

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Batuk merupakan upaya pertahanan saluran pernafasan terhadap rangsangan dan refleks fisiologis yang melindungi paru – paru dari trauma mekanik, kimia dan suhu. Batuk menjadi patologis bila dirasakan sebagai gangguan. Batuk sebagai gangguan merupakan tanda suatu penyakit di dalam atau diluar paru – paru dan kadang berupa gejala awal dari suatu penyakit. Batuk merupakan gejala tersering penyakit pernapasan dan masalah yang sering kali dihadapi dokter dalam praktik sehari-hari (Purwanto *et al.*, 2018).

Mekanisme pertahanan tubuh tersebut dapat pula merupakan gejala suatu penyakit atau reaksi tubuh terhadap iritasi di tenggorokan yang disebabkan oleh adanya lendir, makanan, debu, asap, dan sebagainya. Batuk dapat diklasifikasikan berdasarkan waktu lamanya batuk, yaitu batuk akut, sub-akut, dan kronik. Batuk akut dapat disebabkan oleh adanya infeksi yang terjadi pada saluran pernapasan bagian atas, sedangkan batuk kronik biasanya merupakan gejala dari penyakit-penyakit saluran pernapasan. Batuk juga dapat diklasifikasikan berdasarkan ada atau tidaknya produksi sputum, yaitu batuk produktif (batuk berdahak) dan batuk tidak produktif (batuk kering) (Chung dan Widdicombe, 2008).

Sediaan obat batuk mengandung berbagai macam efek farmakologi antara lain penekan rangsangan batuk (mukolitik), ekspektoran, antihistamin, atau analgesik. Salah satu contoh yaitu obat batuk yang banyak beredar di masyarakat yaitu yang mengandung kombinasi antara penekan rangsangan batuk (mukolitik) dan ekspektoran, yaitu Bromheksin HCl sebagai mukolitik dan Guaifenesin sebagai ekspektoran (Brayfield, 2014). Di pasaran kombinasi bromheksin HCl dan guaifenesin terdapat dalam sediaan sirup dan tablet, namun pada penetapan kadar kali ini digunakan sediaan tablet.

Bromheksin HCl merupakan derivat sintetis dari vasicine, suatu zat aktif dari *Adhatoda vasica*. Obat ini digunakan sebagai mukolitik pada bronkitis atau kelainan saluran napas yang lain. Selain itu obat ini digunakan secara lokal di bronkus untuk memudahkan pengeluaran dahak pasien yang dirawat di Unit Gawat Darurat. Data efektivitas klinik obat ini sangat terbatas (FK UI, 2007).

Guaifenesin merupakan simptomatik pada batuk produktif untuk mengencerkan sputum dan sekret bronkial serta sebagai ekspektoran. Guaifenesin dapat memperbaiki

gejala batuk yang berhubungan dengan pilek, bronkitis, radang tenggorokan, faringitis, pertusis, influenza, campak, dan batuk yang dipicu oleh sinusitis paranasal kronis. Guaifenesin juga berfungsi pada batuk non-produktif iritatif dan batuk produktif dengan sekret sedikit kental. Dapat secara tidak langsung mengurangi kecenderungan batuk, tetapi mekanisme efek ini berbeda dari antitusif (yang menghambat atau menekan batuk) (McEvoy, 2011).

Berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 Tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat, bahwa obat yang akan diedarkan di wilayah Indonesia wajib memiliki izin edar. Obat yang dapat memiliki izin edar harus memenuhi kriteria, yaitu khasiat yang benar, keamanan yang memenuhi dibuktikan melalui uji non-klinik dan uji klinik, mutu yang memenuhi syarat yang dinilai dari proses produksi sesuai Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), spesifikasi dan metode analisis terhadap semua bahan yang digunakan serta produk jadi dengan bukti yang shahih. Untuk menjamin kualitas dari produk sediaan farmasi, dibutuhkan dokumen mutu yang terdiri dari Ringkasan Dokumen Mutu dan Dokumen Mutu untuk mendapatkan izin edar. Salah satu isi dokumen mutu tersebut adalah validasi prosedur analisis. Dalam validasi prosedur analisis, parameter yang harus diperhatikan adalah selektivitas, presisi, akurasi, linearitas, rentang, limit kuantitasi, limit deteksi, robustness dan uji kesesuaian sistem (BPOM, 2011). Untuk memenuhi hal tersebut perlu dilakukan penelitian tentang kondisi analisis yang optimum sehingga menghasilkan metode yang valid untuk penetapan kadar analit yang terdapat dalam produk sediaan farmasi, dalam rangka menjamin mutu obat.

Penetapan kadar bromheksin HCl dalam tablet dapat ditemukan dalam monografi British Pharmacopoeia 2020, yakni menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) atau *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Dalam British Pharmacopoeia 2020 juga tersedia metode KCKT untuk penetapan kadar guaifenesin dalam tablet. Namun demikian, metode KCKT dalam British Pharmacopoeia 2020 tersebut ditujukan untuk sediaan tablet yang mengandung bahan aktif tunggal, bukan campuran bromheksin HCl dan guaifenesin. Sementara itu pada Farmakope Indonesia Edisi VI juga belum tersedia metode analisis yang digunakan untuk penetapan kadar tablet yang mengandung campuran bromheksin HCl dan guaifenesin. Dalam hal ini penetapan kadar bromheksin HCl dilakukan dengan metode titrasi, yakni dengan cara melarutkan zat dalam etanol kemudian dititrasi dengan natrium hidroksida 0,1 N, dan titik akhir titrasi ditentukan secara potensiometri; sedangkan penetapan kadar guaifenesin

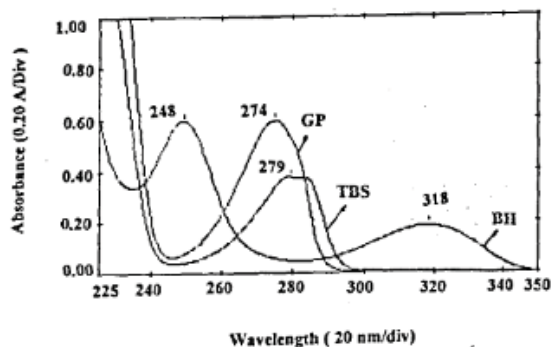
tunggal menggunakan metode KCKT. Dengan demikian pada saat ini belum tersedia metode baku untuk penetapan kadar campuran bromheksin HCl dan guaifenesin dalam sediaan tablet, sehingga diperlukan pengembangan dan validasi metode analisis.

Dalam dunia industri farmasi, proses penjaminan mutu diperlukan metode yang cepat, sederhana, valid dan murah. Oleh karena itu pada penelitian ini dipilih metode spektrofotometri UV-Vis karena merupakan salah satu metode yang sederhana pengerjaannya, cepat, sensitivitasnya yang relatif tinggi, biaya relatif murah, lazim digunakan dalam laboratorium industri farmasi untuk analisis suatu sediaan obat, dan aplikasinya luas dalam arti dapat digunakan untuk hampir semua senyawa organik, anorganik, serta tersedia banyak cara atau teknik analisis. Metode KCKT memang merupakan metode analisis yang paling banyak digunakan untuk analisis bahan dan sediaan obat karena merupakan metode yang mampu memisahkan campuran analit dalam sampel sebelum dideteksi dengan detektor (Kusuma *et al.*, 2016). Metode KCKT memiliki selektifitas dan sensitifitas yang tinggi, namun dalam pelaksanaannya terbukti tidak sederhana dan seringkali timbul berbagai permasalahan analisis yang khususnya menyangkut stabilitas dan kinerja seperti pompa dan kolom yang digunakan. Dalam praktiknya sering dihasilkan puncak *tailing*, *fronting* dan waktu retensi tidak konsisten. Instrumen KCKT memerlukan perawatan rutin, dan termasuk metode yang mahal (Tayeb *et al.*, 2016).

Spektrofotometri UV-Vis dapat digunakan dalam analisis sediaan obat dengan zat aktif tunggal maupun multikomponen. Adapun analisis sediaan multikomponen dapat dilakukan dengan menggunakan teknik serapan individual, teknik grafik, teknik persamaan simultan, teknik perbandingan serapan atau analisis Qo dari Pernarowski, teknik panjang gelombang ganda, teknik diferensial, teknik pengamatan tiga panjang gelombang, dan teknik derivatif (Danzner *et al.*, 2004; Mulja dan Syahrani 1989). Banyaknya teknik spektrofotometri tersebut tergantung dari profil spektra masing – masing analit yang dapat menentukan teknik mana yang sesuai untuk penetapan kadar suatu campuran bahan obat. Masing – masing teknik dalam metode spektrofotometri tersebut mempunyai kelebihan dan kekurangan dalam penetapan kadar bahan obat.

Pada penelitian Gangwal S. dan Trivedi P., 1999 dilakukan penetapan kadar terbutalin sulfat, bromheksin HCl, dan guaifenesin dalam campuran dengan metode

spektrofotometri UV pada pelarut yang sama yaitu metanol didapatkan overlay spektrum UV sebagai berikut (Gambar 1.1).



Gambar 1.1 Overlay spektrum UV campuran terbutalin sulfat (TBS), bromheksin HCl (BH), dan guaifenesin (GP) dalam pelarut metanol

Dari overlay spektrum yang diperoleh (Gambar 1.1) panjang gelombang terpilih untuk kadar bromheksin HCl adalah 318 nm. Karena pada panjang gelombang terpilih bromheksin HCl, absorban terbutalin sulfat dan guaifenesin menunjukkan nilai nol. Pada panjang gelombang guaifenesin ada pengganggu dari spektra bromheksin HCl (Gangwal S. dan Trivedi P., 1999). Dari gambaran spektra pada penelitian tersebut, penetapan kadar bromheksin HCl dan guaifenesin dalam campuran tablet diperkirakan dapat dilakukan dengan teknik tiga panjang gelombang dan teknik derivatif, selain itu dapat pula digunakan teknik simultan.

Teknik tiga panjang gelombang dapat dipakai untuk analisis kuantitatif komponen di dalam campuran atau dalam matriks sampel yang keruh (*turbid*). Komponen yang akan ditentukan dengan teknik ini berada dalam keadaan terganggu absorpsinya oleh komponen pengganggu atau terganggu karena kekeruhan. Prinsip cara pengamatan tiga panjang gelombang adalah dengan memperhitungkan nilai beda absorban pada ketiga panjang gelombang terpilih (Irwan, 2009). Teknik derivatif adalah menganalisis pada daerah *zero crossing*, panjang gelombang *zero crossing* adalah panjang gelombang ketika senyawa pengganggu mempunyai $dA/d\lambda$ nol atau hampir nol dan $dA/d\lambda$ analit yang akan diukur terdapat nilai absorbannya, sehingga senyawa pengganggu tidak akan berpengaruh (Nurhidayati, 2007). Kemudian teknik simultan dapat digunakan untuk penetapan kadar campuran dua komponen yang serapannya berpengaruh satu sama lainnya, analisis tersebut berdasarkan asumsi bahwa serapan beberapa komponen yang masing – masing mempunyai serapan yang berbeda merupakan jumlah serapan masing – masing komponen (Mulja dan Syahrani, 1989).

Berdasarkan pengamatan spektra penelitian dan prinsip terkait masing – masing teknik, penetapan kadar bromheksin HCl dan guaifenesin dapat dilakukan dengan teknik tiga panjang gelombang dan teknik derivative. Pada panjang gelombang bromheksin HCl, absorban guaifenesin bernilai nol (*zero crossing*) maka dapat digunakan teknik derivatif, lalu pada panjang gelombang guaifenesin kemungkinan adanya komponen pengganggu yang menyebabkan absorbansi analit terganggu maka digunakan juga teknik tiga panjang gelombang.

Metode penetapan kadar bromheksin HCl dan guaifenesin dalam sediaan tablet obat batuk menggunakan spektrofotometri UV-Vis perlu divalidasi terlebih dahulu sebelum digunakan. Validasi metode analisis digunakan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, efektif pada kisaran analit yang dianalisis (Gandjar dan Rohman, 2007). Berdasarkan Farmakope Indonesia VI, prosedur analisis untuk penetapan kadar komponen utama dalam bahan baku obat atau bahan aktif (termasuk pengawet) dalam sediaan obat jadi termasuk dalam kategori satu. Dalam kategori satu, parameter validasi metode yang diperlukan yaitu selektivitas, linearitas, akurasi, presisi, dan rentang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah metode spektrofotometri UV-Vis untuk penetapan kadar bromheksin HCl dan guaifenesin dalam campuran pada sediaan tablet obat batuk memenuhi persyaratan validasi meliputi selektivitas, linearitas, akurasi, dan presisi.

1.3 Tujuan Penelitian

Memperoleh metode spektrofotometri UV-Vis untuk analisis bromheksin HCl dan guaifenesin dalam campuran pada sediaan tablet obat batuk yang memenuhi persyaratan validasi meliputi selektivitas, linearitas, akurasi, dan presisi.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diperoleh dan didapatkan bukti metode analisis spektrofotometri UV-Vis yang optimum dan valid, yang dapat diterapkan untuk penetapan kadar bromheksin HCl dan guaifenesin dalam campuran pada sediaan tablet obat batuk, dalam rangka untuk penjaminan mutu dalam produk farmasi.