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C, 50°C, dan 60°C dengan propilen glikol 2% | 46 |

| | | |
|------------|--|----|
| Gambar 18. | Grafik waktu vs log Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 2% | 47 |
| Gambar 19. | Grafik waktu vs $1/\text{Ct}$ ($\text{ml}/\mu\text{g}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 2% | 47 |
| Gambar 20. | Grafik waktu vs Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 3% | 48 |
| Gambar 21. | Grafik waktu vs log Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 3% | 48 |
| Gambar 22. | Grafik waktu vs $1/\text{Ct}$ ($\text{ml}/\mu\text{g}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 3% | 48 |
| Gambar 23. | Plot Arrhenius $1/T$ ($1/\text{K}$) dengan $\log k \{(\mu\text{g/ml})^{-1}.\text{jam}^{-1}\}$ pada kadar propilen glikol 0%, 1%, 2% dan 3% | 51 |

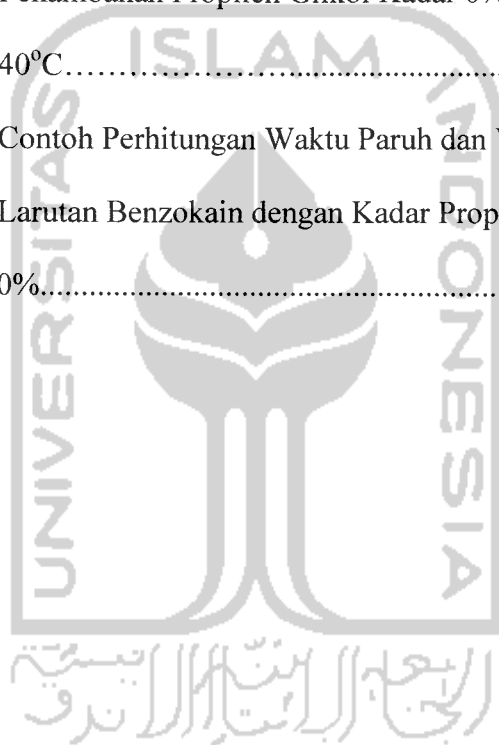


DAFTAR PERSAMAAN

| | |
|---|----|
| Persamaan 1. Persamaan Arrhenius | 7 |
| Persamaan 2. Persamaan laju penguraian obat secara matematis..... | 15 |
| Persamaan 3. Pengintegralan persamaan (2) | 15 |
| Persamaan 4. Persamaan waktu paruh orde ke-0 | 15 |
| Persamaan 5. Persamaan waktu kadaluarsa orde ke-0..... | 15 |
| Persamaan 6. Persamaan laju penguraian obat reaksi orde pertama | 16 |
| Persamaan 7. Pengintegralan persamaan (6) | 16 |
| Persamaan 8. Perubahan persamaan (7) | 16 |
| Persamaan 9. Perubahan persamaan (7) | 16 |
| Persamaan 10. Persamaan waktu paruh orde pertama | 16 |
| Persamaan 11. Persamaan waktu kadaluarsa orde pertama | 16 |
| Persamaan 12. Persamaan laju penguraian obat reaksi orde kedua..... | 17 |
| Persamaan 13. Hukum laju orde kedua..... | 17 |
| Persamaan 14. Penggambaran konsentrasi yang sama dari persamaan(13) | 18 |
| Persamaan 15. Pengintegralan persamaan (14)..... | 18 |
| Persamaan 16. Pengintegralan persamaan (14) jika konsentrasi A dan B tidak sama..... | 18 |
| Persamaan 17. Persamaan waktu paruh orde kedua..... | 18 |
| Persamaan 18. Persamaan persen transmitan | 23 |
| Persamaan 19. Persamaan absorban..... | 23 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | | |
|-------------|--|----|
| Lampiran 1. | Analisis Koefisien Korelasi <i>Bivariate</i> atau Korelasi <i>Pearson</i> antara Kadar Propilen Glikol dengan Waktu Paruh serta Waktu kadaluarsa | 57 |
| Lampiran 2. | Contoh Perhitungan Kadar Benzokain Utuh pada Penambahan Propilen Glikol Kadar 0% pada Suhu 40°C..... | 58 |
| Lampiran 3. | Contoh Perhitungan Waktu Paruh dan Waktu Kadaluarsa Larutan Benzokain dengan Kadar Propilen Glikol 0%..... | 61 |



PENGARUH KADAR PROPILLEN GLIKOL TERHADAP STABILITAS LARUTAN BENZOKAIN

INTISARI

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh penambahan propilen glikol dengan kadar 0%, 1%, 2%, dan 3% terhadap stabilitas benzokain dalam sediaan larutan. Benzokain adalah ester etil asam para amino benzoat yang digunakan sebagai anastesi lokal. Penambahan propilen glikol dapat menghambat proses hidrolisis. Hidrolisis benzokain menghasilkan etanol dan asam para amino benzoat. Dalam penelitian ini benzokain dibuat dalam bentuk sediaan larutan karena umumnya suatu obat harus berbentuk larutan agar dapat diabsorpsi. Untuk mempercepat degradasi benzokain dilakukan dengan metode pemanasan yang dipercepat (*elevated temperature test*). Penetapan kadar benzokain yang tersisa dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV. Berdasarkan metode penetapan orde reaksi dapat diketahui orde reaksi, harga penetapan laju reaksi (k), waktu paruh ($t_{1/2}$) dan waktu kadaluarsa (t_{90}). Hasil yang diperoleh dianalisa dengan pendekatan statistik yaitu dengan menggunakan uji korelasi *bivariate* atau *Pearson*. Hasil penelitian diperoleh larutan benzokain dengan berbagai kadar propilen glikol mengikuti orde reaksi tingkat 2 dengan koefisien korelasi mendekati ± 1 . Waktu kadaluarsa (t_{90}) pada suhu kamar (25°C) larutan benzokain dengan kadar 0%, 1%, 2% dan 3% berturut-turut sebesar 3,71; 5,93; 13,85; dan 5,97 jam. Waktu paruh ($t_{1/2}$) pada suhu kamar (25°C) larutan benzokain dengan kadar 0%, 1%, 2% dan 3% berturut-turut sebesar 33,42; 53,33; 124,69 dan 53,71 jam. Penambahan kosolven propilen glikol dengan kadar 0%, 1%, 2% dan 3% berpengaruh terhadap stabilitas benzokain yaitu semakin tinggi kadar propilen glikol, larutan benzokain semakin stabil. Dalam hal ini larutan benzokain dengan kadar propilen glikol 2% merupakan formula yang paling stabil. Dari hasil uji korelasi *bivariate* atau *Pearson* diperoleh bahwa antara kadar propilen glikol dengan waktu paruh dan waktu kadaluarsa menunjukkan adanya korelasi yang tidak signifikan.

Kata kunci : benzokain, propilen glikol, stabilitas obat.

INFLUENCE PROPHYLENE GLYCOL CONCENTRATIONS ON BENZOCAINE STABILITY IN SOLUTION PREPARATION

ABSTRACT

The purpose of this research is to know influence of addition prophylyene glycol by 0%, 1%, 2% and 3% concentrations to benzocaine stability in solution preparation. Benzocaine is para amino benzoic acid ethyl ester that used as local anesthetic. Prophylyene glycol added could inhibit of hydrolysis process. In this research benzocaine made in solution preparation because generally a drug have to in form of solution to be absorbed. To quickly benzocaine degradation it was done by using an elevated temperature test. To determining benzocaine concentrations that remains is executed with use ultraviolet spectrophotometer. Based determining method of reaction order by a graphical method can known reaction order, constant value of reaction rate (k), half life ($t_{1/2}$), and shelf life (t_{90}). The result which is obtained to be analysed with approach of statistic by using *bivariate* correlation or *Pearson* correlation. Result of research obtained benzocaine by variations of prophylyene glycol concentrations follow second order reaction by correlation coefficient nearly ± 1 . Shelf life (t_{90}) at room temperature (25°C) benzocaine solution by concentration of 0%, 1%, 2% and 3% is resulted by 3,71; 5,93; 13,85; and 5,97 hours. Half life ($t_{1/2}$) at room temperature (25°C) benzocaine solution by concentration of 0%, 1%, 2% and 3% is resulted by 33,42 ; 53,33; 124,69 and 53,71 hours. The addition of prophylyene glycol as cosolvent by concentrations of 0%, 1%, 2% and 3% influence to benzocaine stability that is more elevated of prophylyene glycol concentrations, benzocaine solution more stable. In this case, benzocaine solution by 2% prophylyene glycol concentration is formula that most stable. From *bivariate* correlation or *Pearson* correlation analyze is resulted that between prophylyene glycol concentrations with half life and shelf life showed that there are correlation but not significant.

Key word : benzocaine, prophylyene glycol, drug stability

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penggunaan bahan-bahan farmasi cair secara oral telah dibenarkan berdasarkan kemudahan pemberian kepada individu-individu yang mempunyai kesulitan menelan bentuk sediaan padat. Umumnya suatu obat harus berbentuk larutan agar dapat diabsorpsi. Namun formulasi larutan menimbulkan banyak masalah teknis karena beberapa obat bersifat tidak stabil dalam larutan (Lachman, *et al.*, 1986).

Benzokain sebagai obat golongan anestetik lokal mempunyai kelarutan kecil dalam air dan mempunyai kelarutan besar dalam pelarut organik seperti kloroform, eter, dan alkohol. Benzokain adalah ester etil asam para amino benzoat yang digunakan sebagai anastesi lokal. Keberhasilan pengobatan tergantung pada kadar zat aktif yang dapat mencapai tempat aksi. Kadar yang kurang dari kadar efektif minimum akan menyebabkan obat tidak berefek farmakologis. Sebaliknya kadar yang melebihi kadar toksik maksimum akan menyebabkan obat-obat bersifat toksik sehingga tidak aman, sehingga akan mempersulit penyembuhan. Selain itu penurunan kualitas obat selama penyimpanan juga bisa mempengaruhi efek farmakologis obat. Dengan demikian kontrol kualitas dan penetapan waktu kadaluarsa obat sangat diperlukan.

Jalur utama degradasi yang menyebabkan benzokain tidak stabil adalah peristiwa hidrolisis yang memecah benzokain menjadi etanol dan asam para amino benzoat (Connors, *et al.*,1986).

Dekomposisi obat dalam bentuk cairan secara hidrolisis dapat dicegah dengan penambahan suatu kosolven. Kosolven adalah pelarut yang ditambahkan dalam suatu sistem untuk membantu melarutkan atau meningkatkan stabilitas dari suatu zat.

Propilen glikol merupakan suatu kosolven yang bisa mengurangi laju degradasi obat melalui pengurangan air dalam formulasi. Dalam penelitian sebelumnya oleh Lestari (1999) didapatkan hasil bahwa propilen glikol memiliki kemampuan melarutkan dengan baik serta fenobarbital memiliki stabilitas yang baik selama proses penyimpanan. Dalam penelitian ini dilakukan pengujian pengaruh propilen glikol terhadap stabilitas kimia larutan benzokain dengan kadar propilen glikol yang berbeda. Hasil yang diperoleh diharapkan dapat meningkatkan stabilitas benzokain.

B. Rumusan Masalah

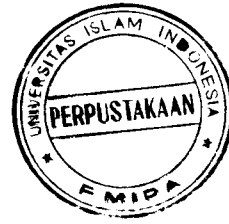
Bagaimanakah pengaruh propilen glikol yang digunakan sebagai kosolven terhadap stabilitas benzokain dalam sediaan larutan?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi kadar propilen glikol terhadap stabilitas larutan benzokain, dalam hal ini waktu paruh, dan waktu kadaluarsanya.

BAB II

STUDI PUSTAKA



A. Tinjauan Pustaka

1. Larutan

Larutan adalah sediaan cair yang mengandung satu atau lebih zat kimia yang terlarut, misal terdispersi secara molekuler dalam pelarut yang sesuai atau campuran pelarut yang saling bercampur. Karena molekul-molekul dalam larutan terdispersi secara merata, maka penggunaan larutan sebagai bentuk sediaan umumnya memberikan jaminan keseragaman dosis dan memiliki ketelitian yang baik jika larutan diencerkan atau dicampur (Anonim, 1995).

Umumnya suatu obat harus berbentuk larutan agar dapat diabsorpsi. Obat yang diberikan dalam larutan mudah tersedia untuk absorpsi, dan dalam banyak hal, lebih cepat dan lebih efisien diabsorpsi dibandingkan dengan sejumlah obat yang sama yang diberikan dalam bentuk tablet atau kapsul (Lachman, *et al.*, 1986).

Suatu larutan yang dibangun oleh dua macam zat saja dikenal sebagai larutan biner, dan komponen atau konstituennya dikenal dengan nama pelarut dan zat terlarut. Konstituen yang berada dalam jumlah yang lebih besar dalam larutan biner disepakati sebagai pelarut dan konstituen dengan jumlah yang lebih sedikit disebut zat terlarut. Tetapi apabila zat padat dilarutkan dalam cairan, cairan biasanya disebut pelarut dan zat padat sebagai zat terlarut, tidak bergantung pada jumlah relatif konstituennya (Martin, *et al.*, 1993).

lambat, sehingga dalam jangka waktu yang ditentukan masih belum menunjukkan permasalahan stabilitas atau kalaupun ada sangat kecil artinya. Sebaliknya pada sediaan cair, preparat dalam air seperti larutan injeksi, infus, tetes mata, tetes hidung, mikstura, suspensi, sirup dan juga sistem yang mengandung air dengan konsistensi yang berbeda seperti salep, pil, dan ekstrak sangat peka akan penguraian (Marlina, 2003).

Faktor-faktor yang mempengaruhi stabilitas:

a. Pengaruh suhu terhadap stabilitas.

Agar konstanta laju reaksi atau kecepatan penguraian berguna pada formulasi sediaan farmasi, perlu dinilai ketergantungan reaksinya pada temperatur. Hal itu memungkinkan peramalan stabilitas produk pada temperatur penyimpanan biasa dari data yang diperoleh pada kondisi pengujian yang melebihi keadaan normal. Pada umumnya laju reaksi berlipat dua untuk tiap 10° kenaikan temperatur. Namun beberapa reaksi penguraian tidak tampak terpengaruh pada kisaran temperatur 10° , sedangkan yang lain ada yang cepat mengalami perubahan. Prosedur yang dianjurkan berupa penyusunan rancangan pengujian yang dipercepat, untuk menetapkan pengaruh temperatur terhadap perubahan kimiawi produk (Lachman, *et al.*, 1986).

Cara yang paling memuaskan untuk menyatakan pengaruh temperatur terhadap kecepatan reaksi adalah hubungan kuantitatif yang diajukan Arrhenius:

$$K = A \cdot e^{-E_a/RT} \text{ atau } \log k = \log A - (E_a/2,303 \cdot R) \cdot 1/T \quad \dots\dots\dots(1)$$

Dimana:

- k = laju reaksi.
- A = tetapan dielektrika yang disebut faktor frekuensi tabrakan molekul.
- E_a = energi aktivasi atau energi kinetik minimum yang dimiliki oleh suatu molekul untuk melakukan reaksi.
- R = tetapan gas (1,987 kal / °mol) dan T adalah suhu absolut (°K).

Bila persamaan Arrhenius atau hubungan antara 1/T (°K) dengan harga log k dibuat maka harga E_a dapat diketahui. Dengan asumsi pada rentang suhu percobaan tidak terjadi perubahan mekanisme degradasi. Dari plot ini maka harga k dan t_{1/2} obat pada suhu kamar dapat ditentukan yaitu dengan melakukan ekstrapolasi persamaan kurva hubungan tersebut (Martin, *et al.*, 1993).

b. Pengaruh pH

Laju reaksi dalam larutan berair sangat mudah dipengaruhi oleh pH sebagai akibat adanya proses katalisis. Untuk mengetahui pengaruh pH maka faktor-faktor lainnya yang berpengaruh seperti suhu, kekuatan ionik, dan komposisi pelarut harus dibuat tetap (Connors *et al.*, 1986). Pengaruh pH dapat diketahui dari bentuk profil pH laju degradasi dari hubungan antara pH dan log k tanpa pengaruh dapar. Dari profil tersebut dapat diketahui pH stabil, katalisis reaksi dan persamaan laju reaksi hipotetiknya yang memberi informasi praktis stabilitas suatu obat (Connors, *et al.*, 1986).

Tiga bentuk profil pH laju degradasi yang dikenal yaitu bentuk V, bentuk sigmoid dan bentuk lonceng atau kombinasi dari bentuk-bentuk tersebut. Bentuk profil yang dihasilkan tergantung pada sifat-sifat zat reaksi yang terjadi. Profil V terjadi bila obat bersifat tidak terionkan. Profil S terjadi bila obat mengalami

disosiasi asam basa satu kali, sedang profil bentuk lonceng terjadi bila asam basa mengalami disosiasi asam basa dua kali (Connors, *et al.*, 1986).

c. Pengaruh media

Untuk memahami efek perubahan media terhadap laju reaksi, terlebih dahulu harus mengetahui teori status transisi. Tiga asumsi dalam teori status transisi adalah:

- 1) Agar dua molekul pada status awal dapat saling bereaksi membentuk produk (hasil akhir), maka harus melewati suatu status pengalihan yang disebut sebagai produk antara (status transisi) yang dalam hal ini energinya lebih tinggi dibanding status awal dan status akhir.
- 2) Pada status transisi, molekul-molekulnya berada pada kondisi keseimbangan dengan reaksi status awal.
- 3) Laju reaksinya berbanding lurus dengan konsentrasi molekul-molekul dalam status transisi.

Dengan bantuan teori status transisi, maka selanjutnya dapat membuat suatu ramalan secara kualitatif atas efek laju reaksi akibat terjadinya perubahan polaritas dari pelarut yang digunakan dalam reaksi. Polaritas pelarut berhubungan dengan kemampuannya menyerap muatan dari senyawa yang bersangkutan.

Bila keadaan transisi lebih polar dibanding dengan keadaan awal, maka naiknya polaritas akan menstabilkan keadaan transisi terhadap reaksi keadaan awal, sehingga kadar keadaan transisi akan menaikkan kecepatan degradasi obat, begitu pula sebaliknya.

Berdasarkan hal tersebut, maka ada beberapa tipe kasus reaksi bimolekuler yaitu:

1) Reaktan nonpolar netral yang menghasilkan produk nonpolar netral. Kemungkinan status transisi akan berbentuk nonpolar, dengan demikian perubahan polaritas pelarut yang ada hanya sedikit saja berefek terhadap laju reaksi.

2) Reaktan netral yang menghasilkan produk bermuatan.

Status transisi akan lebih polar dibanding reaksi status awal, karena pemisahan muatan parsial akan menempel pada status transisi. Naiknya polaritas pelarut akan mengakibatkan peningkatan laju reaksi.

3) Reaksi-reaksi ion-molekul netral

Status transisi menjadi kurang polar dibanding dengan status awal, karena muatan-muatan yang sama akan tersebar dengan volume yang lebih besar dalam status transisi. Dengan demikian, naiknya polaritas pelarut diharapkan akan menurunkan laju reaksi.

4) Reaksi ion-ion.

Bila reaktan memiliki 2 ion yang muatannya berlawanan, maka muatan pada status transisi akan berkurang atau bahkan tidak bermuatan sama sekali, hingga polaritasnya akan menjadi lebih kecil dibanding status awalnya. Terjadinya kenaikan polaritas pelarut diharapkan dapat mengurangi laju reaksi. Bila 2 reaktan ionik memiliki muatan yang sama, maka terjadi keadaan yang sebaliknya (Connors, *et al.*, 1986).

d. Pengaruh dapar terhadap stabilitas / katalisis asam basa umum

Garam dapar umum digunakan pada formulasi cairan farmasi untuk mengatur pH larutan. Meskipun garam-garam itu cenderung mempertahankan pH larutan pada tingkat tetap, mereka dapat juga mengkatalisis penguraian. Oleh karena itu perlu untuk menilai pengaruh kadar dapar pada stabilitas sediaan. Disamping pengaruh ion hidrogen dan hidroksil (Lachman, *et al.*, 1986).

Untuk menetapkan apakah suatu formulasi tertentu terkatalisis oleh sistem dapar yang digunakan, kekuatan ion dibuat konstan. Dan konsentrasi dapar diubah, sedangkan perbandingan garam dapar dibuat konstan untuk mempertahankan pH. Jika reaksi peruraian ternyata dipengaruhi oleh konsentrasi dapar yang berbeda, maka reaksinya dianggap asam dan basa umum yang terkatalisis pada keadaan semacam itu, konsentrasi perbandingan dapar harus dibuat serendah mungkin untuk mengurangi efek katalisis tersebut (Lachman, *et al.*, 1986).

e. Pengaruh kosolven

Kosolven adalah pelarut yang ditambah dalam suatu sistem untuk membantu melarutkan atau untuk meningkatkan stabilitas dari suatu zat. Cara ini cukup potensial dan sederhana dibandingkan dengan beberapa cara lain yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan kestabilan beberapa bahan (Swarbick and Boylan, 1990).

Kosolven dapat meningkatkan stabilitas suatu obat melalui 2 mekanisme yang terjadi. Pertama yaitu apabila suatu obat mengalami degradasi melalui hidrolisis maka kosolven akan mengurangi laju dengan melalui pengurangan konsentrasi air dalam formulasi. Kedua penggunaan kosolven dapat mempengaruhi polaritas

sistem yang ditunjukkan dengan perubahan tetapan dielektriknya. Tetapan dielektrik merupakan sifat dasar untuk mempengaruhi laju reaksi solvolitik dan merupakan salah satu parameter yang dapat menunjukkan polaritas pelarut (Swarbick and Boylan, 1990).

Penggantian air dengan pelarut lain sering dilakukan seorang farmasis dengan tujuan menstabilkan obat dari kemungkinan reaksi hidrolisis. Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa menggunakan pelarut dengan tetapan dielektrik lebih rendah justru menaikkan laju degradasi daripada menurunkannya. Kenaikan laju degradasi dengan menggunakan pelarut bukan air lebih disebabkan dengan peningkatan kelarutan obat dalam pelarut tersebut. Pengaruh penggunaan kosolven dapat menunjukkan atau bahkan menurunkan stabilitas obat tergantung dari sifat obat (Martin, *et al.*, 1993).

Tabel I. Kosolven yang sering digunakan dalam formulasi obat (Swarbick and Boylan, 1990)

| Kosolven | Konstanta dielektrika | Parameter kelarutan (kal/cm) | Tegangan permukaan (dynes/cm) |
|--------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Air | 78,5 | 223,4 | 45,6 |
| Gliserin | 42,5 | 17,7 | 32,7 |
| N dimetil astemid | 37,8 | 10,8 | 4,6 |
| Propilen glikol | 32,0 | 12,6 | 12,4 |
| Etanol | 24,3 | 12,7 | 0,5 |
| PEG 400 | 13,6 | 11,3 | 11,7 |
| Dimetil Isosorbido | - | 8,63 | 4,2 |

3. Jalur Penguraian Obat

a. Hidrolisis

Banyak bahan farmasi menjadi gugus fungsional ester atau amida yang terhidrolisis dalam larutan.

Hidrolisis ester. Hidrolisis suatu ester menjadi campuran asam dan alkohol sesungguhnya menyangkut pemutusan ikatan kovalen antara atom karbon dan atom oksigen. Meskipun beberapa reaksi hidrolisis ini dapat berlangsung dalam air murni, kebanyakan reaksi memerlukan katalisator untuk mendorongnya. Katalisator itu selalu berupa zat yang bersifat polar, seperti asam mineral, alkali, atau enzim tertentu, yang semuanya dapat memberikan ion hidrogen atau hidroksil kepada campuran reaksi (Lachman, *et al.*, 1986).

Karena disadari bahwa banyak obat terurai melalui hidrolisis ester, telah dipelajari metode peningkatan stabilitas bahan farmasi yang mengalami penguraian jenis itu. Faktor-faktor yang harus dipertimbangkan antara lain (Lachman, *et al.*, 1986):

- 1) pH. Larutan obat harus diformulasikan sedekat mungkin ke pH stabilitas optimumnya.
- 2) Jenis pelarut. Penggantian air sebagian atau seluruhnya dengan pelarut yang konstanta dielektriknya lebih rendah, umumnya menyebabkan kecepatan hidrolisis menurun secara berarti. Contoh pelarut bukan air adalah etanol, glikol, glukosa, dan larutan manitol serta amida tersubstitusi.
- 3) Kompleksasi . Laju hidrolitik dapat dipengaruhi oleh pembentukan kompleks dengan dua cara, yaitu oleh efek sferik atau polar dan efek elektronik.

Pada umumnya efek sferik diduga akan menurunkan laju hidrolisis, sedangkan efek elektronik dapat menaikkan atau menurunkan kecepatan reaksi.

- 4) Surfaktan. Surfaktan nonionik, kationik, dan anionik menstabilkan obat terhadap katalisis basa. Namun surfaktan nonionik merupakan stabilisator

yang kurang efektif dibanding dengan surfaktan anionik atau kationik. Karena tingkat hidrasi yang relatif tinggi pada permukaan jaringan surfaktan nonionik.

- 5) Modifikasi struktur kimia. Sejumlah laporan kepustakaan menunjukkan bahwa substituen tertentu yang ditambahkan pada rantai alkil atau asil dari ester alifatik atau aromatik, atau pada inti benzen dari ester aromatik menyebabkan penurunan laju hidrolisis. Hal ini disebabkan oleh efek sferik dan / atau polar dari gugus substituen.
- 6) Garam dan ester. Teknik yang digunakan untuk meningkatkan stabilitas obat-obat yang terurai melalui hidrolisis adalah dengan cara mengurangi kelarutannya melalui pembentukan garam atau esternya yang sukar larut.

Hidrolisis amida. Senyawa farmasi yang mengandung gugus amida dapat mengalami hidrolisis dengan cara yang serupa dengan senyawa jenis ester. Pengganti asam dan alkohol yang terbentuk pada hidrolisis ester, pemecahan hidrolisis amida menghasilkan asam dan amina (Lachman, *et al.*, 1986).

b. Oksidasi – reduksi

Penguraian oksidatif senyawa farmasi menjadi sebab ketidakstabilan banyak sediaan farmasi. Misalnya steroid, vitamin, antibiotik, dan epinefrin mengalami penguraian oksidatif. Yang menjadi perantara pada reaksi-reaksi itu adalah radikal bebas atau oksigen molekuler. Suatu zat disebut teroksidasi bila zat itu melepas elektron. Oksidasi sering menyangkut penambahan oksigen atau pengambilan hidrogen (Lachman, *et al.*, 1986).

c. Fotolisis

Penguraian senyawa farmasi akibat serapan energi radiasi dalam bentuk cahaya makin perlu dipertimbangkan karena struktur kimia yang rumit dari banyak obat baru. Reaksi-reaksi peruraian, seperti oksidasi-reduksi, perubahan struktur cincin, atau modifikasi dan polimerisasi, dapat terjadi karena penyinaran cahaya, dengan panjang gelombang tertentu (Lachman, *et al.*, 1986).

d. Rasemisasi

Dalam reaksi rasemisasi, suatu zat aktif optis kehilangan aktivitas optiknya tanpa mengubah susunan kimianya. Reaksi ini dapat mempengaruhi stabilitas formulasi farmasi. Kinetika rasemisasi dapat diteliti dengan cara serupa dengan reaksi hidrolisis. Kondisi penyimpanan sediaan yang optimal dapat ditetapkan melalui penentuan konstanta laju reaksi, ketergantungan reaksi pada temperatur, dan ketergantungan reaksi pada pH (Lachman, *et al.*, 1986).

4. Laju dan orde reaksi

Kecepatan reaksi atau laju reaksi ialah kecepatan perubahan konsentrasi pereaksi terhadap waktu. Sedang, tingkat reaksi atau orde reaksi ialah jumlah pereaksi yang konsentrasinya menentukan kecepatan reaksi (Sukardjo, 1985). Ada beberapa orde reaksi namun biasanya bahan-bahan obat mengalami degradasi mengikuti kinetika orde nol, orde satu, orde satu semu dan orde dua (Lachman, *et al.*, 1986).

a. Reaksi orde nol

Bila laju reaksi tidak tergantung pada konsentrasi zat yang bereaksi, yang berpengaruh adalah pangkat nol konsentrasi reaktan ($\text{laju} = k \cdot 0^{\text{C}}$) dan reaksinya dianggap berorde nol. Pada reaksi jenis ini, faktor pembatas bukanlah konsentrasi,

Nilai atau deskripsi kualitatif beberapa parameter fisika kimia dari zat terlarut (*solute*) dan pelarut (*solvent*) dapat membantu mendapatkan gambaran (ide) mengenai keterlarutan suatu obat (Anief, 1984).

Beberapa faktor dan konsep yang penting untuk meramal keterlarutan obat adalah (Anief, 1984):

- (a) polaritas
- (b) *co-solvency*
- (c) temperatur
- (d) pembentukan kompleks
- (e) ukuran partikel.

Dalam penyusunan formula larutan menghadirkan banyak masalah teknis untuk ahli farmasi industri. Sehingga dibutuhkan teknis khusus untuk melarutkan obat yang sukar larut. Preparat akhir harus memenuhi persyaratan elegansi farmasetik dengan memperlihatkan rasa, penampilan, dan viskositas (Lachman, *et al.*, 1986).

Keuntungan bentuk sediaan larutan ialah:

- (a) merupakan campuran homogen
- (b) dosis mudah diubah-ubah dalam pembuatan
- (c) dapat diberikan dalam larutan encer bila mengiritir lambung
- (d) obat diabsorpsi lebih cepat dan onset akan terjadi cepat
- (e) mudah diberi pemanis, bau-bauan dan warna
- (f) untuk pemakaian luar, bentuk larutan mudah dipakai.

Sedangkan kerugiannya ialah:

- (a) bentuk larutan lebih besar volumenya
- (b) ada obat tidak stabil dalam larutan
- (c) ada obat yang rasa dan bau sukar ditutupi dalam bentuk larutan.

2. Stabilitas

Stabilitas produk sediaan farmasi dapat didefinisikan sebagai suatu rancang bangun formulasi tertentu, dalam kemasan spesifik yang ditujukan untuk mempertahankan spesifikasi fisika, kimia, mikrobiologi, terapeutik dan toksikologi. Rancang bangun ini diupayakan mampu menjamin bahwa kemasan produk akan tetap stabil untuk mengantisipasi batas umur penyimpanan (Connors, *et.al.*, 1986). Proses kimia yang umum menyebabkan obat-obat tidak stabil adalah hidrolisis, oksidasi-reduksi, rasemisasi, dekarboksilasi, pemecahan cincin, dan fotolisis. Yang paling sering dijumpai adalah hidrolisis dan oksidasi-reduksi (Lachman, *et al.*, 1986).

Faktor yang menyebabkan ketidakstabilan sediaan obat dapat dikelompokkan menjadi 2. Pertama adalah labilitas bahan obat dan bahan pembantunya sendiri yang dihasilkan oleh bangun kimiawi dan kimia fisiknya. Kedua adalah faktor luar seperti suhu, kelembaban udara dan cahaya yang dapat menginduksi atau mempercepat jalannya reaksi. Hal penting lainnya adalah kemasan, khususnya jika digunakan wadah yang terbuat dari bahan sintesis. Seberapa besar skala yang diakibatkan oleh faktor-faktor tersebut sangat tergantung dari jenis galenik sediaan tersebut. Dalam sediaan padat seperti serbuk, bubuk, dan tablet, reaksi yang menyebabkan ketidakstabilan berjalan sangat

jen
rea
al.,
melainkan hal lain, misalnya kelarutan atau absorpsi cahaya pada beberapa reaksi fotokimia. Bila kelarutan menjadi faktor penentu, hanya sejumlah obat terlarut saja yang mengalami peruraian (Lachman, *et al.*, 1986).

Laju penguraian obat secara matematis dapat digambarkan sebagai berikut:

(C

$$\frac{-d(D)}{dt} \dots\dots\dots(2)$$

Pengintegralan persamaan (2) menghasilkan persamaan sebagai berikut :

$$(D) = (D_0) - K_0.t \dots\dots\dots(3)$$

Menurut persamaan (3), kurva hubungan antara (D) dan t menghasilkan garis lurus dengan slope sebesar $-K_0$ dan intersep sebesar D_0 dengan D_0 adalah kadar reaktan mula-mula dan K_0 adalah laju reaksi. Satuan K_0 adalah $M.waktu^{-1}$, jika satuan D adalah Molar (Connors, *et al.*, 1986).

Waktu paruh ($t_{1/2}$) yaitu waktu yang diperlukan separuh reaktan mengalami degradasi. Persamaan waktu paruh diperoleh dengan mensubstitusikan $(D) = (D_0)/2$ kedalam persamaan (3), sehingga diperoleh persamaan (4) (Connors, *et al.*, 1986).

$$t_{1/2} = \{0,5 (D_0)\} / K_0 \dots\dots\dots(4)$$

Waktu kadaluarsa (t_{90}) yaitu waktu yang diperlukan untuk reaktan mengalami degradasi 10% sehingga persamaan untuk waktu kadaluarsa adalah: (Connors, *et al.*, 1986).

$$t_{90} = \{0,1 (D_0)\} / K_0 \dots\dots\dots(5)$$

b. Reaksi orde pertama

(I
Bila laju reaksi tergantung pada pangkat satu konsentrasi suatu reaktan tunggal {laju = $k_1 (D)$ }, Reaksinya dianggap sebagai orde pertama. Dalam reaksi

c. Reaksi orde pertama semu

Reaksi orde pertama semu dapat didefinisikan sebagai reaksi orde kedua atau bimolekuler yang dibuat bersifat seperti reaksi orde pertama. Keadaan itu berlaku bila salah satu zat yang bereaksi ada dalam jumlah sangat berlebihan atau tetap pada konsentrasi tertentu dibandingkan dengan zat lainnya. Dalam keadaan demikian, laju reaksi ditentukan oleh satu reaktan, meskipun ada dua reaktan, karena reaktan kedua tidak mengalami perubahan konsentrasi yang berarti selama reaksi penguraian. Contoh keadaan semacam itu adalah hidrolisis suatu ester dengan katalisator ion hidroksil. Bila konsentrasi ion hidroksil tinggi dibandingkan dengan konsentrasi ester, reaksinya bersifat sebagai reaksi orde pertama dan dapat mudah melalui pengujian kadar ester tersisa (Lachman, *et al.*, 1986).

d. Reaksi orde kedua

Reaksi orde dua dinyatakan sebagai:



Bila laju reaksi tergantung pada kadar A dan B yang masing-masing dipangkatkan satu, maka peruraian A sama dengan laju peruraian B, dan keduanya sebanding dengan hasil kali konsentrasi reaktan (Martin, *et al.*, 1993).

$$-d(A) / dt = -d(B) / dt = K_2 (A) (B) \quad \dots\dots\dots(12)$$

Jika a dan b adalah konsentrasi awal A dan B dan x adalah konsentrasi tiap bagian yang bereaksi pada saat t, hukum laju dapat ditulis:

$$dx / dt = k (a-x) (b-x) \quad \dots\dots\dots(13)$$

Dimana dx/dt ialah laju reaksi dan $(a-x)$ dan $(b-x)$ adalah konsentrasi sisa A dan B pada saat t . Bila A dan B digambarkan dalam konsentrasi yang sama maka $a=b$ dan persamaan (13) menjadi:

$$dx/dt = k(a-x)^2 \quad \dots\dots\dots(14)$$

Persamaan (14) diintegrasikan dengan $x = 0$ pada saat $t = 0$ dan $x = x$ pada saat $t = t$

$$k = \frac{1}{at} \frac{x}{a-x} \quad \dots\dots\dots(15)$$

Jika A dan B tidak sama konsentrasinya, maka integrasi persamaan (15) menjadi:

$$k = \frac{2,303}{t(a-b)} \log \frac{b(a-x)}{a(b-x)} \quad \dots\dots\dots(16)$$

Waktu paruh untuk reaksi orde dua adalah:

$$t_{1/2} = \frac{1}{ak} \quad \dots\dots\dots(17)$$

Cara menentukan orde reaksi dapat dilakukan dengan tiga metode yaitu :

a. Metode substitusi

Data yang terkumpul dari hasil pengamatan jalannya suatu reaksi disubstitusikan ke dalam bentuk integral dari persamaan berbagai orde reaksi. Jika persamaan itu menghasilkan harga k yang tetap konstan dalam batas-batas variasi percobaan, maka reaksi dianggap berjalan sesuai dengan orde tersebut (Martin, *et al.*, 1993).

b. Metode grafik

Plot data dalam bentuk grafik dapat digunakan untuk mengetahui orde reaksi tersebut. Jika konsentrasi diplot terhadap t dan didapatkan garis lurus maka reaksi adalah orde nol. Reaksi dikatakan orde pertama bila $\log(a-x)$ terhadap t menghasilkan garis lurus. Reaksi orde kedua akan memberikan garis lurus bila $1/(a-x)$ diplot terhadap t (jika konsentrasi mula-mula sama) (Martin, *et al.*, 1993).

c. Metode waktu paruh

Dalam reaksi orde nol, waktu paruh sebanding dengan konsentrasi awal

(a). Waktu paruh orde pertama tidak bergantung pada konsentrasi awal (a), sedangkan waktu paruh untuk orde kedua sebanding dengan $1/k$ konsentrasi awal (a) dimana konsentrasi kedua reaktan sama, seperti diperlihatkan pada tabel II (Martin, *et al.*, 1993).

Tabel II. Persamaan laju dan waktu paruh (Martin, *et al.*, 1993)

| Orde | Persamaan laju yang diintegrasikan | Persamaan waktu paruh |
|------|--|-----------------------------|
| 0 | $X = kt$ | $t^{1/2} = \frac{a}{2k}$ |
| 1 | $\text{Log} \frac{a-x}{a-x_0} = \frac{k}{2,303} t$ | $t^{1/2} = \frac{0,693}{k}$ |
| 2 | $\frac{x}{a(a-x)} = kt$ | $t^{1/2} = \frac{1}{ak}$ |

5. Monografi bahan

a. Benzokain (etil p-amino benzoat)

Struktur :



Gambar 1. Struktur benzokain (Anonim, 1995).

Benzokain yang telah dikeringkan diatas fosfor pentoksida P selama 3 jam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Nama kimianya etil p-aminobenzoat, mempunyai bobot molekul 165,19 (Anonim, 1995).

Benzokain berupa hablur kecil atau serbuk hablur putih; tidak berbau; stabil di udara; bersifat anestesi lokal pada lidah; sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter; agak sukar larut dalam minyak zaitun dan minyak amandel; larut dalam asam encer (Anonim, 1995). Penyimpanan dalam wadah tertutup baik. Benzokain mempunyai khasiat sebagai anestetikum lokal (Anonim, 1979).

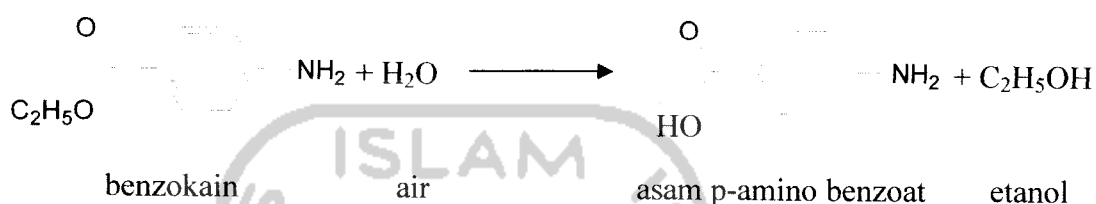
Ester asam para amino benzoat merupakan derivat dari asam p-amino benzoat. Khasiat anestetik obat ini lemah, sehingga hanya digunakan pada anestesi permukaan untuk menghilangkan nyeri dan gatal-gatal (Tjay dan Rahardja, 2000)

Benzokain memiliki absorpsi yang lambat karena sukar larut dalam air, sehingga relatif tidak toksik. Benzokain dapat digunakan langsung pada luka



dengan ulserasi dan menimbulkan anestesia yang cukup lama. Obat ini diberikan sebagai larutan minyak, salep atau supositoria (Ganiswara, 1995).

Benzokain dapat mengalami hidrolisis menghasilkan etanol dan asam para amino benzoat.



Gambar 2. Reaksi hidrolisis benzokain (Connors, *et al.*, 1986).

b. Propilen glikol

Struktur:



Gambar 3. Struktur propilen glikol (Anonim, 1995).

Propilen glikol mengandung tidak kurang dari 99,5% $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$. Nama kimianya 1,2-propanadiol, mempunyai bobot molekul 76,09. Propilen glikol berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna; rasa khas; praktis tidak berbau; menyerap air pada udara lembab dapat bercampur dengan air, dengan aseton, dan dengan kloroform; larut dalam eter dan dalam beberapa minyak esensial; tetapi tidak dapat bercampur dengan minyak lemak (Anonim, 1995). Penyimpanan dalam wadah tertutup baik. Propilen glikol digunakan sebagai zat tambahan; pelarut (Anonim, 1979).

6. Spektrofotometri UV

Spektroskopi serap adalah pengukuran serapan radiasi elektromagnetik panjang gelombang tertentu yang sempit, mendekati monokromatik yang diserap zat. Pengukuran serapan dapat dilakukan pada daerah ultraviolet (panjang gelombang 190 nm – 380 nm) atau pada daerah cahaya tampak (panjang gelombang 380 nm – 780 nm). Meskipun spektrum pada daerah ultraviolet dan daerah cahaya tampak dari suatu zat tidak khas, tetapi sangat cocok untuk penetapan kuantitatif, dan untuk beberapa zat berguna untuk membantu identifikasi (Anonim, 1979).

Molekul selalu mengabsorpsi cahaya elektromagnetik jika frekuensi cahaya ini sama dengan frekuensi getaran molekul tersebut. Elektron yang terikat dan elektron yang tidak terikat akan tereksitasi pada suatu daerah frekuensi, yang sesuai dengan cahaya ultraviolet dan cahaya tampak (Roth and Blaschke, 1994)

Bagian molekul yang mengabsorpsi dalam daerah ultraviolet dan daerah sinar tampak dinyatakan sebagai kromofor. Dalam satu molekul dapat dikandung beberapa kromofor. Jika kromofor dipisahkan satu sama lain paling sedikit oleh dua atom karbon jenuh, maka tidak ada kemungkinan adanya konjugasi antara gugus kromofor. Kurva absorpsi ikatan ini dengan demikian dilihat dari kromofor yang sangat berdekatan, tersusun secara aditif dari kurva masing-masing absorpsi gugus kromofor. Jika sebaliknya beberapa gugus kromofor terkonyugasi sesamanya, maka akan didapat spektrum absorpsi yang sangat berbeda dari spektrum absorpsi masing-masing gugus tunggalnya. Dari konjugasi ini terjadi kromofor baru. Energi yang dibutuhkan untuk elektro-eksitasi berkurang dan absorpsi cahaya bergeser ke daerah panjang gelombang. Jika jumlah gugus

terkonjugasi cukup besar, maka senyawa akan mengabsorpsi dalam daerah sinar tampak dan berwarna (Roth and Blaschke, 1994).

Analisis dengan spektrofotometri UV-Vis selalu melibatkan pembacaan absorban radiasi elektromagnetik oleh molekul atau radiasi elektromagnetik yang diteruskan. Keduanya dikenal sebagai absorban (A) tanpa satuan dan transmittan dengan satuan persen (%T).

Bouguer, Lambert dan Beer membuat formula secara matematik hubungan antara transmittan atau absorban terhadap intensitas radiasi atau konsentrasi zat yang dianalisis dan tebal larutan yang mengabsorpsi sebagai :

$$T = \frac{I_t}{I_0} = 10^{-\epsilon \cdot c \cdot b} \dots\dots\dots(18)$$

$$A = \log \frac{1}{T} = \epsilon \cdot c \cdot b \dots\dots\dots(19)$$

Dimana :

T = persen transmittan

I_0 = Intensitas radiasi yang datang

I_t = Intensitas radiasi yang diteruskan

ϵ = absorpsi molar ($\text{Lt. mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)

c = konsentrasi (mol. Lt^{-1})

b = tebal larutan (cm)

A = absorban (Mulja dan Suherman, 1995).

Spektrofotometri UV-Vis dapat melakukan penentuan terhadap sampel yang berupa larutan, gas atau uap. Untuk sampel yang berupa larutan perlu diperhatikan beberapa persyaratan pelarut yang dipakai, antara lain (Mulja dan Suharman, 1995):

- (a) pelarut yang dipakai tidak mengandung sistem ikatan rangkap terkonjugasi pada struktur molekul dan tidak berwarna.
- (b) tidak terjadi interaksi dengan molekul senyawa yang dianalisis.

BAB III

METODE PENELITIAN

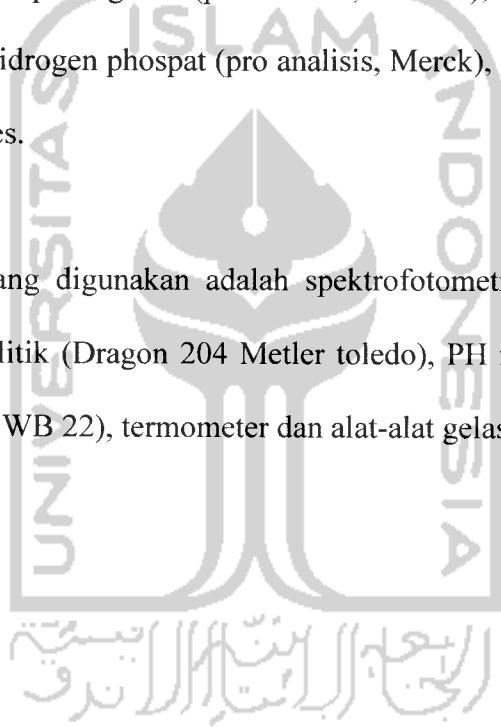
A. Bahan dan alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah benzokain (farmasetis, Brataco), propilen glikol (pro analisis, Brataco), NaOH (pro analisis, Merck), kalium dihidrogen fosfat (pro analisis, Merck), etanol (pro analisis, Brataco) dan aquades.

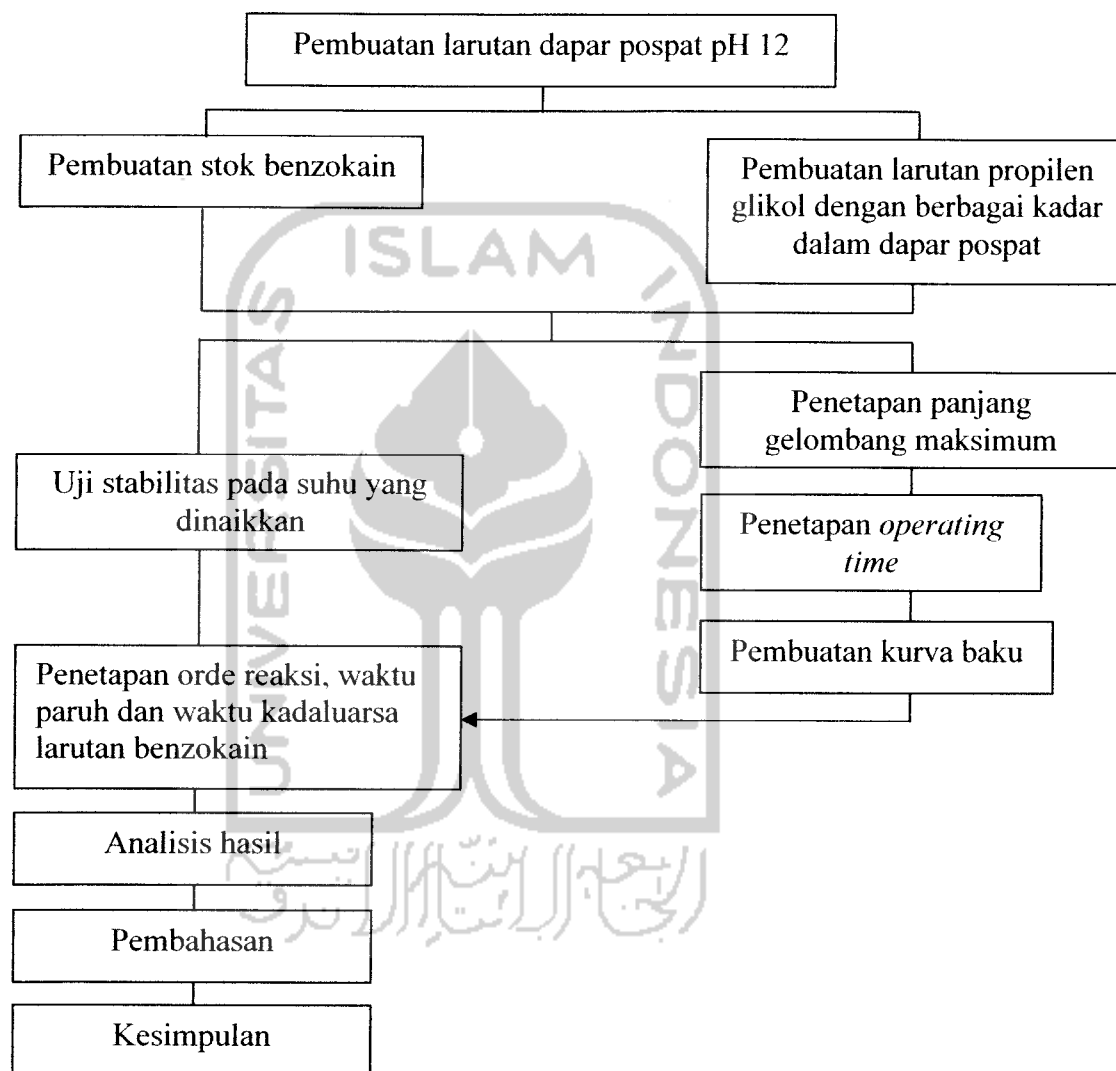
2. Alat

Alat yang digunakan adalah spektrofotometri UV (Genesys series 10), neraca analitik (Dragon 204 Metler toledo), PH meter (Inolab), penangas air (Memmert WB 22), termometer dan alat-alat gelas.



B. Cara Penelitian

Cara penelitian ini dapat dilihat secara skematis pada gambar 4.



Gambar 4. Skema kerja penelitian

1. Preparasi sampel

a. Pembuatan dapar pospat pH 12

Dibuat dengan mencampur 250,0 ml kalium dihidrogen fosfat 0,2 M dengan sejumlah NaOH 0,2 M sampai pH meter menunjukkan angka 12. Kemudian diencerkan dengan air bebas CO₂ hingga 1000,0 ml.

b. Pembuatan larutan propilen glikol

Dibuat 4 formula dengan kadar propilen glikol 0%, 1%, 2%, dan 3% (b/v) dalam dapar pospat pH 12.

1). Kadar 0 %

Dibuat tanpa propilen glikol, hanya mengandung dapar pospat pH 12.

2). Kadar 1%

Dibuat dengan cara 1 g propilen glikol dimasukkan dalam labu ukur 100 ml kemudian ditambahkan dapar pospat sampai tanda.

3). Kadar 2%

Dibuat dengan cara 2 g propilen glikol dimasukkan dalam labu ukur 100 ml kemudian ditambahkan dapar pospat sampai tanda.

4). Kadar 3%

Dibuat dengan cara 3 g propilen glikol dimasukkan dalam labu ukur 100 ml kemudian ditambahkan dapar pospat sampai tanda.

c. Pembuatan stok benzokain

Larutan stok benzokain 100 µg/ml dibuat dengan cara 100 mg benzokain dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml, ditambah etanol sampai larut, kemudian ditambahkan dapar pospat sampai tanda. Kemudian

diencerkan 10 kalinya dengan cara diambil 10 ml ad 100 ml dapar popat pH 12.

2. Validasi metode penetapan kadar benzokain

a. Penetapan panjang gelombang maksimum benzokain

Larutan stok benzokain 100 $\mu\text{g/ml}$ diambil 1,0 ml ditambahkan 3 ml larutan propilen glikol dengan kadar 0%, 1%, 2%, dan 3% kemudian ditambahkan 1,0 ml NaOH 0,1 M. Kemudian diencerkan 2,5 kalinya dengan cara diambil 2,0 ml dalam labu takar 5 ml, ditambahkan dapar popat pH 12 sampai tanda. Larutan tersebut masing-masing discanning dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

b. Penetapan *operating time* benzokain

Larutan stok benzokain 100 $\mu\text{g/ml}$ diencerkan 12,5 kalinya sehingga kadarnya menjadi 8 $\mu\text{g/ml}$. Larutan tersebut discanning dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum selama 30 menit.

c. Pembuatan kurva baku benzokain

Larutan stok dibuat dengan seri pengenceran sehingga diperoleh suatu seri larutan dengan kadar berturut-turut 15 $\mu\text{g/ml}$, 20 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$, 30 $\mu\text{g/ml}$, 35 $\mu\text{g/ml}$, 40 $\mu\text{g/ml}$ dalam dapar popat. Dari larutan berbagai kadar tersebut masing-masing diambil 1 ml ditambah dengan 3,0 ml larutan propilen glikol dengan berbagai kadar kemudian campuran itu ditambahkan 1 ml NaOH 0,1 M dan dalam larutan tersebut dilakukan pembacaan serapan dan kadar obat dalam larutan.

jenis ini, suatu zat terurai langsung menjadi satu atau beberapa hasil reaksi. Laju reaksi berbanding langsung dengan konsentrasi zat yang bereaksi (Lachman, *et al.*, 1986).

Laju penguraian obat secara matematis dapat digambarkan sebagai berikut (Connors, *et al.*, 1986):

$$\frac{-d(D)}{dt} = k_1(D) \quad \dots\dots\dots(6)$$

Pengintegralan persamaan (6) menghasilkan persamaan:

$$\ln(D) = \ln(D_0) - K_1 \cdot t \quad \dots\dots\dots(7)$$

Persamaan (7) dapat diubah menjadi persamaan:

$$(D) = (D_0) e^{-kt} \quad \dots\dots\dots(8)$$

atau

$$\log(D) = \log(D_0) - K_1 \cdot t / 2,303 \quad \dots\dots\dots(9)$$

Berdasarkan persamaan di atas, kurva hubungan antara log D dan t berupa garis lurus dengan slope sebesar $-K_1 / 2,303$ dengan D adalah kadar reaktan yang tinggal setelah waktu t. D_0 adalah kadar reaktan mula-mula dan K_1 adalah laju reaksi dengan satuan K_1 adalah waktu⁻¹ (Connors, *et al.*, 1986).

Waktu paruh ($t_{1/2}$) untuk reaksi orde satu diperoleh dengan mensubstitusikan $(D) = D_0/2$ ke dalam persamaan (2), dan menghasilkan persamaan (Connors, *et al.*, 1986):

$$t_{1/2} = 0,693 / K_1 \quad \dots\dots\dots(10)$$

Waktu kadaluarsa (t_{90}) dapat diperoleh dengan mensubstitusikan $(D) = 0,9(D_0)$ sehingga persamaan t_{90} adalah (Connors, *et al.*, 1986):

$$t_{90} = 0,105 / K_1 \quad \dots\dots\dots(11)$$

(c) kemurniannya harus tinggi (Mulja dan Suharman, 1995).

Untuk penetapan kadar spektrofotometri, yang ditentukan adalah absorpsi maksimum kurva absorpsi. Jika absorpsi ini untuk penentuan kadar adalah sangat rendah atau senyawa mula-mula mengabsorpsi di bawah 220 nm, maka seringkali senyawa diubah dulu menjadi suatu zat warna melalui reaksi kimia, dan absorpsi ditentukan dalam daerah sinar tampak (Roth and Blaschke, 1994).

B. Landasan teori

Jalur utama degradasi yang menyebabkan benzokain tidak stabil adalah peristiwa hidrolisis yang memecah benzokain menjadi etanol dan asam para amino benzoat. Terjadinya hidrolisis ini dapat dihambat dengan cara penggantian air, seluruhnya, atau sebagian dengan pelarut yang konstanta dielektriknya lebih rendah seperti alkohol, gliserin, propilen glikol, PEG 400, dan tween 80. Dan berdasar penelitian Lestari (1999) propilen glikol yang digunakan sebagai kosolven akan menurunkan harga tetapan laju reaksi degradasi fenobarbital. Sehingga dalam hal ini penggunaan propilen glikol pada larutan benzokain diharapkan dapat meningkatkan stabilitas benzokain dalam sediaan dimana propilen glikol disini berfungsi sebagai kosolven yang dapat mengurangi laju degradasi. Stabilitas kimia benzokain dapat ditentukan dengan metode kenaikan suhu yang dinyatakan dengan waktu paruh ($t_{1/2}$) dan waktu kadaluarsa (t_{90}).

C. Hipotesis

Peningkatan kadar propilen glikol akan menaikkan stabilitas benzokain dalam sediaan larutan.

3. Uji stabilitas pada suhu yang dinaikkan

Larutan stok benzokain diambil 1,0 ml dan ditambah 3,0 ml larutan propilen glikol dengan kadar 0% (F1), 1% (F2), 2% (F3) dan 3% (F4) kemudian diinkubasi pada 3 suhu 40 °C, 50 °C dan 60 °C. Waktu inkubasi adalah 4 jam. Pada jam ke- 0, 1, 2, 3, dan 4 dilakukan pengambilan sampel. Selanjutnya tabung reaksi berisi sampel segera dimasukkan dalam wadah yang berisi es batu untuk menghentikan reaksi. Kemudian ditambah 1,0 ml NaOH 0,1 M dan kemudian diencerkan 2,5 kalinya dengan cara diambil 2,0 ml dalam labu takar 5 ml, ditambahkan dapar pospat pH 12 sampai tanda. Kemudian ditetapkan kadarnya dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum.

4. Penetapan orde reaksi, waktu paruh dan waktu kadaluarsa larutan benzokain

Orde reaksi ditentukan dengan menggunakan metode grafik yaitu data yang terkumpul dari hasil pengamatan jalannya suatu reaksi yang berupa data kadar tersisa, suhu dan waktu dibuat grafik. Dalam hal ini orde reaksi ditentukan berdasarkan nilai koefisien korelasi yang paling mendekati ± 1 . jika konsentrasi diplotkan terhadap t dan didapatkan garis lurus maka reaksi tersebut mengikuti kinetika reaksi orde nol. Jika log konsentrasi diplotkan terhadap t menghasilkan garis lurus maka reaksi tersebut mengikuti kinetika reaksi orde pertama. Serta jika $1/\text{konsentrasi}$ diplotkan terhadap t menghasilkan garis lurus maka reaksi tersebut mengikuti kinetika reaksi orde kedua.

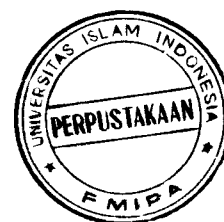
C. Cara analisis hasil

Untuk menyatakan kestabilan benzokain pada penelitian ini digunakan parameter laju degradasi. Semakin kecil laju degradasi benzokain berarti jumlah benzokain yang masih utuh semakin besar atau stabilitas benzokain semakin besar. Reaksi degradasi dapat ditentukan orde reaksinya dengan menggunakan metode grafik. Bila orde reaksi telah diketahui maka dengan menggunakan persamaan yang sesuai dengan orde reaksi tersebut harga tetapan laju degradasi (k) dapat diketahui. Untuk mengetahui harga tetapan laju degradasi (k) pada suhu kamar ($^{\circ}25$ C) digunakan plot Arrhenius yaitu dibuat kurva hubungan $1/T$ (K) dengan $\log k$ pada masing-masing kadar propilen glikol. Dari harga k tersebut dapat digunakan untuk menentukan besarnya waktu paruh ($t_{1/2}$) dan waktu kadaluarsa (t_{90}).

Analisis statistik dilakukan terhadap waktu paruh ($t_{1/2}$) dan waktu kadaluarsa (t_{90}) pada suhu kamar. Untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara kadar propilen glikol dengan waktu paruh ($t_{1/2}$) dan waktu kadaluarsa (t_{90}) larutan benzokain digunakan analisis koefisien korelasi *bivariate* atau *pearson*.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN



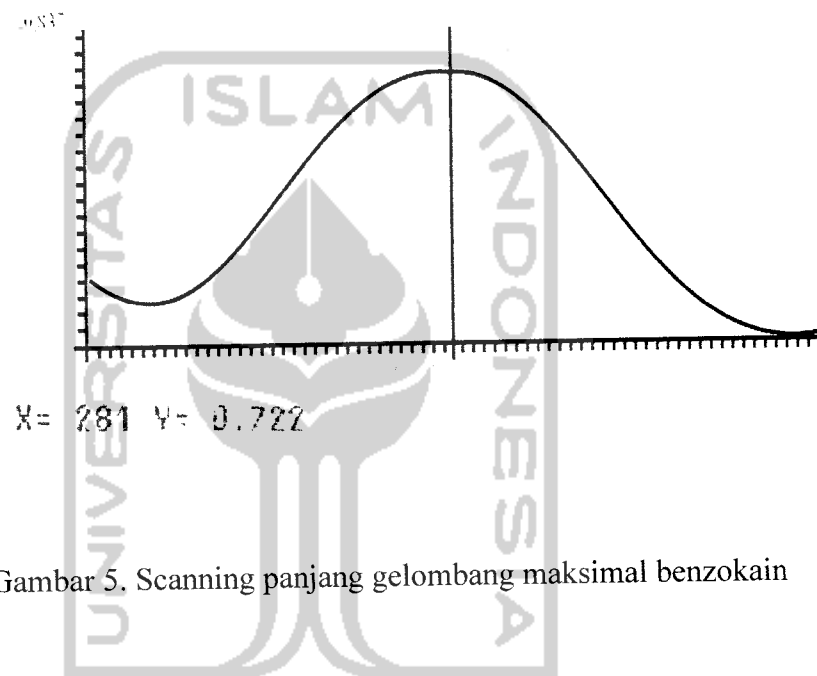
A. Validasi Metode Penetapan Kadar Benzokain

1. Penetapan Panjang Gelombang Maksimum

Penetapan panjang gelombang maksimum benzokain ini dilakukan untuk mengetahui panjang gelombang yang menunjukkan serapan maksimum benzokain. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh digunakan untuk mengukur serapan dalam menetapkan persamaan kurva baku dan dalam menetapkan kadar benzokain yang tersisa (utuh). Pengukuran serapan dilakukan dengan spektrofotometri UV pada kisaran panjang gelombang 230-330 nm. Hasil penelitian serapan UV benzokain memperlihatkan serapan maksimal pada 281 nm dengan penambahan larutan propilen glikol dengan kadar 0%, 1%, 2% dan 3% dalam dapar pospat pH 12,0. Penambahan ini tidak mengubah panjang gelombang serapan maksimum. Fungsi NaOH disini adalah sebagai pelarut sampel yang akan dibaca pada spektrofotometri UV. Hasil scanning panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada gambar 5.

Untuk selanjutnya pembacaan serapan benzokain menggunakan panjang gelombang maksimal 281 nm.

| | |
|------------------|-----------------|
| TEST SETUP | |
| Survey Scan | 10:46pm 22Feb05 |
| Test Name | FJ01 |
| Measurement Mode | Absorbance |
| Start Wavelength | 230nm |
| Stop Wavelength | 330nm |
| Scan Speed | Fast |
| ID# (0=OFF) | 1 |

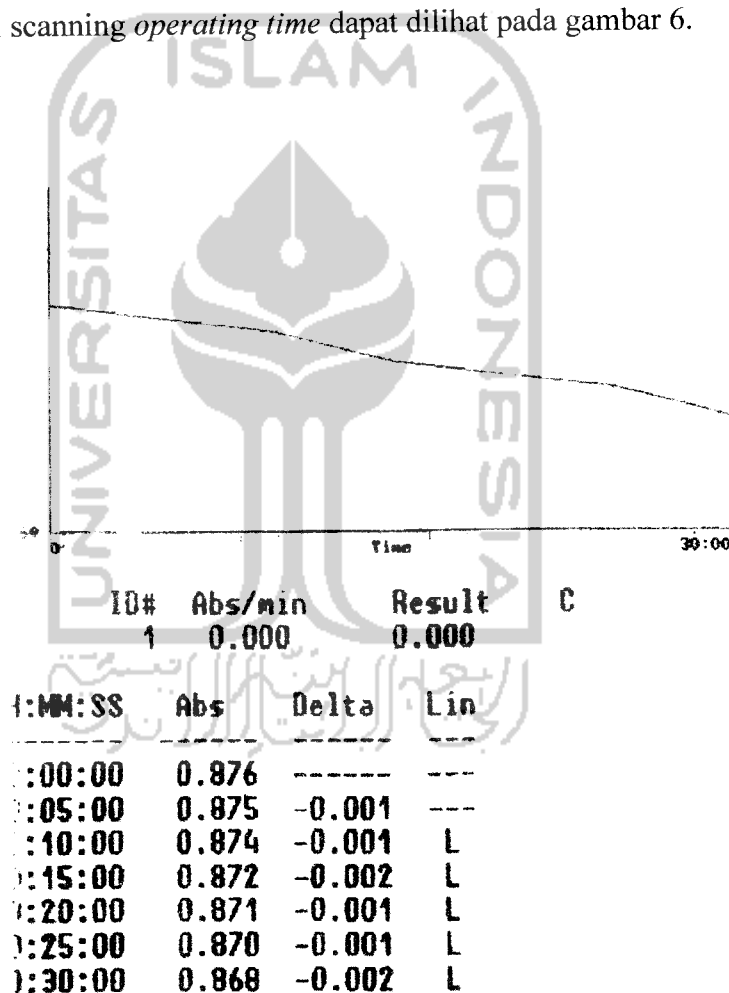


Gambar 5. Scanning panjang gelombang maksimal benzokain

2. Penetapan *Operating Time* Benzokain

Penetapan *operating time* ini dilakukan untuk mengetahui waktu yang memberikan serapan benzokain yang stabil. Dalam hal ini pengenceran larutan stok menjadi kadar $8 \mu\text{g/ml}$ dimaksudkan untuk menyesuaikan kadar maksimum yang memberikan panjang gelombang maksimum.

Penetapan *operating time* dilakukan selama 30 menit dengan interval waktu 5 menit. Dalam hal ini diperoleh bahwa dalam 30 menit serapan benzokain masih stabil yang ditunjukkan dengan grafik waktu versus absorbansi yang relatif lurus. Sehingga pada penetapan kadar benzokain yang tersisa yang dilakukan pada langkah selanjutnya tidak perlu dikhawatirkan ketidakstabilan serapan yang terukur dalam 30 menit. Hasil scanning *operating time* dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Scanning operating time benzokain

3. Penentuan Persamaan Kurva Baku Benzokain

Persamaan kurva baku benzokain merupakan hubungan antara absorbansi versus kadar yang berupa garis lurus, dimana persamaan garis yang diperoleh selanjutnya digunakan untuk menentukan kadar benzokain yang tersisa (utuh).

Untuk mengetahui kadar benzokain yang tersisa (utuh) pada suhu 40°C, 50°C, dan 60°C digunakan kurva baku yang dapat dilihat pada tabel berikut:

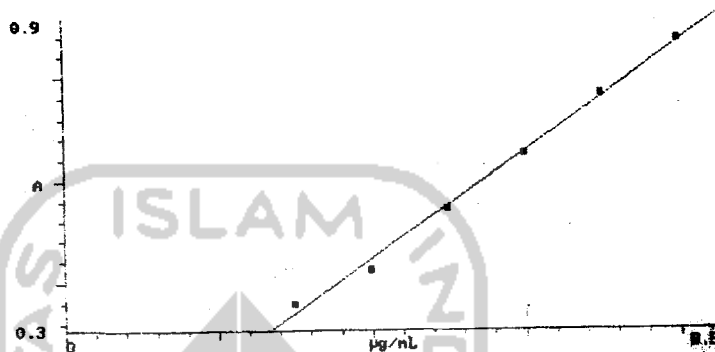
Tabel III. Persamaan kurva baku benzokain dalam dapar pospat pH 12

| Kadar propilen glikol | Persamaan kurva baku | R |
|-----------------------|-----------------------|-------|
| 0% | $Y = 0,105 X + 0,022$ | 0,998 |
| 1% | $Y = 0,108 X - 0,001$ | 0,999 |
| 2% | $Y = 0,107 X + 0,002$ | 1,000 |
| 3% | $Y = 0,106 X - 0,002$ | 1,000 |

Persamaan kurva baku tersebut diperoleh dari serapan beberapa seri kadar larutan benzokain dengan panjang gelombang maksimum.

Gambar kurva baku dapat dilihat pada gambar 7-10.

Std Curve - Standards 8:46pm 1Mar05
 Test Name KURVA 1
 Date Standards Measured 1Mar05
 Wavelength 281nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear



Curve Fit = Linear
 Slope 0.105
 Intercept 0.022
 Std Dev 0.015
 Corr Coeff 0.998

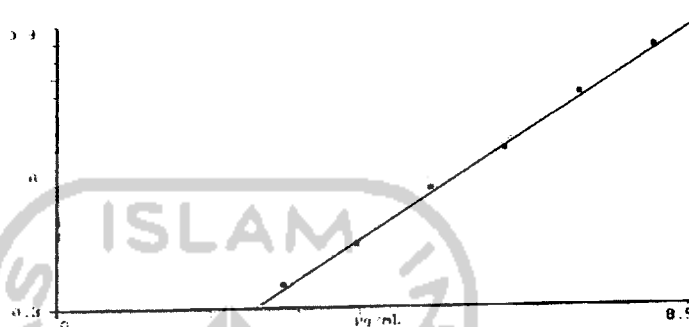
Std Curve - Standards 8:47pm 1Mar05
 Test Name KURVA 1
 Date Standards Measured 1Mar05
 Wavelength 281nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear

| Std# | ug/ml | A(281nm) |
|------|-------|----------|
| 1 | 3.000 | 0.357 |
| 2 | 4.000 | 0.422 |
| 3 | 5.000 | 0.542 |
| 4 | 6.000 | 0.647 |
| 5 | 7.000 | 0.764 |
| 6 | 8.000 | 0.866 |

Curve Fit = Linear
 Slope 0.105
 Intercept 0.022
 Std Dev 0.015
 Corr Coeff 0.998

Gambar 7. Scanning kurva baku benzokain dengan kadar propilen glikol 0%

Std Curve - Standards 8:52pm 1Mar05
 Test Name KURVA 2
 Date Standards Measured 1Mar05
 Wavelength 281nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear



Curve Fit = Linear
 Slope 0.108
 Intercept -0.001
 Std Dev 0.011
 Corr Coeff 0.999

Std Curve - Standards 8:53pm 1Mar05
 Test Name KURVA 2
 Date Standards Measured 1Mar05
 Wavelength 281nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear

| Std# | ug/mL | A(281nm) |
|------|-------|----------|
| 1 | 3.000 | 0.332 |
| 2 | 4.000 | 0.419 |
| 3 | 5.000 | 0.547 |
| 4 | 6.000 | 0.636 |
| 5 | 7.000 | 0.759 |
| 6 | 8.000 | 0.867 |

Curve Fit = Linear
 Slope 0.108
 Intercept -0.001
 Std Dev 0.011
 Corr Coeff 0.999

Gambar 8. Scanning kurva baku benzokain dengan kadar propilen glikol 1%

Std Curve - Standards 3:59pm 1Mar05
 Test Name KURVA 3
 Date Standards Measured 1Mar05
 Wavelength 281nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear

Curve Fit = Linear
 Slope 0.107
 Intercept 0.002
 Std Dev 0.002
 Corr Coeff 1.000

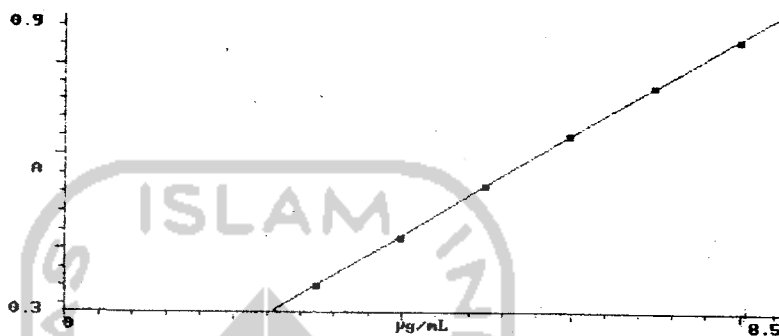
Std Curve - Standards 3:59pm 1Mar05
 Test Name KURVA 3
 Date Standards Measured 1Mar05
 Wavelength 281nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear

| Std# | ug/ml | A(281nm) |
|------|-------|----------|
| 1 | 3.000 | 0.323 |
| 2 | 4.000 | 0.428 |
| 3 | 5.000 | 0.536 |
| 4 | 6.000 | 0.645 |
| 5 | 7.000 | 0.753 |
| 6 | 8.000 | 0.854 |

Curve Fit = Linear
 Slope 0.107
 Intercept 0.002
 Std Dev 0.002
 Corr Coeff 1.000

Gambar 9. Scanning kurva baku benzokain dengan kadar propilen glikol 2%

Std Curve - Standards 9:04pm 1Mar05
 Test Name KURVA 4
 Date Standards Measured 1Mar05
 Wavelength 281nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear



Curve Fit = Linear
 Slope 0.106
 Intercept -0.002
 Std Dev 0.003
 Corr Coeff 1.000

Std Curve - Standards 9:05pm 1Mar05
 Test Name KURVA 4
 Date Standards Measured 1Mar05
 Wavelength 281nm
 Ref. Wavelength Correction Off
 Curve Fit Linear

| Std# | ug/mL | A(281nm) |
|------|-------|----------|
| 1 | 3.000 | 0.317 |
| 2 | 4.000 | 0.423 |
| 3 | 5.000 | 0.531 |
| 4 | 6.000 | 0.638 |
| 5 | 7.000 | 0.747 |
| 6 | 8.000 | 0.846 |

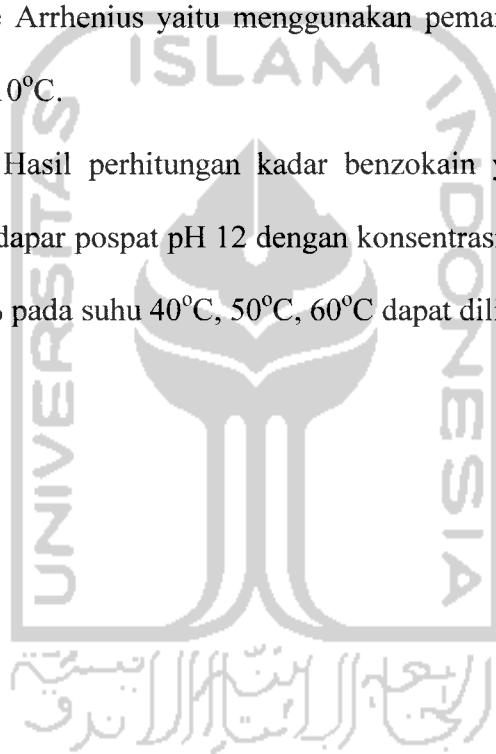
Curve Fit = Linear
 Slope 0.106
 Intercept -0.002
 Std Dev 0.003
 Corr Coeff 1.000

Gambar 10. Scanning kurva baku benzokain dengan kadar propilen glikol 3%

B. Penentuan Stabilitas Larutan Benzokain

Penentuan stabilitas larutan benzokain ini dilakukan dengan metode suhu yang dinaikkan. *Elevated Temperature Test* (pemanasan yang dipercepat) merupakan salah satu cara yang digunakan untuk mengetahui stabilitas dari suatu sediaan obat. Larutan benzokain dalam berbagai kadar propilen glikol ditentukan stabilitasnya menggunakan metode Arrhenius yaitu menggunakan pemanasan dengan kenaikan suhu setiap 10°C .

Hasil perhitungan kadar benzokain yang tersisa yang dilakukan dalam dapar pospat pH 12 dengan konsentrasi propilen glikol 0%, 1%, 2% dan 3% pada suhu 40°C , 50°C , 60°C dapat dilihat pada tabel IV-VII.



Tabel IV. Data kadar benzokain yang tersisa dalam larutan dengan kadar propilen glikol 0% setelah pemanasan 40°C, 50°C, dan 60°C

| Suhu | T (jam) | A ± SD | X (µg/ml) | Ct (µg/ml) | Log Ct(µg/ml) | 1/Ct (ml/µg) |
|------|---------|---------------|-----------|------------|---------------|------------------------|
| 40 | 0 | 0,682 ± 0,012 | 6,286 | 78,575 | 1,895 | 1,273.10 ⁻² |
| | 1 | 0,632 ± 0,018 | 5,810 | 72,625 | 1,861 | 1,377.10 ⁻² |
| | 2 | 0,612 ± 0,008 | 5,619 | 70,238 | 1,847 | 1,424.10 ⁻² |
| | 3 | 0,590 ± 0,008 | 5,410 | 67,625 | 1,830 | 1,479.10 ⁻² |
| | 4 | 0,569 ± 0,010 | 5,210 | 65,125 | 1,814 | 1,536.10 ⁻² |
| 50 | 0 | 0,748 ± 0,016 | 6,914 | 86,429 | 1,937 | 1,157.10 ⁻² |
| | 1 | 0,633 ± 0,015 | 5,819 | 72,738 | 1,862 | 1,375.10 ⁻² |
| | 2 | 0,546 ± 0,007 | 4,990 | 62,375 | 1,795 | 1,603.10 ⁻² |
| | 3 | 0,498 ± 0,022 | 4,533 | 56,663 | 1,753 | 1,765.10 ⁻² |
| | 4 | 0,474 ± 0,017 | 4,305 | 53,813 | 1,731 | 1,858.10 ⁻² |
| 60 | 0 | 0,772 ± 0,025 | 7,143 | 89,288 | 1,951 | 1,120.10 ⁻² |
| | 1 | 0,571 ± 0,015 | 5,228 | 65,350 | 1,815 | 1,530.10 ⁻² |
| | 2 | 0,493 ± 0,011 | 4,486 | 56,075 | 1,749 | 1,783.10 ⁻² |
| | 3 | 0,493 ± 0,013 | 4,486 | 56,075 | 1,749 | 1,783.10 ⁻² |
| | 4 | 0,463 ± 0,004 | 4,200 | 52,500 | 1,720 | 1,905.10 ⁻² |

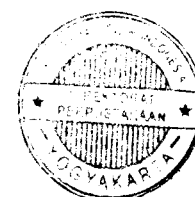
Keterangan :

A = absorbansi

SD = Standar Deviasi

X = nilai x dari persamaan kurva baku

Ct = kadar benzokain yang tersisa



Tabel V. Data kadar benzokain yang tersisa dalam larutan dengan kadar propilen glikol 1% setelah pemanasan 40°C, 50°C dan 60°C

| Suhu | T (jam) | A ± SD | X (µg/ml) | Ct (µg/ml) | Log Ct(µg/ml) | 1/Ct (ml/µg) |
|------|---------|---------------|-----------|------------|---------------|------------------------|
| 40 | 0 | 0,674 ± 0,004 | 6,250 | 78,125 | 1,893 | 1,280.10 ⁻² |
| | 1 | 0,624 ± 0,007 | 5,787 | 72,338 | 1,859 | 1,382.10 ⁻² |
| | 2 | 0,603 ± 0,008 | 5,593 | 69,913 | 1,845 | 1,430.10 ⁻² |
| | 3 | 0,589 ± 0,015 | 5,463 | 68,288 | 1,834 | 1,464.10 ⁻² |
| | 4 | 0,585 ± 0,013 | 5,426 | 67,825 | 1,831 | 1,474.10 ⁻² |
| 50 | 0 | 0,737 ± 0,040 | 6,833 | 85,413 | 1,932 | 1,171.10 ⁻² |
| | 1 | 0,661 ± 0,032 | 6,130 | 76,625 | 1,884 | 1,305.10 ⁻² |
| | 2 | 0,562 ± 0,010 | 5,213 | 65,163 | 1,814 | 1,535.10 ⁻² |
| | 3 | 0,506 ± 0,010 | 4,694 | 58,675 | 1,768 | 1,704.10 ⁻² |
| | 4 | 0,479 ± 0,010 | 4,444 | 55,550 | 1,745 | 1,800.10 ⁻² |
| 60 | 0 | 0,752 ± 0,007 | 6,972 | 87,150 | 1,940 | 1,147.10 ⁻² |
| | 1 | 0,548 ± 0,009 | 5,083 | 63,538 | 1,803 | 1,574.10 ⁻² |
| | 2 | 0,495 ± 0,006 | 4,593 | 57,413 | 1,759 | 1,742.10 ⁻² |
| | 3 | 0,477 ± 0,007 | 4,426 | 55,325 | 1,743 | 1,808.10 ⁻² |
| | 4 | 0,453 ± 0,007 | 4,204 | 52,550 | 1,721 | 1,903.10 ⁻² |

Tabel VI. Data kadar benzokain yang tersisa dalam larutan dengan kadar propilen glikol 2% setelah pemanasan 40°C, 50°C dan 60°C

| Suhu | T (jam) | A ± SD | X (µg/ml) | Ct (µg/ml) | Log Ct(µg/ml) | 1/Ct (ml/µg) |
|------|---------|---------------|-----------|------------|---------------|------------------------|
| 40 | 0 | 0,738 ± 0,007 | 6,879 | 85,988 | 1,934 | 1,163.10 ⁻² |
| | 1 | 0,706 ± 0,012 | 6,579 | 82,238 | 1,915 | 1,216.10 ⁻² |
| | 2 | 0,693 ± 0,003 | 6,458 | 80,725 | 1,907 | 1,239.10 ⁻² |
| | 3 | 0,684 ± 0,007 | 6,374 | 79,675 | 1,901 | 1,255.10 ⁻² |
| | 4 | 0,671 ± 0,004 | 6,252 | 78,150 | 1,893 | 1,280.10 ⁻² |
| 50 | 0 | 0,809 ± 0,006 | 7,542 | 94,275 | 1,974 | 1,061.10 ⁻² |
| | 1 | 0,698 ± 0,008 | 6,505 | 81,313 | 1,910 | 1,230.10 ⁻² |
| | 2 | 0,616 ± 0,010 | 5,738 | 71,725 | 1,856 | 1,394.10 ⁻² |
| | 3 | 0,562 ± 0,010 | 5,234 | 65,425 | 1,816 | 1,528.10 ⁻² |
| | 4 | 0,523 ± 0,007 | 4,869 | 60,863 | 1,784 | 1,643.10 ⁻² |
| 60 | 0 | 0,749 ± 0,011 | 6,981 | 87,263 | 1,941 | 1,146.10 ⁻² |
| | 1 | 0,564 ± 0,029 | 5,252 | 65,650 | 1,817 | 1,523.10 ⁻² |
| | 2 | 0,523 ± 0,014 | 4,869 | 60,863 | 1,784 | 1,643.10 ⁻² |
| | 3 | 0,486 ± 0,008 | 4,523 | 56,538 | 1,752 | 1,769.10 ⁻² |
| | 4 | 0,476 ± 0,011 | 4,430 | 55,375 | 1,743 | 1,806.10 ⁻² |

Tabel VII. Data kadar benzokain yang tersisa dalam larutan dengan kadar propilen glikol 3% setelah pemanasan 40°C, 50°C, dan 60°C

| Suhu | T (jam) | A ± SD | X (µg/ml) | Ct (µg/ml) | Log Ct(µg/ml) | 1/Ct (ml/µg) |
|------|---------|---------------|-----------|------------|---------------|------------------------|
| 40 | 0 | 0,727 ± 0,006 | 6,877 | 85,963 | 1,934 | 1,163.10 ⁻² |
| | 1 | 0,685 ± 0,004 | 6,481 | 81,013 | 1,908 | 1,234.10 ⁻² |
| | 2 | 0,658 ± 0,005 | 6,226 | 77,825 | 1,891 | 1,285.10 ⁻² |
| | 3 | 0,641 ± 0,003 | 6,006 | 75,825 | 1,880 | 1,319.10 ⁻² |
| | 4 | 0,627 ± 0,010 | 5,934 | 74,175 | 1,870 | 1,348.10 ⁻² |
| 50 | 0 | 0,748 ± 0,016 | 7,075 | 88,438 | 1,947 | 1,131.10 ⁻² |
| | 1 | 0,640 ± 0,009 | 6,057 | 75,713 | 1,879 | 1,321.10 ⁻² |
| | 2 | 0,540 ± 0,011 | 5,113 | 63,913 | 1,806 | 1,565.10 ⁻² |
| | 3 | 0,503 ± 0,022 | 4,764 | 59,550 | 1,775 | 1,679.10 ⁻² |
| | 4 | 0,477 ± 0,028 | 4,519 | 56,488 | 1,752 | 1,770.10 ⁻² |
| 60 | 0 | 0,737 ± 0,010 | 6,972 | 87,150 | 1,940 | 1,147.10 ⁻² |
| | 1 | 0,567 ± 0,013 | 5,368 | 67,100 | 1,827 | 1,490.10 ⁻² |
| | 2 | 0,514 ± 0,011 | 4,868 | 60,850 | 1,784 | 1,643.10 ⁻² |
| | 3 | 0,478 ± 0,009 | 4,528 | 56,600 | 1,753 | 1,767.10 ⁻² |
| | 4 | 0,460 ± 0,002 | 4,358 | 54,475 | 1,736 | 1,836.10 ⁻² |

Dari tabel dapat diketahui bahwa semakin tinggi suhu percobaan ternyata benzokain yang tersisa semakin sedikit, dikarenakan semakin tinggi suhu percobaan semakin banyak benzokain yang terdegradasi, ini disebabkan semakin tinggi suhu maka jumlah tumbukan antar molekul semakin meningkat sehingga kecepatan degradasi semakin cepat. Dalam hal ini lamanya pemanasan juga perlu diperhatikan, dimana terlihat bahwa semakin lama pemanasan banyaknya benzokain yang terdegradasi semakin besar.

Dari tabel dapat dilihat pula semakin besar kadar propilen glikol dari 0% - 2%, benzokain yang tersisa semakin besar (makin stabil). Namun untuk kadar 3% terlihat benzokain yang utuh lebih kecil dibanding pada 2% atau mengalami penurunan. Hal ini mungkin disebabkan kadar

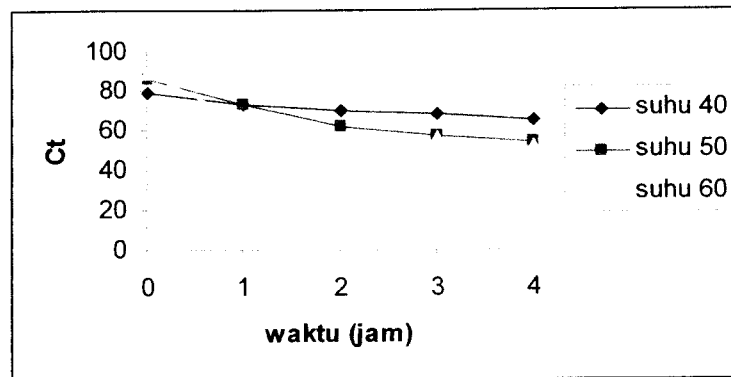
maksimum propilen glikol yang memberikan stabilitas benzokain paling tinggi adalah pada kadar 2%. Sehingga kemungkinan apabila kadar propilen glikol dinaikkan lagi, stabilitas larutan benzokain akan semakin turun.

Untuk penetapan orde reaksi digunakan metode grafik dimana tingkat reaksi pada metode ini ditentukan dengan melihat linieritas kurva yang dihasilkan. Jika konsentrasi diplotkan terhadap t menghasilkan garis lurus maka reaksi adalah orde nol. Reaksi dikatakan orde pertama bila log konsentrasi diplotkan terhadap t menghasilkan garis lurus. Untuk orde kedua bila $1/\text{konsentrasi}$ diplotkan terhadap t menghasilkan garis lurus.

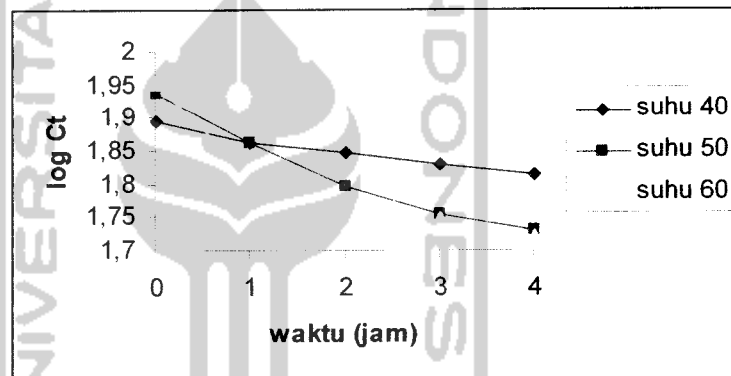
Dari data pada tabel IV-VII digunakan untuk penetapan orde reaksi dengan menggunakan metode grafik berdasarkan nilai koefisien korelasi yang paling mendekati ± 1 . Persamaan garis regresi linier beserta koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi larutan benzokain dengan variasi kadar propilen glikol dapat dilihat pada tabel VIII-XI. Grafik yang dihasilkan dapat dilihat pada gambar 11-22.

Tabel VIII. Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi larutan benzokain dengan propilen glikol 0%

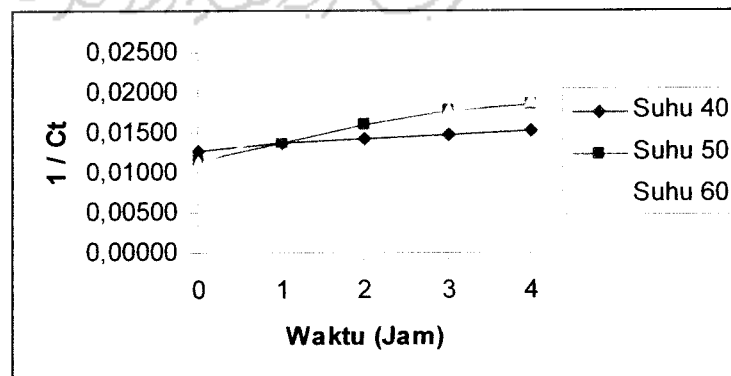
| Suhu (°C) | Orde reaksi | Persamaan garis | R |
|-----------|-------------|---|--------------|
| 40 | 0 | $Y = -3,190 X + 77,218$ | -0,978 |
| | 1 | $Y = -0,019 X + 1,888$ | -0,984 |
| | 2 | $Y = 0,628 \cdot 10^{-3} X + 1,292 \cdot 10^{-2}$ | 0,988 |
| 50 | 0 | $Y = -8,131 X + 82,665$ | -0,964 |
| | 1 | $Y = -0,052 X + 1,920$ | -0,978 |
| | 2 | $Y = 1,792 \cdot 10^{-3} X + 1,193 \cdot 10^{-2}$ | 0,988 |
| 60 | 0 | $Y = -8,285 X + 80,428$ | -0,874 |
| | 1 | $Y = -0,053 X + 1,902$ | -0,898 |
| | 2 | $Y = 1,823 \cdot 10^{-3} X + 1,260 \cdot 10^{-2}$ | 0,920 |



Gambar 11. Grafik waktu vs Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 0%.



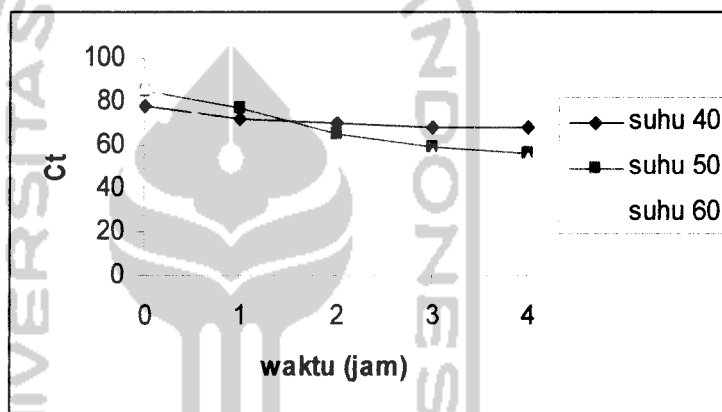
Gambar 12. Grafik waktu vs log Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 0%.



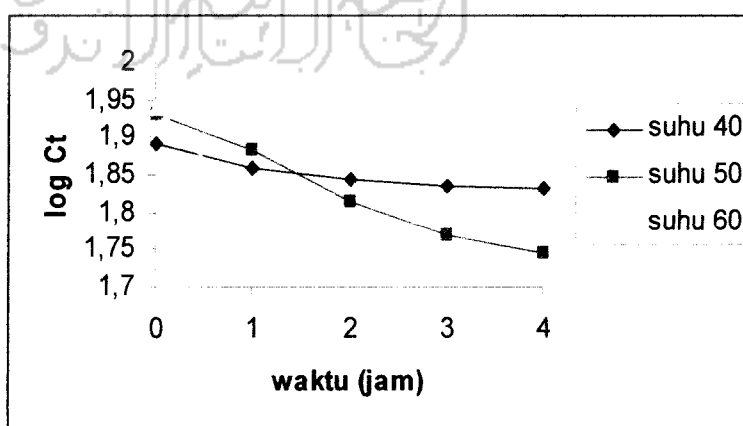
Gambar 13. Grafik waktu vs $1/\text{Ct}$ ($\text{ml}/\mu\text{g}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 0%.

Tabel IX. Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi larutan benzokain dengan propilen glikol 1%

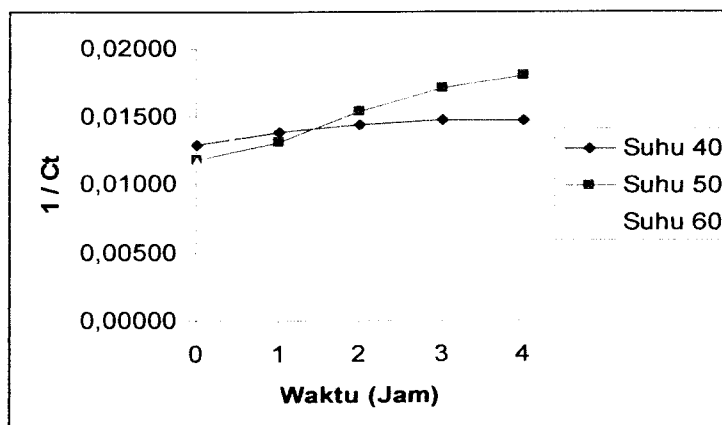
| Suhu (°C) | Orde reaksi | Persamaan garis | R |
|-----------|-------------|---|--------------|
| 40 | 0 | $Y = -2,465 X + 76,228$ | -0,927 |
| | 1 | $Y = -0,015 X + 1,882$ | -0,934 |
| | 2 | $Y = 0,470 \cdot 10^{-3} X + 1,312 \cdot 10^{-2}$ | 0,940 |
| 50 | 0 | $Y = -7,768 X + 83,820$ | -0,981 |
| | 1 | $Y = -0,049 X + 1,927$ | -0,987 |
| | 2 | $Y = 1,657 \cdot 10^{-3} X + 1,172 \cdot 10^{-2}$ | 0,992 |
| 60 | 0 | $Y = -7,741 X + 78,678$ | -0,875 |
| | 1 | $Y = -0,050 X + 1,893$ | -0,901 |
| | 2 | $Y = 1,746 \cdot 10^{-3} X + 1,286 \cdot 10^{-2}$ | 0,927 |



Gambar 14. Grafik waktu vs Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C, 50°C, dan 60°C dengan propilen glikol 1%.



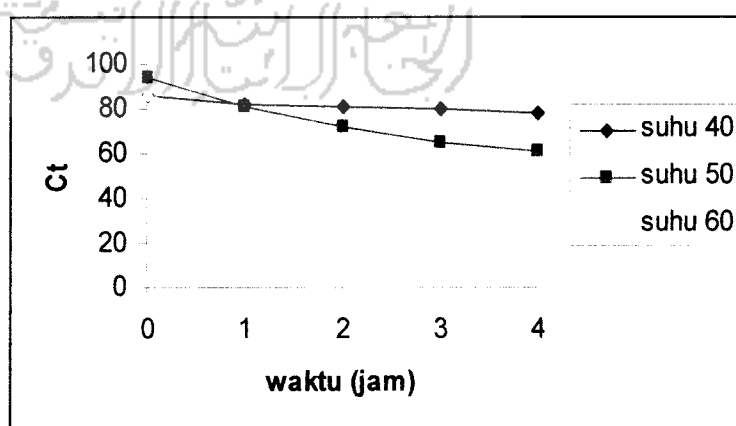
Gambar 15. Grafik waktu vs log Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C, 50°C, dan 60°C dengan propilen glikol 1%.



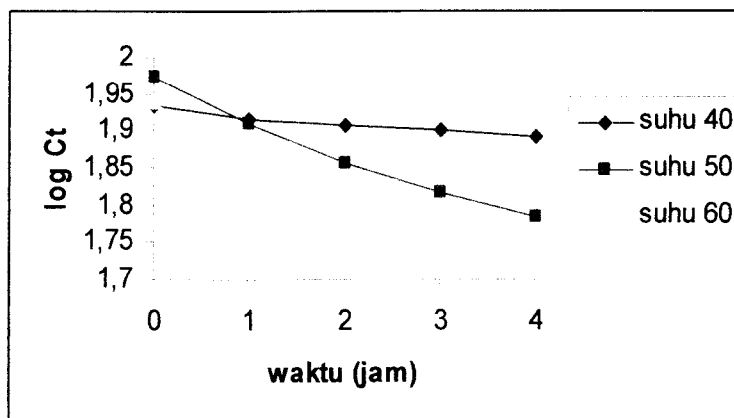
Gambar 16. Grafik waktu vs $1/Ct$ ($\text{ml}/\mu\text{g}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 1%.

Tabel X. Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi larutan benzokain dengan propilen glikol 2%

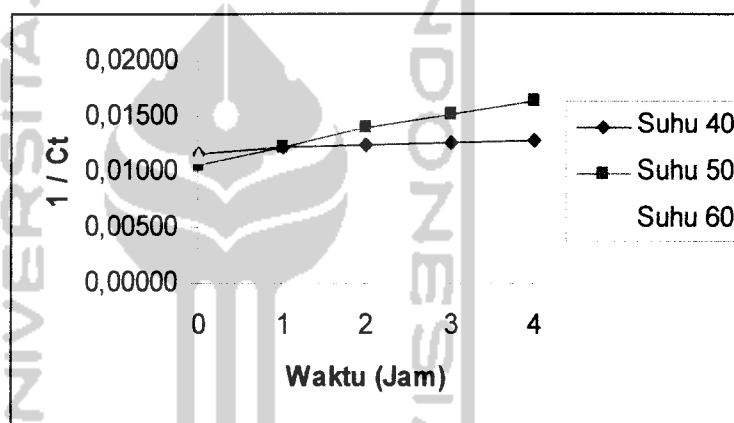
| Suhu ($^\circ\text{C}$) | Orde reaksi | Persamaan garis | R |
|---------------------------|-------------|---|--------------|
| 40 | 0 | $Y = -1,824 X + 85,003$ | -0,965 |
| | 1 | $Y = -0,010 X + 1,929$ | -0,970 |
| | 2 | $Y = 0,273 \cdot 10^{-3} X + 1,176 \cdot 10^{-2}$ | 0,972 |
| 50 | 0 | $Y = -8,271 X + 91,263$ | -0,979 |
| | 1 | $Y = -0,047 X + 1,963$ | -0,990 |
| | 2 | $Y = 1,462 \cdot 10^{-3} X + 1,079 \cdot 10^{-2}$ | 0,997 |
| 60 | 0 | $Y = -7,289 X + 79,715$ | -0,886 |
| | 1 | $Y = -0,046 X + 1,900$ | -0,909 |
| | 2 | $Y = 1,566 \cdot 10^{-3} X + 1,264 \cdot 10^{-2}$ | 0,932 |



Gambar 17. Grafik waktu vs Ct ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 2%.



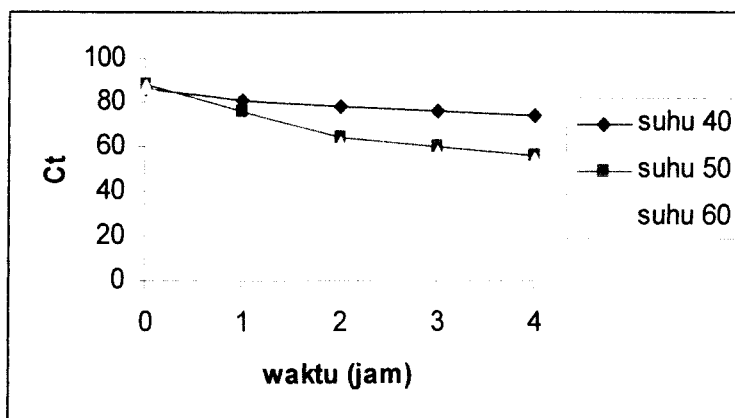
Gambar 18. Grafik waktu vs log Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 2%.



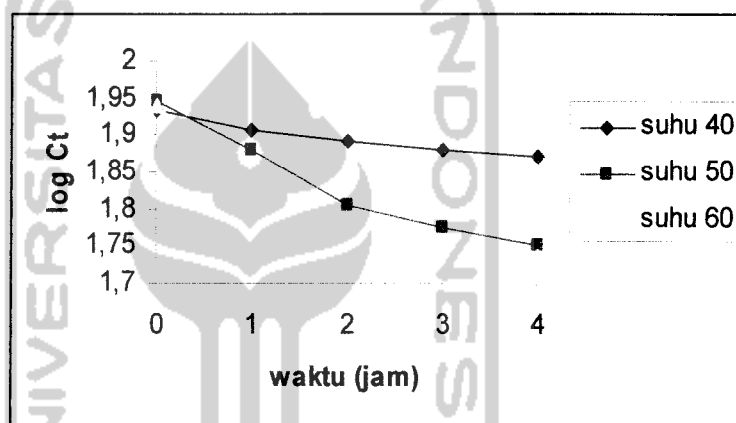
Gambar 19. Grafik waktu vs $1/Ct$ ($\text{ml}/\mu\text{g}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 2%.

Tabel XI. Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi larutan benzokain dengan propilen glikol 3%

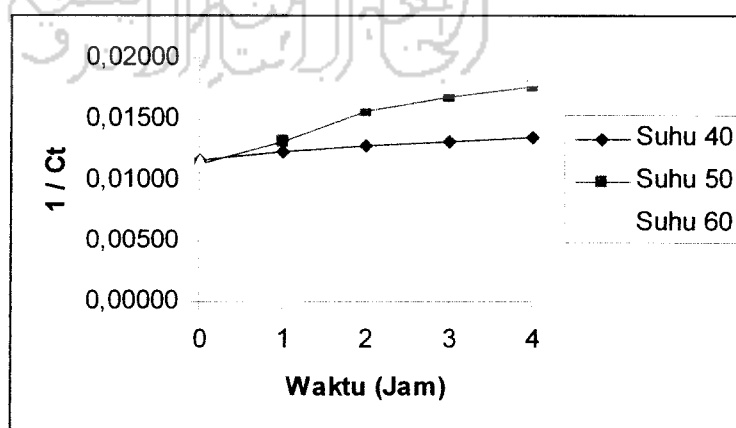
| Suhu ($^{\circ}\text{C}$) | Orde reaksi | Persamaan garis | R |
|-----------------------------|-------------|---|--------------|
| 40 | 0 | $Y = -2,876 X + 84,713$ | -0,974 |
| | 1 | $Y = -0,016 X + 1,928$ | -0,978 |
| | 2 | $Y = 0,455 \cdot 10^{-3} X + 1,179 \cdot 10^{-2}$ | 0,982 |
| 50 | 0 | $Y = -8,006 X + 84,833$ | -0,961 |
| | 1 | $Y = -0,049 X + 1,931$ | -0,973 |
| | 2 | $Y = 1,636 \cdot 10^{-3} X + 1,166 \cdot 10^{-2}$ | 0,983 |
| 60 | 0 | $Y = -7,585 X + 80,405$ | -0,911 |
| | 1 | $Y = -0,048 X + 1,904$ | -0,935 |
| | 2 | $Y = 1,655 \cdot 10^{-3} X + 1,246 \cdot 10^{-2}$ | 0,956 |



Gambar 20. Grafik waktu vs Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 3%.



Gambar 21. Grafik waktu vs log Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 3%.



Gambar 22. Grafik waktu vs $1/\text{Ct}$ ($\text{ml}/\mu\text{g}$) pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan propilen glikol 3%.

Dari grafik diperoleh persamaan garis regresi linier dengan harga koefisien korelasi yang paling mendekati ± 1 adalah grafik waktu vs $1/C_t$. Sehingga dapat dikatakan bahwa kurva hubungan antara waktu vs $1/C_t$ memiliki hubungan yang linier. Hal ini menunjukkan bahwa degradasi benzokain dengan adanya penambahan larutan propilen glikol 0%, 1%, 2%, dan 3% mengikuti kinetika orde dua. Berarti laju reaksi tergantung pada konsentrasi 2 reaktan.

Tetapan laju degradasi (k) dalam kinetika reaksi orde dua dapat diperoleh dari harga slope persamaan dimana nilai slope sebesar k . Dengan mengetahui harga tetapan laju degradasi pada suhu kamar (25°C) maka harga waktu paruh ($t_{1/2}$) dan waktu kadaluarsa (t_{90}) dapat dihitung. Hasil perhitungan harga k pada masing-masing kadar propilen glikol dapat dilihat pada tabel XII.

Tabel XII. Harga k degradasi benzokain dalam larutan pada suhu 40°C , 50°C , dan 60°C dengan kadar propilen glikol 0%, 1%, 2% dan 3%

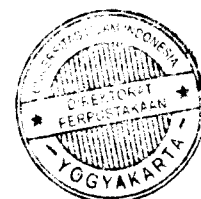
| Kadar propilen glikol | Suhu ($^\circ\text{C}$) | T (K) | $1/T$ ($1/\text{K}$) | K $\{(\mu\text{g}/\text{ml})^{-1} \cdot \text{jam}^{-1}\}$ | Log k $\{(\mu\text{g}/\text{ml})^{-1} \cdot \text{jam}^{-1}\}$ |
|-----------------------|---------------------------|-------|------------------------|--|--|
| 0% | 40 | 313 | $3,195 \cdot 10^{-3}$ | $0,628 \cdot 10^{-3}$ | -3,202 |
| | 50 | 323 | $3,096 \cdot 10^{-3}$ | $1,792 \cdot 10^{-3}$ | -2,747 |
| | 60 | 333 | $3,003 \cdot 10^{-3}$ | $1,823 \cdot 10^{-3}$ | -2,739 |
| 1% | 40 | 313 | $3,195 \cdot 10^{-3}$ | $0,470 \cdot 10^{-3}$ | -3,328 |
| | 50 | 323 | $3,096 \cdot 10^{-3}$ | $1,657 \cdot 10^{-3}$ | -2,781 |
| | 60 | 333 | $3,003 \cdot 10^{-3}$ | $1,746 \cdot 10^{-3}$ | -2,758 |
| 2% | 40 | 313 | $3,195 \cdot 10^{-3}$ | $0,273 \cdot 10^{-3}$ | -3,564 |
| | 50 | 323 | $3,096 \cdot 10^{-3}$ | $1,462 \cdot 10^{-3}$ | -2,835 |
| | 60 | 333 | $3,003 \cdot 10^{-3}$ | $1,566 \cdot 10^{-3}$ | -2,805 |
| 3% | 40 | 313 | $3,195 \cdot 10^{-3}$ | $0,455 \cdot 10^{-3}$ | -3,342 |
| | 50 | 323 | $3,096 \cdot 10^{-3}$ | $1,636 \cdot 10^{-3}$ | -2,786 |
| | 60 | 333 | $3,003 \cdot 10^{-3}$ | $1,655 \cdot 10^{-3}$ | -2,781 |

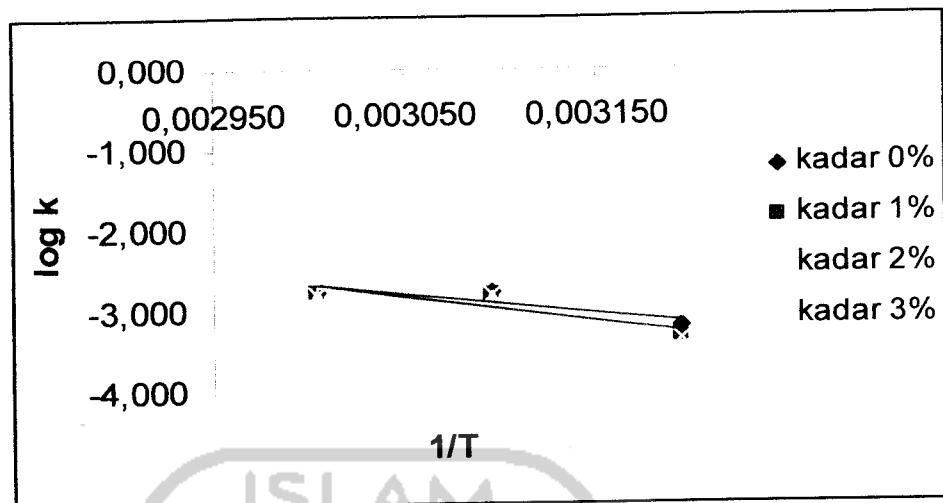
Dari harga tetapan laju degradasi (k) yang diperoleh dapat dilihat bahwa dengan meningkatnya suhu, harga k semakin besar. Sehingga semakin tinggi suhu maka benzokain semakin tidak stabil. Hal ini dimungkinkan karena pada suhu yang meningkat pergerakan molekul dalam larutan juga semakin meningkat sehingga kemungkinan terjadi tabrakan antar molekul semakin besar dan reaksinya berjalan lebih cepat.

Untuk mengetahui k pada suhu kamar (25°C) digunakan plot Arrhenius yaitu dibuat kurva hubungan $1/T$ ($1/\text{K}$) dengan $\log k$ pada masing-masing kadar propilen glikol. Dengan melakukan ekstrapolasi dari kurva Arrhenius, besarnya k dapat diketahui. Persamaan Arrhenius yang diperoleh dapat dilihat pada gambar 23.

Tabel XIII. Persamaan garis regresi linier hubungan $1/T$ ($1/\text{K}$) dengan $\log k$ pada masing-masing kadar propilen glikol

| Kadar propilen glikol | Persamaan garis regresi linier | R |
|-----------------------|--------------------------------|--------|
| 0% | $Y = -2.434,917 X + 4,647$ | -0,882 |
| 1% | $Y = -2.996,203 X + 6,327$ | -0,892 |
| 2% | $Y = -3.989,749 X + 9,292$ | -0,891 |
| 3% | $Y = -2.950,808 X + 6,172$ | -0,879 |





Gambar 23. Plot Arrhenius $1/T$ ($1/K$) dengan $\log k$ $\{(\mu\text{g/ml})^{-1} \cdot \text{jam}^{-1}\}$ pada kadar propilen glikol 0%, 1%, 2% dan 3%.

Hasil perhitungan harga k , $t_{1/2}$, dan t_{90} degradasi benzokain dalam larutan dengan kadar propilen glikol 0%, 1%, 2% dan 3% pada suhu kamar (25°C) dapat dilihat pada tabel XIV.

Tabel XIV. Harga k , $t_{1/2}$ dan t_{90} degradasi benzokain dalam sediaan larutan pada suhu 25°C pada berbagai kadar propilen glikol

| Kadar propilen glikol | k $\{(\mu\text{g/ml})^{-1} \cdot \text{jam}^{-1}\}$ | t_{90} (jam) | $t_{1/2}$ (jam) |
|-----------------------|---|----------------|-----------------|
| 0% | $2,992 \cdot 10^{-4}$ | 3,71 | 33,42 |
| 1% | $1,875 \cdot 10^{-4}$ | 5,93 | 53,33 |
| 2% | $0,802 \cdot 10^{-4}$ | 13,85 | 124,69 |
| 3% | $1,862 \cdot 10^{-4}$ | 5,97 | 53,71 |

Penggunaan propilen glikol dalam sediaan berfungsi sebagai kosolven dalam larutan benzokain. Dimana penambahan propilen glikol ini merupakan upaya peningkatan stabilitas benzokain dengan menurunkan laju reaksi hidrolisis sekecil mungkin. Penggantian air sebagian atau seluruhnya dengan pelarut yang konstanta dielektriknya lebih rendah dapat menyebabkan kecepatan hidrolisis menurun secara berarti.

Pada penentuan stabilitas larutan benzokain dengan kadar 0%, 1%, 2% dan 3% diperoleh waktu paruh ($t_{1/2}$) berturut-turut sebesar 33,42; 53,33; 124,69; dan 53,71 jam serta waktu kadaluarsa (t_{90}) berturut-turut sebesar 3,71; 5,93; 13,85; dan 5,97 jam. Ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi propilen glikol memberikan kenaikan stabilitas benzokain dalam sediaan larutan, dimana stabilitas maksimum dicapai pada kadar 2%, sedang untuk kadar 3% stabilitasnya mengalami penurunan. Hal ini mungkin disebabkan kadar maksimum propilen glikol yang memberikan stabilitas benzokain paling stabil adalah pada kadar 2%. Hal ini didukung oleh penelitian yang dihasilkan oleh Lestari (1999) bahwa semakin tinggi kadar propilen glikol, akan meningkatkan stabilitas fenobarbital. Dimana pada kadar 20% memberikan stabilitas yang paling baik. Perbedaan kadar propilen glikol yang memberikan stabilitas obat paling baik ini mungkin disebabkan karena perbedaan perlakuan suhu dan zat aktif yang digunakan.

Untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara kadar propilen glikol dengan waktu paruh dan waktu kadaluarsa larutan benzokain digunakan analisis koefisien korelasi *bivariate* atau korelasi *Pearson*. Dalam analisis ini diperoleh angka korelasi yang sama antara kadar propilen glikol dengan waktu paruh dan antara kadar propilen glikol dengan waktu kadaluarsa yaitu sebesar 0,426 yang menunjukkan korelasi yang lemah dengan arah yang sama, yang berarti semakin besar kadar propilen glikol akan membuat semakin besar waktu paruh dan waktu

kadaluarsa larutan benzokain, dalam hal ini larutan benzokain semakin stabil. Kemudian dari nilai probabilitas dapat digunakan untuk menjelaskan hubungan antara kadar propilen glikol dengan waktu paruh dan waktu kadaluarsa larutan benzokain, dalam hal ini diperoleh nilai probabilitas yang sama untuk waktu paruh dan waktu kadaluarsa yaitu sebesar 0,574 atau lebih besar dari 0,05, ini menunjukkan bahwa hubungan antara kadar propilen glikol dengan waktu paruh dan waktu kadaluarsa tidak signifikan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dari keempat kadar propilen glikol yang digunakan adalah sama, atau memiliki perbedaan yang tidak signifikan, dengan kata lain penambahan keempat kadar propilen glikol di dalam larutan benzokain tersebut tidak berbeda. Hasil analisis koefisien korelasi *bivariate* atau korelasi *Pearson* antar kadar propilen glikol dengan waktu paruh dan waktu kadaluarsa pada suhu kamar (25°C) dapat dilihat pada lampiran 1.

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
الجامعة الإسلامية
الاندونيسية

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Dari hasil pengumpulan , pengolahan dan analisa data yang diperoleh dapat diambil kesimpulan bahwa:

1. Orde reaksi larutan benzokain dengan variasi kadar propilen glikol mengikuti orde reaksi tingkat dua.
2. Penambahan propilen glikol yang semakin tinggi menaikkan waktu paruh ($t_{1/2}$) dan waktu kadaluarsa (t_{90}).
3. Larutan benzokain dengan kadar propilen glikol 2% memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) sebesar 124,69 jam dan waktu kadaluarsa (t_{90}) sebesar 13,85 jam. Ini menunjukkan hasil terlama yang berarti paling stabil.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pH terhadap stabilitas larutan benzokain
2. Perlu dilakukan penelitian tentang penggunaan kosolven lain dalam upaya peningkatan stabilitas larutan benzokain.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, Moh., 1984, *Ilmu Farmasi*, Cetakan pertama, Ghalia Indonesia, Jakarta, 83-88
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 72, 534, 772
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 712
- Connors, K.A., Amidon, G. L., and Stella, V. J., 1986, *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, Second Edition, John Willey and Sons, New York, 8-18, 32-54, 135, 265
- Ganiswara, S.G., 1995, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 242-243
- Roth, J. Herman, and Blaschke, G., 1998, *Analisis Farmasi*, Cetakan kedua, Diterjemahkan oleh Sarjono Kisman dan Slamet Ibrahim, Gadjah Mada University Press, Jogjakarta, 367-369, 372-374
- Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. L., 1986, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Third Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 457, 761-762, 765, 768-769, 772-786
- Lestari, S. H., 1999, Pengaruh Penambahan Propilen Glikol terhadap Stabilitas Fenobarbital, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta
- Martin, A., Swarbic, J., Cammarata, A., 1993, *Physical Pharmacy*, Third Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 143, 360-362, 371, 374-375
- Marlina, N., 2003, Penggunaan Propilen Glikol Untuk Meningkatkan Stabilitas Fisik Sirup Dekstrometorphan Hidrobromida, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta
- Mulja, M. dan Suherman, 1995, *Analisis Instrumental*, Airlangga University Press, Surabaya, 26-28, 31-32
- Sukardjo, 1985, *Kimia Fisika*, Cetakan Pertama, Bina Aksara, Jakarta, 319-320
- Swarbic, J. and Boylan, J. C., 1990, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Merrell Dekker inc, New York, 375-38

Tjay, T.H., and Rahardja, K., 2000, *Obat-obat Penting*, Edisi kelima. Elex Media Komputindo, Gramedia, Jakarta, 387



Lampiran 1

Analisis Koefisien Korelasi Bivariate atau Korelasi Pearson antara Kadar Propilen Glikol dengan Waktu Paruh serta Waktu Kadaluarsa

Correlations

| | | Kadar (%) | Waktu Paruh (Jam) | Waktu Kadaluarsa |
|-------------------|---------------------|------------|-------------------|------------------|
| Kadar (%) | Pearson Correlation | 1.000 | .426 | .426 |
| | Sig. (2-tailed) | . | .574 | .574 |
| | N | 4 | 4 | 4 |
| Waktu Paruh (Jam) | Pearson Correlation | .426 | 1.000 | 1.000* |
| | Sig. (2-tailed) | .574 | . | .000 |
| | N | 4 | 4 | 4 |
| Waktu Kadaluarsa | Pearson Correlation | .426 | 1.000* | 1.000 |
| | Sig. (2-tailed) | .574 | .000 | . |
| | N | 4 | 4 | 4 |

** .Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Lampiran 2

Contoh Perhitungan Kadar Benzokain Utuh pada Penambahan Propilen Glikol
Kadar 0% pada Suhu 40°C

| Jam ke | Absorbansi (Y) |
|--------|----------------|
| 0 | 0,682 |
| 1 | 0,632 |
| 2 | 0,612 |
| 3 | 0,590 |
| 4 | 0,569 |

♦ Persamaan kurva baku :

$$Y = 0,105 X + 0,022$$

♦ Penentuan harga X

$$X = \frac{Y - 0,022}{0,105}$$

$$X_0 = \frac{0,682 - 0,022}{0,105} = 6,286$$

$$X_1 = \frac{0,632 - 0,022}{0,105} = 5,810$$

$$X_2 = \frac{0,612 - 0,022}{0,105} = 5,619$$

$$X_3 = \frac{0,590 - 0,022}{0,105} = 5,410$$

$$X_4 = \frac{0,569 - 0,022}{0,105} = 5,210$$

Lampiran 2 (Lanjutan)

- ◆ Kadar benzokain sisa setelah diencerkan 12,5 kali (Ct)

$$\begin{aligned} Ct_0 &= X_0 \times 12,5 \\ &= 6,286 \times 12,5 \\ &= 78,575 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Ct_1 &= X_1 \times 12,5 \\ &= 5,810 \times 12,5 \\ &= 72,625 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Ct_2 &= X_2 \times 12,5 \\ &= 5,619 \times 12,5 \\ &= 70,238 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Ct_3 &= X_3 \times 12,5 \\ &= 5,410 \times 12,5 \\ &= 67,625 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Ct_4 &= X_4 \times 12,5 \\ &= 5,210 \times 12,5 \\ &= 65,125 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

- ◆ log Ct

$$\begin{aligned} \log Ct_0 &= \log 78,575 \\ &= 1,895 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \log Ct_1 &= \log 72,625 \\ &= 1,861 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

Lampiran 2 (Lanjutan)

$$\begin{aligned}\log Ct_2 &= \log 70,238 \\ &= 1,847 \mu\text{g/ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\log Ct_3 &= \log 67,625 \\ &= 1,830 \mu\text{g/ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\log Ct_4 &= \log 65,125 \\ &= 1,814 \mu\text{g/ml}\end{aligned}$$

◆ 1/Ct

$$\begin{aligned}1/ Ct_0 &= 1/78,575 \\ &= 1,273 \cdot 10^{-2} \text{ ml}/\mu\text{g}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}1/ Ct_1 &= 1/72,625 \\ &= 1,377 \cdot 10^{-2} \text{ ml}/\mu\text{g}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}1/ Ct_2 &= 1/70,238 \\ &= 1,424 \cdot 10^{-2} \text{ ml}/\mu\text{g}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}1/ Ct_3 &= 1/67,625 \\ &= 1,479 \cdot 10^{-2} \text{ ml}/\mu\text{g}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}1/ Ct_4 &= 1/65,125 \\ &= 1,536 \cdot 10^{-2} \text{ ml}/\mu\text{g}\end{aligned}$$



Lampiran 3

Contoh Perhitungan Waktu Paruh dan Waktu Kadaluarsa Larutan Benzokain dengan Kadar Propilen Glikol 0%

Harga k yang diperoleh dari masing-masing suhu pemanasan adalah sebagai berikut :

$$40^{\circ}\text{C} = 0,628 \cdot 10^{-3}$$

$$50^{\circ}\text{C} = 1,792 \cdot 10^{-3}$$

$$60^{\circ}\text{C} = 1,823 \cdot 10^{-3}$$

Untuk mencari harga k pada suhu kamar (25°C) dihitung dengan mengekstrapolasikan harga log k dengan $1/T$

| $1/T$ | log k |
|-----------------------|--------|
| $3,195 \cdot 10^{-3}$ | -3,202 |
| $3,096 \cdot 10^{-3}$ | -2,747 |
| $3,003 \cdot 10^{-3}$ | -2,739 |

Dari data diatas diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut :

$$a = 4,647$$

$$b = -2.434,917$$

$$r = -0,882$$

$$Y = bX + a$$

$$Y = -2.434,917 X + 4,647$$

$$\begin{aligned} \text{Log } k_{25} &= (-2.434,917 \times 1/298) + 4,647 \\ &= -3,524 \end{aligned}$$

Lampiran 3 (Lanjutan)

$$k_{25} = \text{antilog } -3,524$$

$$= 2,992 \cdot 10^{-4} \text{ } (\mu\text{g/ml})^{-1} \cdot \text{jam}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{1}{D_0 \cdot k_{25}}$$

$$= \frac{1}{100 \times 2,992 \cdot 10^{-4}}$$

$$= 33,42 \text{ jam}$$

$$t_{90} = \frac{1}{9 \cdot D_0 \cdot k_{25}}$$

$$= \frac{1}{9 \cdot 100 \times 2,992 \cdot 10^{-4}}$$

$$= 3,71 \text{ jam}$$

