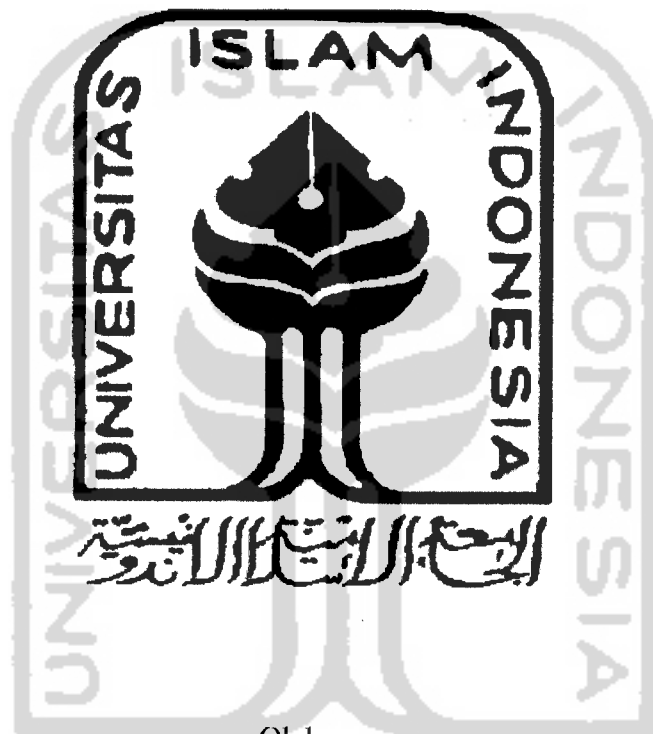


**PENGARUH VARIASI KADAR GLISERIN TERHADAP  
STABILITAS LARUTAN BENZOKAIN**

**SKRIPSI**



Oleh :

TRI MELANI

01613184

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
OKTOBER 2005**

**PENGARUH VARIASI KADAR GLISERIN TERHADAP  
STABILITAS LARUTAN BENZOKAIN**

**SKRIPSI**

Diajukan guna memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi  
( S. Farm )

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia



Oleh :

TRI MELANI

01613184

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
OKTOBER 2005**

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

**PENGARUH VARIASI KADAR GLISERIN TERHADAP  
STABILITAS LARUTAN BENZOKAIN**

Yang diajukan oleh :

**Tri Melani**

**01613184**

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



Endang Darmawan, M.Si., Apt

SKRIPSI

**PENGARUH VARIASI KADAR GLISERIN TERHADAP  
STABILITAS LARUTAN BENZOKAIN**

Oleh :

TRI MELANI  
01613184

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

Tanggal : 7 Oktober 2005

Ketua Penguji,



Dra. Hj. Mimiek 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

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Oktober 2005

Penulis



Tri Melani



## HALAMAN PERSEMBAHAN

'Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pemurah lagi Maha Penyayang'

'Tiada kekayaan lebih utama daripada akal  
Tiada kepapaan lebih menyedihkan daripada kebodohan  
Tiada warisan lebih baik daripada pendidikan'  
(Ali Bin Abi Thalib r.a)

*Skripsi ini tri persembahkan kepada :  
Papah, Mamah, Yaya dan Caca  
Seluruh keluarga di Palangkaraya, Tewah,  
dan Kuala Kapuas*

*Ucapan terima kasih untuk:*

*Om Nyahu, Mamah Kurik dan keluarga, serta semua keluarga yang berada di Palangkaraya,  
Tewah, dan Kuala Kapuas terima kasih untuk bantuan, nasihat dan kesabarannya.*

*Kak Erlin, Kak Ita, Mba Dini terima kasih telah menjadi kakakku sejak Caca pulang.*

*Ika, Meta, Mba Sheila, terima kasih banyak atas persahabatan yang telah diberikan.*

*Tiwi terima kasih untuk bantuan selama penelitian*

*Teman- teman di Flamboyan 15 ( Mbak Nyoen, Mbak Gatri, Mbak April,  
Mbak Rini ); Mbak Aini, Mbak Iik, Ayie, Ade, Endang, dan Fana juga Mbak Atun, Eka  
serta Bapak dan Ibu Kos untuk bantuan, nasihat dan kebersamaannya.*

*Teman – teman angkatan 2001 di Jurusan Farmasi terima kasih untuk kebersamaannya  
selama studi. Semangat.....!!!*

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmannirrahim*

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh Gelar Sarjana Jenjang Strata 1 program Studi Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

Terselesainya penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dra. Hj. Mimiék Murrukmihadi, S.U., Apt., selaku Dosen Pembimbing I dan Endang Darmawan, M.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan pengarahan, bimbingan dan saran yang bermanfaat dalam penyusunan skripsi ini.
2. Yandi Syukri, M.Si., Apt., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan bimbingan dan saran yang bermanfaat dalam penyempurnaan skripsi ini.
3. Jaka Nugraha, M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Yogyakarta.
4. Farida Hayati, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi dan Dosen Pembimbing Akademik atas bimbingan dan arahan selama studi.
5. Bagian Laboratorium Teknologi Farmasi ( Pak Hartanto ) yang telah membantu dari awal sampai akhir penelitian.

6. Seluruh staf Laboratorium Farmasi UII atas bantuan selama penulis melakukan penelitian.
7. Seluruh staf pengajar di Jurusan Farmasi yang telah membagikan ilmu selama studi.
8. Semua pihak yang telah memberi bantuan dan memberi kebersamaan selama penulis melakukan studi dan pembuatan skripsi yang tidak bisa disebutkan satu persatu hanya ucapan terima kasih yang tulus dari penulis.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Namun demikian, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, Oktober 2005

Penulis



## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	vii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
INTISARI.....	xvi
<i>ABSTRACT</i> .....	xvii
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. Stabilitas Obat .....	3
2. Laju dan Orde Reaksi .....	9
3. Jalur Penguraian Obat .....	14
4. Monografi Bahan.....	16
5. Spektrofotometri UV- Vis.....	18
B. Landasan Teori .....	22
C. Hipotesis .....	22

BAB III. METODE PENELITIAN .....	23
A. Bahan dan Alat .....	23
B. Cara Penelitian.....	24
1. Preparasi sampel.....	25
a. Pembuatan dapar fosfat pH 12.....	25
b. Pembuatan larutan gliserin .....	25
c. Pembuatan stok benzokain .....	25
2. Validasi metode penetapan kadar benzokain .....	25
a. Penetapan panjang gelombang maksimum.....	25
b. Penetapan <i>operating time</i> .....	25
c. Pembuatan kurva baku benzokain .....	26
3. Uji stabilitas pada suhu yang dinaikkan.....	26
4. Penetapan orde reaksi, waktu paruh, dan waktu kadaluarsa benzokain.....	26
C. Analisis Hasil.....	27
BAB IV. Hasil Dan Pembahasan .....	28
A. Validasi metode penetapan kadar benzokain .....	28
1. Panjang gelombang maksimum.....	28
2. Penetapan <i>operating time</i> .....	29
3. Kurva Baku.....	29
B. Penentuan Stabilitas Larutan Benzokain Dalam .....	30
1. Penentuan kadar benzokain yang tersisa .....	30
2. Penentuan orde reaksi.....	36

3. Penentuan waktu paruh dan waktu kadaluarsa.....	42
BAB V. Penutup .....	49
A. Kesimpulan.....	49
B. Saran .....	49
DAFTAR PUSTAKA .....	50
LAMPIRAN .....	52



## DAFTAR TABEL

Tabel I. Kosolven yang sering digunakan dalam formulasi obat .....	8
Tabel II. Persamaan Kurva Baku Benzokain Dalam Dapar Fosfat pH 12 Dalam Berbagai Kadar Gliserin .....	30
Tabel III. Data Kadar Benzokain Sisa Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 0 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C .....	31
Tabel IV. Data Ct (µg / ml ), Log Ct, dan 1 / Ct Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 0 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C .....	32
Tabel V. Data Kadar Benzokain Sisa Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 10 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C .....	32
Tabel VI. Data Ct (µg / ml ), Log Ct, dan 1 / Ct Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 10 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C .....	33
Tabel VII. Data Kadar Benzokain Sisa Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 20 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C .....	33
Tabel VIII. Data Ct (µg / ml ), Log Ct, dan 1 / Ct Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 20 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C .....	34
Tabel IX. Data Kadar Benzokain Sisa Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 30 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C .....	34
Tabel X. Data Ct (µg / ml ), Log Ct, dan 1 / Ct Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 30 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C .....	35
Tabel XI. Koefisien Korelasi Dari Grafik Penetapan Orde Reaksi Larutan Benzokain Pada Kadar Gliserin 0 % .....	36
Tabel XII. Koefisien Korelasi Dari Grafik Penetapan Orde Reaksi Larutan Benzokain Pada Kadar Gliserin 10 % .....	38
Tabel XIII. Koefisien Korelasi Dari Grafik Penetapan Orde Reaksi Larutan Benzokain Pada Kadar Gliserin 20 % .....	39
Tabel XIV. Koefisien Korelasi Dari Grafik Penetapan Orde Reaksi Larutan Benzokain Pada Kadar Gliserin 30 % .....	41

Tabel XV. Harga k Degradasi Benzokain Dalam Larutan Pada suhu 50, 60, dan 70 ° C Dengan Berbagai Kadar Gliserin .....	43
Tabel XVI. Persamaan Arrhenius Larutan Benzokain Dengan Berbagai Kadar Gliserin .....	44
Tabel XVII. Harga k Pada Suhu Kamar Dengan Berbagai Kadar Gliserin .....	46
Tabel XVIII. Waktu Paruh ( $t_{1/2}$ ) Dan Waktu Kadaluarsa ( $t_{90}$ ) Pada Suhu Kamar Dengan Berbagai Kadar Gliserin .....	47



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Benzokain .....	16
Gambar 2. Reaksi Hidrolisis Benzokain .....	17
Gambar 3. Struktur Gliserin .....	17
Gambar 4. Skema Jalannya Penelitian .....	24
Gambar 5. Grafik $t$ ( jam ) vs $C_t$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) Pada Suhu 50, 60, dan $70^\circ\text{C}$ Pada Kadar Gliserin 0 % .....	37
Gambar 6. Grafik $t$ ( jam ) vs $C_t$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) Pada Suhu 50, 60, dan $70^\circ\text{C}$ Pada Kadar Gliserin 10 % .....	39
Gambar 7. Grafik $t$ ( jam ) vs $C_t$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) Pada Suhu 50, 60, dan $70^\circ\text{C}$ Pada Kadar Gliserin 20 % .....	40
Gambar 8. Grafik $t$ ( jam ) vs $C_t$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) Pada Suhu 50, 60, dan $70^\circ\text{C}$ Pada Kadar Gliserin 30 % .....	42
Gambar 9 Grafik $1/T$ ( Kelvin ) vs $\text{Log } k$ Pada Suhu 50, 60, dan $70^\circ\text{C}$ Pada Kadar Gliserin 0 % .....	44
Gambar 10. Grafik $1/T$ ( Kelvin ) vs $\text{Log } k$ Pada Suhu 50, 60, dan $70^\circ\text{C}$ Pada Kadar Gliserin 10 % .....	45
Gambar 11. Grafik $1/T$ ( Kelvin ) vs $\text{Log } k$ Pada Suhu 50, 60, dan $70^\circ\text{C}$ Pada Kadar Gliserin 20 % .....	45
Gambar 12. Grafik $1/T$ ( Kelvin ) vs $\text{Log } k$ Pada Suhu 50, 60, dan $70^\circ\text{C}$ Pada Kadar Gliserin 30 % .....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Panjang Gelombang Maksimum Larutan Benzokain Dengan Kadar Gliserin 0, 10, 20, dan 30 % .....	53
Lampiran 2. Penetapan <i>Operating Time</i> Larutan Benzokain .....	55
Lampiran 3. Kurva Baku Larutan Benzokain Dengan Kadar Gliserin 0, 10, 20, dan 30 % .....	56
Lampiran 4. Contoh Perhitungan Larutan Benzokain Utuh Tersisa Pada Kadar Gliserin 0 % Setelah Pemanasan Pada Suhu 50° C .....	60
Lampiran 5. Contoh Perhitungan Waktu Paruh ( $t_{1/2}$ ) Dan Waktu Kadaluarsa ( $t_{90}$ ) Larutan Benzokain Pada Kadar Gliserin 0 % .....	63
Lampiran 6. Grafik Hubungan antara $t$ vs $\log C_t$ Larutan Benzokain Pada Kadar Gliserin 0, 10, 20, dan 30 % .....	65
Lampiran 7. Grafik Hubungan antara $t$ vs $1/C_t$ Larutan Benzokain Pada Kadar Gliserin 0, 10, 20, dan 30 % .....	67

## **PENGARUH VARIASI KADAR GLISERIN TERHADAP STABILITAS LARUTAN BENZOKAIN**

### **INTISARI**

Telah dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan gliserin dengan kadar 0, 10, 20, dan 30 % terhadap stabilitas benzokain dalam sediaan larutan. Benzokain merupakan ester etil asam para amino benzoat yang digunakan sebagai anastesi lokal. Penambahan gliserin dapat menghambat proses degradasi benzokain. Degradasi benzokain menghasilkan etanol dan asam para amino benzoat. Uji stabilitas larutan benzokain dilakukan dengan metode pemanasan yang dipercepat (*elevated temperature test*). Penetapan kadar yang tersisa dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV. Berdasarkan metode penetapan orde reaksi dapat diketahui orde reaksi, dihitung harga laju reaksi ( $k$ ) pada suhu masing-masing suhu, harga laju reaksi ( $k$ ) pada suhu kamar ( $25^{\circ}\text{C}$ ), waktu paruh ( $t_{1/2}$ ), dan waktu kadaluarsa ( $t_{90}$ ) pada suhu kamar ( $25^{\circ}\text{C}$ ). Hasil penelitian diperoleh larutan benzokain dengan berbagai penambahan kadar gliserin mengikuti kinetika reaksi orde nol. Waktu kadaluarsa ( $t_{90}$ ) pada suhu kamar ( $25^{\circ}\text{C}$ ) dengan kadar gliserin 0, 10, 20, dan 30 % berturut-turut sebesar 9,841 jam; 9,737 jam; 10,373 jam; 9,901 jam. Waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) pada suhu kamar ( $25^{\circ}\text{C}$ ) dengan kadar gliserin 0, 10, 20, dan 30 % berturut-turut sebesar 49,204 jam; 48,685 jam; 51,867 jam; 49,505 jam.

*Kata kunci : stabilitas obat, benzokain, gliserin*



## INFLUENCE OF VARIATION GLYCERIN CONCENTRATION TO BENZOCAINE SOLUTION STABILITY

### ABSTRACT

That has been research about influence of addition glycerin by 0, 10, 20, and 30 % concentration to benzocaine stability in solution preparation. Benzocaine is the ethyl ester of para amino benzoic acid that used as local anesthetic. Glycerin added could inhibit of hydrolysis process. Hydrolysis of benzocaine to yield ethanol and para amino benzoic acid. Stability test of benzocaine solution used elevated temperature test, and determining benzocaine concentration that remains executed by UV spectrophotometer. Base determining method of reaction order by graphical method can know reaction order, constant value of reaction rate (  $k$  ), half life (  $t_{1/2}$  ), and shelf life (  $t_{90}$  ). The result of research obtained benzocaine solution by variation of glycerin concentration follow zero order reaction. Shelf life (  $t_{90}$  ) of benzocaine solution at room temperature (  $25^{\circ}\text{C}$  ) by addition 0, 10, 20, and 30 % glycerin result by 9,841 hour; 9,737 hour; 10,373 hour; 9,901 hour. Half life (  $t_{1/2}$  ) of benzocaine solution at room temperature (  $25^{\circ}\text{C}$  ) by addition 0, 10, 20, and 30 % glycerin result by 49,204 hour; 48,685 hour; 51,867 hour; 49,505 hour.

*Key words : drug stability, benzocaine, glycerin*

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. LATAR BELAKANG MASALAH

Semakin berkembangnya teknologi tingkat kepercayaan masyarakat terhadap obat-obat hasil produksi farmasi menyebabkan industri farmasi berkompetisi untuk memproduksi obat sehingga bisa menghasilkan obat yang bermutu baik.

Menurut Lachman (1994), pentingnya uji stabilitas pada pengembangan bentuk sediaan farmasi telah diakui dalam industri farmasi. Peningkatan jumlah pencatatan *Abbreviated New Drug Application* (ANDA) dan *Paper New Drug Application* (PNDA) oleh produsen obat generik dan generik telah menyebabkan peningkatan dalam jumlah pengajuan data stabilitas kepada *Food and Drug Administration* (FDA).

Penerapan prinsip fisika kimia tertentu pada pelaksanaan pengkajian stabilitas telah terbukti sangat menguntungkan pengembangan sediaan yang stabil. Pendekatan ini memungkinkan pemanfaatan data yang diperoleh dari penyimpanan dalam kondisi yang melebihi keadaan normal secara tepat dan memadai, untuk meramalkan stabilitas pada penyimpanan normal dan pada waktu yang lama ( Lachman *et al.*, 1994).

Benzokain merupakan obat golongan anestetik lokal yang mempunyai kelarutan kecil dalam air dan mempunyai kelarutan yang besar dalam pelarut organik seperti kloroform, eter, dan alkohol. Benzokain adalah ester etil asam para

amino benzoat yang digunakan sebagai anestetik lokal. Keberhasilan suatu pengobatan tergantung pada kadar zat aktif yang dapat mencapai tempat aksi. Kadar zat aktif kurang dari kadar efek minimum akan menyebabkan obat tidak berefek secara farmakologis. Sebaliknya kadar melebihi kadar toksik maksimum menyebabkan obat bersifat toksik sehingga obat menjadi tidak aman untuk dikonsumsi. Selama proses penyimpanan obat bisa mengalami penurunan kualitas obat sehingga bisa mempengaruhi efek farmakologis. 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).

Untuk mencegah dekomposisi obat secara hidrolisis dilakukan dengan penambahan suatu kosolven. Kosolven adalah pelarut yang ditambahkan dalam suatu sistem untuk membantu melarutkan atau meningkatkan stabilitas dari suatu zat.

### **B. Rumusan Masalah**

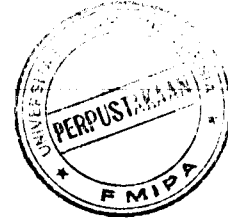
Bagaimana pengaruh perbedaan konsentrasi gliserin sebagai kosolven terhadap stabilitas larutan benzokain?

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh dari penambahan berbagai konsentrasi gliserin sebagai kosolven terhadap stabilitas benzokain dalam bentuk larutan dengan memperhatikan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) dan waktu kadaluarsa ( $t_{90}$ ).

## BAB II

### STUDI PUSTAKA



#### A. Tinjauan Pustaka.

##### 1. Stabilitas Obat

Stabilitas obat merupakan derajat suatu obat dipandang dari segi kimia. Stabilitas obat dapat diketahui dari ada tidaknya penurunan kadar selama proses penyimpanan (Connors *et al.*, 1986). Dekomposisi obat umumnya terjadi akibat hidrolisis atau solvolisis dari sediaan farmasi cair karena kelembaban atau pelarut yang digunakan (Parrot, 1971 *cit* Hastuti, 2003). Reaksi penguraian dalam formulasi farmasi berlangsung pada laju reaksi tertentu dan bersifat kimiawi. Kondisi yang berpengaruh antara lain konsentrasi reaktan, temperatur, pH, radiasi dan katalisator.

Faktor yang menyebabkan ketidakstabilan sediaan obat dapat dikelompokkan menjadi 2. Pertama adalah stabilitas bahan obat dan bahan pembantunya 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 sintetis.

Faktor-faktor yang mempengaruhi stabilitas obat :

##### a. Pengaruh suhu terhadap stabilitas

Agar konstanta laju reaksi atau kecepatan penguraian berguna pada formulasi sediaan farmasi, perlu dinilai ketergantungan reaksinya terhadap

temperatur. Hal itu dapat diramalkan dari stabilitas produk pada temperatur penyimpanan biasa. Pada umumnya laju reaksi berlipat dua untuk tiap 10° kenaikan temperatur. Namun beberapa reaksi penguraian tidak tampak berpengaruh pada kisaran temperatur 10°, sedangkan untuk beberapa reaksi lain ada yang mengalami perubahan lebih cepat ( Lachman, *et al.*, 1994).

Menurut Martin *et al.* (1993), cara yang paling memuaskan untuk menyatakan pengaruh temperatur terhadap kecepatan reaksi adalah hubungan kuantitatif yang diajukan Arrhenius :

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

Dimana :

k = laju reaksi

A = tetapan dielektrika yang disebut faktor frekuensi tabrakan molekul

E<sub>a</sub> = energi aktivasi atau energi kinetik minimum yang dimiliki oleh suatu molekul untuk melakukan reaksi

R = tetapan gas (1,987 kal/°mol)

T = suhu absolut (° K )

Bila persamaan Arrhenius atau hubungan antara 1/T (° K) dengan harga log k dibuat maka harga E<sub>a</sub> dapat diketahui, dengan asumsi pada waktu percobaan tidak terjadi perubahan mekanisme degradasi. Dari plot ini maka harga k dan t<sub>1/2</sub> 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. Pengaruh pH dapat diketahui dari profil pH laju degradasi dari hubungan antar pH dan log k tanpa pengaruh dapar. Dari profil tersebut dapat diketahui pH stabil, katalisis reaksi dan persamaan laju reaksi hipotetiknya yang bisa memberi informasi stabilitas suatu obat (Connors *et al.*, 1986).

Tiga bentuk profil pH laju degradasi yang dikenal yaitu bentuk V, bentuk sigmoid, dan bentuk parabola (bell shape) atau kombinasi dari bentuk-bentuk tersebut. Profil V terjadi bila obat bersifat tidak terionkan. Profil s terjadi bila obat mengalami disosiasi asam basa satu kali, sedangkan profil parabola terjadi bila asam basa mengalami disosiasi asam basa dua kali (Connors *et al.*, 1986).

### c. Pengaruh media

Efek perubahan media terhadap laju reaksi dapat dipahami bila terlebih dahulu 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 status pengalihan yang disebut produk antara (status transisi) yang dalam hal ini energinya lebih tinggi dibanding status awal dan status akhir.
2. Pada status transisi, molekul-molekulnya berada dalam 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 adanya perubahan polaritas dari pelarut yang digunakan dalam reaksi. Polaritas pelarut berhubungan dengan kemampuan menyerap muatan dari senyawa yang bersangkutan.

Bila keadaan transisi lebih polar dibanding keadaan awal, maka naiknya polaritas akan menstabilkan keadaan transisi terhadap keadaan awal, sehingga 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, sehingga dengan adanya perubahan polaritas pelarut yang 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 ion-ion netral  
Status transisi menjadi kurang polar dibanding status awal, karena muatan-muatan yang sama akan tersebar dengan volume yang lebih besar dalam status

transisi. Sehingga naiknya polaritas pelarut diharapkan akan menurunkan laju reaksi.

#### 4. Reaksi ion-ion

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

#### d. Pengaruh dapar terhadap stabilitas/ katalisis asam basa umum

Garam dapar umumnya digunakan pada formulasi cairan farmasi untuk mengatur pH larutan. Garam-garam dapar cenderung mempertahankan pH larutan pada tingkat tetap, tetapi mereka juga dapat mengkatalisis penguraian. Sehingga perlu dilakukan penilaian pengaruh dapar pada stabilitas sediaan obat, juga pengaruh ion hidrogen dan hidroksil (Lachman *et al.*, 1994).

Untuk menetapkan suatu formulasi tertentu terkatalisis oleh sistem dapar yang digunakan, kekuatan ion dibuat konstan. Konsentrasi dapar dibuat berubah, sedangkan perbandingan garam dapar dibuat konstan untuk mempertahankan pH. Jika reaksi penguraian 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 (Lacman *et al.*, 1994).



### e. Pengaruh kosolven

Kosolven merupakan pelarut yang ditambahkan dalam suatu sistem untuk membantu melarutkan atau untuk meningkatkan stabilitas dari suatu zat. Kosolven dapat meningkatkan stabilitas suatu obat melalui dua mekanisme yang terjadi. Yang pertama bila obat mengalami degradasi melalui hidrolisis maka kosolven akan mengurangi laju dengan pengurangan konsentrasi air dalam formulasi. Yang kedua penggunaan kosolven dapat mempengaruhi polaritas sistem yang ditunjukkan oleh 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 *cit* Hastuti, 2003).

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

Kosolven	Konstanta Dielektrik	Parameter kelarutan ( Kal / cm )	Tegangan permukaan ( Dynes / cm )
Air	78,5	23,4	45,6
Gliserin	42,5	17,7	32,7
N- dimetil asetamida	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 isosorbida	-	0,63	4,2

Penggantian air dengan pelarut lain sering dilakukan dalam farmasi dalam rangka menstabilkan obat terhadap kemungkinan hidrolisis. Penggantian air dengan pelarut yang konstanta dielektriknya lebih rendah akan menaikkan laju penguraian daripada menurunkannya ( Martin *et al.*, 1993 )

## 2. Laju dan Orde Reaksi

Menurut Lachman *et al* (1994), sebagian besar senyawa farmasi terurai menurut reaksi yang dapat dianggap berorde nol, orde pertama, atau orde pertama semu, meskipun banyak senyawa yang terurai dengan mekanisme yang rumit.

### a. Reaksi Orde Nol

Bila laju reaksi tidak tergantung pada konsentrasi zat yang bereaksi, yang berpengaruh adalah pangkat nol konsentrasi reaktan (laju =  $k^0 C$ ) dan reaksinya dianggap berorde nol. Pada reaksi ini yang menjadi faktor pembatas bukanlah konsentrasi tetapi hal lain, misalnya kelarutan atau absorpsi cahaya pada beberapa reaksi fotokimia.

Laju penguraian obat menurut reaksi orde nol secara matematis dapat digambarkan sebagai berikut :

$$\text{Laju penguraian konsentrasi} = -dC / dt = k_0 \dots\dots\dots (1)$$

Dimana  $C$  = konsentrasi zat A yang bereaksi

$k_0$  = faktor perbandingan = laju reaksi

$t$  = waktu

Pengintegralan persamaan (1) menghasilkan persamaan :

$$C_t = C_0 - k_0 t \dots\dots\dots (2)$$

Waktu paruh adalah waktu yang dibutuhkan oleh suatu obat untuk terurai separuhnya dari konsentrasi mula-mula ( Martin et al., 1993 ). Persamaan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) untuk orde nol adalah :

$$t_{1/2} = \{ 0,5 C_0 \} / k_0 \quad \dots\dots\dots (3)$$

Waktu kadaluarsa ( $t_{90}$ ) adalah waktu yang diperlukan untuk reaktan mengalami degradasi 10 %, sehingga persamaan untuk waktu kadaluarsa adalah :

$$t_{90} = \{ 0,1 C_0 \} / k_0 \quad \dots\dots\dots (4)$$

#### b. Reaksi Orde Pertama

Bila laju reaksi bergantung pada pangkat satu konsentrasi suatu reaktan tunggal (laju =  $kCa$ ), reaksinya dianggap sebagai orde pertama. Suatu zat terurai langsung menjadi satu atau beberapa hasil reaksi ( $A \rightarrow$ hasil). Laju reaksi berbanding langsung dengan konsentrasi zat yang bereaksi, dan secara matematis dapat dinyatakan dalam bentuk :

$$\text{Laju penguraian konsentrasi} = - dc / dt = kc \quad \dots\dots\dots (5)$$

Melalui integrasi persamaan (4) diperoleh persamaan :

$$\ln c = \ln c_0 - k \cdot t \quad \dots\dots\dots (6)$$

Dimana  $i$  adalah konstanta integrasi. Pengubahan logaritma natural ( $\ln$ ) menghasilkan :

$$\log c = \log c_0 - kt / 2,303 \quad \dots\dots\dots (7)$$

atau

$$k = \{2,303 / t\} \log c_0 / c \quad \dots\dots\dots (8)$$

Dalam bentuk eksponensial persamaan (7) menjadi :

$$c = c_0 e^{-kt} \quad \dots\dots\dots (9)$$

dan persamaan (8) menjadi

$$c = c_0 10^{-kt/2,303} \quad \dots\dots\dots (10)$$

Persamaan (9) dan (10) menyatakan bahwa dalam reaksi orde pertama, konsentrasi berkurang secara eksponensial terhadap waktu ( Martin *et al.*, 1993).

Persamaan (8) sering ditulis sebagai

$$k = \{2,303 / t\} \log a / \{a-x\} \quad \dots\dots\dots (11)$$

simbol  $a$  biasanya digunakan untuk mengganti  $c_0$ ,  $x$  adalah pengurangan konsentrasi dalam waktu  $t$  dan  $\{a-x\} = c$ .

Waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) untuk orde reaksi pertama :

$$t_{1/2} = 0,693 / k \quad \dots\dots\dots (12)$$

Waktu kadaluarsa ( $t_{90}$ ) dapat diperoleh dengan mensubstitusi  $c = 0,9 c_0$  sehingga persamaan  $t_{90}$  adalah :

$$t_{90} = 0,105 / k \quad \dots\dots\dots (13)$$

### c. Reaksi Orde Pertama Semu

Bila dua reaksi tergantung pada konsentrasi dua zat reaktan (laju =  $k \cdot C_a \cdot C_b = C_a \cdot C_a$  atau  $k \cdot C_a^2$ ), reaksinya adalah orde dua. Reaksi orde pertama semu dapat didefinisikan sebagai reaksi orde dua atau bimolekuler yang dibuat bersifat seperti reaksi orde pertama. Keadaan ini berlaku bila salah satu zat yang bereaksi ada dalam jumlah yang sangat berlebihan atau tetap pada konsentrasi tertentu dibandingkan 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 proses penguraian ( Lachman *et al.*, 1994).

#### d. Reaksi Orde Kedua

Laju reaksi bimolekular yang terjadi bila molekul bertabrakan



Bila laju reaksi bergantung pada konsentrasi A dan B yang masing-masing dipangkatkan dengan pangkat satu, laju penguraian A sama dengan laju penguraian B dan keduanya sebanding dengan hasil kali konsentrasi reaktan :

$$-d[A] / dt = -d[B] / dt = k[A][B] \quad \dots\dots\dots (14)$$

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 :

$$dx / dt = k(a-x)(b-x) \quad \dots\dots\dots (15)$$

dimana dx / dt adalah 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,

$$dx / dt = k(a-x)^2 \quad \dots\dots\dots (16)$$

Persamaan diatas diintegrasikan dengan memakai x = 0 pada saat t = 0 dan x = x pada saat t

$$k = 1 / at \cdot x / a-x \quad \dots\dots\dots (17)$$

Jika A dan B tidak sama konsentrasinya, maka integrasi persamaan (17) menghasilkan

$$k = 2,303 / t(a-b) \cdot \log b(a-x)/a(b-x) \quad \dots\dots\dots (18)$$

Waktu paruh reaksi orde dua adalah

$$t_{1/2} = 1 / ak \quad \dots\dots\dots (19)$$

Waktu kadaluarsa reaksi orde dua adalah

$$t_{90} = 1/9 \{a.k\} \dots\dots\dots (20)$$

Untuk menentukan orde reaksi dapat dilakukan dengan beberapa metode :

1. Metode substitusi

Data yang terkumpul adalah hasil dari pengamatan jalannya suatu reaksi disubstitusikan kedalam bentuk integral dari persamaan berbagai orde reaksi. Jika persamaan itu menghasilkan harga k yang tetap konsisten dalam batas-batas variasi percobaan, maka reaksi dapat dianggap berjalan sesuai dengan orde tersebut.

2. Metode grafik

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

3. Metode waktu paruh

Dalam reaksi orde nol, waktu paruh sebanding dengan konsentrasi awal a, Untuk orde satu, waktu paruhnya tidak tergantung pada a, sedangkan untuk orde dua, dimana  $a = b$  sebanding dengan  $1 / a$ , dimana konsentrasi kedua reaktan sama ( Martin *et al.*, 1993).

### 3. Jalur Penguraian Obat

Kebanyakan penguraian bahan farmasi dapat digolongkan sebagai hidrolisis atau oksidasi. Kebanyakan bahan obat mengandung lebih dari satu gugus fungsional, dan obat ini mungkin terhidrolisis dan teroksidasi bersamaan. Reaksi seperti isomerisasi, epimerisasi, dan fotolisis juga dapat mempengaruhi kestabilan obat dalam berbagai produk cairan, padatan, dan semisolid ( Martin *et al.*, 1993).

#### a. Hidrolisis

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

##### 1) 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 berupa zat yang bersifat polar, seperti asam mineral, alkali atau enzim tertentu yang semuanya dapat memberikan ion hidrogen atau karboksil kepada campuran reaksi ( Lachman *et al.*, 1994).

Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan untuk peningkatan stabilitas bahan farmasi yang mengalami penguraian melalui hidrolisis ester antara lain :

1. pH
2. Jenis pelarut
3. Kompleksasi

4. Surfaktan

5. Modifikasi struktur kimia

6. Pembentukan garam dan ester yang sukar larut

## 2) 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.*, 1994)

### b. Oksidasi

Penguraian oksidatif senyawa farmasi menjadi penyebab ketidakstabilan sediaan farmasi. Yang menjadi perantara pada reaksi itu adalah radikal bebas atau oksigen molekular. Radikal bebas adalah molekul / atom yang mengandung 1 atau lebih elektron tidak berpasangan seperti R, hidroksil bebas OH, dan molekul oksigen O-O. Radikal ini cenderung untuk menarik elektron dari zat lain sehingga terjadi oksidasi (Martin *et al.*, 1993).

### c. Fotolisis

Terjadi penguraian senyawa farmasi akibat serapan energi radiasi dalam bentuk cahaya perlu dipertimbangkan karena struktur kimia yang rumit dari banyak obat baru. Reaksi-reaksi penguraian seperti oksidasi-reduksi, perubahan struktur cincin, atau modifikasi dan polimerisasi dapat terjadi karena penyinaran cahaya dengan panjang gelombang tertentu (Lachman *et al.*, 1994)



#### d. Rasemisasi

Dalam reaksi rasemisasi suatu zat aktif optis kehilangan aktivitas optiknya tanpa merubah susunan kimianya. Reaksi ini dapat mempengaruhi stabilitas formulasi farmasi. Kinetika rasemisasi dapat diteliti dengan cara yang serupa dengan reaksi hidrolisis. Kondisi penyimpanan sediaan optimal dapat ditetapkan melalui penentuan konstanta laju reaksi, ketergantungan reaksi pada temperature, dan ketergantungan reaksi pada pH ( Lachman *et al.*,1994).

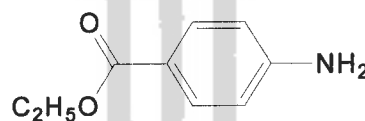
#### 4. Monografi bahan

##### a. Benzokain ( etil amino benzoat )

Rumus kimia :  $C_9H_{11}NO_2$  (BM 165,19)

Nama kimia : etil p-aminobenzoat

Struktur :



Gambar 1. Struktur Benzokain (Anonim, 1995)

Benzokain yang telah dikeringkan diatas *fosfor pentoksida P* selama 3 jam mengandung tidak kurang dari 98,0%  $C_9H_{11}NO_2$ .

Pemerian : hablur kecil atau serbuk hablur putih; tidak berbau; stabil diudara; bersifat anastesi lokal pada lidah.

Kelarutan : 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.

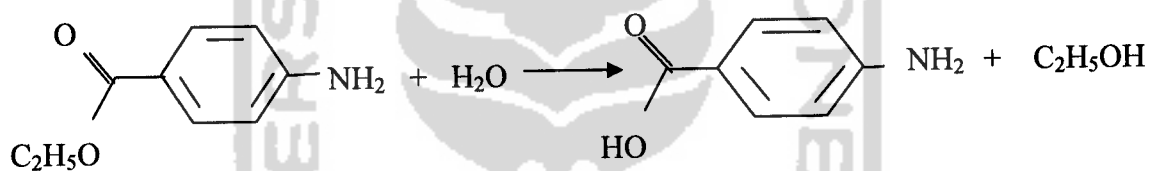
Penyimpanan : dalam wadah tertutup baik (Anonim, 1995).

Penggunaan : anestetikum lokal (Anonim, 1979).

Benzokain memiliki absorpsi yang lambat karena sukar larut dalam air, sehingga relatif tidak toksik.

Benzokain dapat digunakan langsung pada luka dengan ulserasi dan menimbulkan anestesi yang cukup lama. Obat ini diberikan sebagai larutan minyak, salep, atau suppositoria (Sunaryo, 1995).

Benzokain mengalami hidrolisis menghasilkan etanol dan asam amino benzoat.



Gambar 2. Reaksi Hidrolisis Benzokain (Connors *et al.*, 1992)

#### b. Gliserin

Rumus kimia :  $C_3H_8O_3$  (BM 92,09)

Nama kimia : gliserol, glycerolum

Struktur :



Gambar 3. Struktur Gliserin (Anonim, 1995)

Gliserin mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0%

$C_3H_8O_3$ .

Pemerian : cairan jernih seperti sirup, tidak berwarna; rasa manis; hanya boleh berbau khas lemah (tajam atau tidak enak). Higroskopik; netral terhadap lakmus.

Kelarutan : dapat bercampur dengan air dan dengan etanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter; dalam minyak lemak, dan dalam minyak menguap.

Penyimpanan : dalam wadah tertutup rapat (Anonim, 1995).

### **5. Spektrofotometri UV**

Spektrometri merupakan metode analisis yang didasarkan pada interaksi radiasi elektromagnetik dengan suatu senyawa (Day and Underwood, 1989). Jika radiasi elektromagnetik dilewatkan pada suatu senyawa maka akan ada sebagian yang diserap oleh molekul sesuai dengan struktur molekul dengan panjang gelombang tertentu. Tiap senyawa mempunyai tingkatan energi spesifik. Jika energi radiasi mempunyai energi yang sesuai maka elektron akan tereksitasi. Elektron yang tereksitasi melepaskan energi dengan proses radiasi panas dan kembali ke keadaan dasar. Serapan terjadi karena adanya energi gelombang elektromagnetik dipindah ke molekul penyerap sebagai partikel dan terpromosikan dari suatu tingkat energi yang lebih tinggi atau tingkat energi tereksitasi (Sastrohamidjojo, 1991).

Serapan cahaya oleh molekul dalam daerah spektrum ultraviolet dan terlihat tergantung pada struktur elektronik dari molekul (Sastrohamidjojo, 1991). Semua molekul dapat menyerap radiasi dalam daerah UV-tampak karena mereka mengandung elektron, baik sekutu maupun menyendiri, yang dapat dieksitasikan ke tingkat energi yang lebih tinggi (Day and Underwood, 1989). Spektra

ultraviolet terlihat dari senyawa-senyawa organik berkaitan erat transisi-transisi diantara tingkatan-tingkatan tenaga elektronik. Disebabkan karena hal ini, maka serapan radiasi ultraviolet/terlihat sering dikenal sebagai spektroskopi elektronik. Spektrum ultraviolet adalah suatu gambar antara panjang gelombang atau frekuensi serapan lawan intensitas serapan (transmitasi atau absorbansi (Sastrohamidjojo, 1991).

Dalam mempelajari serapan secara kuantitatif, berkas radiasi dikenakan pada cuplikan dan intensitas radiasi yang ditransmisikan diukur. Radiasi yang diserap oleh cuplikan ditentukan dengan membandingkan intensitas dari berkas radiasi yang ditransmisikan bila spesies penyerap tidak ada dengan intensitas yang ditransmisikan bila spesies penyerap ada. Kekuatan radiasi (yaitu intensitas) dari berkas cahaya sebanding dengan jumlah foton per detik yang melalui satu satuan luas penampang. Jika foton yang mengenai cuplikan tenaga yang sama dengan yang dibutuhkan untuk menyebabkan terjadinya perubahan tenaga, maka serapan dapat terjadi. Kekuatan radiasi juga diturunkan dengan adanya penghamburan dan pemantulan, namun demikian pengurangan-pengurangan ini sangat kecil bila dibandingkan dengan serapan (Sastrohamidjojo, 1991).

Instrumentasi yang digunakan untuk serapan atau emisi radiasi elektromagnetik sebagai fungsi dari panjang gelombang disebut "spektrometer" atau spektrofotometer. Komponen-komponen pokok dari spektrofotometer meliputi: (1) sumber tenaga radiasi yang stabil, (2) sistem yang terdiri atas lensa-lensa, cermin, celah-celah, dan lain-lain, (3) monokromator untuk mengubah radiasi menjadi komponen-komponen panjang gelombang tunggal, (4) tempat

cuplikan yang transparan, dan (5) detektor radiasi yang dihubungkan dengan sistem meter atau pencatat (Sastrohamidjojo, 1991).

### 1. Sumber tenaga radiasi

Sumber tenaga radiasi terdiri dari benda yang tereksitasi hingga ke tingkat tenaga yang tinggi oleh sumber listrik bertegangan tinggi atau oleh pemanasan listrik. Benda atau materi yang kembali ke tingkat tenaga yang lebih rendah atau ke tingkat dasarnya, melepaskan foton dengan tenaga-tenaga yang karakteristik yang sesuai dengan  $\Delta E$ , yaitu perbedaan tenaga antara tingkat tereksitasi dan tingkat dasar rendah. Sumber radiasi harus bisa menghasilkan spektrum yang kontinu dari intensitas yang seragam dan radiasi yang dipancarkan harus stabil untuk jangka waktu yang cukup lama. Sumber radiasi ultraviolet yang kebanyakan digunakan adalah lampu hidrogen dan lampu diuterium. Sumber radiasi terlihat dan radiasi inframerah dekat yang biasa digunakan adalah lampu filamen tungstem (Sastrohamidjojo, 1991).

### 2. Monokromator

Dalam spektrofotometer, radiasi yang polikromatik ini harus diubah menjadi radiasi monokromatik. Ada dua jenis alat yang digunakan untuk mengurai radiasi polikromatik menjadi monokromatik yaitu penyaring dan monokromator. Penyaring dibuat dari benda khusus yang hanya meneruskan radiasi pada daerah panjang gelombang tertentu dan menyerap radiasi dari panjang gelombang yang lain. Monokromator merupakan serangkaian alat optik yang menguraikan radiasi polikromatik menjadi jalur-jalur yang efektif atau panjang gelombang-gelombang tunggalnya dan memisahkan panjang gelombang-

gelombang tersebut menjadi jalur-jalur yang sangat sempit (Sastrohamidjojo, 1991).

### 3. Tempat cuplikan

Cuplikan yang akan dipelajari pada daerah ultraviolet atau terlihat yang biasanya berupa gas atau larutan ditempatkan dalam sel atau kuvet. Untuk daerah ultraviolet biasanya digunakan Quartz atau sel dari silika yang dilebur, sedangkan untuk daerah terlihat digunakan gelas biasa atau quartz (Sastrohamidjojo, 1991).

### 4. Detektor

Setiap detektor menyerap tenaga foton yang mengenainya dan mengubah tenaga tersebut untuk dapat diukur secara kuantitatif seperti sebagai arus listrik atau perubahan-perubahan panas. Kebanyakan detektor menghasilkan sinyal listrik yang dapat mengaktifkan meter atau pencatat. Setiap pencatat harus menghasilkan sinyal yang secara kuantitatif berkaitan dengan tenaga cahaya yang mengenainya. Persyaratan-persyaratan penting untuk detektor meliputi : (1) sensitivitas tinggi hingga dapat mendeteksi tenaga cahaya yang mempunyai tingkatan rendah sekalipun, (2) waktu respon yang baik, (3) stabilitas yang panjang atau lama untuk menjamin respon secara kuantitatif, dan (4) sinyal elektronik yang mudah diperjelas (Sastrohamidjojo, 1991).

## **B. Landasan Teori**

Jalur utama degradasi yang menyebabkan benzokain menjadi 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 dengan pelarut yang konstanta dielektriknya lebih rendah seperti gliserin. Penggunaan gliserin telah dapat meningkatkan stabilitas luminal natrium dan parasetamol sehingga penggunaan gliserin sebagai pelarut diharapkan dapat meningkatkan stabilitas benzokain dalam sediaan, dimana gliserin disini berfungsi sebagai kosolven yang dapat mengurangi laju degradasi dan dapat mempengaruhi polaritas sistem. Stabilitas benzokain ditentukan dengan metode kenaikan suhu yang dinyatakan dengan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) dan waktu kadarluarsa ( $t_{90}$ ).

## **C. Hipotesis**

Peningkatan konsentrasi gliserin akan meningkatkan stabilitas benzokain dalam sediaan larutan.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Alat dan Bahan**

##### **1. Bahan**

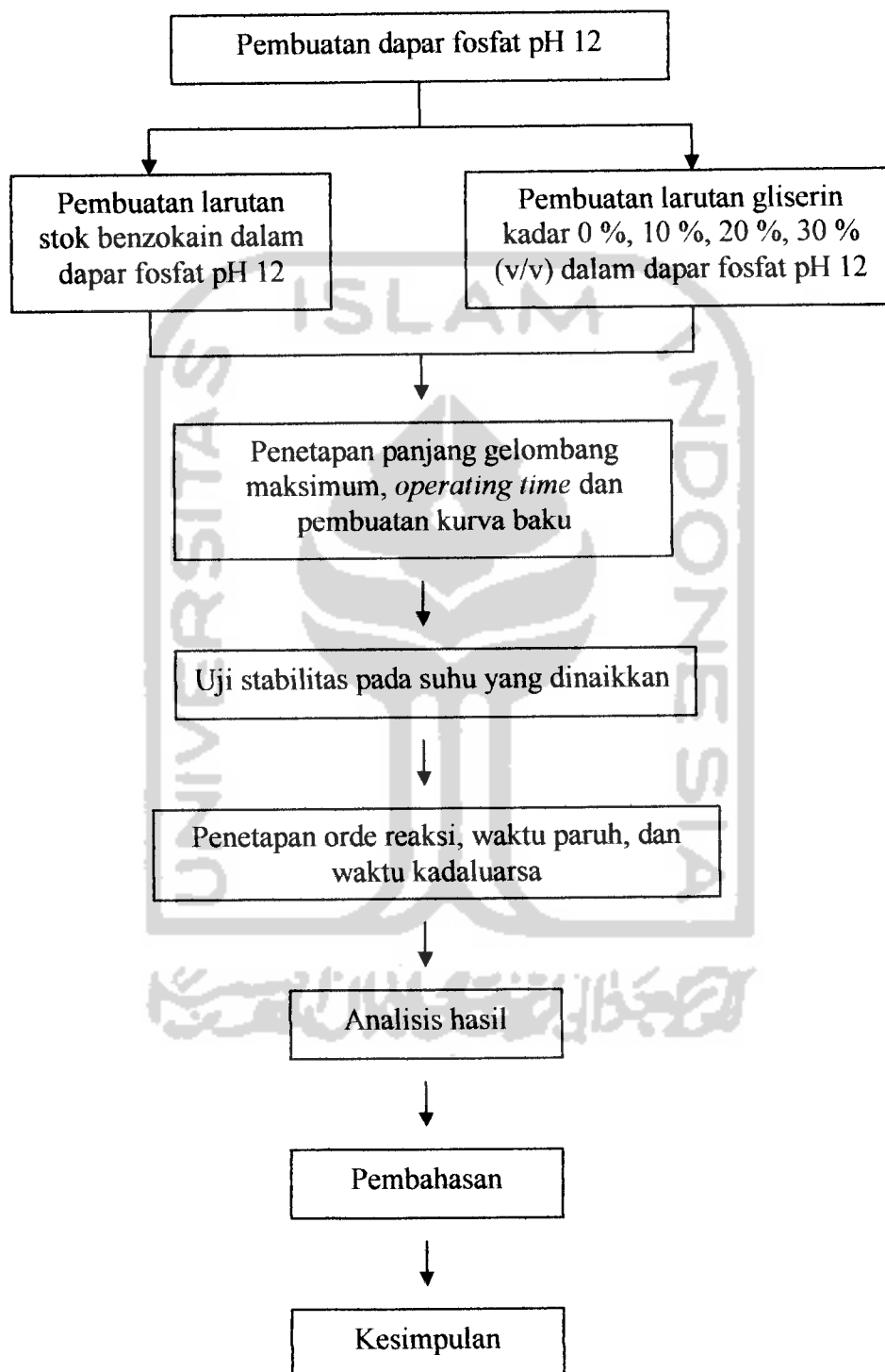
Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah benzokain ( farmasetis, Brataco ), gliserin ( pro analisis, Brataco ), NaOH ( pro analisis, Merck ) , Kalium dihidrogen fospat ( pro analisis, Merck ), etanol ( pro analisis, Brataco ) dan aquadest

##### **2. Alat**

Alat yang digunakan adalah spektrofotometer UV ( Genesys Series 10 ), neraca analitik ( Dragon 204 Metler Toledo ), pH meter ( Inolab ), penangas air ( Memmert WB 22 ), thermometer, dan alat-alat gelas.



## B. Jalannya Penelitian



Gambar 4. Skema Jalannya Penelitian

## 1. Preparasi sampel

### a. Pembuatan dapar phospat pH 12

Dibuat dengan mencampur 50,0 ml kalium hidrogen fosfat 0,2 M dengan sejumlah NaOH 0,2 M sampai pH meter menunjukkan angka 12. Kemudian diencerkan dengan air bebas CO<sub>2</sub> hingga 200,0 ml.

### b. Pembuatan larutan gliserin

Larutan gliserin dengan kadar 0, 10, 20, dan 30% (v/v) dalam dapar phospat pH 12.

### c. Pembuatan stok benzokain

Larutan stok benzokain 100 µg/ml dibuat dengan cara 10 mg benzokain dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml kemudian ditambahkan aquadest sampai tanda dan dimasukkan dalam sonifikator sampai larut.

## 2. Validasi Metode Penetapan Kadar Benzokain

### a. Penetapan panjang gelombang maksimum benzokain

Larutan stok benzokain 100 µg/ml diambil 1,0 ml ditambahkan 3 ml larutan gliserin dalam dapar phospat pH 12 kadar 0, 10, 20, dan 30 % kemudian ditambahkan 1,0 ml NaOH 0,1 M. Larutan tersebut discanning dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang antara 250-350nm.

### b. Penetapan *operating time* benzokain

Larutan stok benzokain 100 µg/ml diencerkan hingga kadarnya 5 µg/ml, lalu larutan di scanning dengan spektrofotometer UV – Vis pada panjang gelombang maksimum selama 45 menit.

c. Pembuatan kurva baku benzokain

Larutan stok dibuat dengan seri pengenceran sehingga diperoleh suatu seri larutan dengan kadar berturut-turut 15  $\mu\text{g/ml}$ , 17,5  $\mu\text{g/ml}$ , 20  $\mu\text{g/ml}$ , 22,5  $\mu\text{g/ml}$ , 25  $\mu\text{g/ml}$  dalam dapar fosfat. Dari larutan seri kadar tersebut masing-masing diambil 1,0 ml ditambah dengan 3,0 ml larutan gliserin dengan berbagai kadar tersebut kemudian campuran itu ditambahkan 1,0 ml NaOH 0,1 M dan kemudian dilakukan pembacaan serapan dan kadar obat dalam larutan.

3. Uji stabilitas pada suhu yang dinaikkan

Larutan stok benzokain diambil 1,0 ml dan ditambah 3,0 ml larutan gliserin dalam berbagai kadar kemudian diinkubasi pada 3 suhu : 50, 60 , dan 70° C. Waktu inkubasi adalah 5 jam. Pada tiap jamnya dilakukan pengambilan sampel. Selanjutnya tabung reaksi berisi sampel segera dimasukkan dalam wadah yang berisi es batu untuk membantu menghentikan proses reaksi kemudian ditambah 1,0 ml NaOH 0,1 M. Kadar benzokain yang tak terdegradasi dalam sample ditentukan dengan suhu ruangan. dan ditetapkan kadar dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

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

Orde reaksi ditentukan dengan menggunakan metode grafik yaitu data yang terkumpul dari hasil pengamatan jalannya suatu reaksi yang berupa kadar tersisa, suhu dan waktu dibuat grafik. Dalam hal ini orde reaksi ditentukan berdasarkan koefisien reaksinya yang paling mendekati  $\pm 1$ . Jika

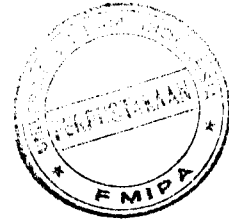
konsentrasi diplotkan terhadap  $t$  dan didapatkan garis lurus maka reaksi tersebut mengikuti kinetika reaksi orde nol. Jika log konsentrasi diplotkan terhadap  $t$  menghasilkan garis lurus maka reaksi tersebut mengikuti kinetika orde satu. Serta jika  $1/\text{konsentrasi}$  diplotkan terhadap  $t$  menghasilkan garis lurus maka reaksi tersebut mengikuti kinetika reaksi orde dua. Setelah diketahui orde reaksinya, dihitung laju reaksi ( $k$ ) pada masing-masing suhu. Dengan menggunakan plot Arrhenius dapat dihitung laju reaksi ( $k$ ) pada suhu kamar ( $28^\circ\text{C}$ ) yang kemudian digunakan untuk menghitung waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) dan waktu kadaluarsa ( $t_{90}$ ) pada suhu kamar ( $28^\circ\text{C}$ ).

### C. Analisis Hasil

Untuk menyatakan kestabilan larutan benzokain pada penelitian ini menggunakan parameter laju degradasi. Semakin kecil laju degradasi larutan benzokain maka jumlah benzokain utuh yang tersisa semakin besar.

Reaksi degradasi ditentukan orde reaksi dengan menggunakan metode grafik. Bila orde reaksi telah diketahui, dengan menggunakan persamaan orde reaksi tersebut diperoleh harga tetapan laju degradasi ( $k$ ). Untuk mencari harga tetapan laju degradasi ( $k$ ) pada suhu kamar ( $25^\circ\text{C}$ ) digunakan plot Arrhenius yaitu antara  $\log k$  vs  $1/T$  ( $\text{K}$ ). Bila tetapan laju degradasi pada suhu kamar sudah dihitung kemudian digunakan untuk menghitung waktu kadaluarsa pada suhu kamar ( $25^\circ\text{C}$ ).

**BAB IV**  
**HASIL DAN PEMBAHASAN**



**A. Validasi Metode Penetapan Kadar Benzokain**

**1. Panjang Gelombang Maksimum**

Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang dimana terjadi eksitasi elektron yang memberikan serapan maksimum. Panjang gelombang maksimum ini akan digunakan untuk membaca serapan benzokain dalam menetapkan kurva baku dan menetapkan kadar benzokain yang tersisa. Penentuan panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan spektrofotometri UV pada range panjang gelombang 250 nm – 350 nm. Hasil serapan benzokain memperlihatkan serapan maksimum yang berbeda-beda. Untuk kadar gliserin 0, 10, dan 20 % menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 283 nm, sedangkan untuk kadar gliserin 30 % berada pada panjang gelombang 277 nm. Penambahan 1,0 ml NaOH dalam sampel bertujuan untuk meningkatkan kelarutan benzokain dalam air seperti dalam monografi, benzokain sukar larut dalam air.

Hasil scanning untuk menentukan panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada lampiran 1.

Untuk selanjutnya pembacaan kadar benzokain menggunakan panjang gelombang maksimum.

## 2. Penetapan *Operating time*

Penetapan *operating time* larutan benzokain dilakukan untuk mengetahui waktu yang maksimal untuk kestabilan benzokain yang memberikan serapan yang paling stabil. Pada penetapan *operating time* dibuat kadar  $5 \mu\text{g} / \text{ml}$  karena disesuaikan dengan kadar maksimal yang memberikan panjang gelombang maksimum. Penetapan *operating time* dilakukan selama 45 menit dengan selang waktu 5 menit. Dari hasil penetapan *operating time* diperoleh bahwa mulai dari menit ke 0 sampai menit ke 15 menunjukkan serapan benzokain yang stabil. Ini ditunjukkan oleh grafik hubungan waktu vs absorbansi yang lurus, dalam hal ini absorbansinya konstan. Kemudian pada menit selanjutnya absorbansi larutan benzokain menurun. Ini menunjukkan bahwa pengukuran kadar benzokain yang tersisapada langkah selanjutnya harus dilakukan selama waktu 15 menit pertama karena jika dilakukan lebih dari 15 menit maka kemungkinan banyak benzokain yang terdegradasi.

Hasil penetapan *operating time* dapat dilihat pada lampiran 2.

## 3. Kurva Baku

Kurva baku digunakan untuk mengetahui kadar benzokain utuh yang tersisa sebagai hasil degradasi obat melalui proses pemanasan yang dipercepat ( *Elevated Temperature Test* ). Persamaan kurva baku diperoleh dari serapan beberapa seri kadar larutan benzokain pada panjang gelombang maksimum.

Persamaan kurva baku yang dapat dilihat pada tabel II dan gambar persamaan kurva baku dapat dilihat pada lampiran 3 .

Tabel II. Persamaan Kurva Baku Benzokain Dalam Dapar Fosfat pH 12 Dalam Berbagai Kadar Gliserin.

Kadar gliserin ( % )	Persamaan kurva baku	Koefisien regresi ( r )
0 %	$y = 0,102 x + 0,264$	$r = 0,990$
10 %	$y = 0,169 x - 0,180$	$r = 0,990$
20 %	$y = 0,179 x - 0,294$	$r = 0,993$
30 %	$y = 0,077 x - 0,069$	$r = 0,991$

Persamaan kurva baku ini digunakan untuk menghitung kadar benzokain utuh tersisa setelah proses pemanasan pada berbagai suhu. Hasil serapan dari masing – masing sampel akan disubstitusikan kedalam persamaan kurva baku untuk mendapatkan kadar benzokain yang tidak terdegradasi.

### B. Penentuan Stabilitas Larutan Benzokain

#### 1. Penentuan kadar benzokain yang tersisa

Untuk mengetahui stabilitas benzokain dilakukan dengan menggunakan metode suhu yang dipercepat ( *Elevated Temperature Test* = pemanasan yang dipercepat ). Suhu dapat mempengaruhi laju degradasi obat, karena peningkatan suhu akan meningkatkan jumlah tumbukan antar molekul persatuan waktu. Stabilitas benzokain ditentukan dengan menggunakan metode Arrhenius yaitu menggunakan pemanasan dengan kenaikan suhu tiap  $10^{\circ} \text{C}$ . Pada penelitian ini suhu yang digunakan yaitu 50, 60, dan  $70^{\circ} \text{C}$ .

Dari data absorbansi yang menunjukkan kadar benzokain utuh tersisa setelah proses pemanasan, maka dapat dilihat pengaruh penambahan kosolven ( gliserin ) dengan kadar yang bervariasi yaitu 0, 10, 20, dan 30 %.

Dalam penelitian ini digunakan kadar kosolven ( gliserin) yang bervariasi sebagai variabel sehingga efek pH tidak berpengaruh terhadap penentuan stabilitas benzokain, oleh karena itu pH dibuat tetap yaitu 12.

Kadar benzokain yang utuh tersisa dapat diperoleh dari hasil substitusi serapan yang diperoleh kedalam persamaan kurva baku. Hasil kadar yang diperoleh dikalikan dengan faktor pengenceran merupakan hasil kadar benzokain yang tersisa. Berikut hasil perhitungan kadar benzokain yang tersisa

Tabel III. Data Kadar Benzokain Sisa Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 0 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C

Kadar benzokain sisa ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )			
Waktu ( jam )	Suhu 50° C	Suhu 60° C	Suhu 70° C
0	4,055±0,100	3,849±0,113	3,585±0,006
1	3,183±0,256	3,209±0,065	3,039±0,061
2	2,631±0,280	2,150±0,073	2,239±0,079
3	1,823±0,051	1,637±0,017	1,543±0,216
4	1,199±0,093	1,058±0,059	0,412±0,061



Tabel IV. Data Ct ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ ), Log Ct, dan 1 / Ct Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 0 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C

Suhu (° C )	Waktu ( jam )	Ct ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )	Log Ct	1 / Ct
50° C	0	81,10	1,909	0,0123
	1	63,66	1,804	0,0157
	2	52,62	1,721	0,0190
	3	36,46	1,562	0,0274
	4	23,98	1,379	0,0417
60° C	0	76,98	1,886	0,0129
	1	64,18	1,807	0,0156
	2	43,14	1,635	0,0232
	3	32,74	1,515	0,0305
	4	21,16	1,326	0,0473
70° C	0	71,70	1,856	0,0139
	1	60,78	1,784	0,0165
	2	44,78	1,651	0,0223
	3	30,86	1,489	0,0324
	4	8,24	0,916	0,1214

Tabel V. Data Kadar Benzokain Sisa Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 10 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C

Kadar benzokain sisa ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )			
Waktu ( jam )	Suhu 50° C	Suhu 60° C	Suhu 70° C
0	$4,897 \pm 3,464 \cdot 10^{-3}$	$4,856 \pm 0,028$	$4,779 \pm 0,021$
1	$4,580 \pm 0,026$	$4,582 \pm 9,292 \cdot 10^{-3}$	$4,416 \pm 0,015$
2	$4,207 \pm 0,012$	$4,333 \pm 0,018$	$4,160 \pm 0,010$
3	$3,963 \pm 0,028$	$3,969 \pm 0,034$	$3,497 \pm 0,012$
4	$3,313 \pm 0,042$	$3,304 \pm 3,364 \cdot 10^{-3}$	$2,966 \pm 0,015$

Tabel VI. Data Ct ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ ), Log Ct, dan  $1 / \text{Ct}$  Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 10 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C

Suhu (° C)	Waktu ( jam )	Ct ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )	Log Ct	$1 / \text{Ct}$
50° C	0	97,94	1,991	0,0102
	1	91,60	1,962	0,0109
	2	84,14	1,925	0,0119
	3	79,26	1,899	0,0126
	4	66,26	1,821	0,0151
60° C	0	97,12	1,987	0,0103
	1	91,64	1,962	0,0109
	2	86,66	1,938	0,0115
	3	79,38	1,899	0,0126
	4	66,08	1,820	0,0151
70° C	0	95,98	1,982	0,0104
	1	88,32	1,946	0,0113
	2	83,20	1,920	0,0120
	3	69,94	1,845	0,0143
	4	59,32	1,773	0,0169

Tabel VII. Data Kadar Benzokain Sisa Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 20 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 ° C

Kadar benzokain sisa ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )			
Waktu ( jam )	Suhu 50° C	Suhu 60° C	Suhu 70° C
0	$5,885 \pm 0,032$	$5,717 \pm 0,012$	$5,573 \pm 0,031$
1	$5,449 \pm 0,018$	$5,432 \pm 6,351.10^{-3}$	$5,315 \pm 0,028$
2	$5,115 \pm 0,014$	$5,054 \pm 0,012$	$4,978 \pm 0,042$
3	$4,938 \pm 0,040$	$4,873 \pm 0,053$	$4,657 \pm 0,094$
4	$4,489 \pm 8,737.10^{-3}$	$4,434 \pm 0,013$	$4,363 \pm 0,048$

Tabel VIII. Data Ct ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ ), Log Ct, dan  $1 / \text{Ct}$  Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 20 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 °C

Suhu ( °C )	Waktu ( jam )	Ct ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )	Log Ct	$1 / \text{Ct}$
50 °C	0	117,7	2,071	$8,496.10^{-3}$
	1	108,98	2,037	$9,176.10^{-3}$
	2	102,30	2,009	$9,775.10^{-3}$
	3	98,76	1,995	0,0101
	4	89,78	1,953	0,0111
60 °C	0	114,34	2,058	$8,746.10^{-3}$
	1	108,64	2,036	$9,205.10^{-3}$
	2	101,08	2,005	$9,893.10^{-3}$
	3	97,46	1,989	0,0103
	4	88,68	1,948	0,0113
70 °C	0	111,46	2,047	$8,972.10^{-3}$
	1	106,30	2,027	$9,407.10^{-3}$
	2	99,56	1,998	0,0100
	3	93,14	1,969	0,0107
	4	87,26	1,941	0,0115

Tabel IX. Data Kadar Benzokain Sisa Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 30 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 °C

Kadar benzokain sisa ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )			
Waktu ( jam )	Suhu 50 °C	Suhu 60 °C	Suhu 70 °C
0	10,147±0,027	9,632±0,087	9,870±0,079
1	10,022±0,046	9,087±0,027	8,709±0,042
2	9,922±0,034	8,575±0,064	8,428±0,091
3	9,554±0,039	8,342±0,094	6,913±0,049
4	8,632±0,076	6,844±0,091	6,381±0,033

Tabel X. Data Ct ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ ), Log Ct, dan  $1 / \text{Ct}$  Pada Larutan Dengan Kadar Gliserin 30 % Setelah Pemanasan Suhu 50, 60, dan 70 °C

Suhu ( ° C )	Waktu ( jam )	Ct ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )	Log Ct	$1 / \text{Ct}$
50 ° C	0	126,838	2,103	$7,884.10^{-3}$
	1	125,275	2,098	$7,982.10^{-3}$
	2	124,025	2,094	$8,063.10^{-3}$
	3	119,425	2,077	$8,373.10^{-3}$
	4	107,90	2,033	$9,268.10^{-3}$
60 ° C	0	120,40	2,081	$8,306.10^{-3}$
	1	113,588	2,055	$8,804.10^{-3}$
	2	107,188	2,030	$9,329.10^{-3}$
	3	104,275	2,018	$9,590.10^{-3}$
	4	85,55	1,932	0,0117
70 ° C	0	123,375	2,091	$8,105.10^{-3}$
	1	108,863	2,037	$9,186.10^{-3}$
	2	105,35	2,023	$9,492.10^{-3}$
	3	86,413	1,937	0,0116
	4	79,763	1,902	0,0125

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa semakin tinggi suhu percobaan yang dilakukan maka kadar benzokain utuh tersisa juga semakin sedikit. Ini disebabkan karena semakin tinggi suhu maka semakin banyak benzokain yang terdegradasi karena semakin banyak zat yang bereaksi atau bertumbukan antar molekul sehingga kecepatan degradasi juga semakin cepat.

Dari tabel juga dapat diketahui bahwa semakin besar kadar gliserin, benzokain utuh yang tersisa juga semakin besar tetapi pada kadar gliserin 30 % cenderung menurun ( lebih kecil ) dibandingkan pada kadar gliserin 20 %. Ini mungkin menunjukkan bahwa pada kadar gliserin 20 % merupakan kadar yang

menunjukkan stabilitas yang paling baik dan bila kadar dinaikkan lagi maka kemungkinan stabilitasnya akan menurun.

## 2. Penentuan orde reaksi

Penentuan orde reaksi dilakukan dengan menggunakan metode grafik, sehingga dibuat hubungan antara masing-masing suhu, dimana 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 orde satu. Serta jika  $1/\text{konsentrasi}$  diplotkan terhadap  $t$  menghasilkan garis lurus maka reaksi tersebut mengikuti kinetika reaksi orde dua.

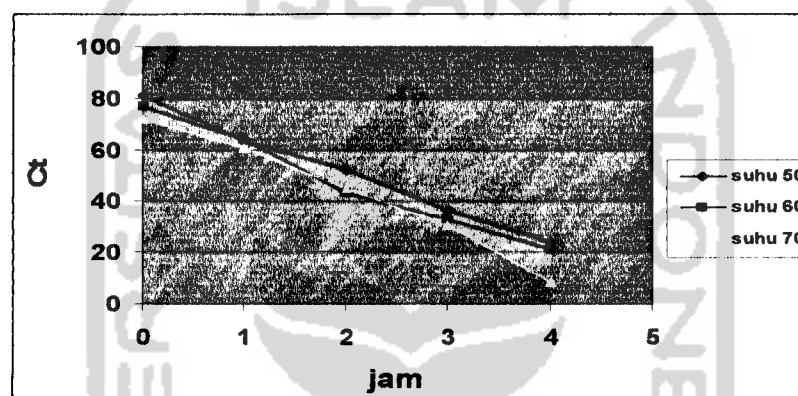
Dari data tersebut digunakan untuk penetapan orde reaksi dengan menggunakan metode grafik berdasarkan nilai koefisien korelasi yang mendekati  $\pm 1$ . Berikut ini koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi adalah sebagai berikut :

Tabel XI. Koefisien Korelasi Dari Grafik Penetapan Orde Reaksi Larutan Benzokain Pada Kadar Gliserin 0 %

Suhu ( ° C )	Orde Reaksi	Persamaan Kurva Baku	r
50	0	$Y = -14,144 x + 79,852$	$r = - 0,998$
	1	$Y = -0,130 x + 1,935$	$r = - 0,987$
	2	$Y = 7,05 \cdot 10^{-3} x + 9,12 \cdot 10^{-3}$	$r = 0,948$
60	0	$Y = -14,308 x + 76,256$	$r = - 0,993$
	1	$Y = -0,141 x + 1,916$	$r = - 0,992$
	2	$Y = 8,37 \cdot 10^{-3} x + 9,16 \cdot 10^{-3}$	$r = 0,959$
70	0	$Y = -15,684 x + 74,64$	$r = - 0,992$
	1	$Y = -0,218 x + 1,974$	$r = - 0,916$
	2	$Y = 0,023 x - 4,88 \cdot 10^{-3}$	$r = 0,805$

Dari tabel XI diatas dapat diketahui bahwa harga  $r$  yang paling besar dan mendekati  $\pm 1$  untuk suhu 50, 60, dan 70 ° C berada pada orde nol. Jadi reaksi degradasi benzokain dalam bentuk larutan dengan kadar gliserin 0 % mengikuti kinetika orde nol.

Hubungan antara  $t$  ( jam ) vs  $C_t$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$  ) dapat dilihat pada gambar dibawah ini :



Gambar 5. Grafik hubungan  $t$  ( jam ) vs  $C_t$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$  ) dengan kadar gliserin 0 %

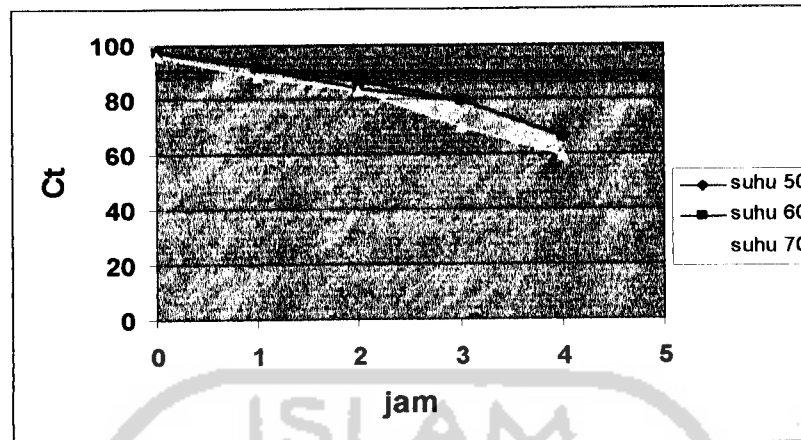
Dari gambar 5 diatas dapat dilihat bahwa semakin tinggi suhu dan waktu percobaan yang semakin lama akan menurunkan kadar benzokain yang utuh tersisa. Ini disebabkan karena semakin tinggi suhu maka laju reaksi degradasi semakin cepat dan semakin lama waktu maka jumlah benzokain yang tersisa akan semakin kecil.

Tabel XII. Koefisien Korelasi Dari Grafik Penetapan Orde Reaksi Larutan Benzokain Pada Kadar Gliserin 10%

Suhu ( ° C )	Orde reaksi	Persamaan Kurva Baku	r
50	0	$Y = -7,57 x + 98,98$	$r = -0,986$
	1	$Y = -0,040 x + 2,000$	$r = -0,975$
	2	$Y = 1,15.10^{-3} x + 9,48.10^{-3}$	$r = 0,961$
60	0	$Y = -7,434 x + 99,044$	$r = -0,976$
	1	$Y = -0,039 x + 2,000$	$r = -0,963$
	2	$Y = 1,13.10^{-3} x + 9,82.10^{-3}$	$r = 0,945$
70	0	$Y = -9,17 x + 97,692$	$r = -0,988$
	1	$Y = -0,052 x + 1,997$	$r = -0,978$
	2	$Y = 1,6.10^{-3} x + 9,78.10^{-3}$	$r = 0,964$

Dari tabel XII diatas dapat diketahui bahwa harga r yang paling besar dan mendekati  $\pm 1$  untuk suhu 50, 60, dan 70 ° C berada pada orde nol. Jadi reaksi degradasi benzokain dalam bentuk larutan dengan kadar gliserin 10 % mengikuti kinetika orde nol.

Hubungan antara t ( jam ) vs Ct (  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ) dapat dilihat pada gambar dibawah ini :



Gambar 6. Grafik hubungan  $t$  ( jam ) vs  $Ct$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$  ) dengan kadar gliserin 10 %

Dari gambar 6 diatas dapat dilihat bahwa semakin tinggi suhu dan waktu percobaan yang semakin lama akan menurunkan kadar benzokain yang utuh tersisa. Ini disebabkan karena semakin tinggi suhu maka laju reaksi degradasi semakin cepat dan semakin lama waktu maka jumlah benzokain yang tersisa akan semakin kecil.

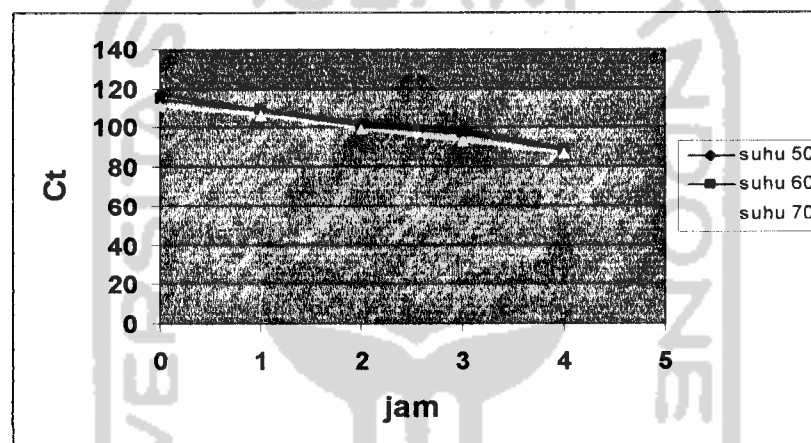
Tabel XIII. Koefisien Korelasi Dari Grafik Penetapan Orde Reaksi Larutan Benzokain Pada Kadar Gliserin 20%

Suhu ( C )	Orde Reaksi	Persamaan Kurva baku	r
50	0	$Y = -6,606 x + 116,716$	$r = -0,992$
	1	$Y = -0,028 x + 2,069$	$r = -0,990$
	2	$Y = 6,132 \cdot 10^{-4} x + 8,503 \cdot 10^{-3}$	$r = 0,989$
60	0	$Y = -6,25 x + 114,54$	$r = -0,994$
	1	$Y = -0,027 x + 2,061$	$r = -0,992$
	2	$Y = 6,203 \cdot 10^{-3} x + 8,648 \cdot 10^{-3}$	$r = 0,989$
70	0	$Y = -6,156 x + 111,856$	$r = -0,999$
	1	$Y = -0,027 x + 2,050$	$r = -0,998$
	2	$Y = 6,349 \cdot 10^{-3} x + 8,846 \cdot 10^{-3}$	$r = 0,994$



Dari tabel XIII diatas dapat diketahui bahwa harga  $r$  yang paling besar dan mendekati  $\pm 1$  untuk suhu 50, 60, dan 70 ° C berada pada orde nol. Jadi reaksi degradasi benzokain dalam bentuk larutan dengan kadar gliserin 20 % mengikuti kinetika orde nol.

Hubungan antara  $t$  ( jam ) vs  $C_t$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$  ) dapat dilihat pada gambar dibawah ini :



Gambar 7. Grafik hubungan  $t$  ( jam ) vs  $C_t$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$  ) dengan kadar gliserin 20 %

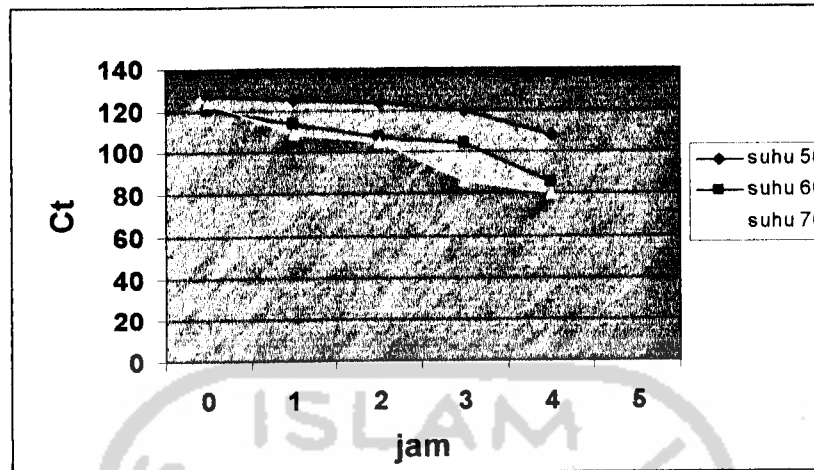
Dari gambar 7 diatas dapat dilihat bahwa semakin tinggi suhu dan waktu percobaan yang semakin lama akan menurunkan kadar benzokain yang utuh tersisa. Ini disebabkan karena semakin tinggi suhu maka laju reaksi degradasi semakin cepat dan semakin lama waktu maka jumlah benzokain yang tersisa akan semakin kecil.

Tabel XIV. Koefisien Korelasi Dari Grafik Penetapan Orde Reaksi Larutan Benzokain Pada Kadar 30%

Suhu ( C )	Orde Reaksi	Persamaan Kurva Baku	r
50	0	<b><math>Y = -4,373 x + 129,438</math></b>	<b>r = -0,902</b>
	1	$Y = -0,016 x + 2,113$	r = -0,891
	2	$Y = 3,519.10^{-4} x + 7,682.10^{-3}$	r = 0,886
60	0	<b><math>Y = -7,901 x + 122,003</math></b>	<b>r = -0,953</b>
	1	$Y = -0,034 x + 2,090$	r = -0,938
	2	$Y = 7,574.10^{-3} x + 8,031.10^{-3}$	r = 0,920
70	0	<b><math>Y = -10,967 x + 122,688</math></b>	<b>r = -0,983</b>
	1	$Y = -0,048 x + 2,094$	r = -0,981
	2	$Y = 1,120.10^{-3} x + 7,936.10^{-3}$	r = 0,976

Dari tabel XV diatas dapat diketahui bahwa harga r yang paling besar dan mendekati  $\pm 1$  untuk suhu 50, 60, dan 70 ° C berada pada orde nol. Jadi reaksi degradasi benzokain dalam bentuk larutan dengan kadar gliserin 20 % mengikuti kinetika orde nol.

Hubungan antara t ( jam ) vs Ct (  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ) dapat dilihat pada gambar dibawah ini :



Gambar 8. Grafik hubungan  $t$  ( jam ) vs  $Ct$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$  ) dengan kadar gliserin 30 %

Dari gambar 7 diatas dapat dilihat bahwa semakin tinggi suhu dan waktu percobaan yang semakin lama akan menurunkan kadar benzokain yang utuh tersisa. Ini disebabkan karena semakin tinggi suhu maka laju reaksi degradasi semakin cepat dan semakin lama waktu maka jumlah benzokain yang tersisa akan semakin kecil.

### 3. Penentuan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) dan waktu kadaluarsa ( $t_{90}$ )

Berdasarkan orde reaksi yang diperoleh maka dapat dihitung harga tetapan laju reaksi ( $k$ ) untuk masing-masing larutan benzokain dengan variasi kadar gliserin yang berbeda-beda.

Berikut ini hasil perhitungan harga tetapan laju degradasi ( $k$ ) pada masing-masing kadar gliserin:

Tabel XV. Harga k Degradasi Benzokain Dalam Larutan Suhu 50, 60 dan 70° C Dengan berbagai Kadar Gliserin

Kadar Gliserin	T (° C)	T (K)	1/T (1/K)	k ( $\mu\text{g/ml}^{-1} \cdot \text{jam}^{-1}$ )	Log k ( $\mu\text{g/ml}^{-1} \cdot \text{jam}^{-1}$ )
0 %	50° C	323	$3,096 \cdot 10^{-3}$	14,144	1,151
	60° C	333	$3,003 \cdot 10^{-3}$	14,308	1,156
	70° C	343	$2,195 \cdot 10^{-3}$	15,684	1,195
10 %	50° C	323	$3,096 \cdot 10^{-3}$	7,570	0,879
	60° C	333	$3,003 \cdot 10^{-3}$	7,434	0,871
	70° C	343	$2,195 \cdot 10^{-3}$	9,170	0,962
20 %	50° C	323	$3,096 \cdot 10^{-3}$	6,606	0,819
	60° C	333	$3,003 \cdot 10^{-3}$	6,250	0,796
	70° C	343	$2,195 \cdot 10^{-3}$	6,156	0,789
30 %	50° C	323	$3,096 \cdot 10^{-3}$	4,373	0,641
	60° C	333	$3,003 \cdot 10^{-3}$	7,901	0,898
	70° C	343	$2,195 \cdot 10^{-3}$	10,967	1,040

Berdasarkan data diatas diketahui bahwa semakin tinggi suhu maka tetapan laju degradasi ( k ) juga meningkat. Ini menunjukkan bahwa semakin tinggi suhu maka benzokain menjadi tidak stabil, karena dengan meningkatnya suhu maka pergerakan molekul juga meningkat sehingga kemungkinan terjadinya tabrakan antar molekul juga semakin besar dan reaksi berjalan cepat.

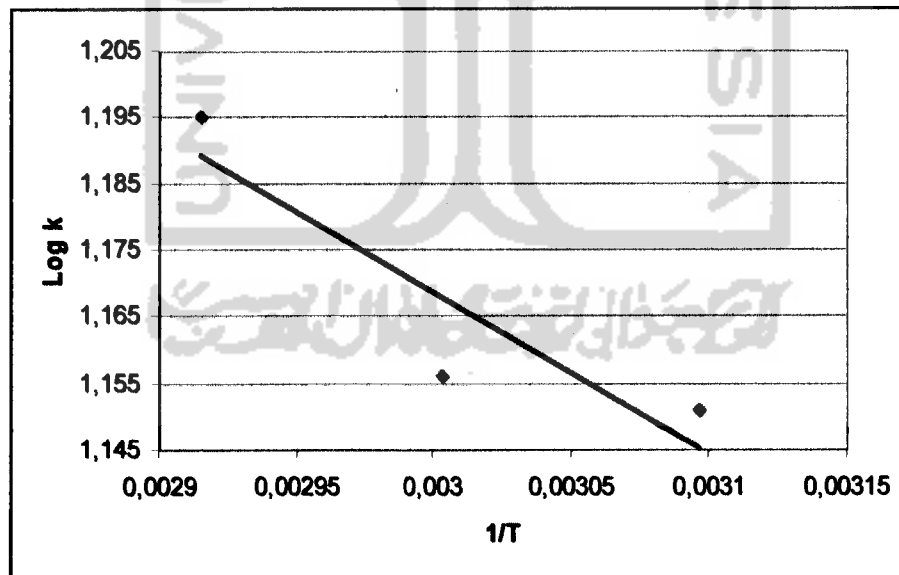
Untuk memperoleh harga tetapan laju reaksi ( k ) pada suhu kamar ( 25° C ) dapat dihitung dengan menggunakan plot Arrhenius yaitu Log k terhadap 1/ T ( K ). Dengan mengetahui harga k pada suhu kamar ( 25° C ) maka waktu paruh (  $t_{1/2}$  ) dan waktu kadaluarsa (  $t_{90}$  ) untuk masing – masing larutan benzokain dengan variasi kadar gliserin yang berbeda – beda dapat ditentukan.

Berikut ini persamaan Arrhenius pada masing-masing larutan benzokain dengan variasi kadar gliserin.

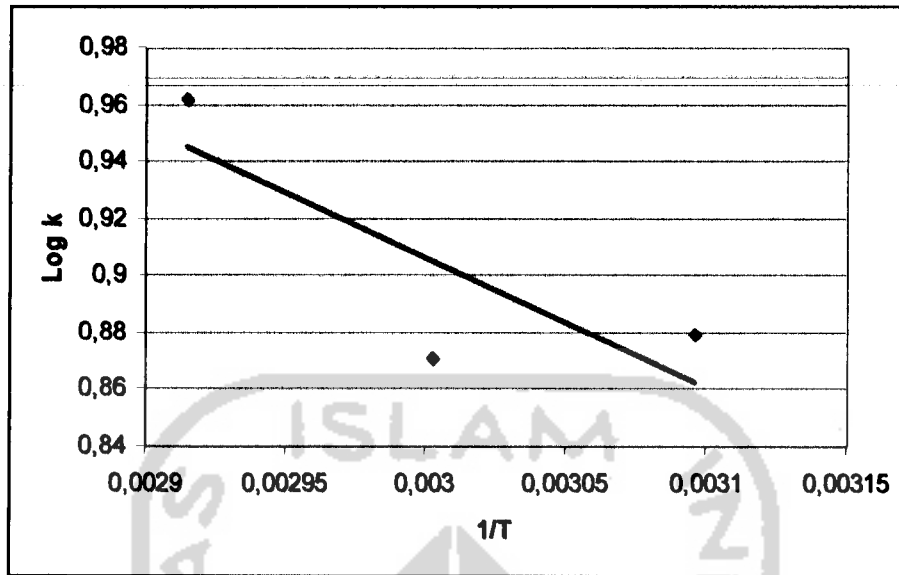
Tabel XVI. Persamaan Arrhenius Larutan Benzokain Dengan Berbagai Kadar Gliserin

Kadar Gliserin	Persamaan Arrhenius	r
0 %	$Y = -3,406.10^{-3} x + 6,981.10^{-3}$	$r = - 0,907$
10 %	$Y = -9,687.10^{-3} x + 0,0115$	$r = - 0,985$
20 %	$Y = 0,024 x - 0,016$	$r = 0,746$
30 %	$Y = -2,029.10^{-3} x + 4,509.10^{-3}$	$r = - 0,828$

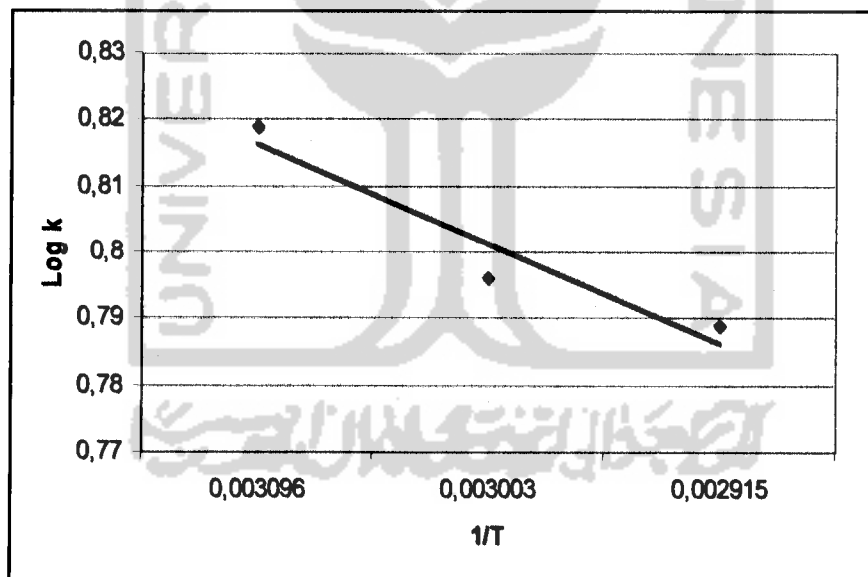
Plot Arrhenius hubungan antara  $1/T$  ( Kelvin ) dengan  $\text{Log } k$  dapat dilihat pada gambar berikut ini :



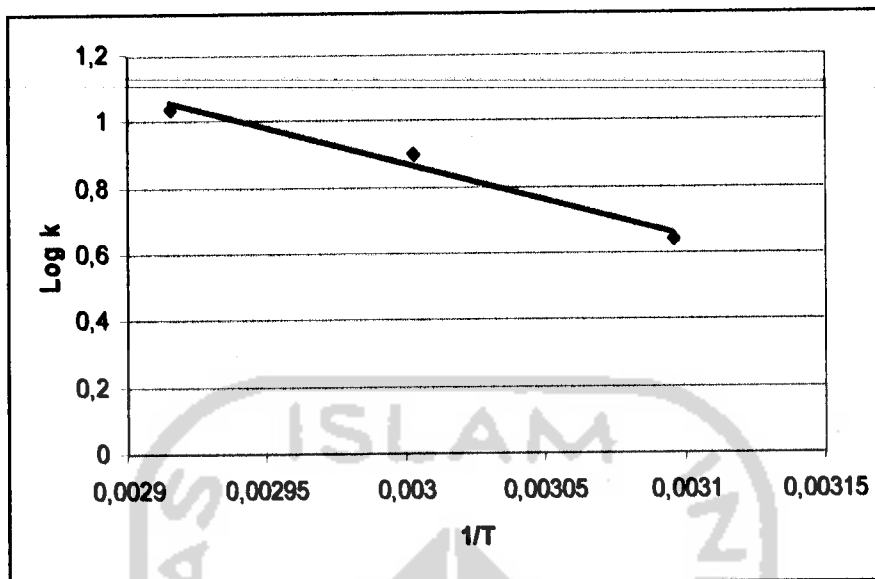
Gambar 9. Plot Arrhenius hubungan  $1/T$  ( Kelvin ) vs  $\text{Log } k$  Dengan Kadar Gliserin 0 %



Gambar 10. Plot Arrhenius hubungan  $1/T$  ( Kelvin ) vs Log k Dengan Kadar Gliserin 10 %



Gambar 11. Plot Arrhenius hubungan  $1/T$  ( Kelvin ) vs Log k Dengan Kadar Gliserin 20 %



Gambar 12. Plot Arrhenius hubungan  $1/T$  ( Kelvin ) vs Log k Dengan Kadar Gliserin 30 %

Dengan menggunakan plot Arrhenius yaitu log k terhadap  $1/T$  (K) maka dapat diperoleh laju reaksi ( k ) pada suhu kamar (  $25^{\circ}\text{C}$  ), sehingga didapat pula waktu paruh (  $t_{1/2}$  ) dan waktu kadaluarsa (  $t_{90}$  ).

Hasil perhitungan laju reaksi ( k ) degradasi benzokain dalam larutan dengan kadar gliserin 0, 10, 20, dan 30 % pada suhu kamar (  $25^{\circ}\text{C}$  ) dapat dilihat pada tabel XVII dibawah ini :

Tabel XVII. Harga k Pada Suhu Kamar Dengan Berbagai Kadar Gliserin

Kadar gliserin	k ( $25^{\circ}\text{C}$ )
0 %	$1,016 (\mu\text{g} / \text{ml})^{-1} (\text{jam})^{-1}$
10 %	$1,027 (\mu\text{g} / \text{ml})^{-1} (\text{jam})^{-1}$
20 %	$0,964 (\mu\text{g} / \text{ml})^{-1} (\text{jam})^{-1}$
30 %	$1,010 (\mu\text{g} / \text{ml})^{-1} (\text{jam})^{-1}$

Untuk menentukan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) dan waktu kadaluarsa ( $t_{90}$ ) larutan benzokain mengikuti orde nol maka  $t_{1/2}$  diperoleh dengan menggunakan rumus  $\{0,5 \times C_0\} / k$  dan  $t_{90}$  diperoleh dengan menggunakan rumus  $\{0,1 \times C_0\} / k$ , dimana  $k$  adalah laju reaksi pada suhu kamar ( $25^\circ \text{C}$ ).

Hasil perhitungan  $t_{1/2}$  dan  $t_{90}$  dapat dilihat pada tabel XIX dibawah ini :

Tabel XVIII. Waktu Paruh ( $t_{1/2}$ ) Dan Waktu Kadaluarsa ( $t_{90}$ ) Pada Suhu Kamar Dengan Berbagai Kadar Gliserin

Kadar gliserin	$t_{1/2}$ ( jam )	$t_{90}$ ( jam )
0 %	49,204	9,841
10 %	48,685	9,737
20 %	51,867	10,373
30 %	49,505	9,901

Dari hasil perhitungan waktu kadaluarsa dan waktu paruh diketahui bahwa stabilitas maksimal dicapai pada kadar gliserin 20 %. Tetapi pada kadar gliserin 30 % waktu paruh dan waktu kadaluarsa mengalami penurunan. Ini mungkin disebabkan karena perbedaan kadar gliserin sebagai kosolven dan perbedaan perlakuan suhu sehingga bisa memberikan stabilitas yang berbeda-beda.

Perbedaan stabilitas ini mungkin disebabkan oleh beberapa hal, pertama sifat obat itu sendiri. Jalur utama degradasi benzokain dalam sediaan cair adalah hidrolisis, sehingga keberadaan air pada sediaan ini masih mempengaruhi reaksi hidrolisis yang terjadi. Kedua mungkin karena sifat kosolven yang digunakan ( gliserin ). Menurut David and George,1996 *cit* Hayati, 2003 gliserin mempunyai sifat menarik air sehingga bila dipanaskan pada suhu tinggi gliserin juga ikut



menjadi panas. Oleh sebab itu bahan yang terlarut di dalamnya ( benzokain ) menjadi cepat terdegradasi.

Dari hasil penelitian Desnita ( 2004 ), semakin tinggi kadar gliserin akan meningkatkan stabilitas suspensi oral parasetamol, dimana pada penambahan gliserin 20 % memberikan stabilitas yang paling baik yaitu  $t_{1/2}$  dan  $t_{90}$  paling lama.

Gliserin dalam sediaan digunakan sebagai kosolven dalam larutan benzokain. Penambahan gliserin disini sebagai upaya peningkatan stabilitas benzokain dengan menurunkan laju reaksi hidrolisis sekecil mungkin



## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **A. KESIMPULAN**

Dari hasil pengumpulan, pengolahan, dan analisa data, maka kesimpulan yang didapat adalah sebagai berikut :

Degradasi larutan benzokain dengan berbagai variasi kadar gliserin yaitu 0, 10, 20, dan 30 % mengikuti orde reaksi nol. Waktu kadaluarsa larutan benzokain pada suhu kamar untuk kadar 0 % adalah 9,841 jam, kadar 10 % adalah 9,737 jam, kadar 20 % adalah 10,373 jam dan kadar 30 % adalah 9,901 jam, sedangkan waktu paruh larutan benzokain pada suhu kamar untuk kadar 0 % adalah 49,204 jam, kadar 10 % adalah 48,685 jam, kadar 20 % adalah 51,867 jam dan kadar 30 % adalah 49,505 jam.

#### **B. SARAN**

1. Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai faktor lain seperti pH yang dapat mempengaruhi degradasi larutan benzokain
2. Perlu dilakukannya penelitian mengenai stabilitas larutan benzokain dengan menggunakan kosolven yang lain.
3. Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai formulasi benzokain dalam bentuk sediaan lain misalnya aerosol.

**DAFTAR PUSTAKA**

- 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 Pharmaceutical*, Jhon Willey and Sons, New York, 8-30, 32-61, 175-177 , 235-240.
- Cartensen, J. T., Rhodes, C. T., 2000, *Drug Stability*, Marcel Dekker Inc, New York, 20-54.
- Day, R. A., Underwood, A. L. 1989. *Analisa Kimia Kuantitatif*. Diterjemahkan oleh Aloysius Hadyana Pudjaatmaka Ph. D, Edisi Kelima, Penerbit Erlangga, Jakarta, 382, 388-389, 396-403.
- David, M. A., George, S., Academy, H., 1996, *Glycerol: A Jack Of All Trades Journal*. Ontario; New York University ( Toronto ), Disitasi oleh Noor Hayati, 2003, Pengaruh Kadar Gliserin Terhadap Stabilitas Injeksi Luminal Natrium, *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.
- Desnita. R., 2004, Pengaruh Kadar Gliserin Terhadap Stabilitas Parasetamol Dalam Sediaan Suspensi Oral, *Skripsi*, Jurusan Farmasi. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta
- Hayati. N. 2003, Pengaruh Kadar Gliserin Terhadap Stabilitas Injeksi Luminal Natrium, *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.
- Hastuti. E. Y. S., 2003, Pengaruh Kadar PEG 400 Terhadap Stabilitas Benzokain. *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.
- Lachman, L., Lieberman. H. J., Kanig. J. L. 1994. *The Theory and Practise Pharmacy*. Lea & Febiger, USA, 457, 761-762, 765-769, 772-786

Martin. A.N., Swarbrick. J., Cammarata. A., 1993, *Physical Pharmacy*, Third Edition, Lea & Febiger, USA, 143,360-362,371,374-375.

Swarbrick . J., and Boylan, J. C., 1990, *Encyclopedia Of Pharmaceutical Technology*. Jhon Wiley and Son, New York. 375-384, Disitasi Rise Desnita, 2004, Pengaruh Kadar Gliserin Terhadap Stabilitas Parasetamol Dalam Sediaan Suspensi Oral, *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.

Sastrohamidjojo., H., 2001, *Dasar – Dasar Spektroskopi*, Edisi II, Penerbit Liberty, Jogjakarta, 11-12, 39-43.

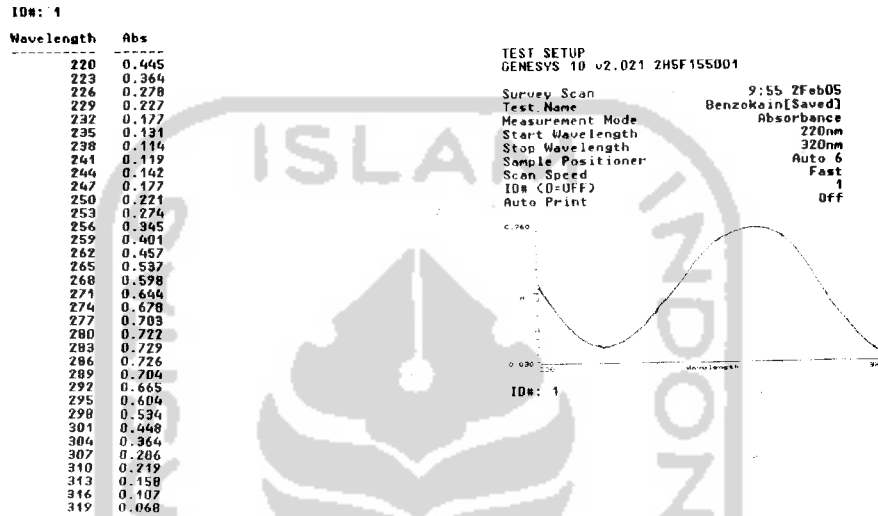
Sunaryo. R., 1995, *Anestetik Lokal*, Dalam : *Farmakologi dan Terapi*. Edisi keempat. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta,242-24.



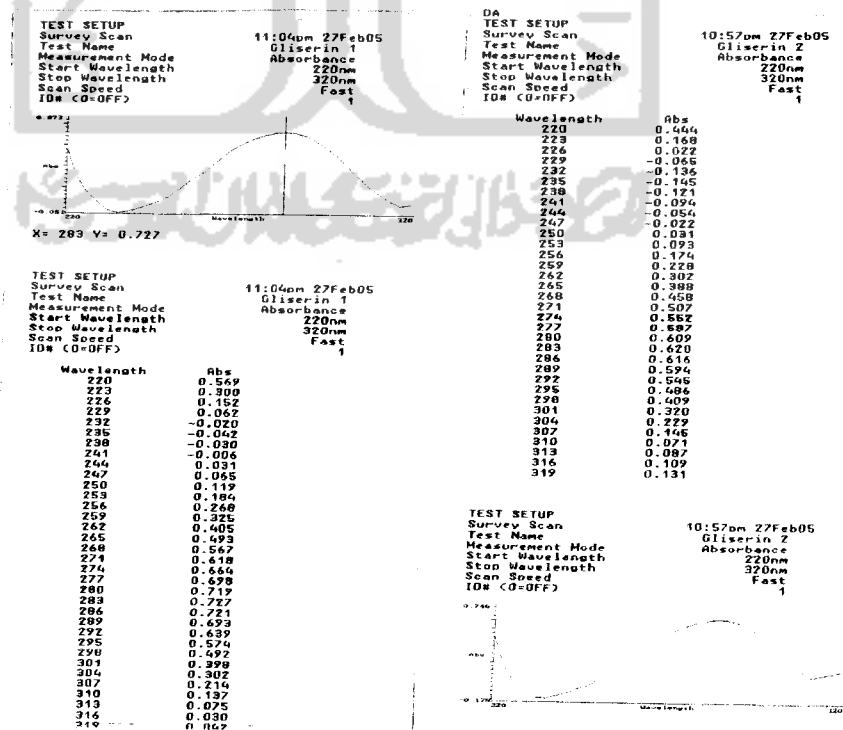
Lampiran 1

Hasil scanning panjang gelombang maksimum

Larutan benzokain dengan kadar gliserin 0 %

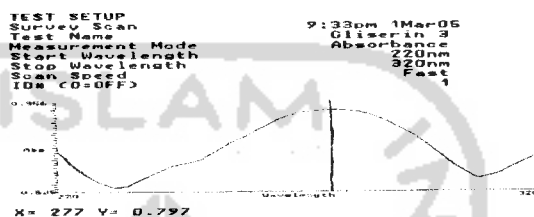


Larutan benzokain dengan kadar gliserin 10 % dan 20



## Lampiran 1 ( lanjutan )

Larutan benzokain dengan kadar gliserin 30 %



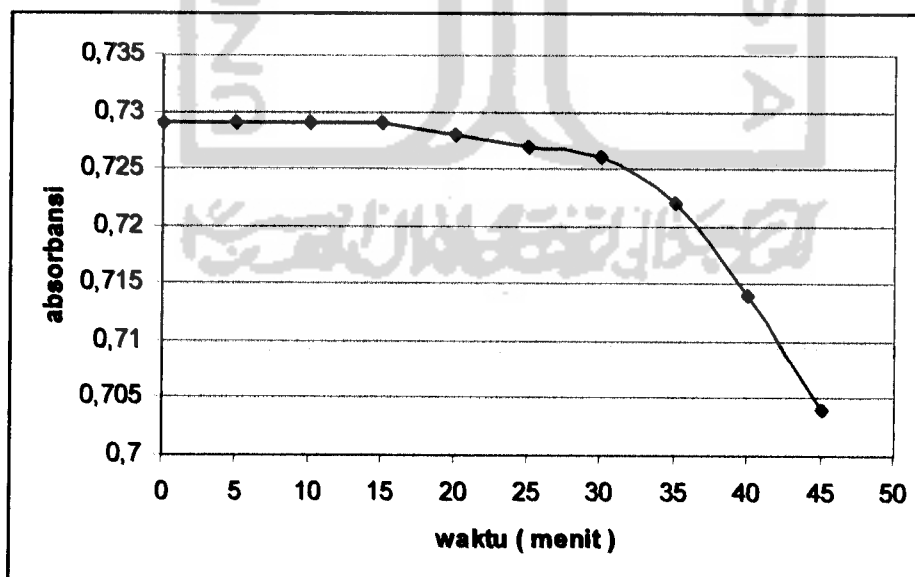
TEST SETUP  
 Survey Scan 9:34pm 1Mar05  
 Test Name Gliserin 3  
 Measurement Mode Absorbance  
 Start Wavelength 220nm  
 Stop Wavelength 320nm  
 Scan Speed Fast  
 ID# C050FF

Wavelength	Abs
220	0.140
223	-0.100
226	-0.275
229	-0.387
232	-0.460
235	-0.436
238	-0.330
241	-0.213
244	-0.115
247	-0.066
250	-0.008
253	0.110
256	0.256
259	0.351
262	0.471
265	0.400
268	0.598
271	0.750
274	0.784
277	0.797
280	0.730
283	0.756
286	0.637
289	0.605
292	0.472
295	0.328
298	0.140
301	-0.017
304	-0.185
307	-0.324
310	-0.273
313	-0.152
316	-0.031
319	0.021

## Lampiran 2

Penetapan *Operating Time* Larutan Benzokain

Waktu ( menit )	Absorbansi
0	0,729
5	0,729
10	0,729
15	0,729
20	0,728
25	0,727
30	0,726
35	0,722
40	0,714
45	0,704

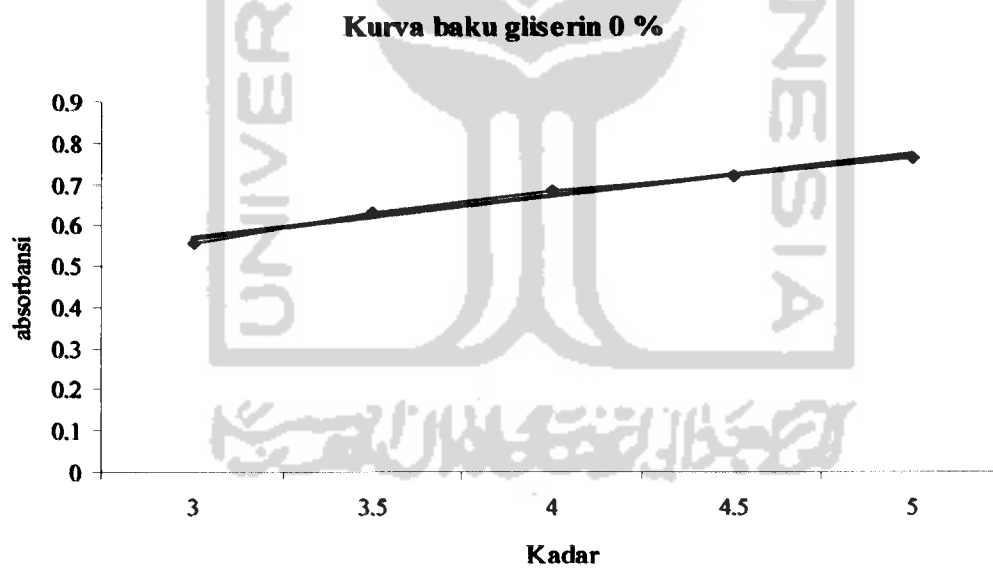


## Lampiran 3

## Penentuan Kurva Baku

Kurva baku larutan benzokain dengan kadar gliserin 0 %

Kadar ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )	Absorbansi
3	0,556
3,5	0,632
4	0,683
4,5	0,722
5	0,766



Slope = 0,102

Intercept = 0,264

Std Dev = 0,013

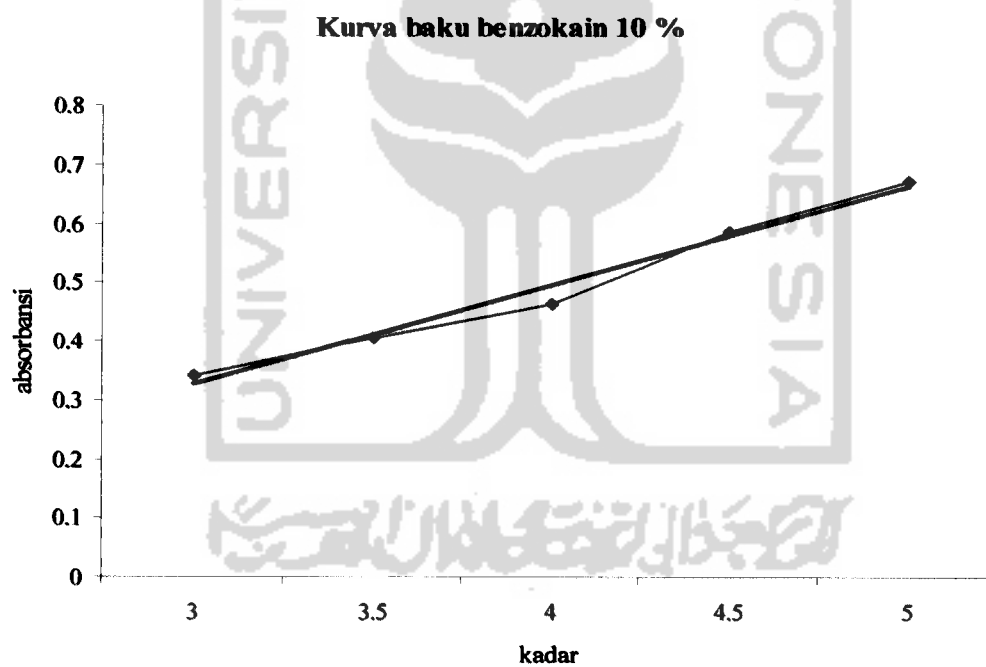
Corr Coeff = 0,990



## Lampiran 3 ( lanjutan )

## Kurva baku larutan benzokain dengan kadar gliserin 10 %

Kadar ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )	Absorbansi
3	0,342
3,5	0,406
4	0,464
4,5	0,587
5	0,673



Slope = 0,169

Intercept = - 0,180

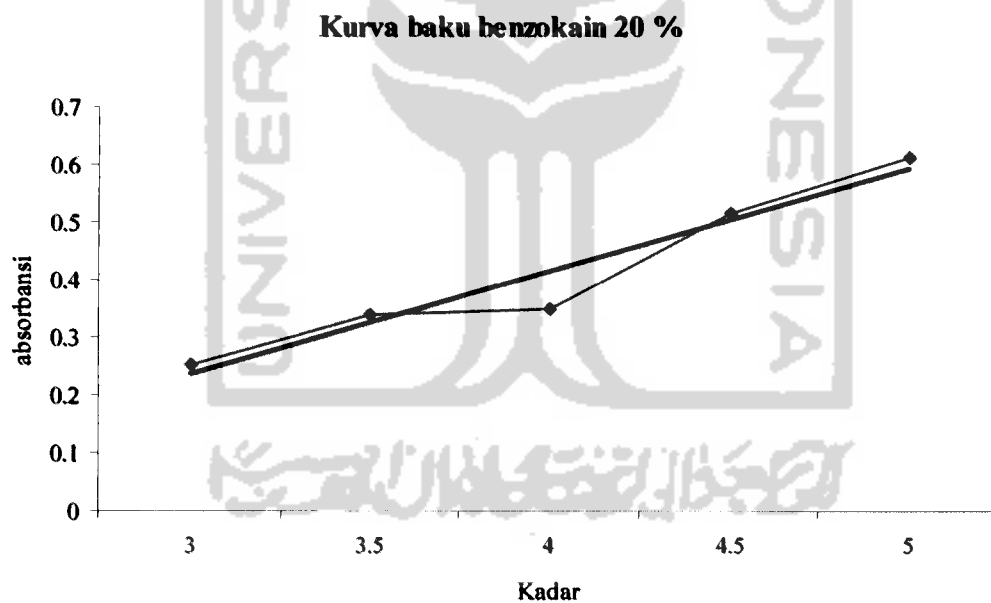
Std Dev = 0,021

Corr Coeff = 0,990

## Lampiran 3 ( lanjutan )

## Kurva baku larutan benzokain dengan kadar gliserin 20 %

Kadar ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )	Absorbansi
3	0,253
3,5	0,341
4	0,394
4,5	0,516
5	0,614



Slope = 0,179

Intercept = - 0,294

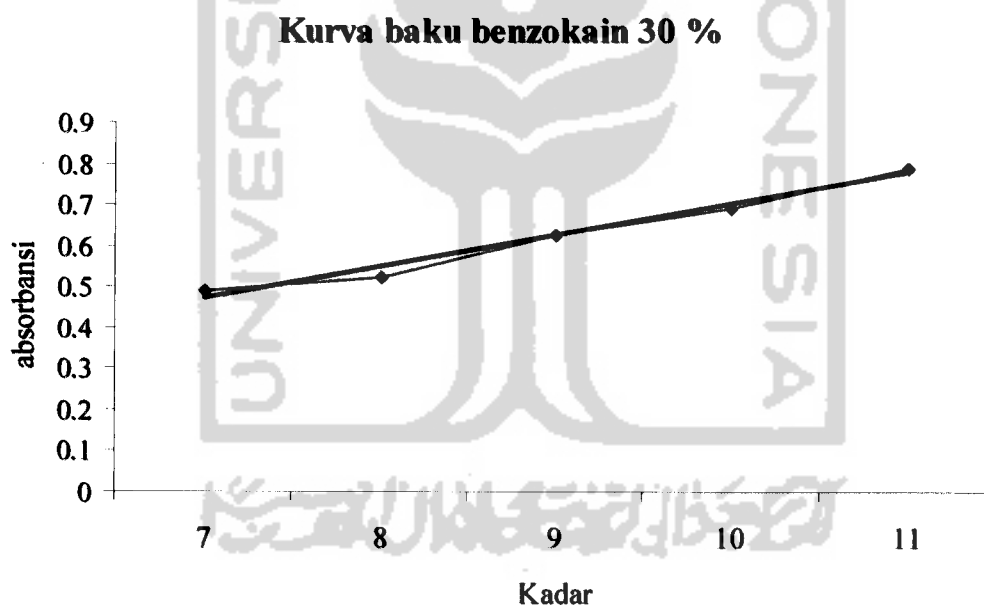
Std Dev = 0,018

Corr coeff = 0,993

## Lampiran 3 ( lanjutan )

## Kurva baku larutan benzokain dengan kadar gliserin 30 %

Kadar ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )	Absorbansi
7	0,490
8	0,524
9	0,628
10	0,693
11	0,790



Slope = 0,077

Intercept = - 0,069

Std Dev = 0,019

Corr Coeff = 0,991

## Lampiran 4

Contoh perhitungan kadar benzokain utuh tersisa pada kadar gliserin kadar 0 % setelah pemanasan pada suhu 50 ° C

- Data absorbansi

Jam	Absorbansi ( y )
0	0,678
1	0,589
2	0,532
3	0,450
4	0,386

- Persamaan kurva baku

$$Y = 0,102 x + 0,264$$

- Penentuan harga kadar ( x )

$$Y = 0,102 x + 0,264$$

$$x_0 = 0,678 - 0,264 / 0,102$$

$$= 4,055 \mu\text{g} / \text{ml}$$

$$x_1 = 0,589 - 0,264 / 0,102$$

$$= 3,183 \mu\text{g} / \text{ml}$$

$$x_2 = 0,532 - 0,264 / 0,102$$

$$= 2,631 \mu\text{g} / \text{ml}$$

$$x_3 = 0,450 - 0,264 / 0,102$$

$$= 1,823 \mu\text{g} / \text{ml}$$

$$x_4 = 0,386 - 0,264 / 0,102$$

$$= 1,199 \mu\text{g} / \text{ml}$$

## Lampiran 4 ( lanjutan )

- Penentuan kadar benzokain utuh tersisa setelah pengenceran 20x ( Ct )

$$\begin{aligned} Ct_0 &= x_0 \times P \\ &= 4,055 \times 20 \\ &= 81,10 \mu\text{g} / \text{ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Ct_1 &= x_1 \times P \\ &= 3,183 \times 20 \\ &= 63,66 \mu\text{g} / \text{ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Ct_2 &= x_2 \times P \\ &= 2,631 \times 20 \\ &= 52,62 \mu\text{g} / \text{ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Ct_3 &= x_3 \times P \\ &= 1,823 \times 20 \\ &= 36,46 \mu\text{g} / \text{ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Ct_4 &= x_4 \times P \\ &= 1,199 \times 20 \\ &= 23,98 \mu\text{g} / \text{ml} \end{aligned}$$

- Log Ct

$$\begin{aligned} \text{Log } Ct_0 &= \text{Log } 81,10 \\ &= 1,909 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Log } Ct_1 &= \text{Log } 63,66 \\ &= 1,804 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Log } Ct_2 &= \text{Log } 52,62 \\ &= 1,721 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Log } Ct_3 &= \text{Log } 36,46 \\ &= 1,562 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Log } Ct_4 &= \text{Log } 23,98 \\ &= 1,379 \end{aligned}$$

## Lampiran 4 ( lanjutan )

- $1 / Ct$

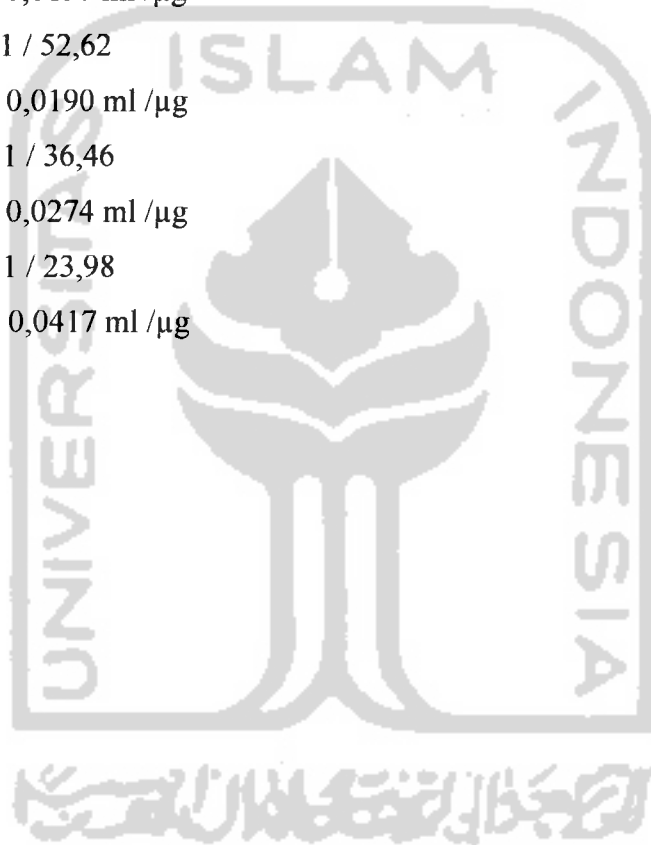
$$\begin{aligned} 1/Ct_0 &= 1 / 81,10 \\ &= 0,0123 \text{ ml } / \mu\text{g} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 1/Ct_1 &= 1 / 63,66 \\ &= 0,0157 \text{ ml } / \mu\text{g} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 1/Ct_2 &= 1 / 52,62 \\ &= 0,0190 \text{ ml } / \mu\text{g} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 1/Ct_3 &= 1 / 36,46 \\ &= 0,0274 \text{ ml } / \mu\text{g} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 1/Ct_4 &= 1 / 23,98 \\ &= 0,0417 \text{ ml } / \mu\text{g} \end{aligned}$$



## Lampiran 5

Contoh perhitungan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) dan waktu kadaluarsa ( $t_{90}$ )

Larutan Benzokain pada kadar gliserin 0 %

- Harga konstanta laju reaksi ( $k$ ) diperoleh berdasarkan persamaan koefisien korelasi yang mengikuti orde nol

Dimana  $y = Bx + A$

$B = -k \rightarrow k = -B$

Sehingga didapat harga  $k$  pada masing – masing suhu adalah :

$50^\circ \text{C} = 14,144$

$60^\circ \text{C} = 14,308$

$70^\circ \text{C} = 15,684$

- Harga  $k$  pada suhu kamar ( $25^\circ \text{C}$ ) diperoleh dengan menggunakan metode grafik plot Arrhenius yaitu  $\text{Log } k$  vs  $1/T$  (K)

$1/T$ (K)	$k$	$\text{Log } k$
$3,096 \cdot 10^{-3}$	14,144	1,151
$3,003 \cdot 10^{-3}$	14,308	1,156
$2,195 \cdot 10^{-3}$	15,684	1,195

Dari hasil plot Arrhenius diperoleh persamaan

$$y = Bx + A$$

$$y = - 3,406 \cdot 10^{-3} x + 6,981 \cdot 10^{-3}$$

$$\text{Log } K_{25} = ( - 3,046 \cdot 10^{-3} x 1/298 ) + 6,981 \cdot 10^{-3}$$

$$= 6,969 \cdot 10^{-3}$$

$$K_{25} = \text{Antilog } 1,016$$

$$= 1,016 ( \mu\text{g} / \text{ml} )^{-1} ( \text{jam} )^{-1}$$

## Lampiran 5 ( lanjutan )

- $t_{1/2}$

$$\begin{aligned}t_{1/2} &= 0,5 \times C_0 / K_{25} \\ &= 0,5 \times 100 / 1,016 \\ &= 49,204 \text{ jam}\end{aligned}$$

- $t_{90}$

$$\begin{aligned}t_{90} &= 0,1 \times C_0 / K_{25} \\ &= 0,1 \times 100 / 1,016 \\ &= 9,841 \text{ jam}\end{aligned}$$

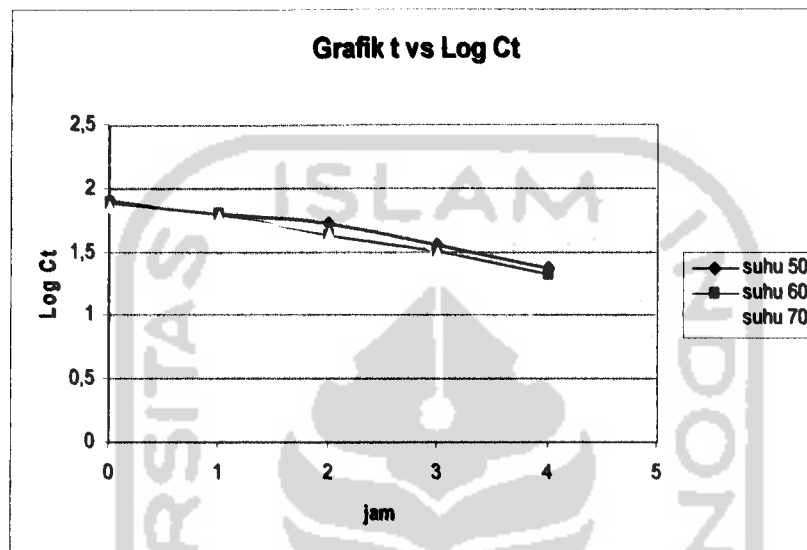




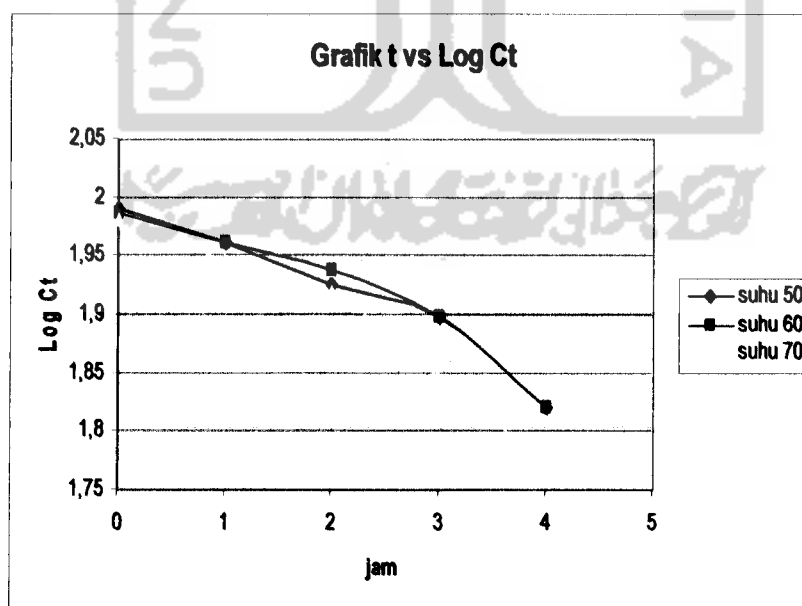
## Lampiran 6

Grafik hubungan antara t (jam) vs Log Ct

Larutan Benzokain pada kadar gliserin 0 %

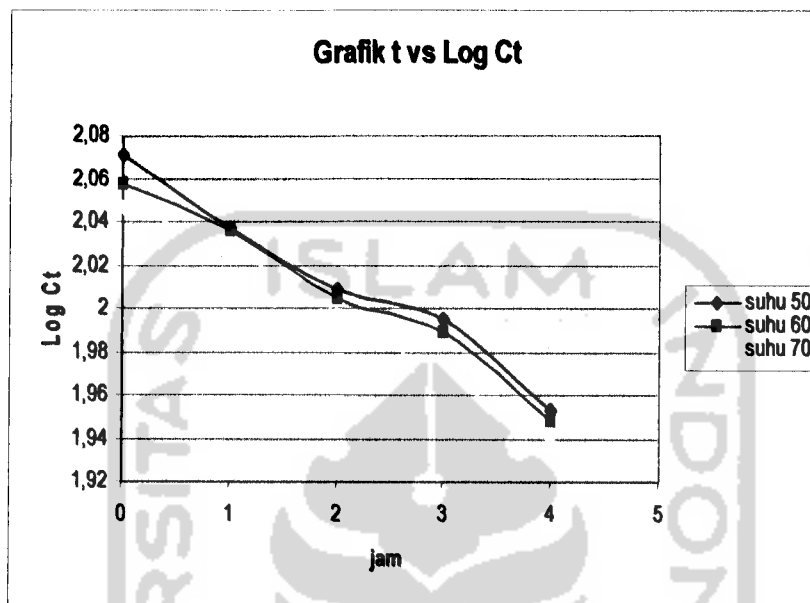


Larutan Benzokain pada kadar gliserin 10 %

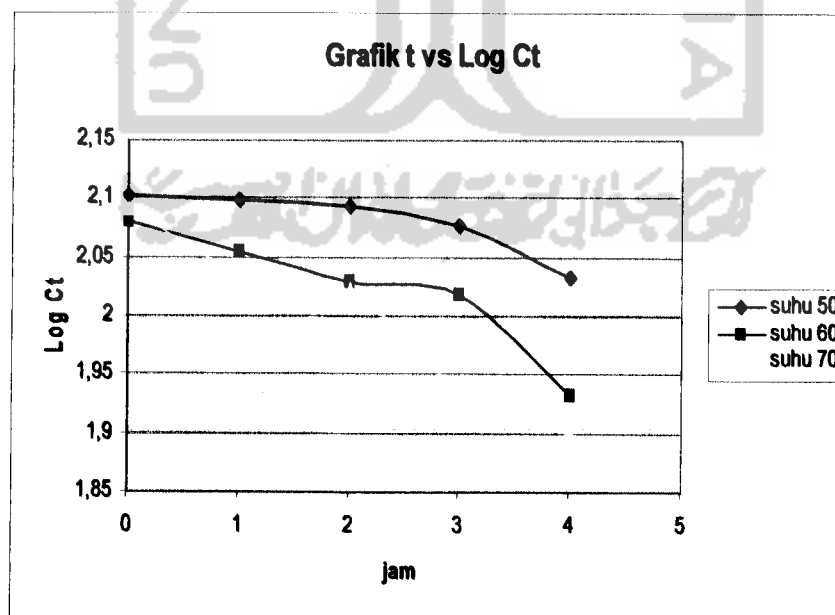


## Lampiran 6 (lanjutan)

## Larutan Benzokain pada kadar gliserin 20 %



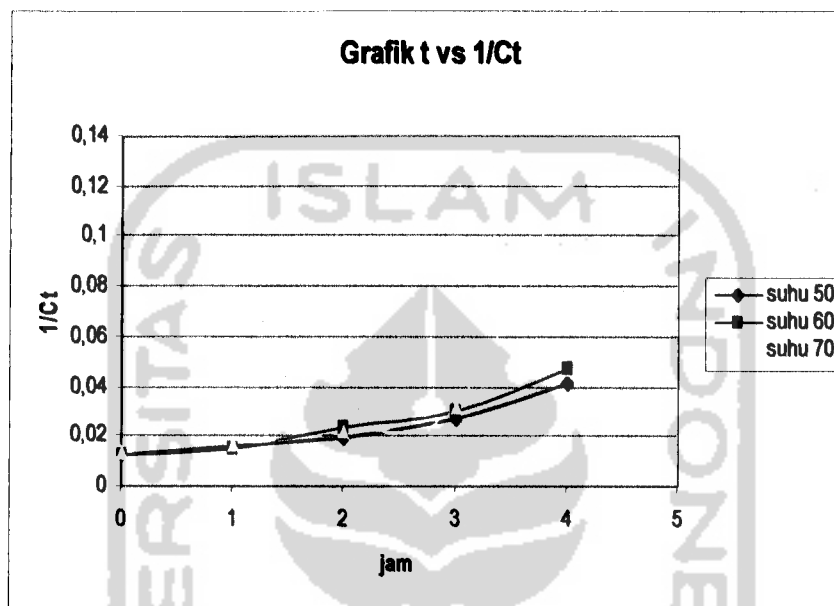
## Larutan Benzokain pada kadar gliserin 30 %



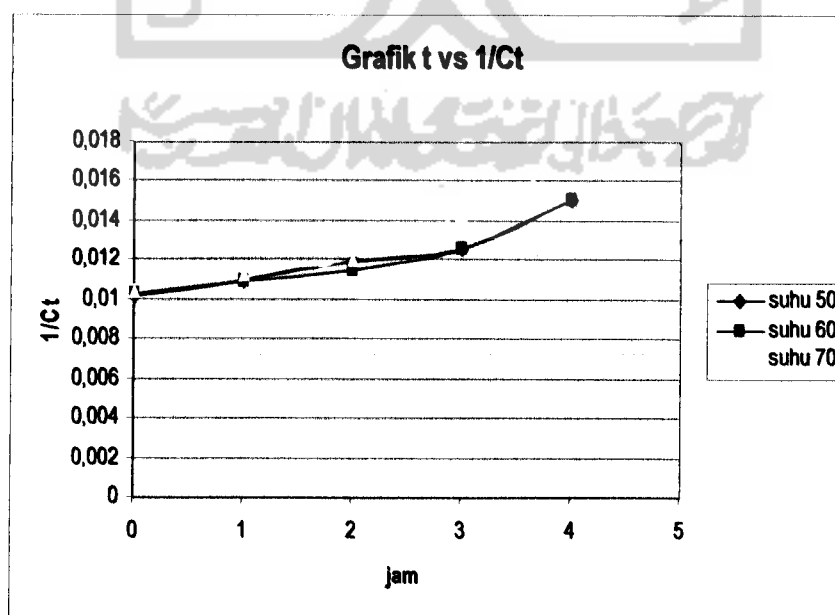
## Lampiran 7

Grafik hubungan antara  $t$  (jam) vs  $1/C_t$ 

Larutan Benzokain pada kadar gliserin 0 %

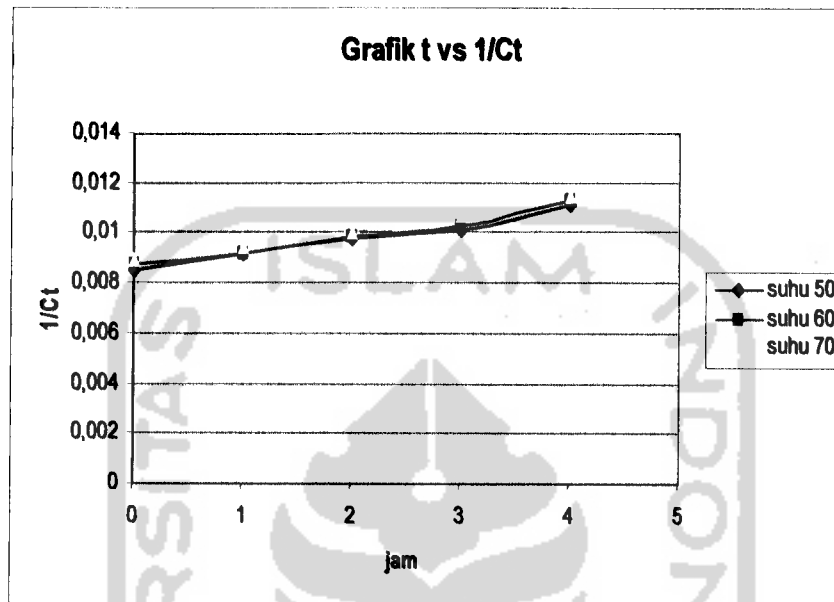


Larutan Benzokain pada kadar gliserin 10 %



Lampiran 7 (lanjutan)

Larutan Benzokain pada kadar gliserin 20 %



Larutan Benzokain pada kadar gliserin 30 %

