

FMIPA

131/92

B 3 b 7/10

LAPORAN PENELITIAN

PENENTUAN KADAR TETRASIKLINA DALAM CAMPURAN  
DENGAN EPITETRASIKLINA, ANHIDROTETRASIKLINA  
DAN EPIANHIDROTETRASIKLINA DENGAN METODA  
PEMBENTUKAN KOMPLEKS

OLEH :

ASMAEDY SAMAH

HARRIZUL RIVAI

DISEMINARKAN PADA SEMINAR NASIONAL  
DIREKTORAT PEMBINAAN PENELITIAN  
DAN PENGABDIAN PADA MASYARAKAT  
DIREKTORAT JENDERAL PENDIDIKAN TINGGI  
DEPARTEMEN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
di

Hotel USSU International  
Cisarua, Bogor

Tanggal 3 s/d 7 Februari 1992



FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ANDALAS

PADANG, 1992

PENENTUAN KADAR TETRASIKLINA DALAM CAMPURAN  
DENGAN EPITETRASIKLINA, ANHIDROTETRASIKLINA DAN  
EPIANHIDROTETRASIKLINA DENGAN METODA  
PEMBENTUKAN KOMPLEKS<sup>\*)</sup>

(QUANTITATIVE DETERMINATION OF TETRACYCLINE IN  
MIXTURE WITH EPITETRACYCLINE, ANHYDROTETRACYCLINE  
AND EPIANHIDROTETRACYCLINE BY COMPLEX  
FORMATION METHODS)

ASMAEDY SAMAH<sup>\*\*)</sup>

HARRIZUL RIVAI<sup>\*\*)</sup>

ABSTRAK

Anhidrotetrasiklina, epitetrasiklina dan epianhidrotetrasiklina biasanya dijumpai sebagai pengotor di dalam tetrasiklina baik sebagai bahan baku maupun sebagai sediaan obat jadi. Tetrasiklina dan anhidrotetrasiklina dapat membentuk kompleks terner dengan ion kalsium dan barbital natrium. Senyawa kompleks ini dapat diekstraksi ke dalam etil asetat sehingga terbentuk campuran biner dari kedua senyawa kompleks tersebut.

Campuran biner dari dua senyawa yang mempunyai serapan ultraviolet dapat ditentukan kadarnya dengan metoda perbandingan serapan. Metoda ini digunakan dalam penelitian ini untuk menentukan kadar tetrasiklina dalam campuran dengan hasil urai dan/atau hasil epimerisasinya.

Di samping itu, spektrum UV dari senyawa kompleks tetrasiklina tersebut tidak dipengaruhi oleh spektrum UV dari senyawa kompleks anhidrotetrasiklina pada panjang gelombang 385 nm. Oleh karena itu, kompleks tetrasiklina dapat pula ditentukan kadarnya secara langsung dengan cara mengukur serapannya langsung pada panjang gelombang 385 nm.

---

<sup>\*)</sup> Dibiayai oleh Proyek Bank Dunia UD-III Kontrak No. 026/P4M/DPPM/1990 tanggal 25 Mei 1990

<sup>\*\*)</sup> Staf Pengajar Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas, Padang.



Kedua metoda analisa tersebut dicobakan dalam penelitian ini dan hasilnya dibandingkan secara statistik. Ternyata kedua metoda ini menunjukkan tingkat ketelitian dan ketepatan yang cukup tinggi dan tidak berbeda nyata pada taraf kepercayaan 0,05.

### ABSTRACT

Anhydrotetracycline, epitetracycline and epianhydrotetracycline were generally found as impurities in tetracycline. Tetracycline and anhdrotetracycline formed ternary calcium complexes with barbital sodium and could be extracted easily into ethyl acetate. Consequently, the ethyl acetate extract contained a binary mixture of tetracycline and anhydrotetracycline complexes, and the principles inherent in the absorbancy ratio method could be applied in analysis of this mixture.

On the other hand, the UV spectrum of tetracycline complex was not influenced by the UV spectrum of anhydrotetracycline complex at 385 nm. Therefore, the tetracycline complex could be determined directly by measuring its absorbance at 385 nm.

The two methods of analysis were compared in this experiment, and they showed a high degree of accuration and prescision. The two methods of analysis were not differed significantly at significance level 0.05.

## PENDAHULUAN

### 1. LATAR BELAKANG

Tetrasiklina adalah suatu obat anti infeksi (antibiotika) yang tercantum dalam Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN) Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Lampiran Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 305/Men.Kes/Per/VIII/1979). Hasil survey yang dilakukan oleh Setiadarma *dkk* (1982) pada 20 buah pabrik farmasi di Jawa Barat ternyata bahwa tetrasiklina menduduki peringkat teratas dalam jumlah produksi antibiotika. Keadaan ini mengesankan bahwa tetrasiklina merupakan antibiotika yang terbanyak digunakan dalam pelayanan kesehatan masyarakat di Indonesia mengingat pabrik obat yang berada di Jawa Barat dan Jakarta melayani kebutuhan obat di hampir seluruh wilayah Indonesia.

Mengingat besarnya jumlah penggunaan tetrasiklina dalam pelayanan kesehatan, maka tetrasiklina yang disediakan harus terjamin mutunya untuk melindungi masyarakat dari bahaya-bahaya yang bisa ditimbulkan oleh obat-obat yang bermutu rendah. Jaminan ini penting, karena daya guna suatu obat tergantung pada mutunya. Dengan demikian pengawasan mutu tetrasiklina yang disediakan perlu dilakukan dengan seksama.

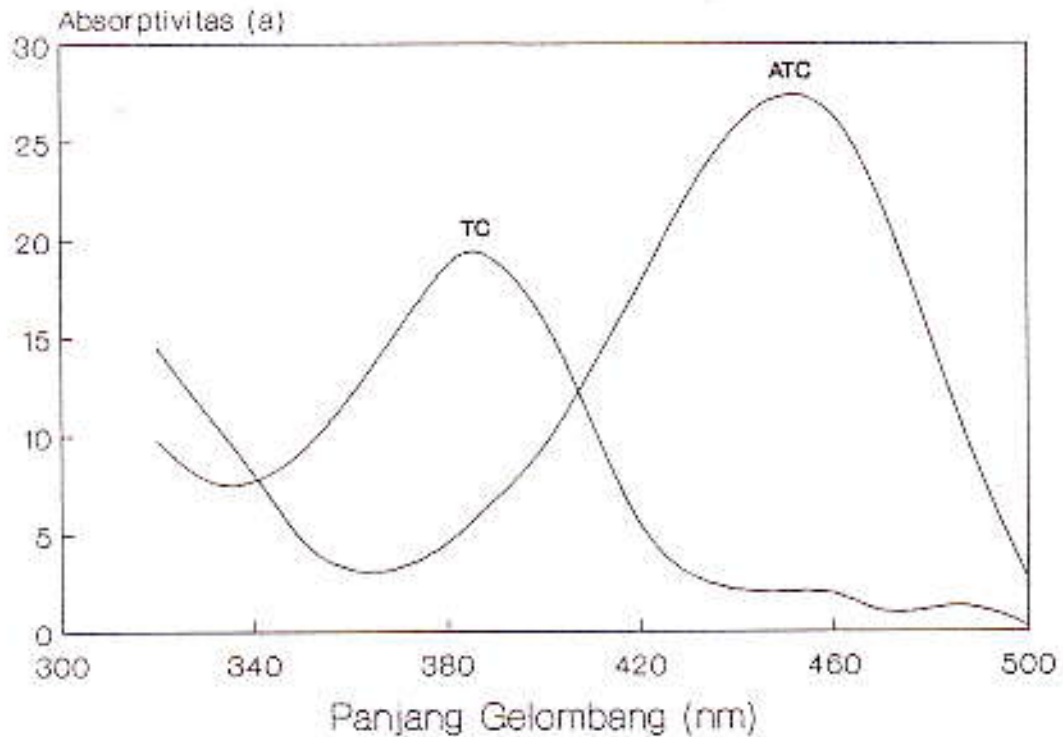
Salah satu parameter yang menunjukkan mutu obat adalah kadar zat aktif yang terkandung dalam suatu sediaan obat. Penentuan kadar zat aktif itu mempunyai permasalahan yang berbeda-beda tergantung pada jenis zat aktif yang akan ditentukan. Dengan demikian penentuan kadar tetrasiklina juga mempunyai permasalahan tersendiri yang harus dicarikan pemecahannya. Permasalahan dalam penentuan kadar tetrasiklina dan beberapa alternatif pemecahannya akan dibahas di bawah ini.

Penentuan kadar tetrasiklina dapat dilakukan baik dengan cara mikrobiologis terhadap aktivitas antibakterinya maupun dengan cara fisikokimia. Penentuan kadar tetrasiklina dengan cara mikrobiologis terhadap aktivitas antibakterinya sangat baik karena hasilnya langsung menyatakan potensi dari antibiotika tersebut. Akan tetapi, cara mikrobiologis ini relatif sukar dilaksanakan, mahal dan memakan waktu lama serta memerlukan tenaga analis yang terampil



## HASIL DAN PEMBAHASAN

Ciri spektrum senyawa kompleks tetrasiklina hidroklorida dan kompleks anhidrotetrasiklina dilukiskan dalam gambar 1.



Gambar 1. Kurva serapan ultraviolet untuk senyawa kompleks tetrasiklina (TC) dan senyawa kompleks anhidrotetrasiklina (ATC) dalam etil asetat

Ciri-ciri khas spektrum kompleks tetrasiklina dan kompleks anhidrotetrasiklina di atas menunjukkan bahwa campuran biner yang mengandung kedua senyawa kompleks tersebut dapat dianalisa dengan menggunakan prinsip yang diterangkan oleh Pernarowski et al. (1961a, 1961b). Selain itu dapat pula dilihat bahwa serapan maksimum kompleks tetrasiklina tidak begitu banyak dipengaruhi oleh kompleks anhidrotetrasiklina. Karena itu kadar tetrasiklina mungkin dapat ditentukan dengan mengukur langsung serapannya pada panjang gelombang 385 nm. Walaupun demikian dalam penelitian ini akan dicoba membuktikan apakah kompleks anhidrotetrasiklina tersebut betul-betul tidak mengganggu pada penetapan kadar tetrasiklina. Untuk itu hasil analisa dengan metode perbandingan serapan dan hasil analisa dengan pengukuran langsung kompleks tetrasiklina dibandingkan secara statistik.

## KESIMPULAN DAN SARAN

### 1. KESIMPULAN

Berdasarkan percobaan yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Penetapan kadar tetrasiklina dalam campuran dengan hasil urai dan/atau hasil epimerisasinya dengan metode perbandingan serapan kompleks tetrasiklina ternyata memberikan hasil analisa dengan tingkat ketelitian dan ketepatan yang cukup tinggi. Batas ketangguhan hasil analisa adalah  $100,3971 \pm 0,5433\%$ .
2. Bila analisa tetrasiklina dalam campuran dengan hasil urai dan/atau hasil epimerisasinya dilakukan dengan mengukur langsung serapan kompleks tetrasiklina yang telah diekstraksi dengan etil asetat, ternyata hasilnya juga menunjukkan tingkat ketelitian dan ketepatan yang cukup tinggi. Batas ketangguhan hasil analisa dengan cara ini adalah  $99,9175 \pm 4635\%$ .
3. Perbandingan kedua metode analisa tersebut secara statistik menunjukkan bahwa kedua metode analisa tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang berarti pada taraf kepercayaan 0,05. Karena itu hasil urai dan/atau hasil epimerisasi tetrasiklina tidak menunjukkan pengaruh yang nyata pada penetapan kadar tetrasiklina dengan kedua metode tersebut di atas.

### 2. SARAN

Karena daya guna tetrasiklina ditentukan oleh daya bunuhnya terhadap bakteri, maka hasil analisa dengan metode yang dipakai dalam penelitian ini hendaklah dibandingkan dengan hasil analisa dengan metode mikrobiologis.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Pusat Penelitian Universitas Andalas dan Kepala Proyek Bank Dunia UD-III yang telah membantu dana untuk pelaksanaan penelitian ini.



## DAFTAR PUSTAKA

- Day, S.T., W.G. Crouthamel, L.C. Martinelli and J.K.H. Ma, (1978), Mechanism of Fluorometric Analysis of Tetracycline Involving Metal Complexation, *J. Pharm. Sci.*, 67:1518
- Fernandez, A.A., V.T. Noceda and E.S. Carrera, (1969), Simultaneous Separation and Quantitative Determination of Tetracycline, Anhydrotetracycline, 4-Epitetracycline and 4-Epi-anhydrotetracycline in Degraded Tetracyclines by Thin Layer Chromatography, *J. Pharm. Sci.*, 58:443
- Hermansson, J. and N. andersson, (1982), Reversed Phase Ion-Pair Chromatography of Tetracycline, Tetracycline Analogs and Their Potential Impurities, *J. Pharm. Sci.*, 71:822
- Lampiran Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, Nomor 305/Men.Kes/Per/VIII/1979
- McCormick, J.R.D., (1957), Studies of Reversible Epimerisation Occuring in the Tetracycline Family: The Preparation, Properties and Proof of Structure of Some 4-Epitetracycline, *J. Pharm. sci.*, 79:2849
- Muhammad, N, and J.A. Bodnar, (1980), Separation and Quantitation of Chlorotetracycline, 4-Epitetracycline, 4-Epi-anhydrotetracycline, and Anhydrotetracycline in Tetracycline by High Performance Liquid Chromatograph, *J. Pharm. Sci.*, 58:928
- Pernarowski, M. et al., (1961a), Application of Absorbance Ratio to the Analysis of Pharmaceuticals I : Theory of the Analysis of Binary Mixtures, *J. Pharm. Sci.*, 50:943
- Pernarowski, M. et al., (1961b), Application of Absorbance Ratio to the Analysis of Pharmaceuticals II : Practical Aspect of the Analysis of Binary Mixtures, *J. Pharm. Sci.*, 50:946
- Setiadarma, K., S. Atmawidjaja, K. Firman, T. Hernawandan I.N.K. Widjaya, (1982), Personal Communication to ITB, Bandung
- Simmons, D.L. et al., (1966), Quantitative Analysis of Anhydrotetracycline on Microcrystalline Cellulose, *J. Pharm. Sci.*, 55:219
- Simmons, D.L. et al., (1966), Qualitative Determination by Thin Layer Chromatography of Anhydrotetracycline in Degraded Tetracycline Tablet, *J. Pharm. Sci.*, 55:1313