

**PENGARUH PENAMBAHAN KADAR PROPILENGLIKOL
TERHADAP STABILITAS KIMIA PARASETAMOL DALAM
SEDIAAN SIRUP**

SKRIPSI



Oleh :

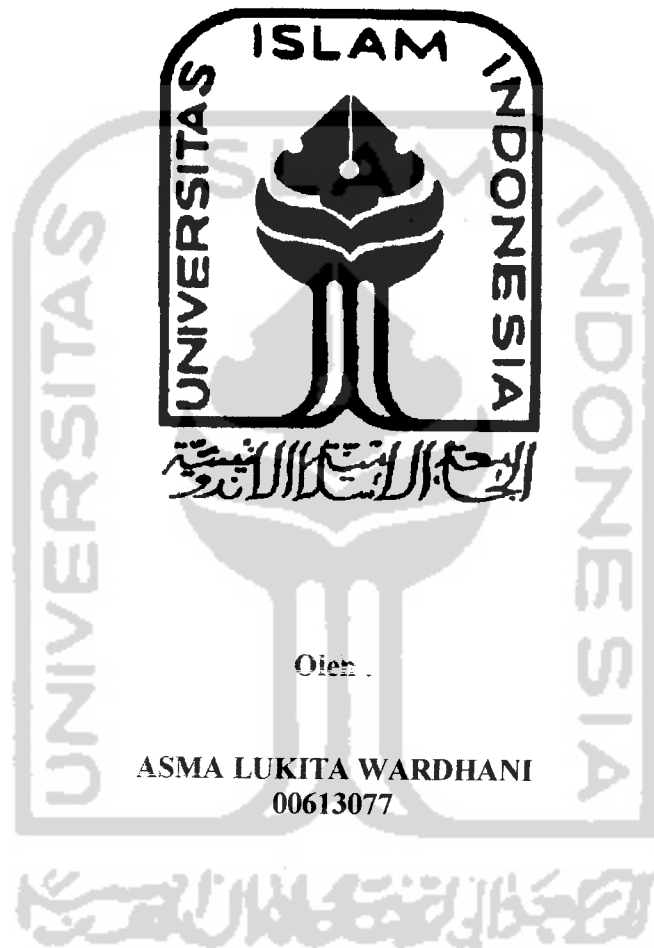
**ASMA LUKITA WARDHANI
00613077**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
DESEMBER 2004**

**PENGARUH PENAMBAHAN KADAR PROPYLENGLIKOL TERHADAP
STABILITAS KIMIA PARASETAMOL DALAM SEDIAAN SIRUP**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Far)
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
DESEMBER 2004**

SKRIPSI

**PENGARUH PENAMBAHAN KADAR PROPILENGLIKOL
TERHADAP STABILITAS KIMIA PARASETAMOL DALAM
SEDIAAN SIRUP**

Yang diajukan oleh

ASMA LUKITA WARDHANI

00613077

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



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

Maryanto, S.Si, Apt

SKRIPSI

**PENGARUH PENAMBAHAN KADAR PROPYLENGLIKOL
TERHADAP STABILITAS KIMIA PARASETAMOL DALAM
SEDIAAN SIRUP**

Oleh

**ASMA LUKITA WARDHANI
00613077**

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

Tanggal : 13 Desember 2004

Ketua Penguji,



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

Anggota penguji,



Maryanto, S.Si., Apt

Anggota penguji,



Yandi Syukri, M.Si., Apt

Mengetahui,

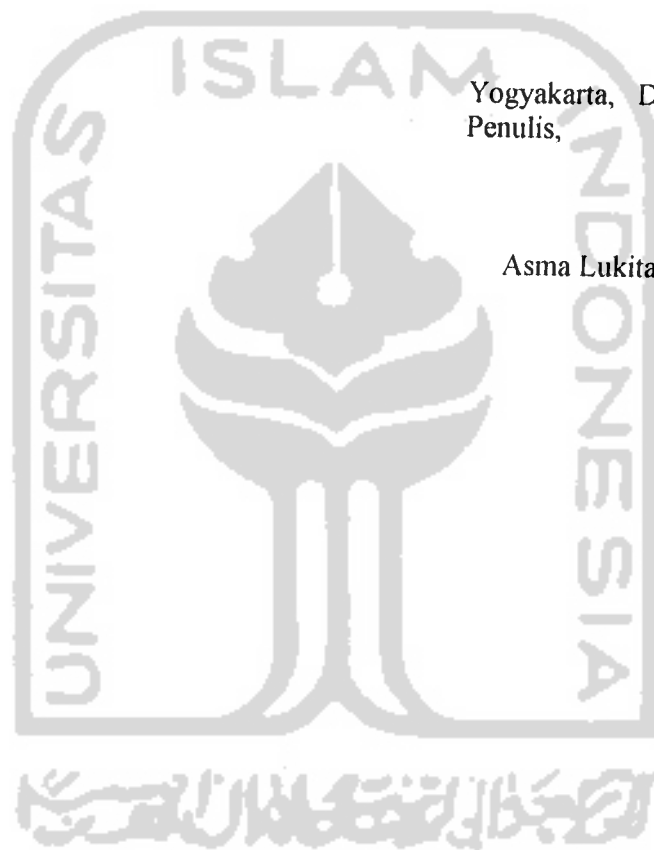
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



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 sepengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacukan dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka



Yogyakarta, Desember 2004
Penulis,

Asma Lukita Wardhani

HALAMAN PERSEMBAHAN

Karya kecil ini kupersembahkan untuk:

*Bapak, (Alm),
damai selalu untukmu disisi Allah. SWT*

*Ibu tercinta,
Terima kasih atas do'a, kasih sayang, nasehat dan
dukungannya. Tanpa ibu luky takkan bisa seperti
sekarang*

*Kakak-kakakku dan ponakan-ponakan tersayang,
Terima kasih atas do'a, kasih sayang dan dukungannya*

*Mz-ku yang selalu setia mendampingi,
Terima kasih atas do'a, kasih sayang dan nasehatnya*

Almamaterku



Terima kasih untuk:

Keluarga besar muzzamil dan keluarga besar Bojong, terima kasih atas dukungan dan do'anya

Teman seperjuanganku : Ayank dan Resti (akfirnya.....goooooooooaaal !!!!!)

Sahabat- sahabatku : Andri, Atik, 'Te Put, Nina makasih atas nasehat, dukungan dan bantuan kalian. Semoga kita bisa jadi sahabat sejati

Keluarga besar lab. Tek-far : Natal, Haris, I'in, Tri, Mbak Nia dan Mbak Widi (tanpa kita lab. Takkan hancur)

Teman-teman kuliahku fa'00 yang buanyak banget

Teman- teman kostku : Anne, Auda, Eka, Hika (Danto sekalian), Novi dan Vena kegilaan kalian tak terlupakan. Semoga kita bersahabat selamanya

Teman-teman KKN SL- 113 : Yuby, Very, Dhani, Mas Agus, Pak Joko, Mas Nuky, Adi, Pak Dhe, Ian dan Andi (thanks for antar jemputnya)

Keluarga bapak shodikin dan ibu , terima kasih atas do'a, dukungan serta bantuannya

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr, Wb

Puji Syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan ridlo, maghfiroh dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini.

Skripsi dengan judul **“Pengaruh Penambahan Kadar Propilen Glikol Terhadap Stabilitas Kimia Parasetamol Dalam Sediaan Sirup”**, ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar sarjana pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Terselesainya penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak , untuk itu penulis mengucapkan banyak terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Ibu Dra. Hj. Mimiek Murrukmihadi , SU., Apt, selaku pembimbing utama dan Bapak Maryanto, S.Si.,Apt selaku dosen pembimbing pendamping yang dengan penuh kesabaran membimbing dan mengarahkan penulis menyusun dan menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt, selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan untuk penyempurnaan skripsi ini.
3. Ibu Farida Hayati M.Si.,Apt dan Bapak Jaka Nugraha M.Si selaku ketua Jurusan Farmasi dan selaku dekan Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia.

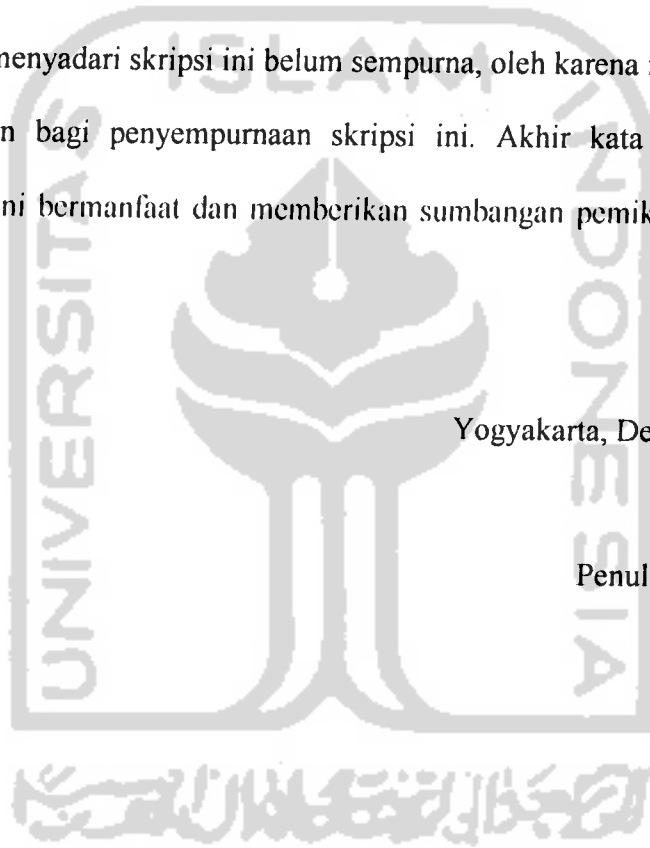
4. Seluruh dosen dan karyawan Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia yang banyak memberikan ilmu dan bimbingan kepada penulis.
5. Dan semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu –persatu yang telah banyak membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Semoga amal kebaikan mereka senantiasa diridloi dan mendapat balasan nikmat dari Allah SWT.

Penulis menyadari skripsi ini belum sempurna, oleh karena itu kritik dan saran penulis harapkan bagi penyempurnaan skripsi ini. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat dan memberikan sumbangan pemikiran pada disiplin ilmu Farmasi.

Yogyakarta, Desember 2004

Penulis



DAFTAR ISI

Kata pengantar.....	viii
Daftar isi.....	x
Daftar gambar.....	xii
Daftar tabel.....	xiv
Daftar persamaan.....	xvi
Daftar lampiran.....	xvii
Intisari.....	xviii
Abstract.....	xix
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar belakang masalah.....	1
B. Rumusan masalah.....	3
C. Tujuan penelitian.....	3
BAB II. STUDI PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka.....	4
1. Sirup.....	4
2. Pentingnya uji stabilitas.....	5
3. Stabilitas obat.....	6
4. Degradasi obat.....	11
5. Orde reaksi.....	15
6. Hidrolisis parasetamol.....	20
7. Spektrofotometri ultraviolet (UV).....	21
8. Monografi bahan.....	23
B. Landasan teori.....	25
C. Hipotesis.....	25

BAB. III. METODOLOGI PENELITIAN	
A. Bahan dan Alat.....	26
1. Bahan.....	26
2. Alat.....	26
B. Formula.....	27
1. Formula bahan-bahan yang digunakan.....	27
2. Jalannya penelitian.....	29
3. Pembuatan sirup parasetamol.....	30
4. Penetapan <i>operating time</i> parasetamol.....	30
5. Penetapan panjang gelombang maksimum parasetamol.....	30
6. Penentuan persamaan kurva baku parasetamol.....	31
7. Penentuan stabilitas sirup parasetamol.....	31
8. Penetapan orde reaksi, waktu kadaluarsa, dan waktu paruh sirup parasetamol.....	32
C. Analisis hasil.....	33
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Penetapan <i>operating time</i> parasetamol.....	34
B. Penetapan panjang gelombang maksimum parasetamol.....	35
C. Penentuan persamaan kurva baku parasetamol.....	36
D. Penentuan stabilitas sirup parasetamol.....	39
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan.....	55
B. Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN LAMPIRAN.....	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Reaksi hidrolisis parasetamol.....	21
Gambar 2. Struktur parasetamol.....	23
Gambar 3. Skema kerja penelitian.....	29
Gambar 4. Scanning operating time parasetamol.....	34
Gambar 5. Scanning panjang gelombang parasetamol.....	35
Gambar 6. Scanning kurva baku parasetamol tanpa propilen glikol.....	37
Gambar 7. Scanning kurva baku parasetamol dengan propilen glikol 5%.....	37
Gambar 8. Scanning kurva baku parasetamol dengan propilen glikol 10%.....	38
Gambar 9. Scanning kurva baku parasetamol dengan propilen glikol 20%.....	38
Gambar 10. Grafik waktu versus log Ct pada suhu 40°C, 50°C dan 60°C tanpa Propilen glikol.....	47
Gambar 11. Grafik waktu versus log Ct pada suhu 40°C, 50°C dan 60° dengan Propilen glikol 5%.....	47
Gambar 12. Grafik waktu versus log Ct pada suhu 40°C, 50°C dan 60°C dengan Propilen glikol 10%.....	48
Gambar 13. Grafik waktu versus log Ct pada suhu 40°C, 50°C dan 60°C dengan Propilen glikol 20%.....	48
Gambar 14. Plot Arrhenius hubungan 1/T (°K) dengan log k dalam sirup tanpa Propilen glikol.....	50
Gambar 15. Plot Arrhenius hubungan 1/T (°K) dengan log k dalam sirup dengan kadar propilen glikol 5%.....	51

Gambar 16. Plot Arrhenius hubungan $1/T$ ($^{\circ}\text{K}$) dengan $\log k$ dalam sirup dengan kadar propilen glikol 10%.....	51
Gambar 17. Plot Arrhenius hubungan $1/T$ ($^{\circ}\text{K}$) dengan $\log k$ dalam sirup dengan kadar propilen glikol 20%.....	51
Gambar 18. Grafik korelasi kadar propilen glikol versus harga $K(\mu\text{g/ml}\cdot\text{menit}^{-1})$..	52
Gambar 19. Grafik korelasi kadar propilen glikol versus waktu paruh (jam).....	52
Gambar 20. Grafik korelasi kadar propilen glikol versus waktu kadaluarsa (jam)..	53



DAFTAR TABEL

Tabel I.	Parameter-parameter yang dapat menunjukkan polaritas pelarut.....	11
Tabel II.	Persamaan laju dan waktu paruh.....	20
Tabel III.	Formulasi sirup parasetamol dengan berbagai kadar propilen glikol.....	28
Tabel IV.	Persamaan kurva baku sirup parasetamol dengan berbagai kadar propilen glikol.....	36
Tabel V.	Data kadar parasetamol tersisa dalam sirup parasetamol tanpa propilen glikol setelah pemanasan 40°C, 50°C dan 60°.....	40
Tabel VI.	Data kadar parasetamol tersisa dalam sirup parasetamol dengan kadar propilen glikol 5% setelah pemanasan 40°C, 50°C dan 60°C.....	41
Tabel VII.	Data kadar parasetamol tersisa dalam sirup parasetamol dengan kadar propilen glikol 10% setelah pemanasan 40°C, 50°C dan 60°C.....	42
Tabel VIII.	Data kadar parasetamol tersisa dalam sirup parasetamol dengan kadar propilen glikol 20% setelah pemanasan 40°C, 50°C dan 60°C.....	43
Tabel IX.	Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi sirup parasetamol tanpa propilen glikol.....	45
Tabel X.	Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi sirup parasetamol dengan kadar propilen glikol 5%.....	45
Tabel XI.	Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi sirup parasetamol dengan kadar propilen glikol 10%.....	46
Tabel XII.	Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi sirup parasetamol dengan kadar propilen glikol 20%.....	46

Tabel XIII. Harga k degradasi parasetamol dalam sirup parasetamol pada suhu 40°C, 50°C dan 60°C.....	49
Tabel XIV. Persamaan garis regresi linier hubungan $1/T$ (°K) dengan $\log k$ pada masing-masing kadar propilenglikol.....	50
Tabel XV. Harga k , $t_{1/2}$ dan t_{90} degradasi sirup parasetamol pada suhu kamar 25°C dengan berbagai kadar propilenglikol.....	52
Tabel XVI. Persamaan regresi linier harga k , $t_{1/2}$ dan t_{90} degradasi sirup parasetamol pada suhu kamar 25°C dengan berbagai kadar propilenglikol.....	53



DAFTAR PERSAMAAN

Persamaan 1. Persamaan Arrhenius.....	7
Persamaan 2. Persamaan laju degradasi obat	9
Persamaan 3. Persamaan laju penguraian obat secara matematis.....	15
Persamaan 4. Persamaan pengintegralan persamaan 3.....	15
Persamaan 5. Persamaan waktu paruh.....	16
Persamaan 6. Persamaan waktu kadaluarsa.....	16
Persamaan 7. Persamaan laju penguraian obat reaksi orde pertama.....	16
Persamaan 8. Pengintegralan persamaan (7).....	16
Persamaan 9. Perubahan persamaan (8).....	17
Persamaan 10. Persamaan waktu paruh orde pertama.....	17
Persamaan 11. Persamaan waktu kadaluarsa orde pertama.....	17
Persamaan 12. Persamaan laju penguraian obat reaksi orde kedua.....	18
Persamaan 13. Hukum laju orde kedua.....	18
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

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data waktu paruh dan waktu kadaluarsa dari masing-masing replikasi 5 jkali	58
Lampiran 2. Analisa korelasi bivariante waktu paruh dan waktu kadaluarsa.....	59
Lampiran 3. Contoh perhitungan kadar parasetamol sisa dari formula 1 pada suhu 40°C dengan penambahan propilen glikol kadar 5%	60
Lampiran 4. Contoh perhitungan waktu paruh dan waktu kadaluarsa formula 1 dengan penambahan propilen glikol kadar 5%.....	62



PENGARUH PENAMBAHAN KADAR PROPILLEN GLIKOL TERHADAP STABILITAS PARASETAMOL DALAM SEDIAAN SIRUP

INTISARI

Telah dilakukan penelitian tentang stabilitas formulasi sirup parasetamol dengan berbagai kadar propilen glikol. Parasetamol dalam bentuk sirup mempunyai sifat mudah terurai dalam air sehingga dirancang suatu formulasi dengan menggunakan kombinasi kosolven propilenglikol dengan kadar 5%, 10% dan 20%. Uji stabilitas parasetamol dalam sediaan sirup menggunakan metode kenaikan suhu dan penentuan kadar dilakukan dengan spektrofotometri ultraviolet. Peningkatan reaksi degradasi ditentukan dengan waktu kadaluarsa dan waktu paruh. Hasil penelitian menunjukkan pada penentuan orde reaksi digunakan metode grafik dan diperoleh orde reaksi peruraian parasetamol mengikuti orde pertama, perolehan waktu kadaluarsa pada suhu 25°C dengan masing-masing kadar propilen glikol 5%, 10% dan 20% yaitu; 8,750 jam; 10,500 jam dan 17,500 jam. Dan waktu paruh yang diperoleh yaitu; 57,750 jam; 69,300 jam dan 115,500 jam. Untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara kadar propilen glikol dengan waktu kadaluarsa dan waktu paruh sirup parasetamol digunakan analisis korelasi *bivariate*. Sehingga dapat dinyatakan bahwa penggunaan propilen glikol sebagai kosolven dengan konsentrasi 5%, 10% dan 20% dapat meningkatkan stabilitas kimia sirup parasetamol. Semakin tinggi konsentrasi propilen glikol yang ditambahkan maka semakin stabil parasetamol dalam sediaan sirup tersebut.

Kata kunci : Stabilitas, Parasetamol, Propilen glikol

THE INFLUENCE OF INCREASING PROPILLEN GLIKOL CONCENTRATION TOWARD PARACETAMOL CHEMICAL STABILITY ON SYRUP PREPARATION

ABSTRACT

A research about the stability of parasetamol syrup formulation influenced with propilen glikol has been conducted. Parasetamol in form of syrup has a solvable nature, so a formulation using combination of kosolven propilen glikol at level 5%, 10%, and 20% has been designed for it. Parasetamol syrup stability test are using increasing temperature method and the level determined by using ultraviolet spektrofotometri. Increasing of degradatrion reaction are determined by expired time and half life. The result shows that to determine the reaction orde is using graphic method, so it shows that parasetamol dissociation reaction orde follows the first orde, the result of expired time on 25°C temperature at propilen glikol level at 5%, 10%, and 20% are : 8.750 hours, 10.500 hours and 17.500. And the result of intermediate time are : 57.750 hours, 69.300 hours and 115.500. To find out whether there is a relation between propilen glikol level and expired time and also half life, using bivariate correlation analysis. So, it can conclude that use of propilen glikol as kosolven at level 5%, 10%, and 20% has influenced to the chemical stability of parasetamol syrup. The use of 20% propilen glikol produce the most stabilize parasetamol syrup.

Keywords : Stability, Parasetamol, Propilen glikol

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Sirup merupakan bentuk sediaan yang banyak diproduksi dan digunakan untuk anak-anak karena kepraktisan dan kemudahan penggunaannya. Sirup mudah diberi pemanis, pewangi, dan pewarna sehingga dapat menutupi rasa dan bau obat yang kurang enak. Cocok untuk anak-anak dan orang dewasa yang kesulitan dalam menggunakan sediaan padat. Sirup lebih cepat diabsorpsi sehingga memberikan efek yang lebih cepat pula. Sirup parasetamol beredar dengan berbagai nama paten antara lain, Panadol, Ikacetamol, Alphamol, Dapyrin, Tempra, Itramol, Paracetol, dan Zetanol. Banyaknya sediaan sirup parasetamol yang beredar ini disebabkan paracetamol mempunyai efek antipiretik dan analgetik yang baik dan tidak menyebabkan iritasi dan pendarahan lambung sehingga aman dipergunakan termasuk untuk penderita tekak lambung.

Stabilitas merupakan salah satu masalah yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan sirup parasetamol. Karena kelarutan parasetamol dalam air yang relatif kecil sehingga perlu ditambahkan zat lain yang dapat memperbesar kelarutan dan juga dapat meningkatkan stabilitasnya. Pentingnya uji stabilitas pada pengembangan bentuk sediaan farmasi telah diakui dalam industri farmasi. Dengan adanya perkembangan bioteknologi serta tersedianya produk biologis untuk diuji terhadap manusia maka data uji stabilitas untuk senyawa-senyawa obat diperlukan untuk menjamin mutu dan keamanannya. Bertambahnya pengujian stabilitas ini terjadi pada saat kebanyakan metode empiris telah digantikan oleh

pendekatan penilaian stabilitas yang lebih ilmiah, yang menggunakan berbagai prinsip fisika dan kimia yang sesuai (Lachman dkk, 1994).

Untuk meningkatkan stabilitas parasetamol dalam sediaan sirup dapat dilakukan dengan kombinasi pelarut yang digunakan, yaitu dengan menggunakan pelarut bukan air yang dapat mengurangi konsentrasi air dalam sediaan sirup parasetamol sehingga dapat meningkatkan stabilitas parasetamol dalam sediaan sirup. Dalam hal ini digunakan kosolven yaitu propilen glikol yang dapat memperbesar kelarutan sekaligus juga dapat meningkatkan stabilitas parasetamol dalam sediaan sirup.

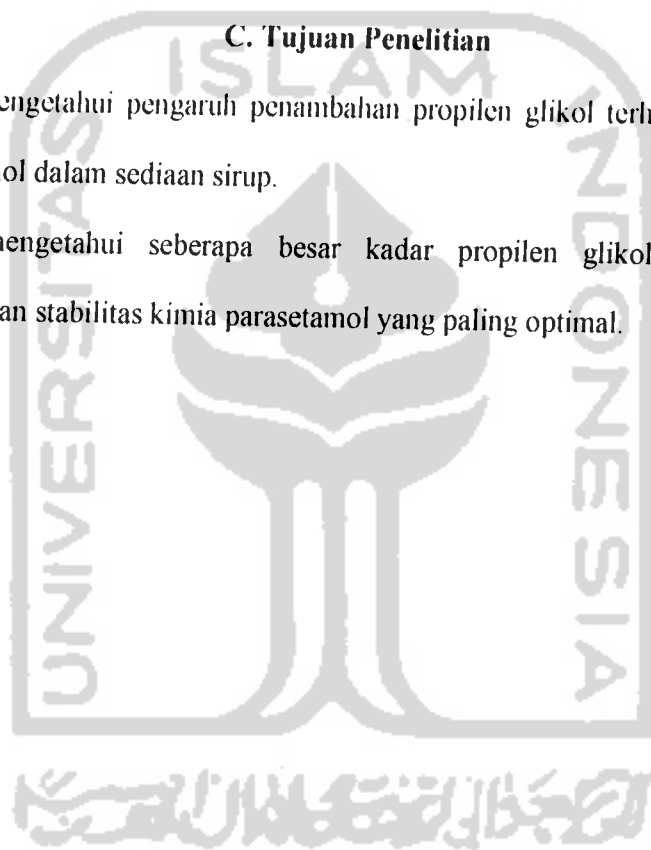
Telah dilakukan beberapa penelitian tentang stabilitas dengan menggunakan obat dan pelarut yang berbeda-beda, antara lain: Gustianti (2002) yang telah melakukan studi tentang stabilitas injeksi luminal natrium dalam tween 80 yang membuktikan bahwa semakin tinggi kadar tween 80 yang ditambahkan dalam sediaan injeksi maka stabilitas sediaan injeksi semakin tinggi, kemudian Hayati (2002) juga melakukan penelitian tentang pengaruh kadar gliserin terhadap stabilitas injeksi luminal natrium yang membuktikan bahwa semakin tinggi kadar gliserin maka semakin tinggi pula stabilitas sediaan injeksi, sedangkan Susanti (2002) meneliti tentang stabilitas injeksi luminal natrium dalam polietilen glikol 400 yang membuktikan bahwa semakin tinggi kadar polietilen glikol 400 maka stabilitas sediaan injeksi semakin menurun. Oleh karena itu dikembangkan penelitian tentang pengaruh penambahan kadar propilen glikol terhadap stabilitas parasetamol dalam sediaan sirup. Diharapkan penelitian ini dapat bermanfaat dalam pengembangan produk diindustri farmasi.

B. Perumusan Masalah

1. Apakah dengan penggunaan propilen glikol sebagai kosolven pada sirup parasetamol dapat menghambat reaksi degradasi parasetamol dalam sediaan sirup ?
2. seberapa besar pengaruhnya terhadap stabilitas sirup parasetamol ?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh penambahan propilen glikol terhadap stabilitas parasetamol dalam sediaan sirup.
2. Untuk mengetahui seberapa besar kadar propilen glikol yang dapat memberikan stabilitas kimia parasetamol yang paling optimal.



BAB II

STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Sirup

Sirup telah dikenal sejak masa Arab kuno selama pengobatan (misalnya Avicenne) dan telah dijumpai dalam perbendaharaan Farmakope Eropa abad pertengahan. Nama “sirup” berasal dari bahasa Arab yaitu sirab, scharab atau scherbet yang berarti minuman atau saripati-gula (Voigt,1984). Sirup adalah sediaan pekat dalam air dari gula atau pengganti gula dengan atau tanpa penambahan bahan pewangi dan bahan obat. Sirup yang mengandung bahan pemberi rasa tetapi tidak mengandung bahan obat dinamakan pembawa bukan obat atau pembawa yang wangi/harum (sirup). Sirup ini dimaksudkan sebagai pembawa yang memberikan rasa enak pada obat yang ditambahkan kemudian, baik dalam peracikan resep atau dalam pembuatan formula standar untuk sirup obat (Ansel, 1989). Sebagian besar sirup mengandung komponen-komponen sebagai berikut, disamping air murni dan semua zat obat yang ada.

- a. Gula, biasanya sukrosa atau pengganti gula yang digunakan untuk memberi rasa manis dan kental.
- b. Pengawet antimikroba,
- c. Pembau, dan
- d. Pewarna.

Juga banyak sirup, terutama yang dibuat dalam perdagangan, mengandung pelarut-pelarut khusus pembantu kelarutan. pengental dan stabilisator.

2. Pentingnya Uji Stabilitas

Pentingnya uji stabilitas pada pengembangan bentuk sediaan formulasi telah diakui dalam industri farmasi. Peningkatan jumlah pencatatan *Abbreviated New Drug Application* (ANDA) dan *Paper New Drug Application* (PNDA) oleh produsen obat generik dan nongenerik telah menyebabkan peningkatan dalam jumlah pengajuan data stabilitas kepada *Food and Drug Administration* (FDA). Dengan tibanya abad bioteknologi, dan dengan tersedianya produk biologis untuk diuji terhadap manusia, data uji stabilitas untuk senyawa senyawa itu diperlukan sebagai bagian dari pengajuan *Investigational New Drug Application* (INDs) kepada FDA untuk menjamin mutu dan keamanannya. Bertambahnya pengujian stabilitas ini terjadi pada saat kebanyakan metode empiris telah digantikan oleh pendekatan penilaian stabilitas yang lebih ilmiah, yang menggunakan berbagai prinsip fisika dan kimia yang sesuai (Lachman dkk, 1994).

Penggunaan studi kinetika dan studi perkiraan penentuan kelayakan tanggal kadaluarsa yang terpercaya terhadap suatu produk sediaan farmasi merupakan gejala yang relatif baru. Sebelum tahun 1950 metode yang digunakan hanyalah kualitatif. Kecenderungan sekarang adalah upaya merancang secara ilmiah suatu metode, dengan menggunakan penetapan uji yang khas dan terpercaya, serta menggunakan pendekatan konsep-konsep statistik yang sesuai (Connors dkk, 1992).

Pengaruh pelarut terhadap laju penguraian obat merupakan suatu topik terpenting untuk farmasis. Walaupun efek-efek tersebut rumit dan generalisasi



tidak dapat dilaksanakan, Sama pentingnya dengan pengaruh kekuatan ion dan konstanta dielektrik dari medium pada laju reaksi ionik (Martin dkk, 1993).

3. Stabilitas Obat

Menurut Schwartz stabilitas obat adalah derajat peruraian atau degradasi dari suatu obat sebagai bahan kimia dipandang dari segi kimia fisika, hal ini dapat diketahui dari ada atau tidaknya penurunan kadar selama penyimpanan.

a. Stabilitas Kimiawi

Informasi yang disajikan sampai saat ini menggambarkan kemungkinan penggunaan prinsip kinetik kimia untuk meneliti peruraian suatu obat dalam larutan secara teliti, maupun untuk menentukan mekanisme peruraiannya. Situasi yang lebih rumit timbul bila yang ingin diteliti adalah stabilitas satu obat atau lebih dalam bentuk sediaan farmasi cair. Karena keragaman bahan dalam kebanyakan formulasi farmasi, ada kemungkinan terjadi interaksi, ataupun tiap bahan mempunyai karakteristik peruraian yang berbeda (Lachman dkk, 1994).

Secara umum, stabilitas tiap komponen dalam sediaan farmasi dapat dinilai melalui penetapan suatu sifat atau gejala peruraian sebagai fungsi waktu. Bila fungsi ini dapat dibuat linear menurut orde reaksi kinetik kimia, ketergantungan peruraian pada temperatur dapat diperoleh. Informasi jenis ini, yang diperoleh pada kondisi pengujian yang dilebih-lebihkan selama jangka waktu antimikroba untuk penyimpanan selama jangka waktu yang lebih lama (Lachman dkk, 1994).

Lamanya suatu sediaan farmasi masih memenuhi persyaratan sangat ditentukan oleh stabilitas obat itu sendiri. Ketidakstabilan sediaan farmasi dapat dipengaruhi oleh faktor kimia, faktor fisika dan mikroorganisme. Peruraian Parasetamol sendiri dalam larutan disebabkan reaksi hidrolisa. Reaksi tersebut berlangsung dengan kecepatan tertentu dan dipengaruhi oleh pemanasan, pH, macam pelarut yang digunakan sebagai stabilisator, konsentrasi reaktan sendiri.

b. Hal-hal yang berpengaruh pada stabilitas

1). Pengaruh suhu

Suhu mempengaruhi laju degradasi obat, karena peningkatan suhu menyebabkan peningkatan jumlah tabrakan yang terjadi setiap waktu. Tiap peningkatan 10°C reaksi tersebut bertambah dua sampai tiga kalinya (Connors dkk, 1992). Berdasarkan hal tersebut maka harga tetapan stabilitas atau waktu kadaluarsa suatu zat pada suhu ruangan dapat ditentukan dengan cepat yaitu dengan cara peningkatan suhu (*elevated temperature test*) seperti yang telah dilakukan Arrhenius (Connors dkk, 1992). Persamaan Arrhenius dapat ditulis sebagai berikut:

$$K = A \cdot e^{-E_a/RT} \quad \text{Atau} \quad \text{Log } K = \text{Log } A - \left\{ \frac{E_a}{2,303 \cdot R} \right\} \frac{1}{T} \quad \dots\dots\dots(1)$$

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

Bila plot Arrhenius atau hubungan antara $1/T$ (K) dengan harga $\log K$ dibuat maka harga E_a dapat diketahui. Dengan asumsi bahwa 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 garis kurva hubungan tersebut (Martin dkk, 1993).

2). 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 dkk, 1992). Pengaruh pH dapat diketahui dari bentuk profil pH laju degradasi dari hubungan antara pH dan $\log K$ tanpa pengaruh dapar (Connors dkk, 1992).

3). Pengaruh katalisis asam-basa

Katalisis didefinisikan sebagai suatu zat yang mempengaruhi kecepatan reaksi tanpa ikut berubah secara kimia. (Martin dkk, 1993). 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 konsentrasi ion hidrogen dan hidroksil. Garam dapar yang umum seperti asetat, fosfat dan borat ternyata mempunyai pengaruh katalisis pada laju penguraian obat dalam larutan (Lachman dkk, 1994). Untuk menetapkan apakah suatu formulasi tertentu terkatalisis oleh sistem dapar yang digunakan, maka kekuatan ion dibuat

konstan, dan konsentrasi dapar diubah, 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 (Lachman dkk, 1994).

4). Pengaruh kekuatan ion

Konsentrasi garam yang digunakan dalam formulasi sediaan cair dapat menambah atau mengurangi laju penguraian obat tertentu dalam larutan atau tidak berpengaruh. Jika obatnya bermuatan positif dan terkatalisis oleh ion hidrogen, peningkatan kekuatan ion yang disebabkan oleh penambahan garam, seperti natrium klorida, menyebabkan penambahan laju penguraian. Pengurangan laju penguraian terjadi bila obat yang bermuatan positif terkatalisis oleh ion hidroksil, dan kekuatan ionnya meningkat oleh penambahan garam. Bila obat yang terurai berupa molekul netral, perubahan kekuatan ion oleh penambahan garam tidak akan berpengaruh terhadap laju penguraian (Lachman dkk, 1994).

5). Pengaruh dapar

komponen penyusun dapar dapat mempengaruhi stabilitas obat oleh akibat katalisis asam umum (KAU) atau katalisis basa umum (KBU) (Suwaldi, 1992). Laju degradasi obat akibat pengaruh dapar dapat ditentukan dengan persamaan berikut :

$$K_{abs} : K_{pH} + K_{AU} \cdot (AU) + K_{BU} (BU) \dots\dots\dots(2)$$

6). Pengaruh kosolven

Kosolven adalah pelarut yang ditambah dalam suatu sistem untuk membantu melarutkan atau untuk meningkatkan stabilitas dari suatu obat. Cara ini cukup potensial dan sederhana dibandingkan dengan beberapa cara lain yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan kestabilan beberapa bahan.

Kosolven dapat meningkatkan stabilitas suatu obat melalui dua mekanisme yang mungkin terjadi pertama yaitu apabila suatu obat mengalami degradasi melalui pengurangan konsentrasi air dalam formulasi, kedua penggunaan kosolven dapat mempengaruhi polaritas sistem yang ditunjukkan dengan perubahan tetapan dielektriknya. Tetapan dielektrik merupakan sifat untuk mempengaruhi reaksi solvolitik dan merupakan polaritas pelarut (Swarbick & Boyland, 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 campuran pelarut dengan tetapan dielektrik lebih rendah justru meningkatkan laju degradasi daripada menurunkan kenaikan 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 dkk, 1993).

Tabel I. Parameter-parameter yang dapat Menunjukkan Polaritas Pelarut (Swarbick and Boyland, 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
Polietilen Glikol 400	13,6	11,3	11,7
Dimetil Isosorbida	-	0,63	4,2

4. Degradasi Obat

a. reaksi degradasi obat

Kebanyakan penguraian bahan farmasi dapat digolongkan sebagai hidrolisis atau oksidasi. Kebanyakan obat mengandung lebih dari satu gugus fungsional, dan obat ini mungkin bisa terhidrolisis dan teroksidasi bersama-sama. Reaksi lain seperti isomerisasi, epimerisasi dan fotolisis juga dapat mempengaruhi kestabilan obat dalam berbagai produk cairan, padatan dan semipadat (Martin dkk, 1993).

1). Hidrolisis

Reaksi air dengan ester seperti etil asetat dan dengan amida seperti prokainamida dikenal sebagai hidrolisis. Akan tetapi reaksi antara air dan ion-ion garam dari asam lemah dan basa lemah juga disebut hidrolisis.

2). Oksidasi

Reduksi merupakan penambahan elektron pada molekul dan oksidasi merupakan pelepasan elektron dari molekul. Dalam kimia organik oksidasi sinonim dengan lepasnya hidrogen (dehidrogenasi). Bila suatu reaksi melibatkan molekul oksigen, biasanya disebut otooksidasi atau oksidasi, karena biasanya terjadi secara spontan dalam keadaan normal. Oksidasi sering melibatkan radikal bebas dan yang diikuti reaksi-reaksi berantai, dan dalam fase gas dapat mengakibatkan ledakan. Radikal bebas adalah molekul/atom yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan seperti R, hidroksil bebas OH, dan molekul oksigen O-O. Radikal ini cenderung menarik elektron dari zat lain sehingga terjadi oksidasi (Martin dkk, 1993).

3). Epimerasi

Epimerasi adalah suatu peristiwa dimana terjadi perubahan konfigurasi struktur suatu senyawa. Hal ini dapat mengakibatkan senyawa tersebut secara biologis tidak aktif lagi bahkan menjadi toksik, contoh: tetrasiklin.

4). Rasemisasi

Rasemisasi adalah proses dimana bahan obat yang mempunyai bentuk-bentuk optis aktif (bentuk levo dan dextro) dalam larutannya terjadi campuran rasemis (kedua bentuk terdapat bersama-sama didalamnya). Dalam larutan tersebut seringkali hanya satu dari bentuk optis aktifnya yang secara biologis aktif. Terjadi rasemisasi ini mengurangi aktivitas sesungguhnya. Rasemisasi hanya bisa terjadi pada atom C yang simetris. Sebagai standar untuk menentukan

apakah suatu senyawa berbentuk dextro atau levo adalah gliserida, contoh : L-epineprina (Lachman dkk, 1994).

5). Dekarboksilasi

Beberapa asam karboksilat di bawah kondisi tertentu dapat kehilangan karbon dioksidanya dari gugus karboksilnya sehingga menjadi inaktif, contoh: asam p-amino salisilat (Martin dkk, 1993).

Reaksi-reaksi yang menyebabkan degradasi obat salah satu reaksi kimia yang dapat menyebabkan degradasi obat adalah reaksi hidrolisis. Hidrolisis adalah reaksi yang terjadi antara air dan ion-ion dari asam lemah atau basa lemah (Lachman dkk, 1994).

b. Perlindungan terhadap degradasi :

Untuk melindungi suatu sediaan obat dari reaksi degradasi terutama reaksi hidrolisis dapat dilakukan penyesuaian mengenai faktor-faktor berikut.

1). pH

pH larutan obat harus diformulasikan sedekat mungkin dengan 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 sterik atau polar dan efek elektronik. Pada umumnya efek sterik diduga akan menurunkan laju hidrolisis, sedangkan efek elektronik dapat menaikkan atau menurunkan kecepatan reaksi.

4). Surfaktan

Surfaktan non ionik, kationik dan anionik menstabilkan obat terhadap katalisis basah. Namun surfaktan non ionik merupakan stabilisator yang kurang efektif dibanding dengan surfaktan anionik atau kationik. Karena tingkat hidrasi yang relatif tinggi pada permukaan jaringan surfaktan non ionik.

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-efek sterik 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.

5. Orde Reaksi

a. Macam-macam orde reaksi

Orde reaksi kimia dapat diartikan sebagai kecepatan terjadinya suatu reaksi kimia. Orde reaksi menunjukkan cara bagaimana kadar obat atau pereaksi mempengaruhi laju reaksi. Reaksi penguraian dalam formulasi farmasi berlangsung pada laju tertentu dan bersifat kimiawi. Kondisi yang berpengaruh antara lain; konsentrasi reaktan, suhu, PH, radiasi dan katalisator. Ada beberapa orde reaksi, namun biasanya bahan-bahan obat mengalami degradasi mengikuti kinetika orde nol, orde pertama, orde pertama semu dan orde kedua.

1). Reaksi orde nol

Bila laju reaksi tidak tergantung pada konsentrasi zat yang bereaksi yang berpengaruh adalah pangkat nol konsentrasi reaktan ($\text{laju} = k^{\circ}\text{C}$) dan reaksinya dianggap berorde nol. Pada reaksi jenis ini, faktor pembatas bukanlah konsentrasi, 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 dkk., 1994).

Laju penguraian obat secara matematis dapat digambarkan sebagai berikut :

$$\frac{-d(D)}{dt} = k_0 \dots\dots\dots(3)$$

Pengintegralan persamaan (3) menghasilkan persamaan sebagai berikut :

$$(D) = (D_0) - K_0.t \dots\dots\dots(4)$$

Menurut persamaan (2), 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.

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 (2), sehingga diperoleh persamaan (3), (Connors dkk, 1992).

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

Waktu kadaluarsa (t_{90}) yaitu waktu yang diperlukan untuk reaktan mengalami degradasi 10% sehingga persamaan untuk waktu kadaluarsa adalah : (Connors dkk, 1992).

$$(t_{90}) = \{0,1 (D_0)\}/K_0 \dots\dots\dots(6)$$

2). Reaksi orde pertama

Bila laju reaksi tergantung pada pangkat satu konsentrasi suatu reaktan tunggal {laju = $k_1 (D)$ }, reaksinya dianggap sebagai orde pertama. Dalam reaksi jenis ini, suatu zat terurai langsung menjadi satu atau beberapa hasil reaksi. Laju reaksi berbanding langsung dengan konsentrasi zat yang bereaksi (Lachman dkk, 1994).

Laju penguraian obat secara matematis dapat digambarkan sebagai berikut :

$$\frac{-d(D)}{dt} = k_1 (D) \dots\dots\dots(7)$$

Pengintegralan persamaan (7) menghasilkan persamaan :

$$\ln (D) = \ln (D_0) - K_1.t \dots\dots\dots(8)$$

Persamaan (8) dapat diubah menjadi persamaan :

$$\log (D_0) - K_1.t / 2,303 \dots\dots\dots(9)$$

Berdasarkan persamaan diatas, 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 mula-mula dan K_1 adalah laju reasi dengan satuan $K_1 \text{ waktu}^{-1}$.

Waktu paruh ($t_{1/2}$) untuk reaksi orde satu diperoleh dengan mensubstitusikan $(D)=D_0/2$ kedalam persamaan (1), menghasilkan persamaan :

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

Waktu kadaluarsa (t_{90}) dapat diperoleh dengan mensubstitusikan $(D) = 0,9 (D_0)$ sehingga persamaan (t_{90}) adalah :

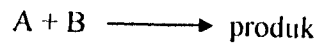
$$(t_{90}) = 0,105 / K_1 \dots\dots\dots(11)$$

3). 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 ester, reaksinya bersifat sebagai reaksi orde pertama dan dapat mudah melalui pengujian kadar ester tersisa (Lachman dkk, 1986).

4). 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.

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

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 :

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

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 dan persamaan (13) menjadi :

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

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

$$K = \frac{1}{at} \left(\frac{x}{a-x} \right) \dots\dots\dots(15)$$

Jika A dan B tidak sama konsentrasinya, maka integrasi persamaan (14) menjadi :

$$K = \frac{2.303}{t(a-b)} \log \frac{b(a-x)}{a(b-x)} \dots\dots\dots(16)$$

Waktu paruh untuk reaksi orde dua adalah :

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

b. Penentuan orde reaksi

Orde reaksi dapat ditentukan dengan beberapa metode :

1). Metode substitusi

Data yang terkumpul dari hasil pengamatan jalannya suatu reaksi disubstitusikan kedalam 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 dkk, 1993).

2). Metode grafik

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 dkk, 1993).

3). Metode waktu paruh

Dalam reaksi orde nol, waktu paruh sebanding dengan konsentrasi awal, a. Waktu paruh reaksi orde pertama tidak tergantung pada konsentrasi awal (a). Untuk reaksi orde kedua, dimana $a=b$ sebanding dengan $1/a$ dari dalam reaksi orde ketiga, dimana $a=b=c$, sebanding dengan $1/a^2$ (Martin dkk, 1993).

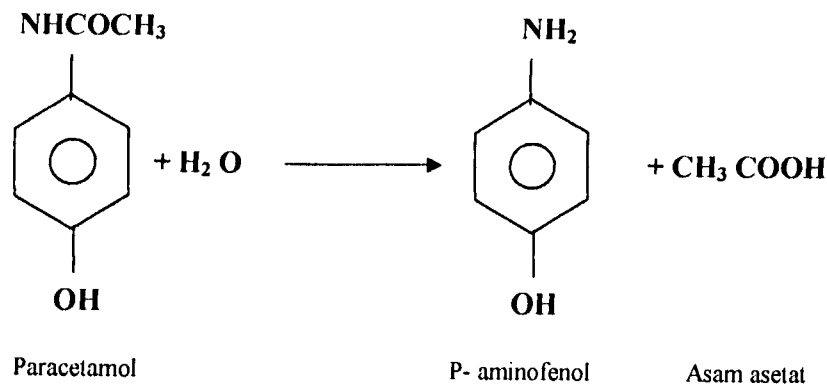
Tabel II. Persamaan laju dan waktu paruh (Martin dkk, 1993).

Orde	Persamaan laju yang diintegrasikan	Persamaan waktu paruh
0	$X = kt$	$t^{1/2} = \frac{a}{2k}$
1	$\text{Log } a / a-x = k / 2,303.t$	$t^{1/2} = \frac{0.693}{k}$
2	$\frac{x}{a(a-x)} = kt$	$t^{1/2} = \frac{1}{ak}$

6. Hidrolisis Parasetamol

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 amida. Langkah penentu laju reaksi pada reaksi yang terkatalisis ion hidroksida adalah serangan nukleofilik oleh ion hidroksida. Mekanisme hidrolisis asam pada amida memerlukan substituen yang efek polarnya lemah, tetapi efek steriknya kuat jika letaknya sesuai (Lachman, dkk., 1994).

Jalur utama degradasi yang menyebabkan Parasetamol tidak stabil adalah peristiwa hidrolisis yang memecah parasetamol menjadi P-aminofenol dan asam asetat.



Gambar 1. Reaksi Hidrolisis Parasetamol (Connors dkk, 1992)

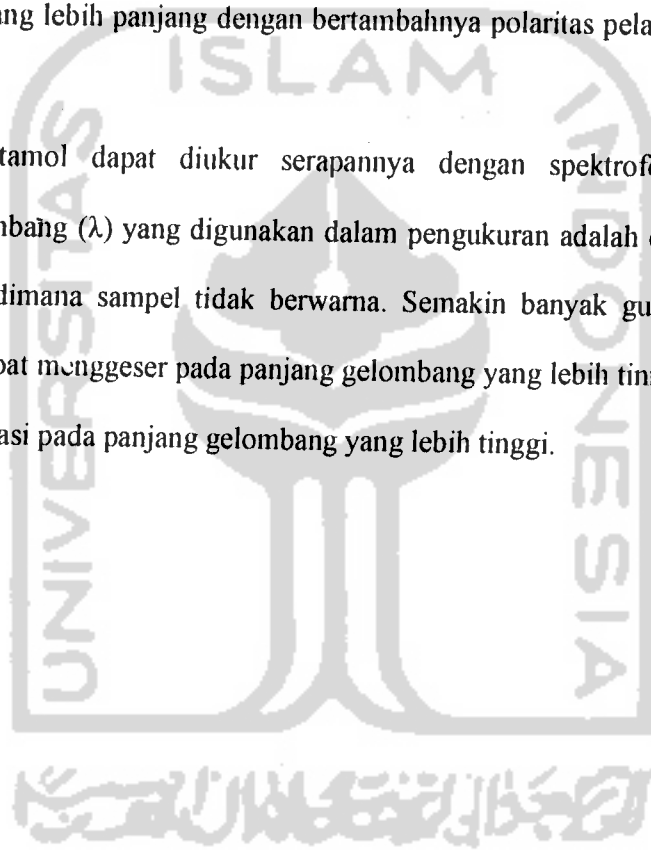
7. Spektrofotometri ultraviolet (UV)

Spektrofotometri serapan merupakan pengukuran suatu interaksi antara radiasi elektromagnetik dan molekul atau atom dari suatu zat kimia. Teknik yang sering digunakan dalam analisis farmasi meliputi spektroskopi serapan ultraviolet, cahaya tampak, infra merah, dan serapan atom. Jangkauan panjang gelombang yang tersedia untuk pengukuran membentang dari panjang gelombang pendek ultraviolet sampai infra merah. Untuk kemudahan pengacuan, daerah spektrum ini pada garis besarnya dibagi dalam daerah ultraviolet (190 nm-380 nm), daerah cahaya (380 nm-780 nm), daerah infra merah dekat (780 nm-3000 nm) dan daerah infra merah (2,5 mikro – 40 mikro atau 4000 cm⁻¹ - 250 cm⁻¹) (Anonim, 1995).

Spektrum ultraviolet dan cahaya tampak suatu zat pada umumnya mempunyai derajat spesifikasi yang tinggi. Walaupun demikian, spektrum tersebut sesuai untuk pemeriksaan kuantitatif dan untuk berbagai zat spektrum tersebut bermanfaat sebagai tambahan untuk identifikasi (Anonim, 1995).

Sebagai pelarut spektrofotometri dapat digunakan semua cairan yang sesuai yang dapat diperoleh dalam bentuk murni dalam daerah ukur 220-880 nm dan yang tidak atau hanya sedikit menunjukkan absorpsi sendiri serta dapat melarutkan dengan mudah senyawa yang hendak dianalisis. Yang terutama digunakan adalah air, etanol, methanol, asetonitril, sikloheksan dan heksan. Letak maksimum absorpsi tergantung pada pelarut yang akan bergeser kearah panjang gelombang yang lebih panjang dengan bertambahnya polaritas pelarut (Roth dkk, 1994).

Parasetamol dapat diukur serapannya dengan spektrofotometri UV, panjang gelombang (λ) yang digunakan dalam pengukuran adalah dalam rentang 180-380 nm dimana sampel tidak berwarna. Semakin banyak gugus kromofor maka akan dapat menggeser pada panjang gelombang yang lebih tinggi atau dapat menyerap radiasi pada panjang gelombang yang lebih tinggi.

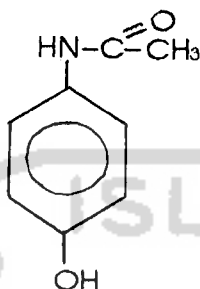


8. Monografi bahan

a. Parasetamol

Nama kimia : Asetaminofen N-asetil – 4 amidofenol (Anonim, 1979)

Struktur Kimia :



Gambar 2. struktur Parasetamol (Anonim. 1995)

Rumus Kimia : $C_8H_9O_2$

Bobot Molekul : 151,16

pH : antara 3,8 dan 6,1

Larutan oral paracetamol mengandung parasetamol $C_8H_9O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian : serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa sedikit pahit

Kelarutan : larut dalam air mendidih dan dalam Natrium hidroksida 1N, mudah larut dalam etanol. 1 g dapat larut dalam kira-kira 70 ml air pada suhu $25^{\circ}C$, 1 g larut dalam 20 ml air mendidih, dalam 7 ml alkohol, dalam 13 ml aseton, dalam 50 ml kloroform, dalam 40 ml gliserin, dan dalam 9 ml propilen glikol. Tidak larut dalam benzen dan eter, dan larut dalam larutan alkali hidroksida. Larutan jenuh mempunyai PH kira-kira 6 dan pKa 9,51 (Anonim, 1995; Connors dkk., 1992)

Penyimpanan : dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya



Penandaan : Pada etiket harus tertera : Daluarsa

Penggunaan : Analgetik antipiretik (Anonim, 1979)

Incompatibility : telah dilaporkan bahwa Parasetamol akan berinteraksi membentuk ikatan hidrogen pada permukaan nylon dan rayon (Anonim, 1979)

b. Propilen Glikol

Propilen glikol mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 101% $C_3H_8O_2$ (Anonim, 1995)

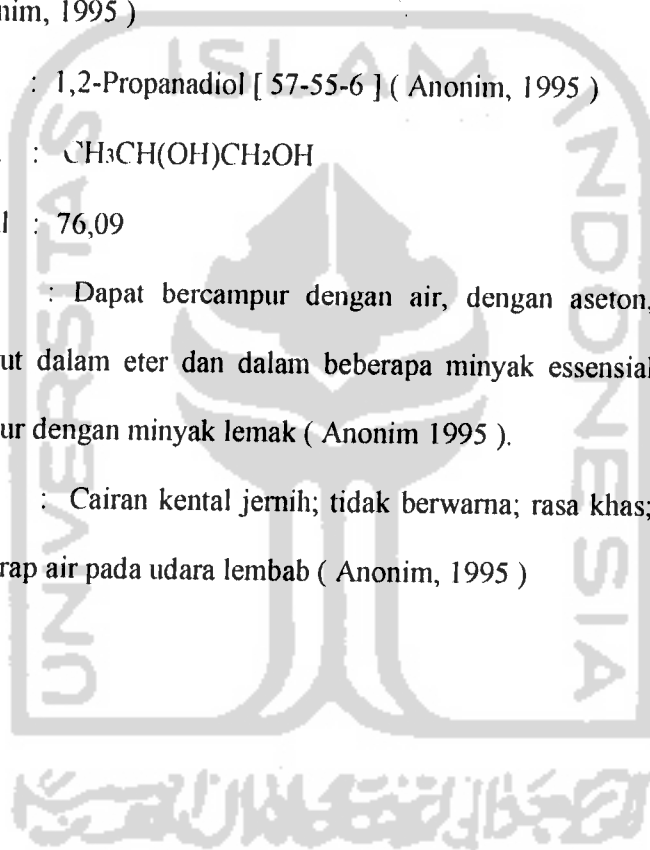
Nama kimia : 1,2-Propanadiol [57-55-6] (Anonim, 1995)

Struktur kimia : $CH_3CH(OH)CH_2OH$

Bobot Molekul : 76,09

Kelarutan : Dapat bercampur dengan air, dengan aseton, dan dengan kloroform; larut dalam eter dan dalam beberapa minyak essensial; tetapi tidak dapat bercampur dengan minyak lemak (Anonim 1995).

Pemerian : Cairan kental jernih; tidak berwarna; rasa khas; praktis tidak berbau; menyerap air pada udara lembab (Anonim, 1995)

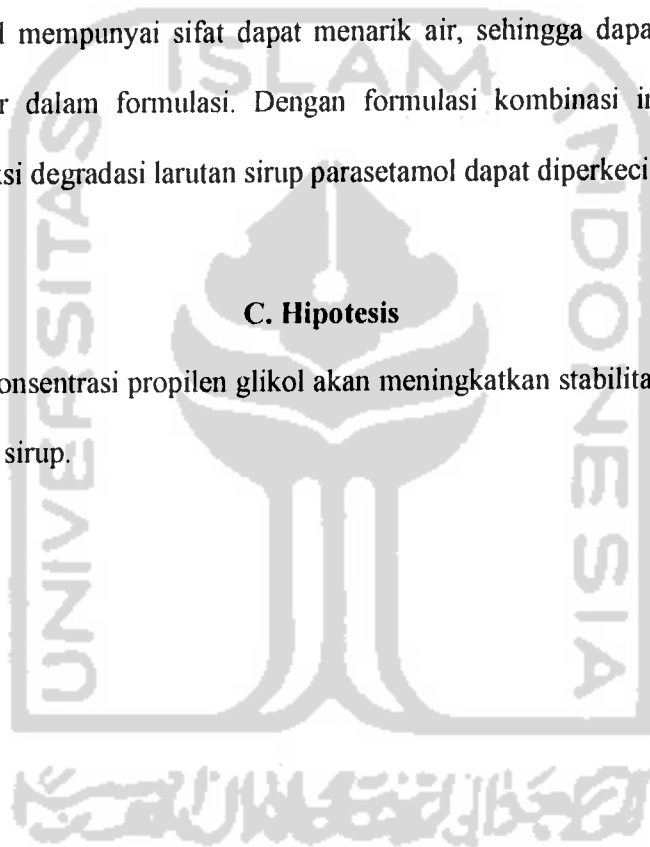


B. Landasan teori

Parasetamol dalam bentuk sediaan larutan tidak stabil karena reaksi hidrolisis sehingga untuk meningkatkan stabilitasnya digunakan pelarut organik yaitu propilen glikol sebagai kosolven. Dengan formulasi ini diharapkan kecepatan reaksi degradasi sirup parasetamol dapat diperkecil. Propilen glikol merupakan salah satu pelarut organik yang berfungsi sebagai kosolven dimana propilen glikol mempunyai sifat dapat menarik air, sehingga dapat mengurangi konsentrasi air dalam formulasi. Dengan formulasi kombinasi ini diharapkan kecepatan reaksi degradasi larutan sirup parasetamol dapat diperkecil.

C. Hipotesis

Peningkatan konsentrasi propilen glikol akan meningkatkan stabilitas parasetamol dalam sediaan sirup.



BAB III
METODE PENELITIAN

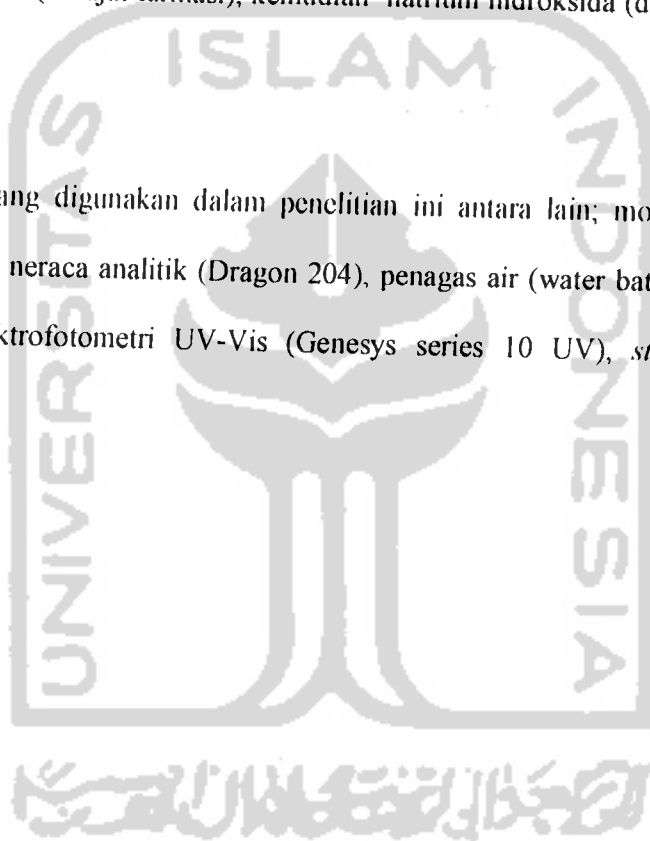
A. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain; parasetamol (derajat farmasi), propilen glikol (derajat farmasi), sukrosa (derajat farmasi), natrium benzoat (derajat farmasi), kemudian natrium hidroksida (derajat analisis) dan aquadest.

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain; mortar, stamper, alat-alat gelas, neraca analitik (Dragon 204), penagas air (water bath) (Mommert WB 22), spektrofotometri UV-Vis (Genesys series 10 UV), *stopwatch* dan thermometer.



B. Formula

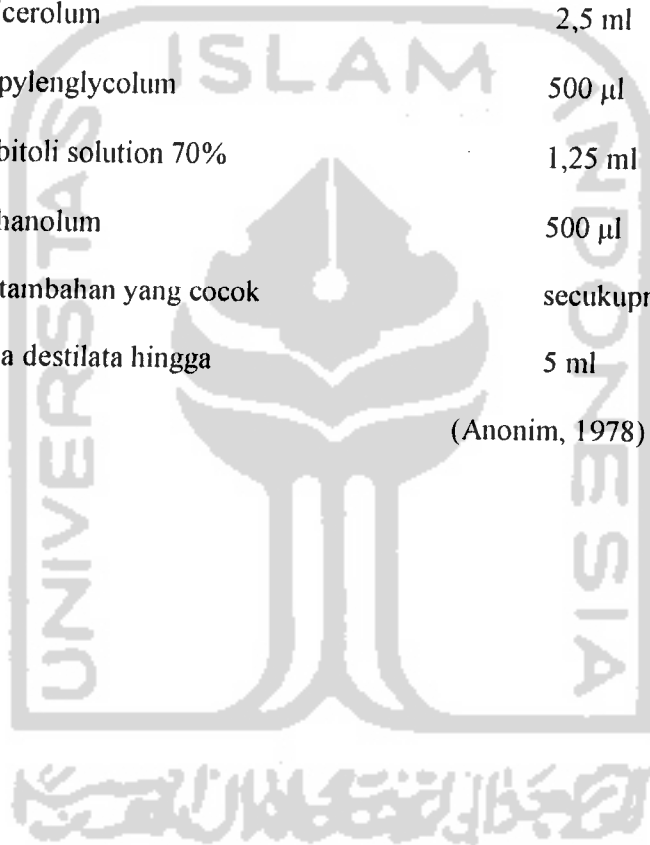
1. Formula bahan-bahan yang digunakan

a. Formula standar

Sirup parasetamol dibuat berdasarkan resep standar eliksir asetaminofen yang terdapat dalam Formularium Nasional yaitu :

R/ Acetaminophenum	120 mg
Glycerolum	2,5 ml
Propylenglycolum	500 μ l
Sorbitoli solution 70%	1,25 ml
Aethanolum	500 μ l
Zat tambahan yang cocok	secukupnya
Aqua destilata hingga	5 ml

(Anonim, 1978)



b. Formula sirup parasetamol

Dalam penelitian ini dibuat 4 formula sirup sebanyak 100 ml dengan masing-masing formula menggunakan propilen glikol yang berbeda yaitu tanpa propilen glikol, 5%, 10% dan 20%.

Tabel III. Formula sirup parasetamol dengan berbagai kadar propilen glikol dan tanpa propilen glikol

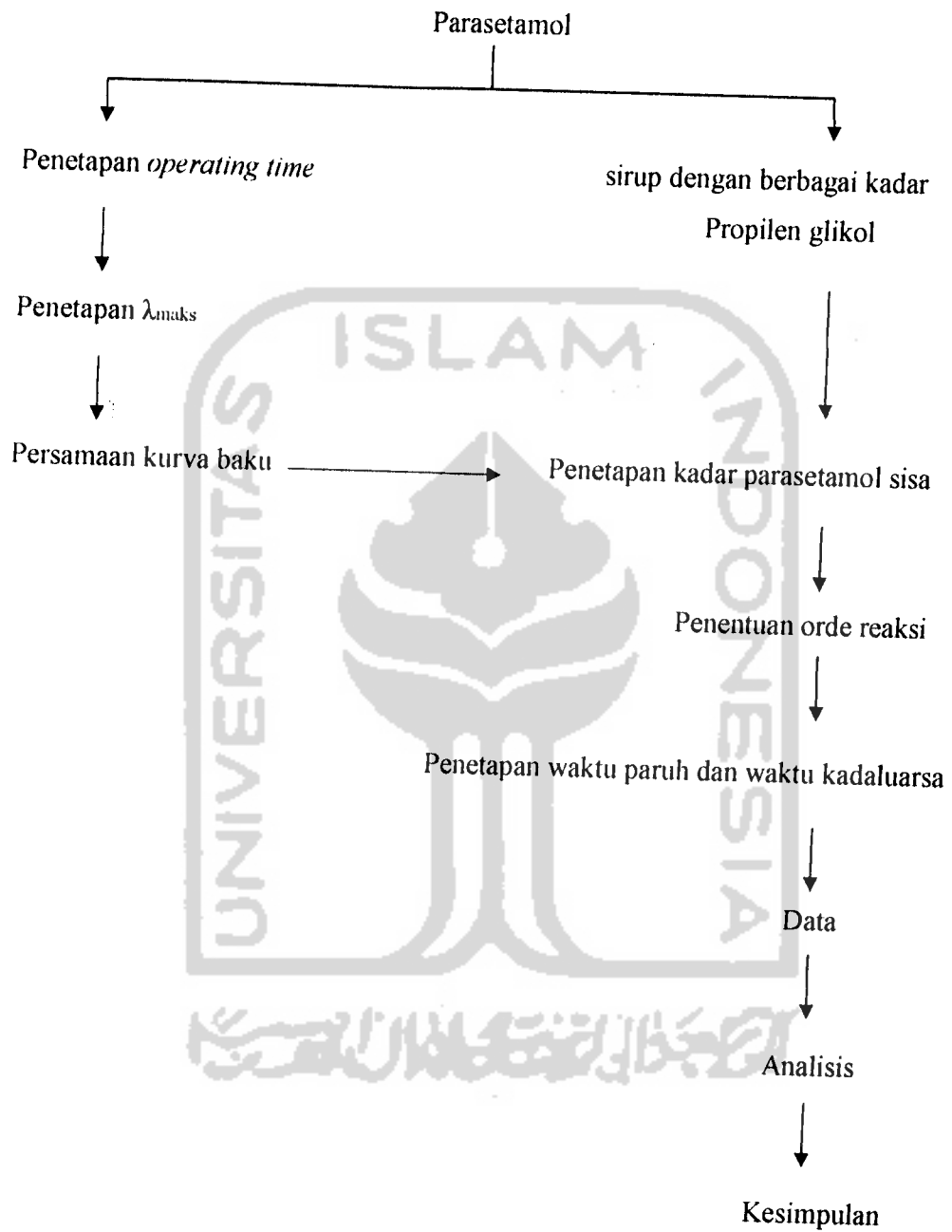
Bahan	Formula kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Parasetamol (g)	2,4	2,4	2,4	2,4
Propilen glikol (ml)	-	5	10	20
Natrium benzoat (mg)	0,2	0,2	0,2	0,2
Etanol (ml)	10	10	10	10
Sirupus simpleks (ml)	60	60	60	60
Aquades ad (ml)	100	100	100	100

Keterangan :

1. Formula kontrol : kadar propilen glikol 0%
2. Formula 1 : kadar propilen glikol 5%
3. Formula 2 : kadar propilen glikol 10%
4. Formula 3 : kadar propilen glikol 20%

2. Jalannya penelitian

Cara penelitian ini dapat dililit secara skematis pada gambar 3. berikut ini :



Gambar 3. Skema cara penelitian

3. Pembuatan sirup parasetamol

Cara pembuatan sirup parasetamol ;

Masing-masing bahan ditimbang dengan seksama, kemudian natrium benzoat dilarutkan kedalam sirupus simpleks kemudian propilen glikol ditambahkan kedalam campuran tersebut dan diaduk sampai bercampur. parasetamol yang telah dilarutkan kedalam etanol dimasukkan kedalam campuran tersebut dan diaduk hingga homogen. Setelah homogen aquadest ditambahkan hingga 100 ml.

4. Penetapan *operating time* parasetamol

Dibuat larutan parasetamol dengan kadar $7,5\mu\text{g/ml}$ dengan melarutkan sejumlah 0,075 g parasetamol dilarutkan dalam 25 ml natrium hidroksida 0,1 N ditambahkan aquadest ad 100 ml kemudian dilakukan pengenceran 100 kali dengan cara diambil 1 ml larutan kemudian ditambahkan aquadest ad 100 ml kemudian diukur serapannya setiap 5 menit selama 30 menit dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 239 nm, tetapkan waktu yang memberikan serapan stabil.

5. Penetapan panjang gelombang maksimum parasetamol

Dalam penelitian ini dilakukan penetapan panjang gelombang maksimum. Dibuat larutan sediaan sirup parasetamol dengan dosis 2400mg/100 ml dengan melarutkan sejumlah 2,4 g parasetamol kedalam etanol 10 ml kemudiann ditambahkan sirup simpleks 60 ml kemudian ditambahkan aquades ad 100 ml.

Kemudian dilakukan pengenceran 2000 kali dengan cara diambil 0,1 ml larutan kemudian ditambahkan aquades ad 200 ml kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometri UV pada kisaran panjang gelombang 200-300 nm, tetapkan panjang gelombang yang memberikan serapan maksimal.

6. Penentuan persamaan kurva baku parasetamol

Dalam penelitian ini dilakukan penentuan persamaan kurva baku Parasetamol untuk masing-masing formula.

Dibuat larutan sediaan sirup parasetamol dengan dosis 2400mg/100 ml dengan melarutkan sejumlah 2,4 g parasetamol kedalam etanol 10 ml kemudian ditambahkan sirup simpleks 60 ml dan 5 ml propilen glikol kemudian ditambahkan aquades ad 100 ml. Kemudian dilakukan pengenceran 2500 kali dengan cara diambil 0,1 ml larutan kemudian ditambahkan aquades ad 250 ml, dari larutan tersebut dibuat larutan seri kadar antara lain ; 3,6 µg/ml, 5,6 µg/ml, 7,6 µg/ml, 9,6 µg/ml, 11,6 µg/ml. Kemudian masing-masing diukur serapannya dengan spektrofotometri UV pada λ_{maks} yang telah ditetapkan.

7. Penentuan stabilitas sirup parasetamol

Dari empat formula sirup yang dibuat masing-masing dipanaskan dengan penagas air pada suhu tertentu antara lain; 40°C, 50°C dan 60°C. Setiap suhu pada masing-masing formula dilakukan penyamplingan pada 0 jam, 1 jam, 2 jam, 3 jam, 4 jam, 5 jam, dan 6 jam. Kemudian masing-masing diukur kadar parasetamol yang tersisa dengan prosedur yang ada.

Sejumlah 1 ml sirup dilarutkan dalam aquades ad 100 ml, kocok, larutan yang terbentuk diencerkan sebanyak 25 kali dengan cara diambil 1 ml larutan ditambahkan aquades ad 25 ml. ukur serapan dengan spektrofotometri UV pada λ_{maks} yang telah ditetapkan. Kadar parasetamol ditetapkan dengan memasukkan serapan yang didapat dalam persamaan kurva baku yang telah ditentukan.

8. Penetapan orde reaksi, waktu kadaluarsa dan waktu paruh sirup Parasetamol

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. Analisis Hasil

Untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara kadar propilen glikol dengan waktu kadaluarsa dan waktu paruh sirup parasetamol digunakan analisis koefisien korelasi *bivariate* atau korelasi Pearson.

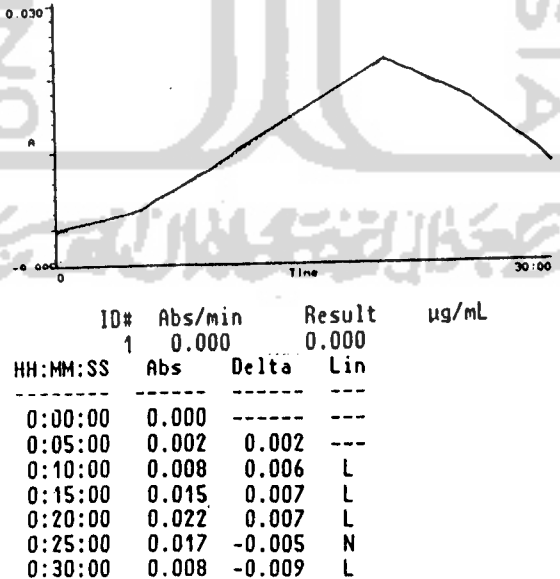


BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Penetapan *Operating Time* Parasetamol

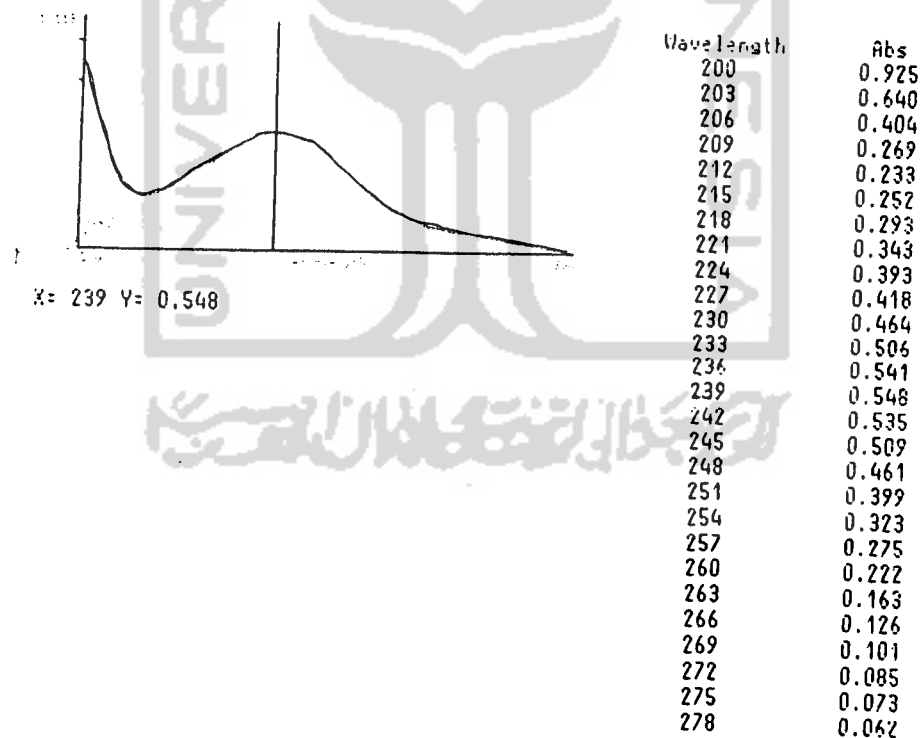
Penetapan *operating time* ini dilakukan untuk mengetahui waktu yang memberikan serapan parasetamol yang stabil. Dalam hal ini penggunaan natrium hidroksida 0,1 N dimaksudkan untuk meningkatkan kelarutan parasetamol dalam air seperti dalam monografi, disebutkan bahwa parasetamol sukar larut dalam air. Penetapan *operating time* dilakukan dengan interval waktu 5 menit selama 30 menit dalam hal ini diperoleh bahwa dalam 20 menit serapan parasetamol masih stabil yang ditunjukkan dengan grafik waktu versus absorbansi yang relative lurus. Tetapi pada menit selanjutnya terjadi penurunan absorbansi yang terus menerus. Sehingga disini terjadi bahwa parasetamol sangat tidak stabil jika hanya menggunakan pelarut air saja. Hasil *scanning operating time* dapat dilihat pada gambar.4 berikut ini :



Gambar 4. *Scanning Operating Time* parasetamol.

B. Penetapan Panjang Gelombang Maksimum (λ_{maks}) Parasetamol

Penetapan panjang gelombang maksimum parasetamol untuk mengetahui panjang gelombang yang menunjukkan serapan maksimum parasetamol. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh digunakan untuk mengukur serapan dalam menetapkan persamaan kurva baku dan dalam menetapkan persamaan yang tersisa (utuh). Pengukuran serapan dilakukan dengan spektrofotometri ultraviolet pada kisaran panjang gelombang 200-300 nm. Pada pengukuran panjang gelombang parasetamol ini diperoleh bahwa serapan maksimum parasetamol dari masing-masing formula ditunjukkan pada panjang gelombang 239 nm. Hasil *scanning* panjang gelombang serapan maksimum ultraviolet parasetamol dapat dilihat pada gambar 5 berikut ini :



Gambar 5. *Scanning* panjang gelombang maksimum parasetamol.

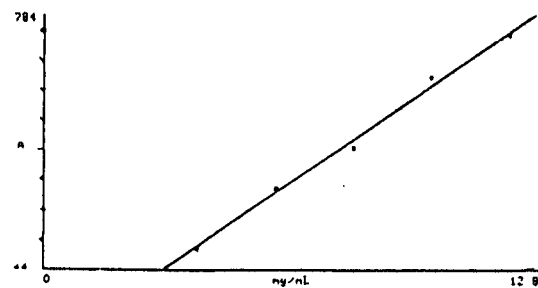
C. Penentuan Persamaan Kurva Baku Parasetamol

Persamaan kurva baku parasetamol merupakan hubungan antara absorbansi versus kadar yang berupa garis lurus, dimana persamaan garis yang diperoleh selanjutnya digunakan untuk menentukan kadar parasetamol yang tersisa (utuh). Untuk mengetahui kadar parasetamol yang tersisa (utuh) masing-masing formula pada suhu $40 \pm 1^\circ\text{C}$, $50 \pm 1^\circ\text{C}$ dan $60 \pm 1^\circ\text{C}$ dengan kadar propilen glikol 5%, 10%, 20% digunakan persamaan kurva baku untuk masing-masing formula

Tabel IV. Persamaan kurva baku sirup parasetamol dengan berbagai kadar propilen glikol

Kadar Propilen Glikol	Kurva baku	R
kontrol	$Y = 0,036 + 0,326$	0,997
5%	$Y = 0,027 + 0,178$	0,997
10%	$Y = 0,024 + 0,211$	0,998
20%	$Y = 0,034 + 0,140$	0,998

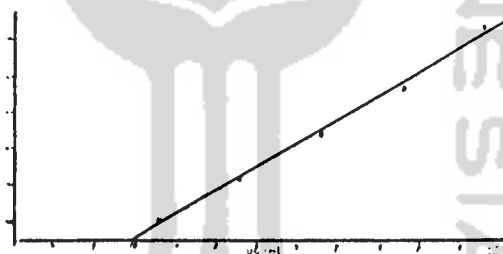
Persamaan kurva baku tersebut didapat dari serapan beberapa kadar sediaan sirup parasetamol dengan panjang gelombang maksimum. Hasil scanning kurva baku parasetamol dapat dilihat pada gambar 6-9 berikut ini :



Curve Fit Linear
 Slope 0.036
 Intercept 0.326
 Std Dev 0.010
 Corr Coeff 0.997

Std #	Conc. ug/mL	Abs 239nm
1	4.000	0.469
2	6.000	0.549
3	8.000	0.603
4	10.00	0.698
5	12.00	0.755

Gambar 6. Hasil *scanning* kurva baku formula tanpa propilen glikol.

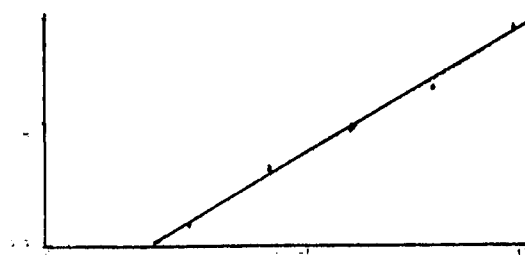


Curve Fit = Linear
 Slope 0.027
 Intercept 0.178
 Std Dev 0.007
 Corr Coeff 0.997

Std#	ug/mL	A(239nm)
1	3.600	0.279
2	5.600	0.325
3	7.600	0.376
4	9.600	0.427
5	11.60	0.494

Curve Fit = Linear
 Slope 0.027
 Intercept 0.178
 Std Dev 0.007
 Corr Coeff 0.997

Gambar 7. Hasil *scanning* kurva baku dengan kadar propilen glikol 5%.

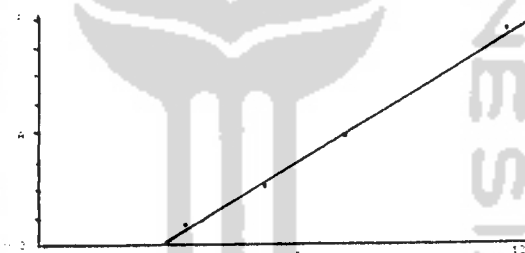


Curve Fit = Linear
 Slope 0.024
 Intercept 0.211
 Std Dev 0.006
 Corr Coeff 0.998

Std#	ug/mL	AC(239nm)
1	3.600	0.297
2	5.600	0.351
3	7.600	0.395
4	9.600	0.436
5	11.600	0.496

Curve Fit = Linear
 Slope 0.024
 Intercept 0.211
 Std Dev 0.006
 Corr Coeff 0.998

Gambar 8. Hasil *scanning* kurva baku dengan kadar propilen glikol 10%.



Curve Fit = Linear
 Slope 0.034
 Intercept 0.140
 Std Dev 0.008
 Corr Coeff 0.998

Std#	ug/mL	AC(239nm)
1	3.600	0.271
2	5.600	0.324
3	7.600	0.393
4	9.600	0.463
5	11.600	0.541

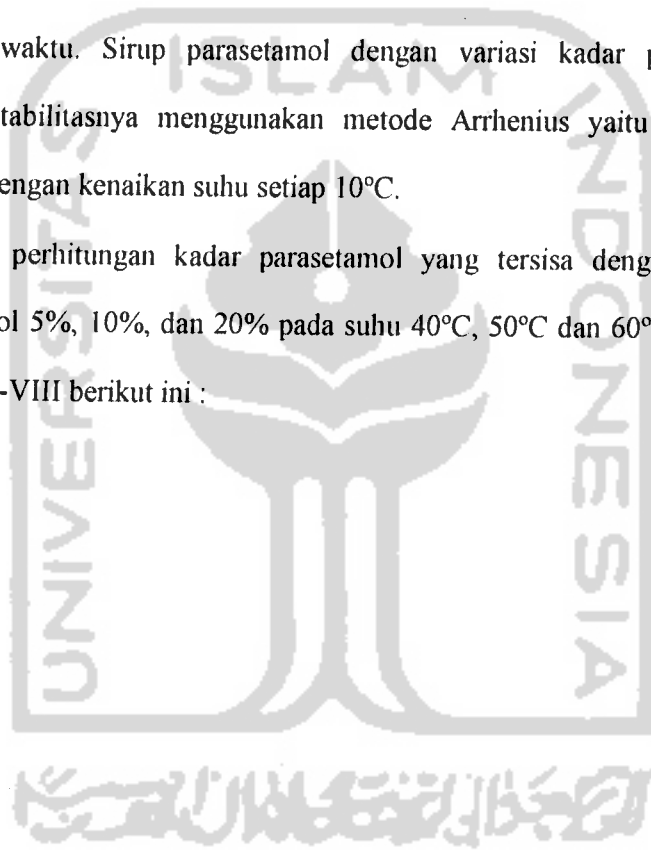
Curve Fit = Linear
 Slope 0.034
 Intercept 0.140
 Std Dev 0.008
 Corr Coeff 0.998

Gambar 9. Hasil *scanning* kurva baku dengan kadar propilen glikol 20%.

D. Penentuan Stabilitas Sirup Parasetamol

Penentuan stabilitas sirup parasetamol 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. Suhu dapat mempengaruhi laju degradasi obat karena peningkatan suhu dapat menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah tumbukan antar molekul per satuan waktu. Sirup parasetamol dengan variasi kadar propilen glikol ditentukan stabilitasnya menggunakan metode Arrhenius yaitu menggunakan pemanasan dengan kenaikan suhu setiap 10°C.

Hasil perhitungan kadar parasetamol yang tersisa dengan konsentrasi propilen glikol 5%, 10%, dan 20% pada suhu 40°C, 50°C dan 60°C dapat dilihat pada tabel V.-VIII berikut ini :



Tabel V. Data kadar parasetamol tersisa dalam sirup parasetamol tanpa propilen glikol setelah pemanasan 40°C, 50°C dan 60°C

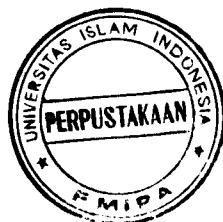
Suhu	Jam	Ct (mg/ml)	Log Ct (mg/ml)	1/Ct (ml/mg)
40°C	0	10,833 ± 0,336	1,035 ± 0,474	9,20.10 ⁻⁵ ± 2,80.10 ⁻⁶
	1	10,500 ± 0,336	1,021 ± 0,474	9,50.10 ⁻⁵ ± 3,00.10 ⁻⁶
	2	10,222 ± 0,336	1,009 ± 0,474	6,20.10 ⁻⁵ ± 4,71. 10 ⁻⁶
	3	9,944 ± 0,336	0,997 ± 0,474	4,50.10 ⁻⁵ ± 4,77. 10 ⁻⁶
	4	9,667 ± 0,336	0,980 ± 0,474	2,80.10 ⁻⁵ ± 3,96. 10 ⁻⁶
	5	9,389 ± 0,336	0,970 ± 0,474	1,10.10 ⁻⁵ ± 4,00. 10 ⁻⁶
	6	9,111 ± 0,336	0,960 ± 0,474	1,10.10 ⁻⁵ ± 4,00. 10 ⁻⁶
50°C	0	10,667 ± 0,336	1,028 ± 0,474	9,40.10 ⁻⁵ ± 2,90.10 ⁻⁶
	1	10,389 ± 0,336	1,016 ± 0,474	9,60.10 ⁻⁵ ± 3,10.10 ⁻⁶
	2	10,111 ± 0,336	1,004 ± 0,474	9,90.10 ⁻⁵ ± 3,30.10 ⁻⁶
	3	9,833 ± 0,336	0,993 ± 0,474	1,01.10 ⁻⁴ ± 4,80.10 ⁻⁶
	4	9,556 ± 0,336	0,980 ± 0,474	1,05.10 ⁻⁴ ± 3,70.10 ⁻⁶
	5	9,278 ± 0,336	0,967 ± 0,474	1,08.10 ⁻⁴ ± 3,90.10 ⁻⁶
	6	9,000 ± 0,336	0,950 ± 0,474	1,11.10 ⁻⁴ ± 4,10.10 ⁻⁶
60°C	0	10,445 ± 0,336	1,020 ± 0,474	9,50.10 ⁻⁵ ± 2,90.10 ⁻⁶
	1	10,167 ± 0,336	1,007 ± 0,474	9,80.10 ⁻⁵ ± 3,20.10 ⁻⁶
	2	9,889 ± 0,336	0,995 ± 0,474	1,01.10 ⁻⁴ ± 3,40.10 ⁻⁶
	3	9,611 ± 0,336	0,980 ± 0,474	1,04.10 ⁻⁴ ± 3,60.10 ⁻⁶
	4	9,333 ± 0,336	0,970 ± 0,474	1,07.10 ⁻⁴ ± 3,80.10 ⁻⁶
	5	9,056 ± 0,336	0,950 ± 0,474	1,11.10 ⁻⁴ ± 4,10.10 ⁻⁶
	6	8,778 ± 0,336	0,940 ± 0,474	1,14.10 ⁻⁴ ± 4,30.10 ⁻⁶

Keterangan : data diatas merupakan rerata dari 5 kali replikasi

Tabel VI. Data kadar parasetamol tersisa dalam sirup parasetamol dengan kadar propilen glikol 5% setelah pemanasan 40°C, 50°C dan 60°C

Suhu	Jam	Ct (mg/ml)	Log Ct (mg/ml)	1/Ct (ml/mg)
40°C	0	23,611 ± 0,439	1,373 ± 0,358	4,22.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	1	23,333 ± 0,439	1,368 ± 0,358	4,28.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	2	23,056 ± 0,439	1,363 ± 0,358	4,32.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	3	22,778 ± 0,439	1,357 ± 0,358	4,38.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	4	22,500 ± 0,439	1,352 ± 0,358	4,43.10 ⁻⁵ ± 10,95.10 ⁻⁷
	5	22,222 ± 0,439	1,348 ± 0,358	4,45.10 ⁻⁵ ± 10,00.10 ⁻⁷
	6	21,944 ± 0,439	1,343 ± 0,358	4,46.10 ⁻⁷ ± 11,40.10 ⁻⁷
50°C	0	23,518 ± 0,439	1,371 ± 0,358	4,28.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	1	23,241 ± 0,439	1,366 ± 0,358	4,32.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	2	22,963 ± 0,439	1,361 ± 0,358	4,36.10 ⁻⁵ ± 1,14.10 ⁻⁶
	3	22,685 ± 0,439	1,356 ± 0,358	4,42.10 ⁻⁵ ± 0,83710 ⁻⁶
	4	22,407 ± 0,439	1,351 ± 0,358	4,42.10 ⁻⁵ ± 0,83710 ⁻⁶
	5	22,685 ± 0,439	1,346 ± 0,358	4,52.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	6	21,852 ± 0,439	1,341 ± 0,358	5,58.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
60°C	0	23,426 ± 0,439	1,370 ± 0,358	4,28.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	1	23,148 ± 0,439	1,365 ± 0,358	4,32.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	2	22,870 ± 0,439	1,360 ± 0,358	4,38.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	3	22,592 ± 0,439	1,355 ± 0,358	4,42.10 ⁻⁵ ± 8,3710 ⁻⁷
	4	22,315 ± 0,439	1,350 ± 0,358	4,46.10 ⁻⁵ ± 5,48.10 ⁻⁷
	5	22,037 ± 0,439	1,345 ± 0,358	4,54.10 ⁻⁵ ± 1,14.10 ⁻⁶
	6	21,759 ± 0,439	1,340 ± 0,358	4,60.10 ⁻⁵ ± 1,00. 10 ⁻⁶

Keterangan : data diatas merupakan rerata dari 5 kali replikasi



Tabel VII. Data kadar parasetamol tersisa dalam sirup parasetamol dengan kadar propilen glikol 10% setelah pemanasan 40°C, 50°C dan 60°C

Suhu	Jam	Ct (mg/ml)	LogCt(mg/ml)	1/Ct (ml/mg)
40°C	0	23,854 ± 0,510	1,377 ± 0,292	4,18.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	1	23,645 ± 0,510	1,374 ± 0,292	4,24.10 ⁻⁵ ± 8,94.10 ⁻⁷
	2	23,437 ± 0,510	1,370 ± 0,292	4,26.10 ⁻⁵ ± 11,40.10 ⁻⁷
	3	23,229 ± 0,510	1,366 ± 0,292	4,30.10 ⁻⁵ ± 10,00.10 ⁻⁷
	4	23,021 ± 0,510	1,362 ± 0,292	4,34.10 ⁻⁵ ± 8,94.10 ⁻⁷
	5	22,812 ± 0,510	1,358 ± 0,292	4,36.10 ⁻⁵ ± 11,40.10 ⁻⁷
	6	22,604 ± 0,510	1,354 ± 0,292	4,44.10 ⁻⁷ ± 8,94.10 ⁻⁷
50°C	0	23,750 ± 0,510	1,376 ± 0,292	4,22.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	1	23,541 ± 0,510	1,372 ± 0,292	4,24.10 ⁻⁵ ± 8,94.10 ⁻⁷
	2	23,333 ± 0,510	1,368 ± 0,292	4,28.10 ⁻⁵ ± 8,37.10 ⁻⁷
	3	23,125 ± 0,510	1,364 ± 0,292	4,34.10 ⁻⁵ ± 8,94.10 ⁻⁷
	4	22,916 ± 0,510	1,360 ± 0,292	4,36.10 ⁻⁵ ± 11,40.10 ⁻⁷
	5	22,708 ± 0,510	1,356 ± 0,292	4,40.10 ⁻⁵ ± 10,00.10 ⁻⁷
	6	22,500 ± 0,510	1,352 ± 0,292	4,44.10 ⁻⁵ ± 8,94.10 ⁻⁷
60°C	0	23,645 ± 0,510	1,374 ± 0,292	4,24.10 ⁻⁵ ± 8,94.10 ⁻⁷
	1	23,437 ± 0,510	1,370 ± 0,292	4,26.10 ⁻⁵ ± 11,40.10 ⁻⁷
	2	23,229 ± 0,510	1,366 ± 0,292	4,30.10 ⁻⁵ ± 10,00.10 ⁻⁷
	3	23,021 ± 0,510	1,362 ± 0,292	4,34.10 ⁻⁵ ± 8,94.10 ⁻⁷
	4	22,812 ± 0,510	1,358 ± 0,292	4,36.10 ⁻⁵ ± 11,40.10 ⁻⁷
	5	22,604 ± 0,510	1,354 ± 0,292	4,44.10 ⁻⁵ ± 8,94.10 ⁻⁷
	6	22,396 ± 0,510	1,350 ± 0,292	4,44.10 ⁻⁵ ± 8,94.10 ⁻⁷

Keterangan : data diatas merupakan rerata dari 5 kali replikasi

Tabel VIII. Data kadar parasetamol tersisa dalam sirup parasetamol dengan kadar propilen glikol 20% setelah pemanasan 40°C, 50°C dan 60°C

Suhu	Jam	Ct (mg/ml)	Log Ct (mg/ml)	1/Ct (ml/mg)
40°C	0	23,970 ± 0,724	1,380 ± 0,140	4,16.10 ⁻⁵ ± 11,40.10 ⁻⁷
	1	23,823 ± 0,724	1,377 ± 0,140	4,20.10 ⁻⁵ ± 15,81.10 ⁻⁷
50°C	2	23,676 ± 0,724	1,374 ± 0,140	4,22.10 ⁻⁵ ± 13,04.10 ⁻⁷
	3	23,529 ± 0,724	1,371 ± 0,140	4,26.10 ⁻⁵ ± 11,40.10 ⁻⁷
	4	23,382 ± 0,724	1,369 ± 0,140	4,28.10 ⁻⁵ ± 14,83.10 ⁻⁷
	5	23,235 ± 0,724	1,366 ± 0,140	4,30.10 ⁻⁵ ± 15,81.10 ⁻⁷
	6	23,088 ± 0,724	1,363 ± 0,140	4,32.10 ⁻⁵ ± 13,04.10 ⁻⁷
	0	23,897 ± 0,724	1,378 ± 0,140	4,20.10 ⁻⁵ ± 15,81.10 ⁻⁷
	1	23,750 ± 0,724	1,376 ± 0,140	4,22.10 ⁻⁵ ± 13,04.10 ⁻⁷
60°C	2	23,602 ± 0,724	1,373 ± 0,140	4,24.10 ⁻⁵ ± 13,42.10 ⁻⁷
	3	23,455 ± 0,724	1,370 ± 0,140	4,26.10 ⁻⁵ ± 11,40.10 ⁻⁷
	4	23,308 ± 0,724	1,367 ± 0,140	4,30.10 ⁻⁵ ± 15,81.10 ⁻⁷
	5	23,162 ± 0,724	1,365 ± 0,140	4,32.10 ⁻⁵ ± 13,04.10 ⁻⁷
	6	23,015 ± 0,724	1,362 ± 0,140	4,36.10 ⁻⁵ ± 11,40.10 ⁻⁷
	0	23,823 ± 0,724	1,377 ± 0,140	4,20.10 ⁻⁵ ± 15,81.10 ⁻⁷
60°C	1	23,676 ± 0,724	1,374 ± 0,140	4,22.10 ⁻⁵ ± 13,04.10 ⁻⁷
	2	23,529 ± 0,724	1,372 ± 0,140	4,26.10 ⁻⁵ ± 11,40.10 ⁻⁷
	3	23,382 ± 0,724	1,369 ± 0,140	4,27.10 ⁻⁵ ± 13,04.10 ⁻⁷
	4	23,235 ± 0,724	1,366 ± 0,140	4,30.10 ⁻⁵ ± 15,81.10 ⁻⁷
	5	23,088 ± 0,724	1,363 ± 0,140	4,30.10 ⁻⁵ ± 15,81.10 ⁻⁷
	6	22,941 ± 0,724	1,361 ± 0,140	4,36.10 ⁻⁵ ± 11,40.10 ⁻⁷

Keterangan : data diatas merupakan rerata dari 5 kali replikasi

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

Untuk penetapan orde reaksi digunakan metode grafik dimana jika konsentrasi diplotkan terhadap t didapatkan garis lurus maka reaksi adalah orde nol. Reaksi dikatakan orde pertama bila \log konsentrasi diplotkan terhadap t menghasilkan garis lurus. Reaksi orde kedua akan memberikan garis lurus bila $1/\text{konsentrasi}$ diplotkan terhadap t (jika konsentrasi mula-mula sama).

Dari data tersebut 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 sirup parasetamol dengan variasi kadar propilen glikol dapat dilihat pada tabel IX-XII. Grafik yang dihasilkan dapat dilihat pada gambar berikut ini :

Tabel IX. Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi sirup parasetamol tanpa propilen glikol

Suhu (°C)	Orde reaksi	Persamaan garis	R
40	0	$Y = -0,283 X + 10,728$	-0,987
	1	$Y = -0,012 X + 1,033$	-0,998
	2	$Y = 0,003 X + 0,092$	0,979
50	0	$Y = -0,278 X + 10,667$	-0,997
	1	$Y = -0,012 X + 1,028$	-0,999
	2	$Y = 0,003 X + 0,093$	0,987
60	0	$Y = -0,278 X + 10,445$	-0,991
	1	$Y = -0,013 X + 1,020$	-0,999
	2	$Y = 0,003 X + 0,095$	0,979

Tabel X. Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi sirup parasetamol dengan propilen glikol 5%

Suhu (°C)	Orde reaksi	Persamaan garis	R
40	0	$Y = -0,278 X + 23,611$	-0,991
	1	$Y = -5,298 \cdot 10^{-3} X + 1,373$	-0,999
	2	$Y = 5,360 \cdot 10^{-4} X + 0,042$	0,979
50	0	$Y = -0,278 X + 23,519$	-0,993
	1	$Y = -5,320 \cdot 10^{-3} X + 1,372$	-0,999
	2	$Y = 5,403 \cdot 10^{-4} X + 0,042$	0,982
60	0	$Y = -0,278 X + 23,426$	-0,991
	1	$Y = -5,342 \cdot 10^{-3} X + 1,370$	-0,999
	2	$Y = 5,447 \cdot 10^{-4} X + 0,043$	0,993

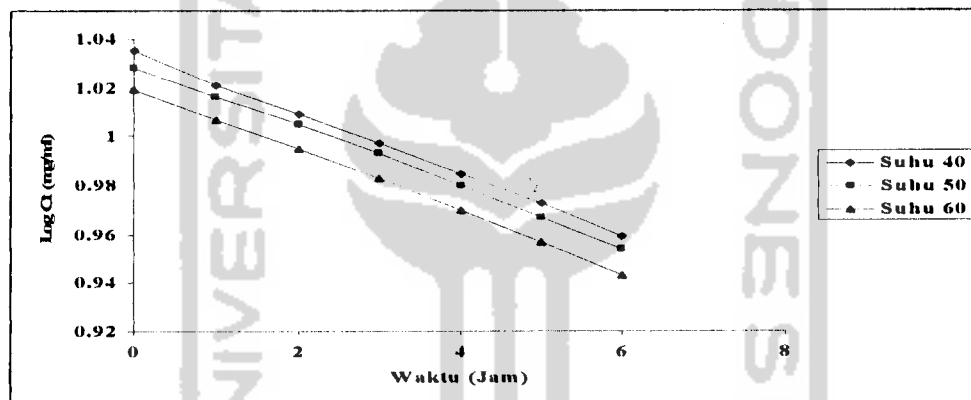
Tabel XI. Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi sirup parasetamol dengan propilen glikol 10%

Suhu (°C)	Orde reaksi	Persamaan garis	R
40	0	$Y = -0,208 X + 23,854$	-0,991
	1	$Y = -3,896 \cdot 10^{-3} X + 1,378$	-0,999
	2	$Y = 3,864 \cdot 10^{-4} X + 0,042$	0,979
50	0	$Y = -0,208 X + 23,750$	-0,993
	1	$Y = -3,913 \cdot 10^{-3} X + 1,376$	-0,999
	2	$Y = 3,948 \cdot 10^{-4} X + 0,042$	0,982
60	0	$Y = -0,208 X + 23,646$	-0,991
	1	$Y = -3,931 \cdot 10^{-3} X + 1,374$	-0,999
	2	$Y = 3,940 \cdot 10^{-4} X + 0,042$	0,993

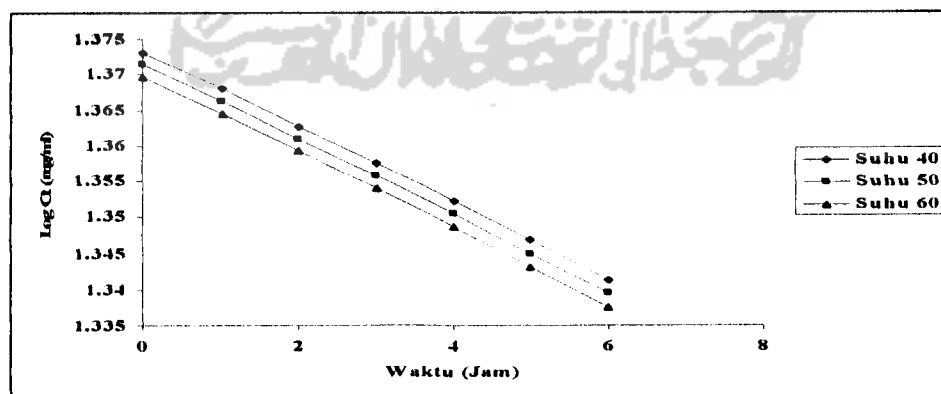
Tabel XII. Koefisien korelasi dari grafik penetapan orde reaksi sirup parasetamol dengan propilen glikol 20%

Suhu (°C)	Orde reaksi	Persamaan garis	R
40	0	$Y = -0,147 X + 23,971$	-0,991
	1	$Y = -2,715 \cdot 10^{-3} X + 1,380$	-0,999
	2	$Y = 2,657 \cdot 10^{-4} X + 0,042$	0,979
50	0	$Y = -0,147 X + 23,897$	-0,993
	1	$Y = -2,723 \cdot 10^{-3} X + 1,378$	-0,999
	2	$Y = 2,682 \cdot 10^{-4} X + 0,042$	0,982
60	0	$Y = -0,147 X + 23,824$	-0,991
	1	$Y = -2,732 \cdot 10^{-3} X + 1,377$	-0,999
	2	$Y = 2,091 \cdot 10^{-4} X + 0,042$	0,993

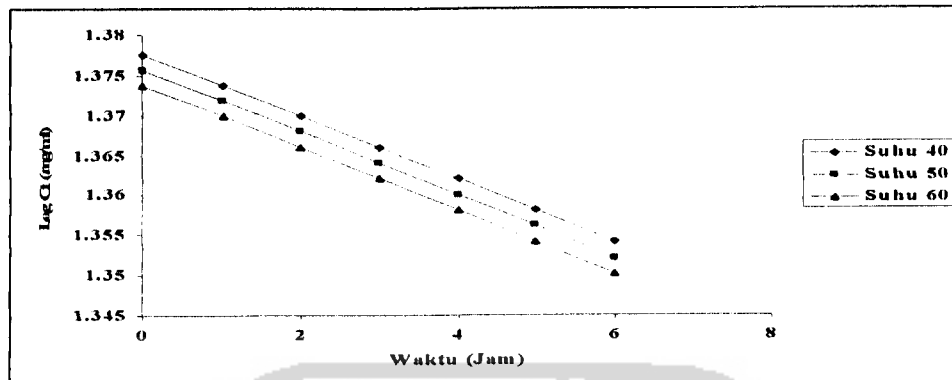
Dari grafik diperoleh persamaan garis regresi linier dengan harga koefisien korelasi yang paling mendekati ± 1 adalah grafik waktu versus $\log C_t$ sehingga dapat dikatakan bahwa kurva hubungan antara C_t sebagai fungsi waktu memiliki hubungan yang linier. Dengan demikian diperoleh bahwa degradasi parasetamol dalam sirup parasetamol mengikuti kinetika reaksi orde pertama. Dalam hal ini laju reaksi tergantung pada pangkat satu konsentrasi suatu reaktan tunggal. Berikut adalah grafik hubungan antara $\log C_t$ versus waktu dari parasetamol dengan berbagai kadar propilen glikol.



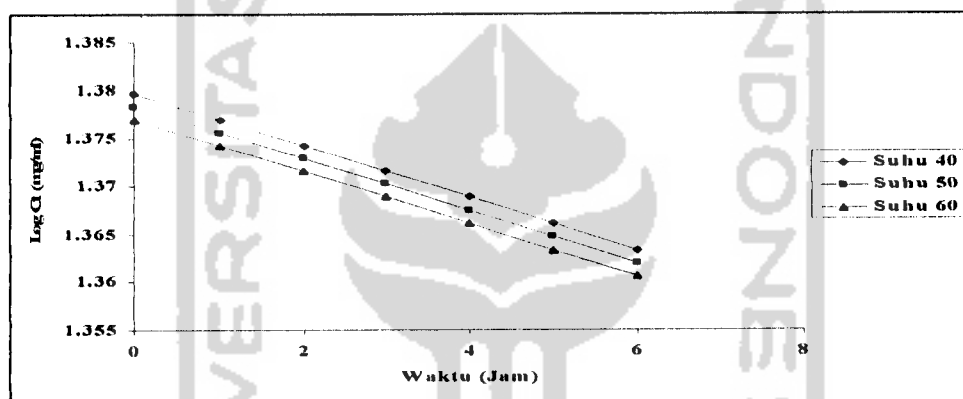
Gambar 10. Grafik waktu versus $\log C_t$ ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C , 50°C dan 60°C tanpa propilen glikol



Gambar 11. Grafik waktu versus $\log C_t$ ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C , 50°C dan 60°C dengan propilen glikol 5%



Gambar 12. Grafik waktu versus log Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C, 50°C dan 60°C dengan propilen glikol 10%



Gambar 13. Grafik waktu versus log Ct ($\mu\text{g/ml}$) pada suhu 40°C, 50°C dan 60°C dengan propilen glikol 20%

Tetapi, laju degradasi (k) dalam kinetika orde pertama dapat diperoleh dengan mengalikan harga slope dengan $-2,303$. Dengan mengetahui harga tetapan laju degradasi pada suhu kamar (25°C) maka harga waktu paruh ($t_{1/2}$) dan waktu kadaluarsa (t_{∞}) dapat dihitung. Hasil perhitungan harga k pada masing-masing kadar propilen glikol dapat dilihat dalam tabel XIII berikut ini :

Tabel XIII. Harga k degradasi parasetamol dalam sirup pada suhu 40°C, 50°C dan 60°C dengan kadar propilen glikol tanpa propilen glikol, 5%, 10% dan 20%

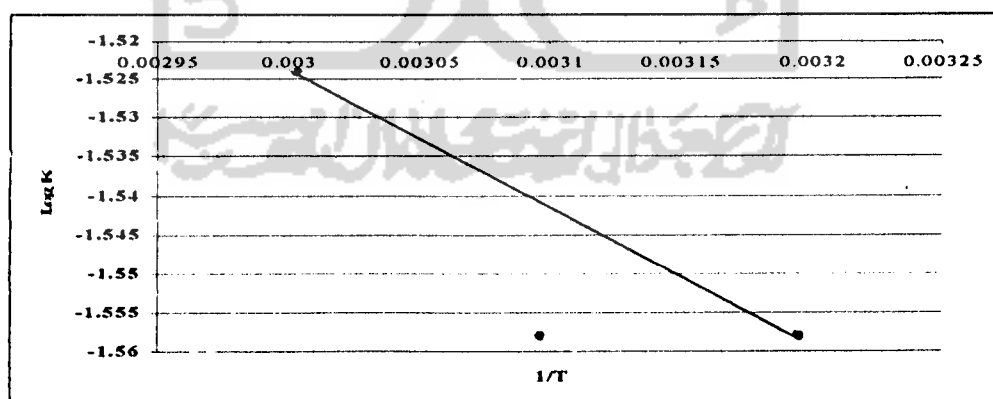
Kadar propilen glikol	Suhu (°C)	T (°K)	1/T (°K)	k (mg/ml. menit ⁻¹)	Log k (mg/ml. menit ⁻¹)
0%	40	313	$3,195 \cdot 10^{-3}$	0.028	-1,558
	50	323	$3,096 \cdot 10^{-3}$	0.028	-1,558
	60	333	$3,003 \cdot 10^{-3}$	0.030	-1,524
5%	40	313	$3,195 \cdot 10^{-3}$	0.012	-1,914
	50	323	$3,096 \cdot 10^{-3}$	0.012	-1,912
	60	333	$3,003 \cdot 10^{-3}$	0.012	-1,910
10%	40	313	$3,195 \cdot 10^{-3}$	0.009	-2,050
	50	323	$3,096 \cdot 10^{-3}$	0.009	-2,045
	60	333	$3,003 \cdot 10^{-3}$	0.009	-2,043
20%	40	313	$3,195 \cdot 10^{-3}$	0.006	-2,204
	50	323	$3,096 \cdot 10^{-3}$	0.006	-2,203
	60	333	$3,003 \cdot 10^{-3}$	0.006	-2,201

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

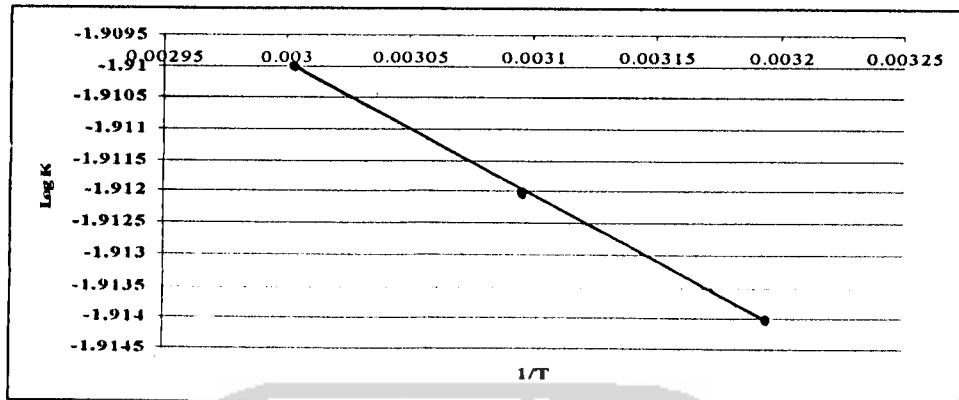
Untuk mengetahui k pada suhu kamar (25°C) dilakukan ekstrapolasi persamaan regresi linier dari plot Arrhenius dengan mengetahui tetapan laju degradasi pada suhu kamar (25°) maka $t_{1/2}$ dan t_{90} dapat dihitung dengan menggunakan persamaan $t_{1/2} = 0,693/k$ dan $t_{90} = 0,0105/k$. Persamaan Arrhenius dapat dilihat pada tabel XII. Plot Arrhenius hubungan $1/T$ ($^{\circ}\text{K}$) dengan $\log k$ dapat dilihat pada gambar 14-17 berikut ini :

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

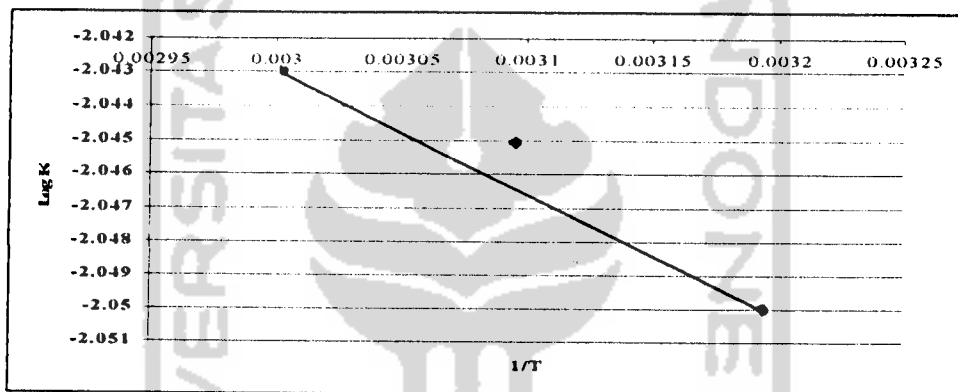
Kadar Propilenglikol	Persamaan garis regresi linear	R
0%	$Y = -175,182 X - 1,004$	-0,857
5%	$Y = -20,827 X - 1,847$	0,970
10%	$Y = -37,890 X - 1,929$	0,999
20%	$Y = -15,566 X - 2,154$	0,999



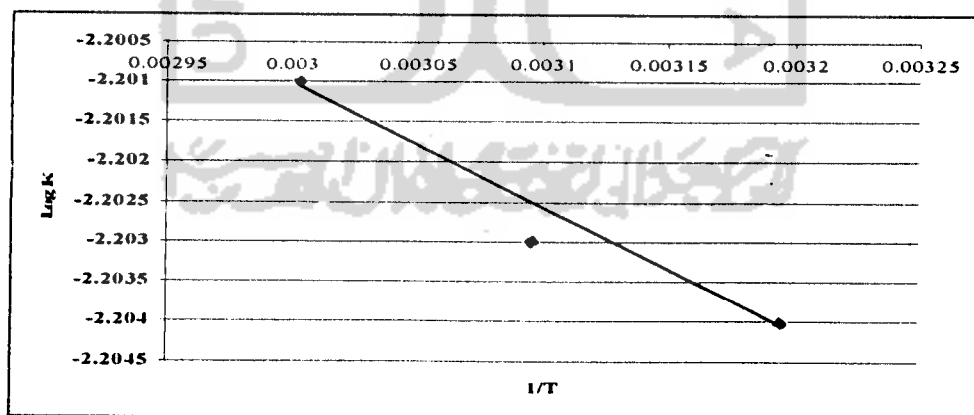
Gambar 14. Plot Arrhenius hubungan $1/T$ ($^{\circ}\text{K}$) dengan $\log k$ dalam parasetamol tanpa propilen glikol



Gambar 15. Plot Arrhenius hubungan $1/T$ (K°) dengan log k dalam parasetamol dengan kadar propilen glikol 5%



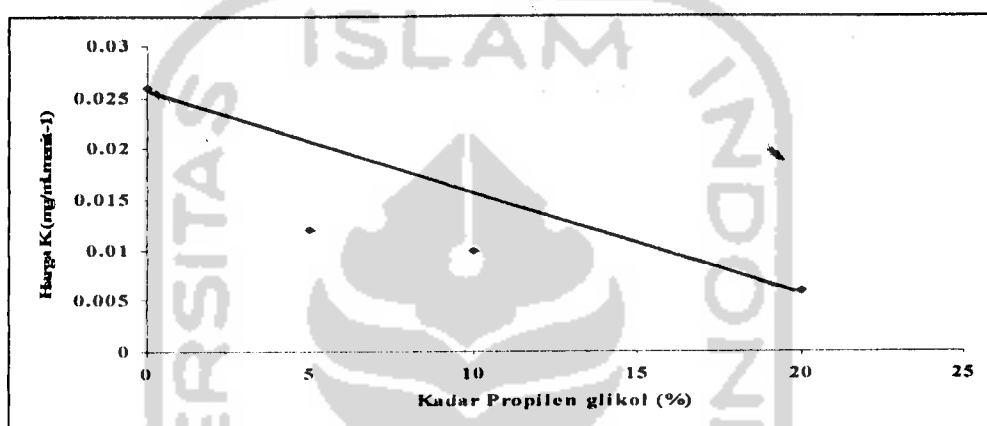
Gambar 16. Plot Arrhenius hubungan $1/T$ (K°) dengan log k dalam parasetamol dengan kadar propilen glikol 10%



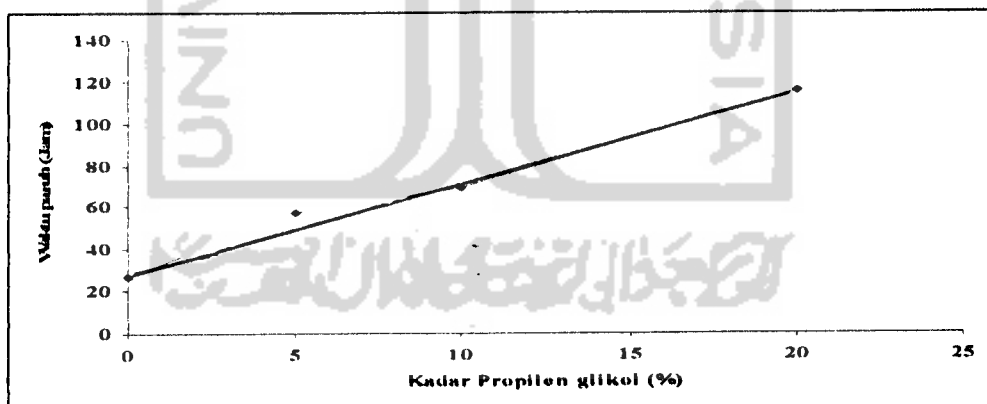
Gambar 17. Plot Arrhenius hubungan $1/T$ (K°) dengan log k dalam parasetamol dengan kadar propilen glikol 20%

Tabel XV. Harga k , $t_{1/2}$ dan t_{90} degradasi sirup parasetamol pada suhu kamar 25°C dengan berbagai kadar propilen glikol

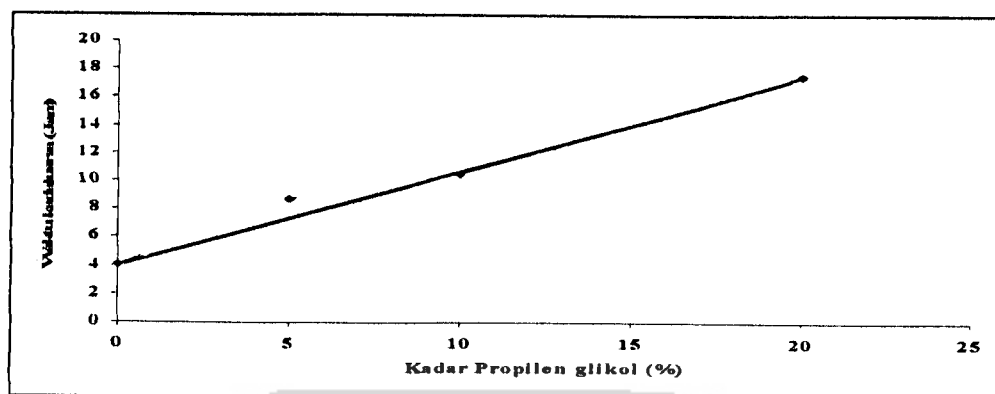
Kadar propilen glikol (%)	K (mg/ml.menit^{-1})	$t_{1/2}$ (jam)	t_{90} (jam)
0	0,026	27,080	4,103
5	0,012	57,750	8,750
10	0,010	69,300	10,500
20	0,006	115,500	17,500



Gambar 18. Grafik korelasi kadar propilen glikol versus harga K ($\mu\text{g/ml.menit}^{-1}$)



Gambar 19. Grafik korelasi kadar propilen glikol versus waktu paruh (jam)



Gambar 20. Grafik korelasi kadar propilen glikol versus waktu kadaluarsa (jam)

Tabel XVI. Persamaan regresi linier harga k , $t_{1/2}$ dan t_{90} degradasi sirup parasetamol pada suhu kamar 25°C dengan berbagai kadar propilen glikol

Harga	Persamaan garis	R
K ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{menit}^{-1}$)	$Y = -8,8 \cdot 10^{-4} X + 0,021$	-0,864
$t_{1/2}$	$Y = 4,263 X + 30,108$	0,992
t_{90}	$Y = 0,646 X + 4,562$	0,992

Dari data hasil penelitian diatas setelah dianalisis menggunakan analisis korelasi *bivariate* didapatkan angka korelasi yang lebih besar dari 0,05 yang menunjukkan korelasi yang cukup kuat dengan arah yang sama, sehingga dapat dikatakan bahwa semakin besar kadar propilen glikol akan meningkatkan stabilitas parasetamol dalam sediaan sirup. Dengan meningkatnya stabilitas maka waktu kadaluarsa dan waktu paruh parasetamol dalam sediaan sirup juga meningkat. Pada perhitungan korelasi ini didapat nilai probabilitas lebih kecil dari 0,05.

Hal ini menunjukkan hubungan yang berarti antara kadar propilen glikol dengan waktu kadaluarsa dan waktu paruh sirup parasetamol.

Penambahan propilen glikol dalam sirup parasetamol ini merupakan upaya untuk meningkatkan stabilitas parasetamol dengan cara menurunkan laju hidrolisis sekecil mungkin. Penggantian air sebagian atau seluruhnya dengan pelarut yang konstanta dielektriknya lebih rendah dapat menyebabkan kecepatan hidrolisis menurun secara berarti (Lachman dkk, 1994).



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

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

1. Orde reaksi sirup parasetamol dengan variasi kadar kosolven propilen glikol mengikuti orde reaksi tingkat pertama.
2. Penambahan propilen glikol yang semakin tinggi menaikkan waktu paruh ($t_{1/2}$) dan waktu kadaluarsa (t_{90}). Propilen glikol dengan kadar 20% memberikan efek meningkatkan stabilitas paling tinggi diikuti berturut-turut kadar 10% dan 5%.
3. Waktu paruh sirup parasetamol tanpa propilen glikol dan dengan kadar propilenglikol 5%, 10%, 20% berturut-turut 27,080 jam; 57,750 jam; 69,300 jam dan 115,500 dan waktu kadaluarsa berturut-turut 4,103 jam; 8,750jam; 10,500 jam dan 17,500 jam.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pH terhadap stabilitas parasetamol.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan kosolven lain dalam upaya peningkatan stabilitas parasetamol.
3. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan variasi kadar propilen glikol yang lebih tinggi

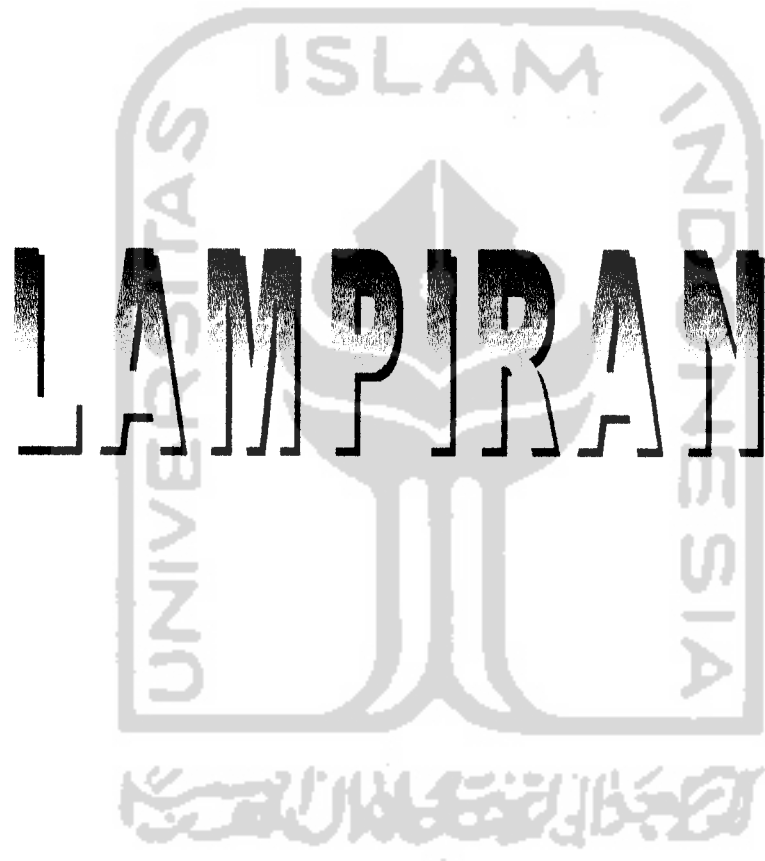
DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1978, *Formularium Nasional*, Cetakan Pertama, Edisi II, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, hal 3.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal 510, 753, 755.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal 43-44.
- Cahyono, 1996, Penentuan Komposisi Pelarut yang Tepat untuk Sirup Parasetamol tanpa Alkohol, *Skripsi*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Connors, K.A, dkk, 1992, *Stabilitas Kimia Dalam Sediaan Farmasi*, Diterjemahkan oleh Didik Gunawan, Semarang, Penerbit IKIP Semarang.
- Cahyono, 1996, Penentuan Komposisi Pelarut yang Tepat untuk Sirup Parasetamol tanpa Alkohol, *Skripsi*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Gustianti, Erry, 2002, Stabilitas Injeksi Luminal Natrium dalam Tween 80, *Skripsi*, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Hayati, Noor, 2002, Pengaruh Kadar Gliserin terhadap Stabilitas Injeksi Luminal Natrium, *Skripsi*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- J. Roth, dkk, 1994, *Analisis Farmasi*, cetakan kedua diterjemahkan oleh Dr.Sarjono Kisman dan Slamet Ibrahim, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Lachman, L, Lieberman.H.A, Kanig, J. L., 1994, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Third edition, Lea & Febiger, Philadelphia., hal 1515-1519.
- Martin, Alfred.Ph.D., Pilar Bustamante, Ph.D; and A.H.C.Chun, Ph.D; 1993, *Physical Pharmacy; Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciencis*, 4th edition, Lea & Febiger, Philadelphia , London, hal 284-289.
- Suryono, 1975, Stabilitas Injeksi Luminal dalam Propilen Glikol, *Skripsi*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Susanti, Aprilia, 2002, *Stabilitas Injeksi Luminal Natrium dalam Polietilen Glikol 400*, *Skripsi*, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

Swarbick, J., and Boyland, J. C., 1990, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 375-384, MerceL Dekker Inc, New York.



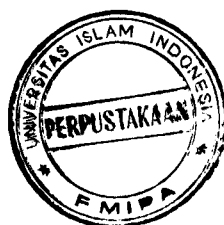


LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Waktu paruh ($t_{1/2}$) dan waktu kadaluarsa (t_{90}) dari masing-masing replikasi 5 kali

Kadar propilen glikol	Replikasi	Waktu paruh (jam)	Waktu kadaluarsa (jam)
0 %	1	22,500	3,409
	2	21,193	3,211
	3	22,283	3,172
	4	22,000	3,333
	5	22,427	3,398
5%	1	53,310	8,081
	2	50,430	7,521
	3	49,500	7,500
	4	49,161	7,451
	5	48,610	7,360
10%	1	70,000	10,611
	2	68,612	10,400
	3	67,281	10,190
	4	66,632	10,112
	5	66,000	10,000
20%	1	100,734	15,263
	2	99,000	15,000
	3	96,791	14,659
	4	96,250	14,579
	5	93,652	19,190

Keterangan : data diatas merupakan rerata dari 5 kali replikasi.



Lampiran 2. Analisis korelasi bivariate waktu paruh dan waktu kadaluarsa

Correlations

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
propilenglikol	8.75000	8.539126	4
waktu paruh	59.36250	31.797956	4
waktu kadaluarsa	8.96575	4.774362	4

Correlations

		propilenglikol	waktu paruh	waktu kadaluarsa
propilenglikol	Pearson Correlation	1	.985*	.984*
	Sig. (2-tailed)	.	.015	.016
	N	4	4	4
waktu paruh	Pearson Correlation	.985*	1	1.000**
	Sig. (2-tailed)	.015	.	.000
	N	4	4	4
waktu kadaluarsa	Pearson Correlation	.984*	1.000**	1
	Sig. (2-tailed)	.016	.000	.
	N	4	4	4

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

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

Lampiran 3. Contoh perhitungan kadar parasetamol sisa formula 1 suhu 40°C dengan penambahan propilen glikol kadar 5%

Jam ke	Absorbansi	Slope	Intersep
0	0.433	0.027	0.178
1	0.430	0.027	0.178
2	0.427	0.027	0.178
3	0.424	0.027	0.178
4	0.421	0.027	0.178
5	0.418	0.027	0.178
6	0.415	0.027	0.178

- kadar parasetamol sisa (Ct) :

$$Ct = \frac{\text{Abs} - \text{Intersep}}{\text{Slope}}$$

$$Ct_0 = \frac{0.433 - 0.178}{0.027} = 9.444 \text{ mg}$$

$$Ct_1 = \frac{0.430 - 0.178}{0.027} = 9.333 \text{ mg}$$

$$Ct_2 = \frac{0.427 - 0.178}{0.027} = 9.222 \text{ mg}$$

$$Ct_3 = \frac{0.424 - 0.178}{0.027} = 9.111 \text{ mg}$$

$$Ct_4 = \frac{0.421 - 0.178}{0.027} = 9.000 \text{ mg}$$

$$Ct_5 = \frac{0.418 - 0.178}{0.027} = 8.889 \text{ mg}$$

$$Ct_6 = \frac{0.415 - 0.178}{0.027} = 8.778 \text{ mg}$$

- kadar parasetamol sisa setelah diencerkan 2.5 kali (Ct Pengenceran)

$$Ct_0 = 9.444 \times 2.5 = 23.611 \text{ mg/ml}$$

$$Ct_1 = 9.333 \times 2.5 = 23.333 \text{ mg/ml}$$

$$Ct_2 = 9.222 \times 2.5 = 23.056 \text{ mg/ml}$$

$$Ct_3 = 9.111 \times 2.5 = 22.778 \text{ mg/ml}$$

$$Ct_4 = 9.000 \times 2.5 = 22.500 \text{ mg/ml}$$

$$Ct_5 = 8.889 \times 2.5 = 22.222 \text{ mg/ml}$$

$$Ct_6 = 8.778 \times 2.5 = 21.944 \text{ mg/ml}$$

- Log Ct pengenceran

$$\text{Log Ct}_0 = \log 23.611 = 1.373$$

$$\text{Log Ct}_1 = \log 23.333 = 1.368$$

$$\text{Log Ct}_2 = \log 23.056 = 1.363$$

$$\text{Log Ct}_3 = \log 22.778 = 1.358$$

$$\text{Log Ct}_4 = \log 22.500 = 1.352$$

$$\text{Log Ct}_5 = \log 22.222 = 1.347$$

$$\text{Log Ct}_6 = \log 21.944 = 1.341$$

- 1/Ct

$$1/\text{Ct}_0 = 1/23.611 = 0.042$$

$$1/\text{Ct}_1 = 1/23.333 = 0.043$$

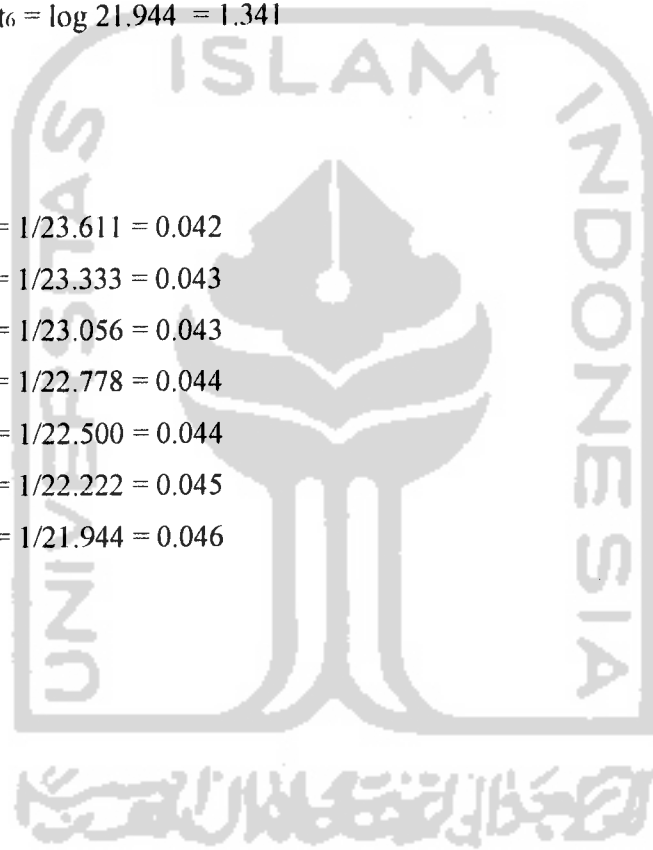
$$1/\text{Ct}_2 = 1/23.056 = 0.043$$

$$1/\text{Ct}_3 = 1/22.778 = 0.044$$

$$1/\text{Ct}_4 = 1/22.500 = 0.044$$

$$1/\text{Ct}_5 = 1/22.222 = 0.045$$

$$1/\text{Ct}_6 = 1/21.944 = 0.046$$



Lampiran 4. Contoh perhitungan waktu paruh dan waktu kadaluarsa formula 1 dengan penambahan propilen glikol kadar 5%.

Log K yang diperoleh dari masing masing suhu pemanasan adalah sebagai berikut :

$$40^{\circ}\text{C} = -1,914$$

$$50^{\circ}\text{C} = -1,912$$

$$60^{\circ}\text{C} = -1,910$$

Untuk mencari haega K pada suhu kamar (25°C) dihitung dengan mengekstrapolasikan harga log K pada masing masing suhu dengan 1/T

1/T	Log K
$3,195 \cdot 10^{-3}$	-1,914
$3,096 \cdot 10^{-3}$	-1,912
$3,003 \cdot 10^{-3}$	-1,910

Dari data diatas diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut :

$$a = -1,847$$

$$b = -20,827$$

$$r = -0,999$$

$$Y = bx + a$$

$$Y = -20,827 X - 1,847$$

$$\text{Log } K_{25^{\circ}\text{C}} = -20,827 (3,356 \cdot 10^{-3}) - 1,847$$

$$\text{Log } K_{25^{\circ}\text{C}} = -1,917$$

$$K = \text{Antilog } K_{25^{\circ}\text{C}}$$

$$K = \text{Antilog } -1,917$$

$$K = 0,012$$

$$\begin{aligned} \bullet t_{1/2} &= 0,693 / K \\ &= 0,693 / 0,012 \end{aligned}$$

$$t_{1/2} = 57,750 \text{ jam}$$

$$\begin{aligned} \bullet t_{90} &= 0,105 / K \\ &= 0,105 / 0,012 \end{aligned}$$

$$t_{90} = 8,750 \text{ jam}$$