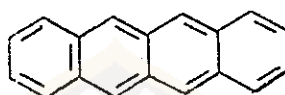


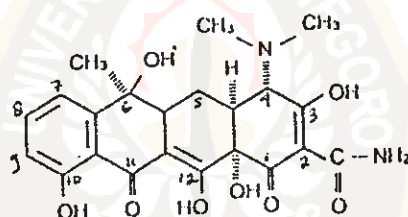
BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tetrasiklin

Senyawa-senyawa yang termasuk kelompok tetrasiklin mempunyai kerangka dasar karbon dari naftasen - C₁₈ yang terhidrogenasi secara parsial, oleh karena itu disebut juga kerangka hidronaftasen⁽¹⁾ atau sistem cincin oktahidronaftasen⁽¹⁰⁾.



naftasen

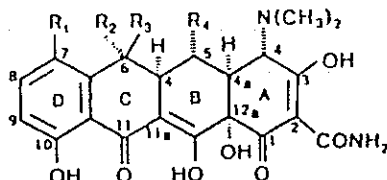


4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-
3,6,10,12,12a-pentahidroksi-6-metil-1,11,
dioksinaftasen-2-karboksiamida

Tetrasiklin adalah suatu golongan besar antibiotik yang secara kimia berkerabat dekat⁽¹¹⁾. Anggotanya yang pertama, klortetrasiklin diisolasi dari *Streptomyces aureofaciens* (Actinomycete) ditemukan dalam rangka program penapisan bakteri tanah pembentuk antibiotik (Duggar 1948)⁽¹²⁾.

Tabel II.1. Senyawa-senyawa tetrasiklin⁽⁶⁾

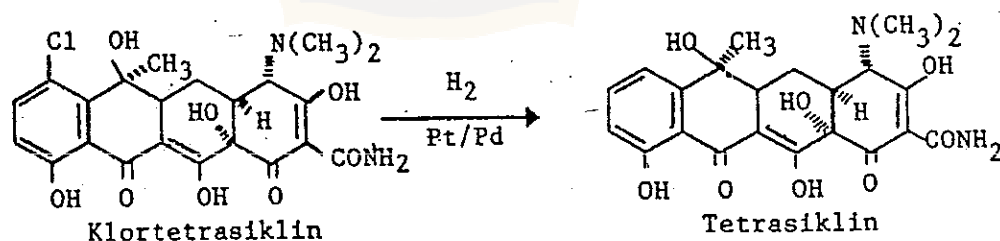
STRUKTUR TETRASIKLIN



	R_1	R_2	R_3	R_4
Tetrasklin	H	CH ₃	OH	H
Klortetrasklin	Cl	CH ₃	OH	H
Oksitetrasiklin	H	CH ₃	OH	OH
Demeklosiklin	Cl	H	OH	H
Metasiklin	H	CH ₂	—	OH
Doksiklin	H	H	CH ₃	OH
Minosiklin	N(CH ₃) ₂	H	H	H

2.1.1. Biosintesis Tetrasiklin

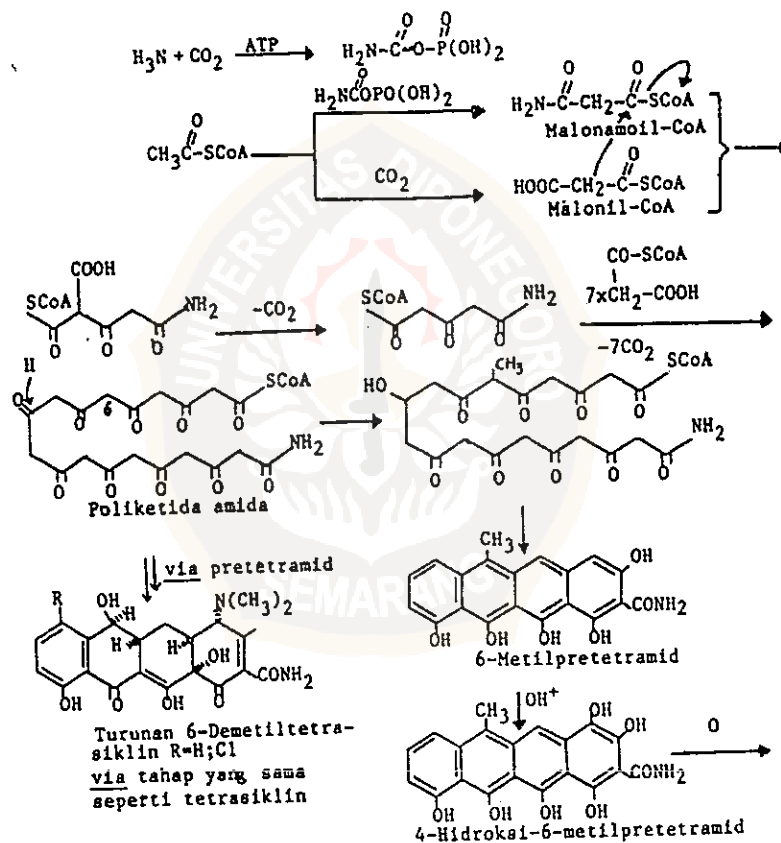
Tetrasiklin yang dapat dianggap sebagai prototip golongan antibiotik ini, mula-mula diperoleh dengan cara hidrogenolisis klortetrasiklin⁽¹²⁾.

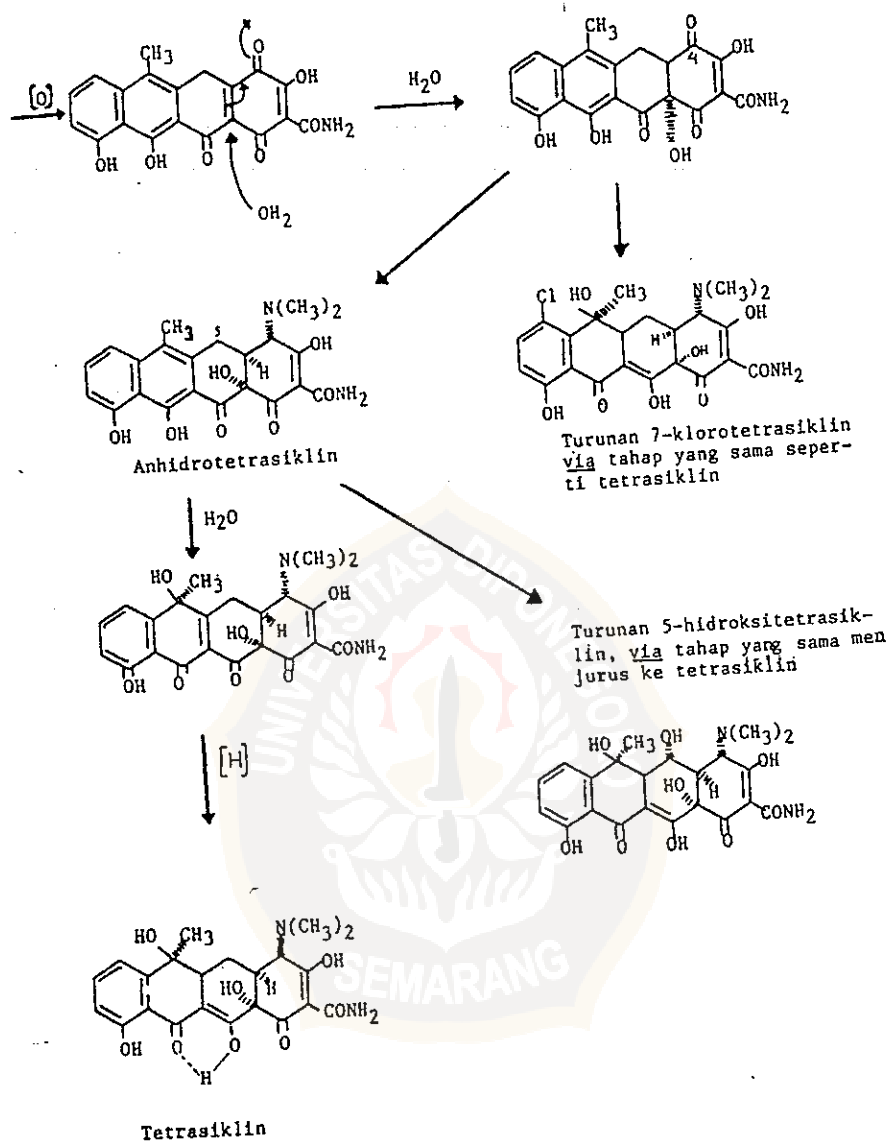


Kini antibiotik ini diperoleh dengan cara fermentasi menggunakan medium nutrisi miskin klorida.

Tetrasiklin mengandung satu gugus dimetilamino dan satu gugus karboksamida dan secara khas tersubstitusi dengan fungsi oksigen (gugus hidroksil alkohol, enol dan fenol, oksigen-okso)⁽¹²⁾.

Banyaknya fungsi oksigen yang mencolok dapat dipahami bila diperhatikan bahwa molekul dibangun secara biosintesis dari satuan asetat⁽¹²⁾.





Gambar II.1. Biosintesis tetracycline

Malonamoil-koenzim A bertindak sebagai inisiator untuk polimerisasi delapan molekul malonil-koenzim A menghasilkan suatu poliketida-amida yang linear. Poliketida-amida ini selanjutnya direka menghasilkan tetrasiklin, melalui serentetan reaksi yang sederhana dan berlangsung secara bertahap. Melalui rangkaian reaksi ini, dihasilkan senyawa-senyawa antara yang utama, seperti pretetramid dan 6-metilpretetramid, yang mengandung semua atom karbon yang diperlukan pada hasil-hasil akhir.

Tetrasiklin dari deret 6-demetil seperti 6-demetil tetrasiklin dan 7-kloro-6-demetiltetrasiklin diturunkan dari pretetramid. Sedangkan tetrasiklin, deret 7-klorotetrasiklin dan deret 5-hidroksitetrasiklin diturunkan dari 6-metil-pretetramid⁽¹⁰⁾.

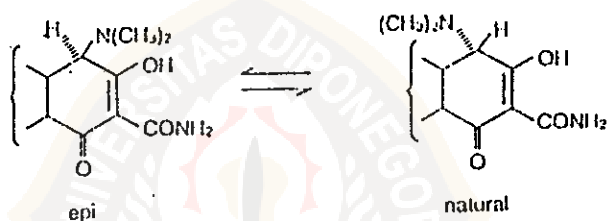
2.1.2. Kerusakan tetrasiklin

Karena besarnya variasi struktur senyawa yang digunakan sebagai obat sekarang ini, serta banyaknya campuran kompleks yang mungkin dapat terbentuk dalam suatu sediaan obat, maka kemungkinan terjadinya berbagai jenis reaksi dekomposisi obat akan semakin besar.

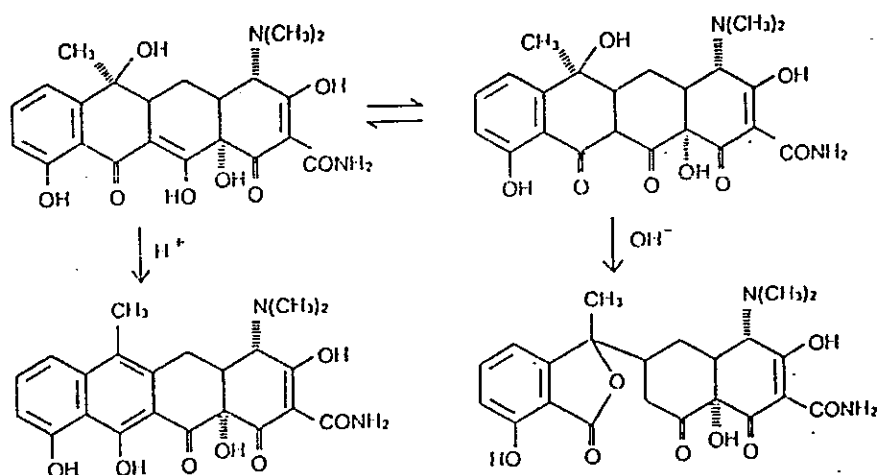
Untuk mengantisipasi timbulnya masalah-masalah tentang stabilitas obat, maka diperlukan kemampuan yang memadai dalam mengidentifikasi adanya reaksi-reaksi yang potensial serta meramalkan reaktifitasnya. Meskipun sejumlah besar kemungkinan reaksi mengarah kepada

terjadinya degradasi obat, banyak di antaranya, atau bahkan hampir semuanya tergolong dalam reaksi hidrolisis dan atau oksidasi. Hal tersebut timbul sebagai akibat dari keberadaan gugus-gugus fungsionalnya di dalam sediaan obat tersebut, juga merupakan akibat dari keberadaan oksigen dan air di mana-mana di lingkungannya⁽⁵⁾.

Sifat menarik tetrasiklin adalah kemampuan mengadakan epimerisasi pada atom karbon 4 dalam larutan pH 2 - 6. Isomer ini disebut epitetrasiklin⁽⁶⁾.



Asam kuat dan basa kuat menyerang tetrasiklin yang mempunyai gugus hidroksi pada atom karbon nomor 6, menyebabkan kehilangan aktivitas melalui modifikasi cincin C⁶.



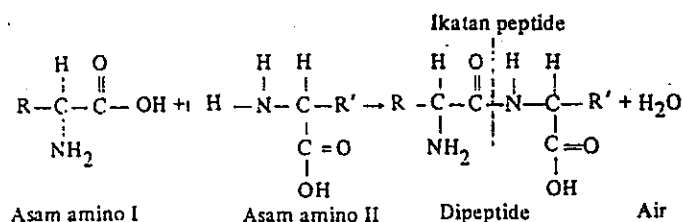
2.1.3. Daya antibiotikum tetrasiklin

Tetrasiklin adalah antibiotik spektrum luas dengan spektrum kerja yang dapat dikatakan identik. Spektrum ini meliputi banyak bakteri gram positif dan gram negatif⁽¹³⁾.

Tetrasiklin merupakan inhibitor biosintesis protein, yaitu dengan cara menghambat pemasukan aminoasil-tRNA pada fase pemanjangan (elongation) yang termasuk fase translasi. Ini akan menyebabkan blokade perpanjangan peptida⁽¹³⁾.

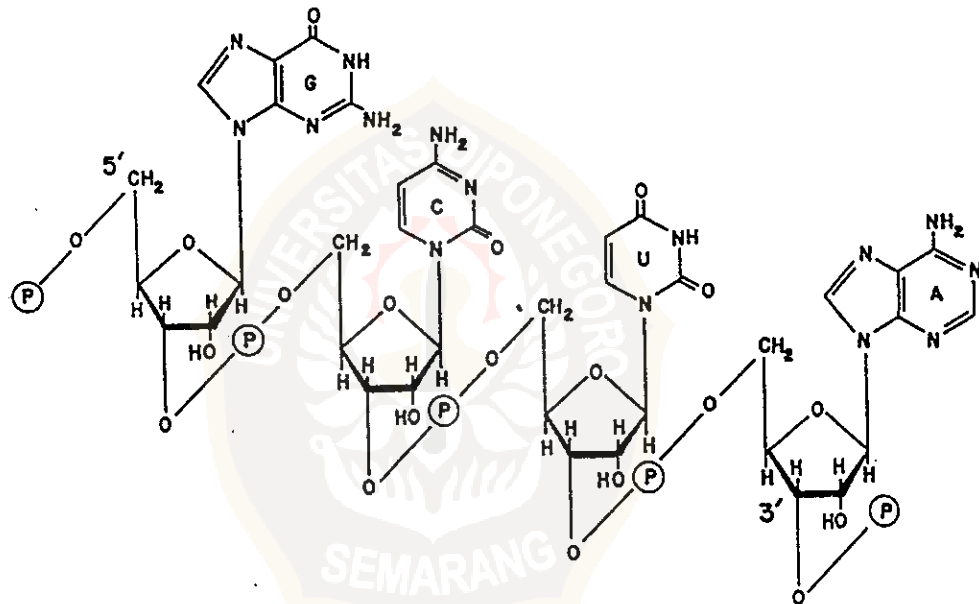
Bahan pembangun protein adalah asam amino. Protein terdiri dari lebih kurang 20 macam asam amino⁽²⁾. Kemampuan bakteri dalam mensintesis asam amino berbeda-beda.

Dalam suatu sel bakteri terdapat beribu-ribu protein yang berbeda-beda. Setiap tipe protein mempunyai urutan asam amino sendiri dan spesifik. Asam-asam amino tersebut dihubungkan bersama-sama oleh ikatan-ikatan peptida membentuk rantai yang panjang. Ikatan peptida yang terbentuk adalah sebagai berikut :



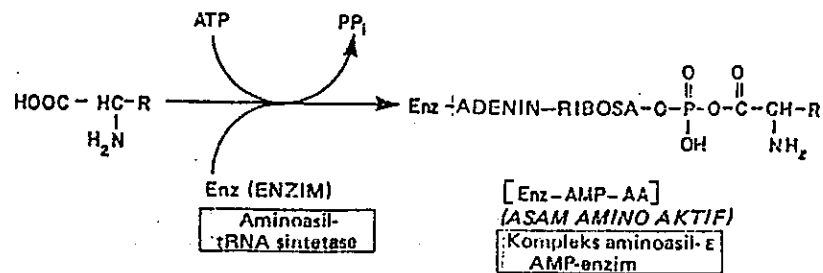
Bila sejumlah besar asam amino bergabung bersama-sama oleh ikatan peptida, maka terbentuk rantai asam amino yang disebut *rantai polipeptida*. Protein terdiri dari satu atau lebih rantai polipeptida.

Sintesis protein terjadi pada ribosom, yaitu partikel-partikel RNA-protein berukuran besar di dalam sitoplasma sel bakteri⁽²⁾.



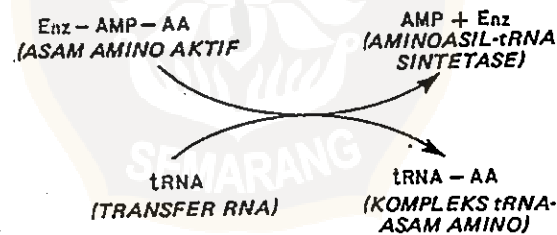
Gambar II.2. Molekul RNA (ribonucleic acid)

Langkah pertama dalam sintesis protein ialah aktivasi asam-asam amino. Proses ini dilakukan oleh enzim-enzim pengaktivasi asam amino yang disebut *aminoasil-tRNA sintetase*. Reaksi aktivasi ini membutuhkan energi dalam bentuk ATP⁽¹⁴⁾ :



Bagi setiap macam asam amino tertentu ada enzim pengaktivasi tertentu pula. Setelah aktivasi, asam-asam amino teraktivasi tetap terikat kuat pada enzim yang bersangkutan.

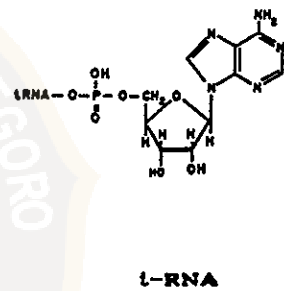
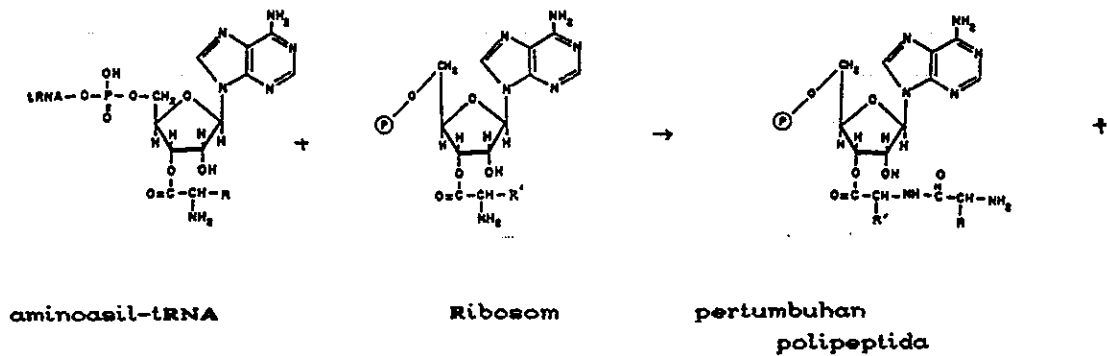
Selanjutnya, asam amino teraktivasi terikat pada sebuah molekul RNA yang disebut *RNA transfer* (*transfer RNA* atau *tRNA*), proses ini dikatalisis oleh enzim yang sama yang kini terikat pada asam amino :



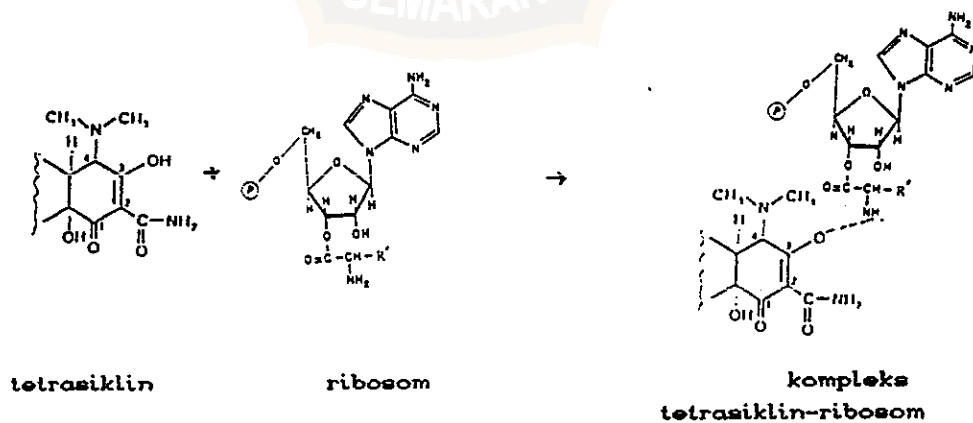
Sekarang tRNA membawa asam amino yang terikat padanya ke mRNA yang terikat pada permukaan ribosom. Di sini asam amino tersebut ditambahkan pada rantai polipeptida yang sedang tumbuh. Permukaan ribosom dapat dipandang sebagai titik penyusun bagi sintesis protein.

Tetrasiklin sebagai penghambat sintesis protein

bakteri, mengikat subunit 30S ribosom. Tetrasiklin efektif mencegah penambahan asam amino baru ke rantai peptida yang sedang tumbuh⁽¹³⁾.

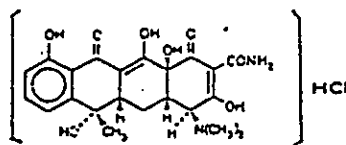


Gambar II.3. Reaksi pengikatan aminoasil-tRNA ke ribosom

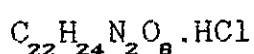


Gambar II.4. Reaksi pengikatan tetrasiklin ke ribosom

2.1.4. Tetrasiklin hidroklorida



.4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-
3,6,10,12,12a-pentahidroksi-6-metil-1,11,
doksinaftosen-2-karboksamida hidroklorida



BM 480,91

Tetrasiklin hidroklorida adalah garam hidroklorida zat anti mikroba yang diperoleh dengan cara reduksi katalitik atau dihasilkan oleh biakan pilihan *Streptomyces aureofaciens*. Kandungan tetrasiklin hidroklorida $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$, tidak kurang dari 90,0%.

Pemerian Serbuk hablur; kuning; rasa pahit, amfoter.

Kelarutan Larut dalam 10 bagian air dan dalam 100 bagian etanol (95%); larutan dalam air bila dibiarkan menjadi keruh karena pengendapan tetrasiklina; praktis tidak larut dalam kloroform; dalam eter dan dalam aseton; larut dalam alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat.

Rotasi jenis -239° sampai -258° , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, penetapan dilakukan menggunakan larutan 1% b/v dalam asamklorida 0,01N.

Keasaman-kebasaan pH larutan 1,0% b/v 1,8 sampai 2,8.

Susut pengeringan Tidak lebih dari 2,0%, pengeringan dilakukan pada suhu $60^\circ C$ selama 3 jam.

Penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindungi dari cahaya. Jika dalam udara lembab terkena sinar matahari

langsung, warna menjadi gelap; larutan dengan pH tidak lebih dari 2 menjadi inaktif dan rusak pada pH 7 atau lebih. Jika dimaksud untuk injeksi, disimpan dalam wadah steril, tertutup kedap.

Penandaan Pada etiket harus juga tertera : 1. untuk injeksi atau tidak, 2. daluarsa.

Khasiat dan penggunaan antibiotik spektrum luas⁽⁴⁵⁾.

2.2. Kapsul

Kapsul terbuat dari gelatin yang secara fisiologis netral, larut dalam air panas.

Berdasarkan komposisi materi, kapsul terbagi menjadi kapsul keras gelatin (tanpa pembuat lunak) dan kapsul lunak gelatin (mengandung pembuat lunak : gliserol, sorbitol dan polietilenglikol)⁽⁷⁾.

2.3. Stabilitas

Stabilitas produk sediaan farmasi dapat didefinisikan sebagai suatu rancang bangun formulasi tertentu, dalam kemasan spesifik, yang ditujukan untuk mempertahankan spesifikasi fisika, kimia, mikrobiologi, terapeutik dan toksikologi. Rancang bangun ini diupayakan mampu menjamin bahwa kemasan produk akan tetap stabil untuk mengantisipasi batas umur simpan yang diperoleh dari pengumpulan data sampel produk obat terkemas. Proses ini dimulai pada fase pengembangan awal dan berlanjut melalui

— pemantauan kelompok satuan produksi yang dipasarkan. Lewat proses ini, berbagi variasi tujuan harus dicantumkan ke dalam rancangan studi stabilitas yang berbeda. Seluruh studi masing-masing memiliki elemen lazim, meliputi rancangan umum, metode analisis, kondisi penyimpanan, jadwal uji sampel, dan pengemas, serta evaluasi data⁽¹⁵⁾.

Untuk semua penyediaan obat menunjukkan pencakupan pada standar yang tinggi dalam "keamanan obat". Bahan obat dan penyediaannya dilengkapi petunjuk pasti, bahwa mereka sedapat mungkin efektif dan dengan itu sedapat mungkin sedikit merusak (efek sampingan yang tidak disengaja), menunjukkan kualitas farmasi yang baik (misalnya stabilitas)⁽⁷⁾.

Apabila bentuk sediaan dari suatu obat diubah atau dilakukan modifikasi terhadap kondisi lingkungan dari obat itu sendiri, yaitu misalnya dengan mengubah-ubah kondisi penyimpanan, maka stabilitas obat yang bersangkutan mungkin akan terpengaruh⁽⁵⁾.

2.4. Kondisi Penyimpanan

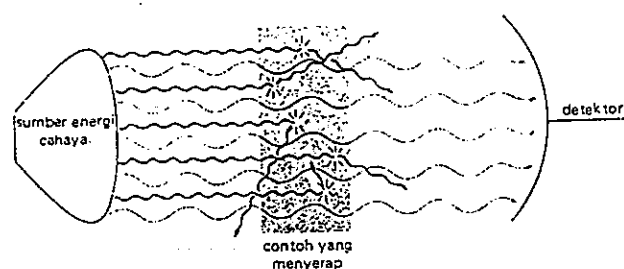
Suatu perbaikan daya tahan adalah mungkin melalui penyimpanan pada suhu rendah (pengurangan kecepatan penguraian). Seluruh farmakope karenanya mencantumkan suhu penyimpanan untuk bahan obat. Akan tetapi penyimpanan pada suhu paling rendah digunakan terbatas melalui perubahan keadaan fisik yang terjadi

dari sediaan obat (misalnya merusakkan keadaan terdispersi dari emulsi dan suspensi dan sebagainya)⁽⁵⁾.

Merupakan persyaratan bahwa seluruh penandaan produk-produk resmi harus dilengkapi dengan rekomendasi kondisi penyimpanan dan pencantuman tanggal kadaluarsa bagi formulasi yang spesifik dari pengemasan. Kondisi penyimpanan yang ditentukan adalah sebagai berikut : "sejuk" adalah suhu yang tidak lebih dari 8°C dan "pendingin" adalah tempat pendingin dimana suhu dipertahankan secara termostatik antara 8°C dan 15°C . "Tempat pembeku" adalah ruang pendingin yang suhunya diatur antara -20°C dan -10°C . "Dingin" didefinisikan sebagai suhu antara 8°C dan 15°C dan "suhu kamar" adalah suhu yang berlaku di area kerja. "Suhu kamar terkendali" adalah suhu yang dipertahankan secara termostatik antara 15°C sampai dengan 30°C . "Hangat" adalah suhu yang berkisar antara 30°C sampai 40°C , dan "kelewat panas" adalah suhu di atas 40°C ⁽⁷⁾.

2.5. Spektrofotometri Ultraviolet-visible

Bila suatu zat disinari dengan radiasi elektromagnet, zat ini menyerap panjang gelombang tertentu dari radiasi dan membiarkan panjang gelombang yang lain lewat. Pada panjang gelombang yang diserap suatu zat disebut *spektrum absorpsi*⁽¹⁶⁾.



Gambar II.5. Penyerapan energi cahaya

Sistem (gugus atom) yang menyebabkan terjadinya absorpsi cahaya disebut *kromofor* (chromophore) atau gugus kromofor. Kromofor yang menyebabkan terjadinya transisi $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ialah sistem yang mempunyai elektron pada orbital molekul σ . Contoh jenis kromofor $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ialah $\begin{array}{c} | \\ -C-C- \\ | \end{array}$ dan $\begin{array}{c} | \\ -C-H. \\ | \end{array}$

Kromofor yang menyebabkan terjadinya transisi $n \rightarrow \sigma^*$ ialah sistem yang mempunyai elektron pada orbital molekul tak mengikat (n) dan σ . Senyawa yang hanya mempunyai orbital molekul n dan σ ialah molekul organik jenis yang mempunyai satu atau lebih atom dengan pasangan elektron sunyi. Contoh kromofor jenis $n \rightarrow \sigma^*$ ialah $\begin{array}{c} | \\ -C-\ddot{O}- \\ | \end{array}$, $\begin{array}{c} | \\ -C-\ddot{S}- \\ | \end{array}$, $\begin{array}{c} | \\ -C-\ddot{N}- \\ | \end{array}$ dan $\begin{array}{c} | \\ -C-\ddot{Cl}. \\ | \end{array}$

Kromofor yang menyebabkan terjadinya transisi $\pi \rightarrow \pi^*$ ialah sistem yang mempunyai elektron pada orbital molekul π . Senyawa organik tidak jenuh mempunyai orbital molekul π . Contoh kromofor jenis $\pi \rightarrow \pi^*$ ialah >C=C< dan $-C\equiv C-$ ⁽¹⁷⁾.

Pada umumnya, senyawa yang hanya mempunyai

transisi $\sigma \rightarrow \sigma^*$ mengabsorpsi cahaya pada panjang gelombang sekitar 150 nm, sedangkan senyawa yang mempunyai transisi $n \rightarrow \sigma^*$ dan $\pi \rightarrow \pi^*$ (disebabkan oleh kromofor tidak terkonjugasi) mengabsorpsi cahaya pada panjang gelombang sekitar 200 nm. Absorpsi cahaya dalam daerah panjang gelombang kurang dari 200 nm dikenal sebagai daerah ultraviolet vakum. Senyawa yang mempunyai transisi $n \rightarrow \pi^*$ mengabsorpsi cahaya di daerah ultraviolet kuarsa (200 - 400 nm). Cahaya yang dapat dilihat oleh manusia disebut cahaya terlihat/tampak. Biasanya cahaya yang terlihat merupakan campuran dari cahaya yang mempunyai berbagai panjang gelombang, dari 400 nm hingga 700 nm. Absorpsi di atas 200 nm, transisi yang terjadi adalah karena orbital-orbital elektron p dan d dan orbital π terutama sistem terkonjugasi $-\pi^{(18)}$.

Aspek kuantitatif dari absorpsi

1. Hukum Bouguer (Lambert)

Hubungan antara absorpsi radiasi dan panjang jalan melalui medium yang menyerap pertama kali dirumuskan oleh Bouguer (1729), meskipun kadang-kadang dianggap berasal dari Lambert (1768).

Penemuan Bouguer;

$$-\frac{dp}{db} = k_1 p$$

dengan P_0 adalah tenaga radiasi yang jatuh dan P adalah

tenaga yang keluar dari suatu lapisan medium setebal b satuan. Berkurangnya tenaga radiasi tiap satuan ketebalan medium penyerap sebanding dengan tenaga radiasi.

$$-\frac{dp}{P} = k_1 db$$

Dengan mengintegrasikan antara batas-batas P_0 dan P dan 0 dan b :

$$-\int_{P_0}^P \frac{dp}{P} = k_1 \int_0^b db$$

$$-(\ln P - \ln P_0) = k_1 b$$

$$\ln P_0 - \ln P = k_1 b$$

$$\ln \frac{P_0}{P} = k_1 b$$

atau

$$\log \frac{P_0}{P} = k_2 b$$

Tenaga radiasi yang ditransmisikan berkurang secara eksponensial jika tebal medium penyerap bertambah secara aritmatik.

2. Hukum Beer

Hubungan antara konsentrasi macam zat penyerap dan besarnya absorpsi dirumuskan oleh Beer dalam tahun

1859. Hukum Beer analog dengan hukum Bouguer dalam menguraikan eksponensial dalam tenaga transmisi dengan suatu peningkatan aritmatik dalam konsentrasi, maka :

$$-\frac{dP}{dC} = k_3 P$$

yang setelah integrasi dan pengubahan menjadi logaritma biasa menjadi ⁽⁴⁹⁾ :

$$\log \frac{P_0}{P} = k_4 C$$

