

UJI STABILITAS FISIK DAN KIMIA SEDIAAN SIRUP RACIKAN YANG MENGANDUNG ERDOSTEIN

¹Fetri Lestari, ²Hilda Aprilia

^{1,2} Program Studi Farmasi, Universitas Islam Bandung, Jl. Ranggagading No. 8 Bandung 40116

e-mail: ¹ fetрил@yahoo.com, ² belladonna_proudneck@yahoo.com

Abstrak. Pada praktek pengobatan di Indonesia masih digunakan sediaan obat racikan, terutama untuk anak. Formulasi sediaan racikan memungkinkan adanya masalah kestabilan fisik dan kimia. Penelitian ini bertujuan untuk menguji stabilitas salah satu sampel sediaan sirup racikan yang terdiri dari suspensi rekonstitusi erdostein, tablet cetirizine, tablet triamcinolone, dan tablet procaterol. Sampel disimpan pada dua kondisi berbeda yaitu suhu lemari es (4°C) dan suhu kamar (25°C). Parameter kadar zat aktif erdostein, pH sirup racikan, dan viskositas sirup racikan, dianalisa pada hari ke-0, 3, 4, 5, 6, dan 7. Analisa kadar zat aktif menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) menunjukkan kadar zat aktif erdostein dalam sampel obat racikan baik yang disimpan di suhu 4°C maupun 25°C mengalami perubahan kadar di setiap waktu pengujian dibandingkan kadar awal, baik menurun maupun meningkat. Perubahan kadar terbesar pada hari ke-6 (mencapai 8,98%). pH sampel racikan meningkat signifikan secara statistik ($p < 0,05$) di kedua kondisi penyimpanan, dibandingkan pH awal, terutama pada hari ke-7 (mencapai 10,21%). Viskositas pada kedua kelompok mengalami peningkatan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$) dibandingkan viskositas awal, terutama mulai hari ke-5. Peningkatan viskositas sirup racikan yang disimpan di suhu 4°C lebih besar (mencapai 228, 58%) daripada viskositas sirup racikan yang disimpan di suhu 25°C (mencapai 179,46%).

Kata kunci: sediaan racikan, stabilitas, erdostein, kadar, pH, viskositas

1. Pendahuluan

Dalam praktek pengobatan di masyarakat, sediaan racikan terutama untuk anak masih sering ditemui, yaitu berupa sediaan racikan yang dibuat dengan menghancurkan satu atau lebih sediaan tablet menjadi serbuk terbagi (puyer) atau mencampurkan serbuk ke dalam sediaan sirup. Sediaan racikan diresepkan untuk anak yang tidak dapat menelan tablet, membutuhkan sejumlah dosis terlarut dari obat yang diperuntukkan untuk dewasa, atau tidak dapat menerima rasa tidak enak dari obat (U.S. Food and Drug Administration, 2007). Akan tetapi, produk akhir sediaan racikan menjadi kompleks dan terdiri dari banyak komponen yang tidak diketahui dengan pasti dan memungkinkan adanya masalah kestabilan fisik, kestabilan kimia, dan kemungkinan cemaran mikroba, yang akan berpengaruh terhadap efikasi dan keamanan (Costello, *et al*, 2007).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas fisik (viskositas) dan kimia (pH) sampel sediaan sirup racikan yang sering diresepkan di suatu rumah sakit di kota Bandung berdasarkan survey arsip resep di Instalasi Farmasi, yaitu berupa sediaan sirup yang terdiri dari suspensi rekonstitusi erdostein dengan tambahan tablet triamcinolone, cetirizine dihidroklorida, dan procaterol hidroklorida. Selain itu untuk mengetahui stabilitas kadar salah satu zat aktif dalam racikan tersebut, yaitu erdostein. Perbedaan suhu penyimpanan menjadi variabel dalam penelitian ini. Selanjutnya ditentukan usia guna dari sediaan racikan tersebut.

2. Metode

2.1 Penyiapan Sampel

Sampel obat racikan dibuat berdasarkan informasi pola persepan dan cara pembuatannya dari depo farmasi rawat jalan salah satu rumah sakit di Bandung, yaitu berupa campuran serbuk 3 tablet cetirizine diHCl 5 mg, 3 tablet procaterol HCl 25 µg, 3 tablet triamcinolone 4 mg, dan 2 tablet pemanis yang dicampurkan ke dalam sirup rekonstitusi erdostein 175 mg/5 mL. Sebagai pembanding disiapkan suspensi erdostein tunggal yang telah direkonstitusi.

Sampel obat racikan dan suspensi erdostein tunggal masing-masing sebanyak empat botol kemudian disimpan dalam dua keadaan, yaitu dua botol di dalam lemari es (suhu 4°C) dan dua botol di dalam suhu kamar (25°C), untuk mengetahui pengaruh suhu penyimpanan terhadap stabilitas sediaan racikan.

2.2 Analisa Kadar Erdostein

2.2.1. Sistem KCKT

Teknik pemisahan seperti KCKT yang dipasangkan dengan detektor yang sesuai seperti spektrometri ultraviolet-sinar tampak (*UV-visible*) dapat memberi informasi kuantitatif mengenai perubahan kadar obat dan senyawa urai yang terbentuk (Yoshioka *et al.*, 2002).

Penetapan kadar erdostein dilakukan dengan metoda KCKT menggunakan instrumen KCKT Agilent Infinity 1220 dengan detektor UV-Vis, Kolom Zorbax[®] RP-18 (125 mm x 4 mm i.d.). Sistem KCKT yang dipergunakan untuk pengujian kadar erdostein adalah sistem fase terbalik dengan menggunakan fase diam L1 (ODS, *octadecylsilane*), fase gerak dapar asetat pH 2.4 : asetonitril (88 : 12) (v/v), detektor UV 220 nm. Laju alir 1,0 mL/ menit. Setiap sampel disuntikkan dua kali.

2.2.2. Uji linearitas

Larutan baku pembanding erdostein dibuat dengan konsentrasi masing-masing 500, 600, 700, 800, dan 900 ppm. Masing-masing larutan disuntikkan ke dalam KCKT dengan sistem kromatografi yang sama. Dari nilai luas area puncak kromatogram, dibuat kurva kalibrasi yang dilengkapi dengan persamaan garis linier dan nilai koefisien korelasi.

2.2.3. Uji kesesuaian sistem

Sebelum pengujian sampel, terlebih dahulu dilakukan uji kesesuaian sistem (SST, *System Suitability Test*), dengan cara menyuntikkan larutan baku pembanding enam kali berturut-turut, lalu ditentukan standar deviasi relatif (SDR) masing-masing untuk luas area uji dan waktu retensi. Nilai SDR tidak boleh melebihi 2%.

Larutan baku pembanding erdostein dibuat dengan konsentrasi masing-masing 500, 600, 700, 800, dan 900 ppm. Masing-masing larutan disuntikkan ke dalam KCKT dengan sistem kromatografi yang sama. Dari nilai luas area puncak kromatogram, dibuat kurva kalibrasi yang dilengkapi dengan persamaan garis linier dan nilai koefisien korelasi.

2.2.4. Penetapan kadar zat aktif erdostein

Sampel ditimbang sebanyak 3 gram dan diencerkan dengan fasa gerak dalam labu takar 100 mL. Larutan disuntikkan sebanyak 20 µL ke dalam alat KCKT, kemudian diamati terbentuknya puncak kromatogram dengan waktu retensi dan nilai

luas area tertentu (*Area Under Curve/ AUC*). Setiap sampel disuntikkan dua kali (dua nilai AUC untuk setiap botol sampel pada setiap waktu uji). AUC pada kromatogram dimasukkan ke dalam persamaan kurva kalibrasi larutan baku pembanding erdostein untuk menentukan kadar zat aktif. Pengujian kadar dilakukan pada waktu t_0 (sesaat setelah disiapkan), dan setelah penyimpanan yaitu pada t_3 , t_4 , t_5 , t_6 , dan t_7 .

2.3 Pengukuran pH Sediaan

pH sirup racikan diukur pada t_0 (sesaat setelah disiapkan), kemudian setelah penyimpanan pada t_3 , t_4 , t_5 , t_6 , dan t_7 dengan menggunakan pH meter. pH meter sebelum digunakan dikalibrasi dengan larutan masing-masing pH 4,0; 7,0 dan 10,0. Pengujian pH untuk masing-masing sampel dilakukan dua kali.

2.4 Pengukuran Viskositas Sediaan

Sirup racikan yang telah disiapkan diukur viskositasnya pada t_0 (sesaat setelah disiapkan), kemudian setelah penyimpanan pada t_3 , t_4 , t_5 , t_6 , dan t_7 dengan menggunakan viscometer Brookfield. Pengujian viskositas untuk masing-masing sampel dilakukan dua kali.

2.5. Analisa Data

Kadar zat aktif erdostein, pH, dan viskositas pada setiap waktu pengujian kemudian dibandingkan dengan nilai awal (t_0). Kemudian dihitung persentase perubahan kadar zat aktif dan viskositas dan dilanjutkan analisa secara statistik dengan metode uji t berpasangan (*paired-samples t test*) dengan selang kepercayaan 95%. Analisa statistik dilakukan dengan bantuan software SPSS versi 20. Untuk perbandingan, dihitung pula besar perubahan kadar zat aktif, pH, dan viskositas suspensi erdostein tunggal.

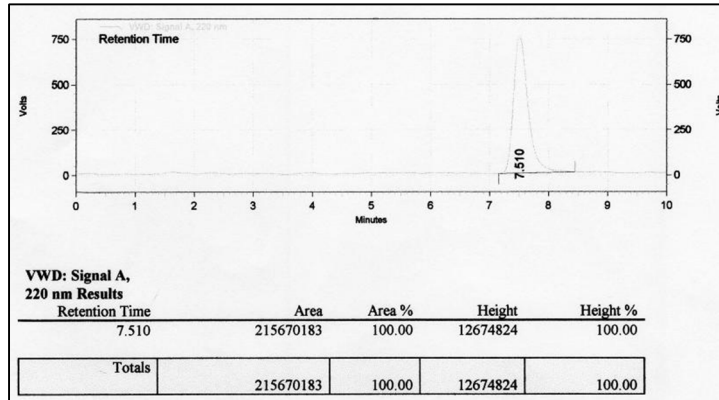
3. Hasil

3.1 Orientasi Kondisi KCKT

Masing-masing komponen racikan tidak menunjukkan adanya puncak kromatogram pada waktu retensi yang sama dengan erdostein. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sistem kromatografi awal tidak membutuhkan optimasi lanjutan untuk memisahkan puncak kromatogram yang saling menyatu antara erdostein dengan komponen obat racikan yang lain.

3.2 Uji Kesesuaian Sistem

Uji kesesuaian sistem dilakukan untuk menguji apakah suatu sistem kromatografi tepat dan akurat untuk digunakan ditinjau dari keberulangan nilai luas area uji dan waktu retensi puncak yang dihasilkan. Hasil pengujian kesesuaian sistem menunjukkan nilai SDR untuk masing-masing luas area dan waktu retensi berturut-turut adalah 0.24% dan 0.66%, berarti memenuhi syarat kesesuaian sistem ($< 2\%$). Contoh kromatogram larutan baku pembanding erdostein 1000 ppm dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil Kromatogram Larutan Standar Erdostein 1000 ppm

3.3 Uji Linearitas

Dari kromatogram larutan baku pembanding dibuat kurva kalibrasi antara konsentrasi terhadap luas area (Gambar 2). Persamaan garis digunakan untuk perhitungan kadar sampel berdasarkan nilai luas area yang diperoleh. Nilai koefisien korelasi dari persamaan garis tersebut adalah 1,00 maka hubungan antara luas area dan konsentrasi bersifat linier.



Gambar 2. Kurva Kalibrasi Konsentrasi Standar Erdostein terhadap Luas Area

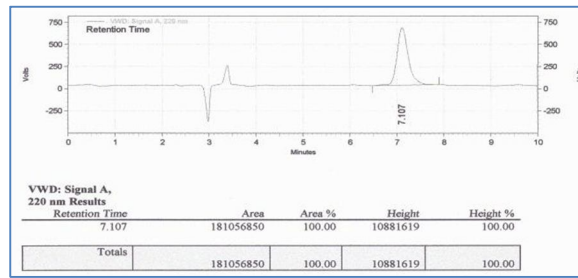
3.4 Analisa Kadar Erdostein dalam Sampel Racikan

Kadar erdostein pada t_3 , t_4 , t_5 , t_6 , dan t_7 mengalami kenaikan maupun penurunan dibandingkan kadar pada t_0 (Tabel 1). Perubahan kadar terbesar terjadi pada hari keenam pada kedua kondisi penyimpanan yaitu masing-masing sebesar 8,47% dan 8,98% (sebagai perwakilan, kromatogram salah satu sampel sediaan racikan pada t_0 dan hari t_6 terlihat pada Gambar 3). Hal ini menunjukkan bahwa kadar zat aktif tiap sampel racikan tidak dapat terjamin konsistensinya, sehingga dosis yang diberikan kepada pasien anak tiap kali pemakaian menjadi tidak seragam. Profil perubahan kadar erdostein dalam sampel racikan terlihat pada Gambar 4.

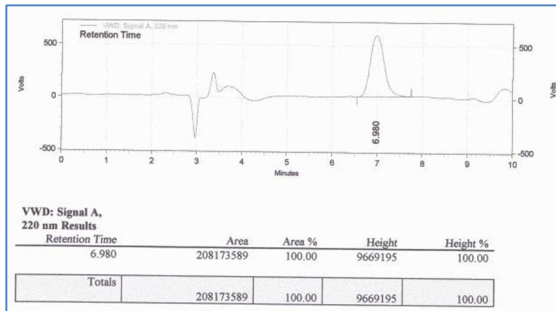
Tabel 1.
Persentase Rataan Perubahan Kadar Zat Aktif Erdostein dalam Sampel Racikan

Kelompok	Rataan Perubahan Kadar* (%)					
	t_0	t_3	t_4	t_5	t_6	t_7
I (suhu 4°C)	0	4,73	-2,66	1,57	8,47	-3,81
II (suhu 25°C)	0	-4,46	-1,88	3,12	8,98	-1,97

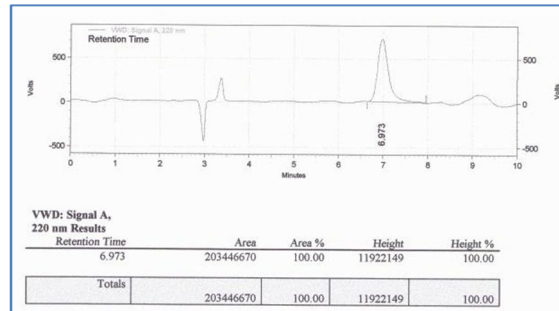
*dibandingkan terhadap rata-rata kadar pada t_0



(a)



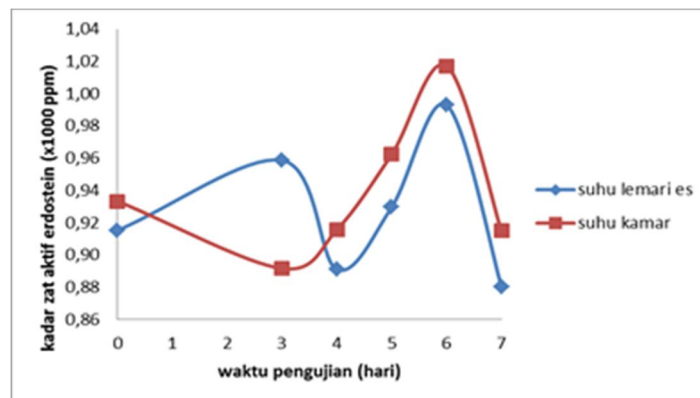
(b)



(c)

Gambar 3. Kromatogram Erdosteine dalam Salah Satu Sampel Racikan.
 (a) Pada t_0 , (b) pada t_6 setelah disimpan di lemari es (4°C),
 (c) pada t_6 setelah disimpan di suhu kamar (25°C)

Hasil uji t berpasangan terhadap luas area uji erdosteine yang diperoleh untuk setiap kondisi penyimpanan secara umum tidak berbeda bermakna dibandingkan terhadap t_0 ($p>0,05$), kecuali pada sampel yang disimpan di suhu 25°C memberikan perbedaan bermakna ($p=0,015$) dibandingkan t_0 pada hari ke-6. Hal ini menunjukkan bahwa telah terjadi perubahan kadar yang cukup mendasar pada erdosteine dalam sediaan racikan pada hari ke-6. Walaupun secara statistik hampir semua sampel tidak menunjukkan perbedaan bermakna, perubahan kadar sebesar 5 % menunjukkan sediaan tidak stabil, berdasarkan *ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product* (2005). Pada Tabel 2 diketahui bahwa terjadi perubahan kadar lebih dari 5% pada hari ke-6 di kedua kondisi penyimpanan.



Gambar 4. Grafik Perubahan Kadar Zat Aktif Erdosteine dalam Sampel Racikan

3.5 Analisa Kadar Erdosteine dalam Suspensi Erdosteine Tunggal

Perubahan kadar erdosteine dalam suspensi tunggal menunjukkan perubahan yang bertahap ke arah negatif (tabel 2), tidak fluktuatif seperti pada sampel racikan. Hal ini menunjukkan konsistensi kadar erdosteine lebih baik jika tidak dibuat dalam bentuk racikan.

Penurunan kadar wajar terjadi karena erdosteine merupakan zat yang tidak stabil dalam air sehingga suspensi erdosteine dipasarkan dalam bentuk sediaan suspensi rekonstitusi. Akan tetapi profil perubahan kadar yang terjadi pada suspensi tunggal berbeda dengan sediaan racikan. Hal ini menunjukkan bahwa ketidakstabilan kadar erdosteine dalam racikan lebih disebabkan adanya penambahan zat aktif beserta eksipien dari campuran serbuk tablet.

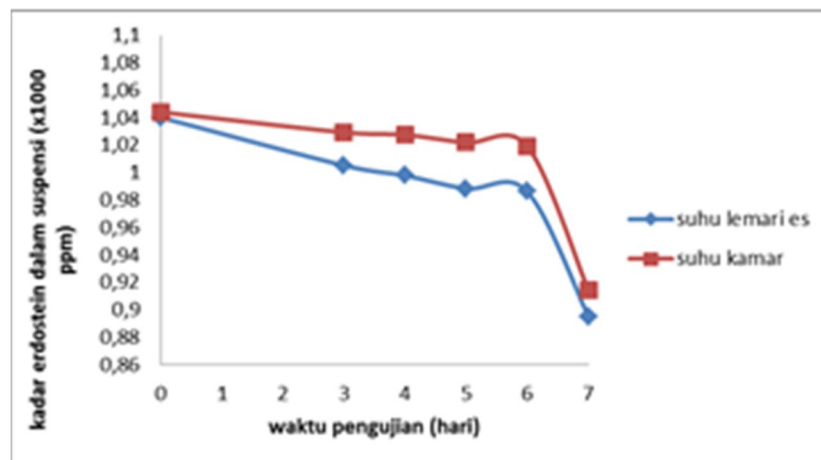
Merujuk kembali kepada *ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product* (2005), bahwa sediaan tidak stabil jika terjadi perubahan kadar lebih dari 5%, maka suspensi erdosteine tunggal ini menunjukkan kestabilan sampai hari ke-5 jika disimpan pada lemari es, dan stabil sampai hari ke-6 jika disimpan pada suhu kamar. Akan tetapi perubahan kadar yang terjadi pada suspensi tunggal di hari keenam (5,18%; 2,37%) lebih rendah daripada perubahan kadar pada sediaan racikan (8,47%; 8,98%).

Dari gambar 5 terlihat bahwa penurunan kadar yang terjadi pada penyimpanan suhu kamar (25°C) sampai hari ke-6 lebih baik daripada penyimpanan di lemari es (suhu 4°C), hal ini kemungkinan karena suhu dingin mempermudah terjadinya pengendapan (dikonfirmasi dengan pengujian viskositas sediaan) sehingga menurunkan kadar zat aktif yang terdispersi.

Tabel 2.
Persentase Rataan Perubahan Kadar Zat Aktif Erdosteine dalam Suspensi Tunggal

Kelompok	Rataan Perubahan Kadar* (%)					
	t ₀	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇
I (suhu 4°C)	0	-3,36	-4,06	-4,98	-5,18	-13,94
II (suhu 25°C)	0	-1,41	-1,58	-2,13	-2,37	-12,43

*dibandingkan terhadap rata-rata kadar pada t₀



Gambar 5. Grafik Perubahan Kadar Zat Aktif Erdosteine dalam Suspensi Tunggal

3.6. Pengukuran pH Sediaan Racikan dan pH Suspensi Erdosteine Tunggal

Pengukuran pH sirup racikan menunjukkan adanya peningkatan pH pada pengujian hari ketiga dan seterusnya sampai hari ke-7 (Tabel 3). Perubahan pH yang terjadi pada penyimpanan suhu kamar lebih baik daripada penyimpanan di lemari es. Menurut Atwood dan Florence (2008), pH memberi pengaruh yang signifikan terhadap laju dekomposisi obat yang terhidrolisis dalam larutan. Erdosteine termasuk senyawa yang dapat terhidrolisis dalam air, adanya perubahan pH akibat pencampuran dengan obat-obat lain dikhawatirkan dapat meningkatkan dekomposisi erdosteine.

Tabel 3.
Rataan pH Sampel Sirup Racikan

Kelompok	Rataan pH					
	t ₀	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇
I (suhu 4°C)	3,91	4,20	4,24	4,28	4,30	4,31
II (suhu 25°C)	3,92	4,20	4,21	4,23	4,23	4,24

Tabel 4.
Rataan pH Suspensi Erdosteine Tunggal

Kelompok	Rataan pH					
	t ₀	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇
I (suhu 4°C)	3,84	4,26	4,23	4,26	4,21	4,20
II (suhu 25°C)	3,83	4,13	4,16	4,17	4,19	4,20

Nilai pH suspensi erdosteine tunggal lebih rendah daripada pH sediaan racikan (tabel 4). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan pH sediaan disebabkan penambahan campuran serbuk tablet.

3.7. Pengukuran Viskositas Sediaan Racikan dan Suspensi Erdosteine Tunggal

Viskositas sirup racikan meningkat terutama mulai hari ke-5 pengujian, hingga lebih dari 100% (Tabel 5). Perubahan viskositas yang terjadi pada kedua kelompok penyimpanan bermakna secara statistik di setiap waktu pengujian ($p < 0,05$), dibandingkan viskositas awal.

Tabel 5.
Rataan Persentase Perubahan Viskositas Sampel Sirup Racikan

Kelompok	Rataan Perubahan Viskositas* (%)					
	t ₀	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇
I (suhu 4°C)	0	21,24	31,69	96,82	142,15	131,90
II (suhu 25°C)	0	21,01	40,79	97,77	111,27	118,51

*Dibandingkan rata-rata viskositas pada t₀

Menurut Costello (2007), viskositas sediaan menjadi parameter fisik kritis dan harus diamati karena perubahan viskositas dapat mempengaruhi redispersi dan kemudahan untuk dituang, serta dosis. Suhu (pendinginan atau penguapan pelarut yang mudah menguap) dapat mempengaruhi viskositas dan menginduksi pengendapan zat

aktif atau excipien seperti pengawet, yang akan mempengaruhi dosis dan kualitas obat. Akibatnya, persentase peningkatan viskositas pada penyimpanan di lemari es lebih besar daripada penyimpanan di suhu kamar. Peningkatan viskositas juga merupakan pengaruh dari banyaknya komponen excipien dalam keempat macam sediaan tablet yang ditambahkan ke dalam suspensi. Hal ini dikonfirmasi dengan hasil uji viskositas suspensi erdosteine tunggal (Tabel 6) yang menunjukkan nilai yang lebih rendah dibanding viskositas sediaan racikan. Hal ini mendukung kesimpulan bahwa viskositas racikan meningkat karena adanya penambahan obat lain beserta zat tambahannya.

Tabel 6.
Rataan Persentase Perubahan Viskositas Suspensi Erdosteine

Kelompok	Rataan Perubahan Viskositas* (%)					
	t0	t3	t4	t5	t6	t7
I (suhu 4°C)	0	-0,72	-0,26	-2,90	-4,76	-5,15
II (suhu 25°C)	0	7,10	4,19	5,68	2,84	-5,04

*Dibandingkan rata-rata viskositas pada t0

4. Kesimpulan

Kadar zat aktif Erdosteine dalam sampel obat racikan baik yang disimpan di lemari es (4°C) maupun suhu kamar (25°C) mengalami perubahan kadar di setiap waktu pengujian, dibandingkan kadar awal. Perubahan kadar terbesar terjadi pada hari ke-6 (mencapai 8,98%). pH sampel racikan meningkat signifikan secara statistik ($p < 0,05$) di kedua kondisi penyimpanan, dibandingkan pH awal, terutama pada hari ke-7 (mencapai 10,21%). Viskositas pada kedua kondisi penyimpanan mengalami peningkatan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$) dibandingkan viskositas awal, terutama mulai hari ke-5. Peningkatan viskositas sirup racikan yang disimpan di lemari es lebih besar (mencapai 228,58%) daripada viskositas sirup racikan yang disimpan di suhu kamar (mencapai 179,46%).

5. Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Islam Bandung yang telah mendanai penelitian ini dengan surat kontrak No. 32/B-3/LPPM SP3/II/2012 tanggal 7 Februari 2012.

6. Daftar Pustaka

- ASEAN, (2005). *ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product*.
- Attwood, D. dan Florence A.T., (2008). *Physical Pharmacy*, Pharmaceutical Press.
- Costello, *et al*, (2007). *Paediatric Drug Handling*, Pharmaceutical Press.
- U.S. Food and Drug Administration. (2007). *FDA Consumer Health Information- The Special Risks of Pharmacy Compounding*.
- Yoshioka, S., dan Stella, V.J, (2002). *Stability of Drug and Dosage Forms*, Kluwer Academic Publisher