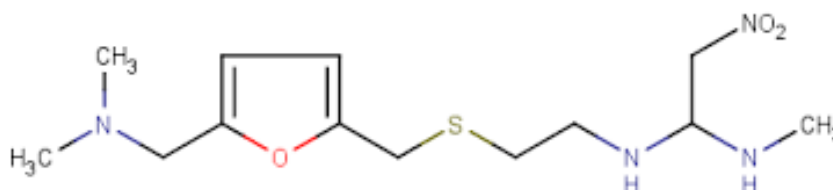


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pengertian Ranitidin

Ranitidine dengan rumus molekul $C_{13}H_{22}N_4O_3S_1HCl$ merupakan antagonis reseptor histamine H₂ yang dapat menghambat sekresi asam lambung. Obat ini memiliki waktu yang singkat untuk dapat diserap di usus kecil serta memiliki bioavailabilitas 50%, waktu yang dibutuhkan sekitar 2 sampai 3 jam. Karena absorbsi dan eliminasi obat cepat sehingga perlu dibuat menjadi floating system agar frekuensi pemakaian obat meningkat (Irfan dkk, 2016). Obat ini biasa diresepkan untuk penyakit duodenal aktif seperti borok, tukak lambung, sindrom Zollinger-Ellison, penyakit refluks gastro esophagus, dan erosive esophagitis. Ranitidin HCl sendiri memiliki rasa pahit dan bau seperti belerang. Karena rasa dan bau yang kurang menyenangkan maka dilakukan berbagai teknik penutupan rasa seperti penambahan pemanis dan rasa (Dhaneria, 2015).



Gambar 2. 1 Struktur Kimia Ranitidin

Ranitidin memiliki profil farmakokinetik yang mudah diserap pada saluran pencernaan hanya dari bagian atas GIT termasuk perut dan bagian proksimal usus memiliki waktu paruh eliminasi sekitar 2,5 hingga 3 jam sedangkan waktu untuk mencapai konsentrasi plasma puncak adalah antara 1 dan 3 jam. Obat ranitidine sangat larut dalam air. Kelarutannya lebih dari 1500 mg dalam 1 ml air. Ranitidine 15% terikat protein, molekul obat tradisional diserap lebih sedikit. Volume distribusi dari ranitidine yaitu sekitar 1,41 L/Kg. Pada pemberian intravena 70% ranitidineis diekskresikan dalam urin sedangkan pada dosis oral sekitar 30%. Ranitidin memiliki kelarutan yang tinggi pada suhu 37°C pada rentang pH 1 - 7,4. (Irfan dkk, 2016).

2.2 Bentuk Sediaan Ranitidin

Terdapat beberapa sediaan ranitidine, diantaranya yaitu dalam bentuk tablet, ampul, dan juga sirup (Vemula dkk, 2017).

2.2.1 Tablet

Berdasarkan Farmakope Indonesia edisi VI tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat secara kempa cetak dalam tabung pipih atau sirkuler. Kedua permukaannya rata dan cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan (Kementrian Kesehatan RI, 2020). Obat-obatan yang diberikan secara oral, sangat lazim tersedia dalam bentuk tablet, penggunaan kata tablet sendiri secara umum merujuk pada tablet obat. Produk lain yang juga diproduksi dalam bentuk tablet yang akan larut antara lain adalah produk-produk pembersih dan penghilang bau. Tablet dibagi menjadi beberapa golongan, di antaranya berdasarkan metode pembuatannya, distribusi obat dalam tubuh, jenis bahan penyakit, dan tujuan penggunaan obat (Vemula dkk, 2017).

2.2.2 Ampul

Ampoule adalah sebuah vial bersegel kecil yang dipakai untuk menyimpan dan mengisi sebuah sampel, biasanya padat atau cair. Ampoule biasanya terbuat dari kaca. Jika sudah terisi biasa disebut injeksi. Menurut Farmakope Indonesia Edisi VI injeksi adalah larutan yang diberikan secara parenteral (Kementrian Kesehatan RI, 2020).

2.2.3 Sirup

Sirup adalah bentuk sediaan cair yang mengandung Saccharosa atau gula. Konsistensi sirup kental kadar Saccharosa yang tinggi, yaitu 64,0-66,0% (Kementrian Kesehatan RI, 2020). Pada sirup dengan kadar gula yang rendah dapat terjadi fermentasi, kadar gula yang tinggi mempunyai tekanan osmotik yang cukup tinggi sehingga pertumbuhan bakteri dan fungi dapat terhambat. Bila sebagian dari Saccharosa berubah menjadi gula invert, maka sirup cepat menjadi rusak, kerusakan sirup dapat dihindarkan dengan menambahkan suatu bahan pengawet ke dalam sirup, misalnya nipagin dan nipasol, atau natrium benzoate.

Sediaan sirup menurut Farmakope Indonesia edisi VI adalah larutan oral yang mengandung sukrosa atau gula lain kadar tinggi. Larutan sukrosa hampir

jenuh dalam air dikenal sebagai sirup atau sirup simpleks. Sirup juga digunakan untuk sediaan cair lain yang dibuat dengan pengental dan pemanis, termasuk suspensi oral. Larutan oral ini adalah sediaan cair yang dibuat untuk pemberian oral, yang mengandung satu atau lebih zat atau tanpa bahan pengaroma, pemanis, atau pewarna yang larut dalam air atau campuran kosolben-air. Larutan oral dapat diformulasikan untuk diberikan langsung kepada pasien atau dalam bentuk lebih pekat yang harus diencerkan lebih dulu sebelum diberikan. Larutan oral yang mengandung sukrosa atau gula lain kadar tinggi dinyatakan sebagai sirup (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

2.3 Suhu Penyimpanan Obat

Penyimpanan merupakan suatu kegiatan dan usaha untuk melakukan pengurusan penyelenggaraan dan pengaturan barang persediaan di dalam ruang penyimpanan. Penyimpanan berfungsi untuk menjamin penjadwalan yang telah ditetapkan dalam fungsi-fungsi sebelumnya dengan pemenuhan setepat-tepatnya dan dengan biaya serendah mungkin (Retno, 2014).

Salah satu sistem penyimpanan obat adalah penyimpanan berdasarkan kategori suhu dan stabilitas. Suhu penyimpanan merupakan suatu besaran yang menyatakan derajat panas atau dingin dalam kegiatan menyimpan dan memelihara obat dengan tujuan untuk menjaga mutu dan stabilitas obat. Suhu penyimpanan dapat dibagi menjadi 4 kelompok yaitu, penyimpanan suhu beku yang umumnya digunakan untuk menyimpan vaksin (-20°C dan -10°C), penyimpanan suhu dingin (2°C – 8°C), penyimpanan suhu sejuk (8°C – 15°C) dan penyimpanan suhu kamar (15°C – 30°C). Penyimpanan berdasarkan suhu ruang harus disesuaikan dengan suhu penyimpanan yang tertera pada kemasan obat (Taswin, 2021).

2.4 Stabilitas Obat

Stabilitas dalam arti luas dapat didefinisikan sebagai ketahanan suatu produk sesuai dengan batas-batas tertentu selama penyimpanan dan penggunaannya atau umur simpan suatu produk dimana produk tersebut masih mempunyai sifat dan karakteristik yang sama seperti pada waktu pembuatan (Salman dkk, 2014). Banyak faktor yang mempengaruhi stabilitas dari sediaan

farmasi, antara lain stabilitas bahan aktif, interaksi antara bahan aktif dengan bahan tambahan, proses pembuatan bentuk sediaan, kemasan, cara pengemasan dan kondisi lingkungan yang dialami selama Pengiriman, penyimpanan, penanganan dan jarak waktu antara pembuatan dan penggunaan. Stabilitas sediaan farmasi merupakan salah satu kriteria yang amat penting untuk suatu hasil produksi yang baik. Ketidakstabilan produk obat dapat mengakibatkan terjadinya penurunan sampai dengan hilangnya khasiat obat, obat dapat berubah menjadi toksik atau terjadinya perubahan penampilan sediaan warna, bau, rasa, konsistensi dan lain-lain (Salman dkk, 2014).

Stabilitas fisika didasari pada perubahan sifat fisika dari suatu produk yang tergantung waktu (periode penyimpanan). Contoh dari perubahan fisika antarlain migrasi (perubahan) warna, perubahan rasa, perubahan bau, perubahan tekstur atau penampilan. Evaluasi dari uji stabilitas fisika meliputi: pemeriksaan organoleptis, homogenitas, pH, dan bobot jenis (Ririn, 2015). Stabilitas mikrobiologi suatu sediaan merupakan keadaan tetap dimana sediaan bebas dari mikroorganisme atau memenuhi syarat batas mikroorganisme hingga batas waktu tertentu. Stabilitas mikrobiologi diperlukan oleh suatu sediaan farmasi untuk menjaga atau mempertahankan jumlah dan menekan pertumbuhan mikroorganisme yang terdapat dalam sediaan tersebut hingga jangka waktu tertentu yang diinginkan (Qomara dkk, 2023).

2.5 Uji Stabilitas Fisika

Pengujian organoleptis adalah pengujian yang didasarkan pada proses penginderaan. Penginderaan diartikan sebagai suatu proses fisio-psikologis, yaitu kesadaran atau pengenalan alat indra akan sifat-sifat benda karena adanya rangsangan yang diterima alat indra yang berasal dari benda tersebut. Penginderaan dapat juga berarti reaksi mental (sensation) jika alat indra mendapat rangsangan (stimulus) (Henry dkk, 2016).

Pengujian organoleptik berperan penting dalam pengembangan produk. Evaluasi sensorik dapat digunakan untuk menilai perubahan yang dikhendaki atau tidak dalam produk atau bahan-bahan formulasi, mengidentifikasi area untuk pengembangan, mengevaluasi produk pesaing, mengamati perubahan yang terjadi

selama proses atau penyimpanan, dan memberikan data yang diperlukan untuk promosi produk (Qomara dkk, 2023).

2.6 Uji pH

Kebanyakan molekul obat baik asam atau basa lemah akan terionisasi yang ditentukan oleh pKa senyawa dan pH cairan biologis dimana obat itu akan terlarut. pH dari larutan obat mungkin memiliki efek yang besar pada stabilitas, bergantung pada mekanisme reaksinya. Ketika obat diformulasikan dalam bentuk larutan, penting untuk mengetahui pH optimum sediaan (Ririn, 2015). Nilai pH sirup yang dianjurkan untuk sediaan sirup adalah berkisar antara pH 4-8 (Heramuda & Wuryandari, 2018). Apabila pH setelah dilakukan pengujian selama beberapa hari menunjukkan hasil kenaikan atau penurunan maka hal tersebut dapat disebabkan oleh oksidasi dengan adanya oksigen, cahaya, serta adanya mikroorganisme (Zaini & Gozali, 2016). Pada penelitian ini peneliti akan mengukur dan membandingkan nilai pH sampel yang disimpan di suhu ruang dengan yang di simpan di suhu dingin, dengan menggunakan *Independent Sample T-test* dan *One-way Anova* pada program SPSS 23.

2.7 Kontaminasi Mikroorganisme

Mikrobiologi adalah cabang ilmu biologi yang mempelajari mikroorganisme. Mikroorganisme atau mikroba adalah organisme hidup yang berukuran sangat kecil dan hanya dapat diamati menggunakan mikroskop (Ibnu, 2017).. Mikroorganisme ada yang tersusun atas satu sel (uniseluler) dan ada yang tersusun atas beberapa sel (multiseluler). Walaupun mikroorganisme uniseluler hanya tersusun satu sel, namun mikroorganisme tersebut menunjukkan semua karakteristik organisme hidup, yaitu bermetabolisme, bereproduksi, berdiferensiasi, melakukan komunikasi, melakukan pergerakan, dan berevolusi. Pertumbuhan mikroorganisme lebih ditunjukkan oleh adanya peningkatan jumlah mikroorganisme dan bukan peningkatan ukuran sel individu (Ibnu, 2017).

Pemeriksaan mikrobiologi yaitu dilakukan untuk memperkirakan jumlah mikroba aerob viable di dalam semua jenis perbekalan farmasi, mulai dari bahan baku hingga sediaan. Pemeriksaan secara mikrobiologi ini untuk menyatakan

bahwa perbekalan farmasi bebas dari spesies mikroba tertentu. Pengerjaan harus secara aseptis (Ibnu, 2017).

2.8 Kontaminasi Sediaan Sirup

Kejadian kontaminasi pada obat sirup telah terjadi beberapa kali di berbagai negara umumnya kontaminasi disebabkan adanya dietilen glikol (DEG) dan etilen glikol. Dietilen glikol dan etilen glikol sudah dilarang digunakan dalam produk obat-obatan sejak tahun 1938 oleh Food and Drugs Administration (FDA).

Dua zat pencemar tersebut kemungkinan berasal dari gliserin, sorbitol, propilen glikol, atau polietilen glikol yang merupakan bahan tambahan yang diperbolehkan dan tidak berbahaya. Gliserin, sorbitol, propilen glikol, atau polietilen glikol digunakan sebagai pelarut untuk membantu zat aktif dapat terlarut. DEG dan etilen glikol bersifat nefrotoksik (memiliki efek toksik pada ginjal) dan dapat menyebabkan sindrom disfungsi multiorgan terutama pada anak-anak (Vemula dkk, 2017).

2.9 Uji Angka Lempeng Total (ALT)

Angka Lempeng Total atau biasa disingkat ALT adalah angka yang menunjukkan jumlah bakteri mesofil dalam tiap-tiap 1 ml atau 1 gram sampel obat yang diperiksa. Prinsip dari ALT yaitu menghitung pertumbuhan koloni bakteri aerob mesofil setelah sampel ditanam pada lempeng media yang sesuai. Pada uji angka lempeng total, metode yang sering digunakan, yaitu hitung cawan (Sundari & Fadhlani, 2019). Prinsip dari metode hitung cawan adalah sel mikroba yang masih hidup ditumbuhkan pada medium agar, kemudian sel mikroba tersebut akan berkembang biak dan membentuk koloni yang dapat dilihat langsung dan kemudian dihitung tanpa menggunakan mikroskop (Waluyo, 2016).

Kelebihan dari penggunaan metode hitung cawan yaitu sensitif untuk menghitung jumlah mikroba dikarenakan hanya sel yang masih hidup yang dihitung, beberapa jenis mikroba dapat dihitung sekaligus, serta dapat digunakan untuk isolasi dan identifikasi mikroba karena koloni yang terbentuk mungkin berasal dari mikroba yang mempunyai penampakan spesifik. Sedangkan kekurangan dari penggunaan metode hitung cawan meliputi Hasil perhitungan tidak menunjukkan jumlah sel mikroba yang sebenarnya, karena beberapa sel yang

berdekatan mungkin membentuk satu koloni, medium dan kondisi inkubasi yang berbeda mungkin menghasilkan nilai yang berbeda pula, mikroba yang ditumbuhkan harus dapat tumbuh pada medium padat dan membentuk koloni yang kompak dan jelas, tidak menyebar, memerlukan persiapan dan waktu inkubasi beberapa hari sehingga pertumbuhan koloni dapat dihitung, memerlukan inkubasi selama 24 jam sebelum koloni-koloni terbentuk pada permukaan agar, menggunakan peralatan gelas yang lebih banyak untuk melakukan teknik ini serta prosedur yang lebih banyak dapat menimbulkan kesalahan penghitungan akibat kesalahan pada pengenceran (Waluyo, 2016).

Menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan Jumlah cemaran mikroba (Uji Batas Mikroba) untuk sediaan oral (sirup, tablet, granul, sirup kering, granul, dan rektal) pada total bakteri aerob tidak lebih dari 10.000 CFU/gram atau ml. Dan total jamur/fungi tidak lebih dari 100 CFU/gram atau ml. dapat diartikan total bakteri aerob tidak lebih dari 10^4 CFU/gram atau ml kriteria kualitas perhitungan pertumbuhan koloni memiliki batas maksimum standar perhitungan analisis angka lempeng total adalah 250 Cfu/ml sedangkan batas minimumnya adalah 25 Cfu/ml (BPOM, 2020). Terdapat rumus perhitungan angka lempeng total sebagai berikut:

$$ALT = \frac{\text{Jumlah rata – rata koloni} \times \text{Faktor pengenceran}}{\text{Volume larutan induk}}$$