

# PEMANTAPAN METODA DAN PENETAPAN KADAR FENILPROPANOLAMIN PADA BAHAN CAMPURAN SIRUP OBAT BATUK DENGAN METODA KCKT\*

Ani Isnawati, Mariana Raini, S.R. Muktiningsih\*\*

## Abstrak

Sirup obat batuk merupakan salah satu sediaan jadi yang mengandung beberapa zat khasiat seperti: *asetaminofen*, *fenilpropanolamin*, *dekstrometorfan* dan *klorfeniramin maleat*. Obat dapat dibeli masyarakat secara bebas. Salah satu persyaratan mutu obat adalah kadar zat khasiat yang memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV (1995). Penetapan campuran zat khasiat obat secara konvensional sukar dilakukan, dengan menggunakan alat Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) diharapkan campuran zat khasiat obat dapat ditetapkan baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Penelitian dilakukan dua tahap. Tahap pertama melakukan pemantapan metoda dengan menggunakan kolom *u Bondapak CN* dengan tiga macam fase gerak dan kolom *Novapak C18* dengan tiga macam fase gerak.

Selanjutnya dipilih kromatogram terbaik dari salah satu fase gerak pada tiap kolom dan pada tahap selanjutnya menentukan metoda terbaik yang didapat dari kedua kolom untuk diterapkan pada pemeriksaan kadar *fenilpropanolamin* dalam sediaan sirup obat batuk.

Hasil penelitian dengan metoda terbaik yaitu KCKT dengan menggunakan kolom *Novapak C18* dan fase gerak metanol : air: asam asetat = 60:40:1 dalam pelarut air. Adapun hasil pemeriksaan pada 3 sediaan sirup diperoleh 1 kadar (33,3%) tidak memenuhi syarat dan 2 sediaan (66,6 %) memenuhi syarat Farmakope Indonesia IV (1995).

Kata kunci : Fenilpropanolamin, KCKT, Sirup Obat Batuk

## Pendahuluan

Sirup obat batuk umumnya merupakan obat bebas dan bebas terbatas yang banyak dijual di apotek, toko obat, supermaret maupun di toko-toko biasa. Sediaan jadi obat batuk dapat berbentuk tablet atau sirup. Sediaan sirup obat batuk dapat mengandung 3 sampai 4 zat berkhasiat, seperti : *asetaminofen*, *dekstrometorfan*, *fenilpropanolamin*, *klorfeniramin maleat*. Tujuan kombinasi zat berkhasiat dimaksudkan untuk menekan batuk, melegakan pernafasan, menghilangkan rasa gatal, dan menurunkan demam, sehingga diharapkan dapat menghilangkan gejala flu seperti : batuk dan pilek.<sup>(1,2,3)</sup>

Sediaan obat jadi sebelum dipasarkan, dan selama ada di pasaran harus memenuhi persyaratan mutu obat. Salah satu persyaratan mutu obat jadi menurut Farmakope Indonesia IV (1995) adalah memenuhi syarat kadar zat berkhasiat. Namun penetapan kadar zat berkhasiat secara konvensional sukar dilakukan yaitu dengan cara ekstraksi masing-masing zat khasiat, karena selain mempunyai kelarutan sama, jumlah zat

berkhasiat banyak, juga tercampur dengan bahan-bahan pembantu seperti: pengental, pewarna, pengawet, dan bahan lainnya. Sehingga dengan menggunakan alat kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) yang dilengkapi dengan "*multiwave length detector*" diharapkan komponen obat dalam campuran sirup obat batuk dapat ditetapkan secara kualitatif dan kuantitatif. Adapun keuntungan utama KCKT adalah mempunyai daya pisah, kecepatan, kepekaan tinggi (dapat mendeteksi senyawa  $10^{-9}$  g), dapat dijalankan secara otomatis dan berbagai pemakaian lain yang tidak dapat disamai oleh cara lain. Sehingga untuk mengetahui sejauhmana penetapan kadar tersebut dapat ditentukan, maka dilakukan penelitian "Pemantapan Metoda Penetapan Kadar *Fenilpropanolamin* dan Penerapan Metoda Pada Sediaan Sirup Obat Batuk", Pemilihan penetapan zat berkhasiat *fenilpropanolamin*, karena *fenilpropanolamin* merupakan zat berkhasiat yang mempunyai risiko penyebab perdarahan diselaput otak, sehingga Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan Depkes R.I. memberlakukan pembatasan dosis *fenilpropanolamin* dalam obat pilek 15 mg/tablet. Selain itu *fenilpropanolamin* sebagai obat untuk

- Dibawakan pada Acara Musyawarah Wilayah Ketiga (MUSWILL III PATELKI, Daerah Khusus Ibukota Jakarta, 17-18 April 2001
- Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Badan Litbangkes, Depkes, Jakarta

mengurangi nafsu makan dengan dosis sampai 75 mg ditarik dari peredaran karena dapat meningkatkan risiko kejadian stroke Hemoragik sampai mencapai 16,58 kali lebih sering dibandingkan dengan yang tidak menggunakan *fenilpropanolamin* <sup>4)</sup>.

### Tujuan Penelitian

1. Mendapatkan metoda penetapan kadar *Fenilpropanolamin* dalam sirup obat batuk dengan cara cepat dan mudah dilaksanakan.
2. Menetapkan kebenaran kadar *Fenilpropanolamin* dari beberapa sediaan sirup obat batuk yang beredar dan mengandung zat khasiat *Asetaminofen*, *Dekstrometorfan*, *Fenilpropanolamin*, serta *klorfeniramin maleat*.

### Bahan Dan Cara

Penelitian terdiri dari :

1. Pemantapan metoda penetapan kadar *Fenilpropanolamin*
2. Penerapan metoda terpilih terhadap sampel.

Pemantapan metoda dan penetapan kadar dilakukan dengan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT).

### Bahan

Sampel adalah sirup obat batuk yang mengandung *asetaminofen*, *dekstrometorfan*, *fenilpropanolamin* dan *klorfeniramin maleat* dari beberapa merek dagang. Di pasaran ditemukan tiga merek dagang yang berisi keempat zat berkhasiat. Pelarut digunakan : metanol, air dan metanol : air : asam asetat = 60:40:1. Fase gerak digunakan : metanol : air : asam asetat = 60:40:1, metanol : air : asam asetat : air = 50:50:1, metanol : air : asam asetat = 70:30 : 1, metanol : air = 12:88 pada pH=3, metanol : air = 20:80 dan metanol : air = 10:90 pada pH=3. Bahan baku digunakan *Fenilpropanolamin*

### Alat

Seperangkat alat Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) *Waters 484* yang dilengkapi dengan .

- ◆ Detektor " *multiwave length*"
- ◆ Kolom : *u Bondapak CN* dan *Novapak C 18*
- ◆ Alat-alat gelas berupa *Erlenmeyer*, gelas piala, labu takar, gelas ukur

### Cara kerja

#### 1. Penyiapan larutan standar .

Larutan standar *Fenilpropanolamin* 1 mg/ml Ditimbang 50,0 mg standar baku *Fenilpropanolamin* sebanyak tiga kali, dimasukkan dalam tiga labu ukur 50 ml, kemudian tambahkan pelarut masing-masing air, metanol, metanol : air : asam asetat = 60:40:1 sampai batas dan kocok sampai

homogen. Larutan standar *Fenilpropanolamin* 0,05 mg/ml. Dipipet masing-masing 5 ml/larutan standar *Fenilpropanolamin* 1 mg/ml, dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml, kemudian tambahkan pelarut sampai batas dan kocok sampai homogen.

#### 2. Penyiapan larutan sampel

Larutan sampel *Fenilpropanolamin* 0,05 mg/ml. Dibuat dengan mengencerkan masing-masing sediaan sirup obat batuk dengan air, sehingga diperoleh konsentrasi 0,05 mg/ml.

#### 3. Sistem Kromatografi

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi dilengkapi dengan detektor 257 nm dan kolom *Novapak C 18*, serta kecepatan laju aliran lebih kurang 1,2 ml/menit, sedangkan untuk kolom *u Bondapak CN* kecepatan laju aliran 1,5 ml/menit. Kromatografi dilakukan terhadap larutan baku dalam pelarut air, metanol dan metanol : air : asamasetat = 60 : 40 .1. Respon puncak direkam.

#### 4. Prosedur

Disuntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 ul ) larutan baku dan larutan sampel kedalam alat kromatografi, kemudian diukur tinggi puncak kromatogram. Perhitungan kadar larutan sampel :

$$\frac{R_u}{R_s} = XC$$

$R_u$  dan  $R_s$  berturut-turut adalah respon puncak kromatogram *fenilpropanolamin* dalam larutan sampel dan larutan baku.  
 $C$  = kadar *fenilpropanolamin* baku dalam mg per ml

### Kriteria Pemilihan Metoda Penetapan Kadar *Fenilpropanolamin*

Adapun kriteria penetapan metoda terpilih adalah sebagai berikut.

1. Kromatogram mempunyai puncak yang tajam dan curam, bebas dari pengotor, biasanya ditunjukkan dengan garis yang lurus dan tidak bergelombang.
2. Mempunyai waktu retensi yang pendek untuk munculnya kromatogram.
3. Pemilihan pelarut diutamakan yang tidak berbahaya dan kombinasi jenis pelarut tidak banyak sehingga stabilitas pelarut baik.
4. Harga pelarut / fase gerak dipilih harga paling murah.
5. Cara pengerjaannya mudah

Pemilihan kriteria berdasarkan urutan dari atas (no.1) kebawah (no.5). Jika kriteria 1 dipenuhi (sama), maka ditentukan oleh kriteria ke-2, dan jika kriteria ke-2 sama, maka ditentukan oleh kriteria ke-3 dan seterusnya.

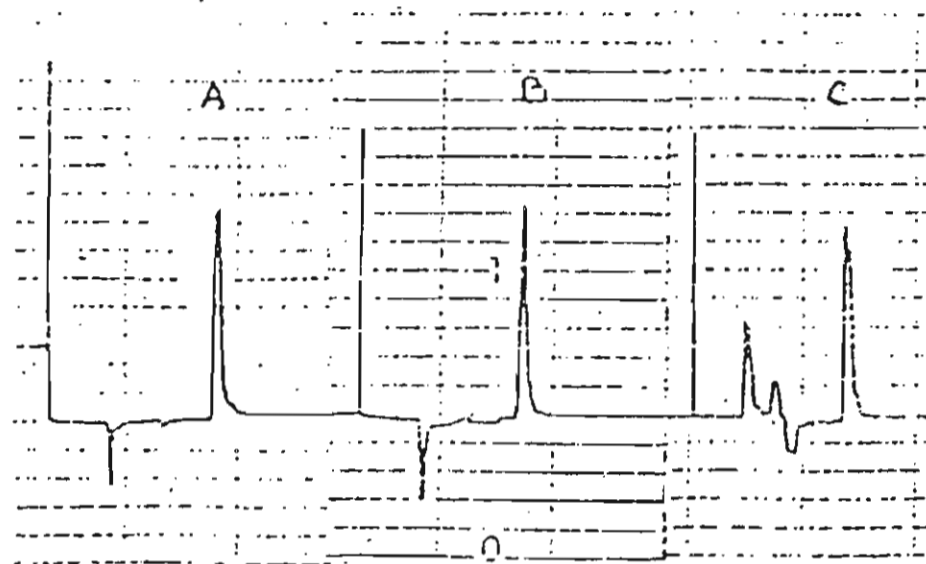
## Hasil

### 1. Pemantapan metoda penetapan kadar Fenilpropanolamin.

Pada tahap ini dicobakan metoda dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dengan kolom Novapak C18, menggunakan 3 macam fase gerak metanol : air : asam asetat = 60 : 40 : 1 atau 50 : 50 : 1 dan juga kombinasi 70 : 30 : 1, kecepatan aliran 1,2 ml/menit dan panjang gelombang 257 nm. Pelarut yang digunakan

untuk melarutkan baku standar digunakan air, metanol, dan metanol : air : asam asetat = 60:40:1. Dari hasil Kromatogram baku standar menggunakan kombinasi tiga fase gerak, maka diperoleh kromatogram terbaik dengan menggunakan fase gerak metanol : air : asam asetat = 60 : 40 : 1. Adapun gambar kromatogram baku standar dengan menggunakan fase gerak tersebut diatas, menggunakan ketiga pelarut dilihat pada gambar dibawah ini

**Gambar 1.**  
**Kromatogram Fenilpropanolamin Standar dengan Kolom Novapak C18 dengan Fase Gerak Metanol : Air: Asam Asetat =60 : 40 : 1**



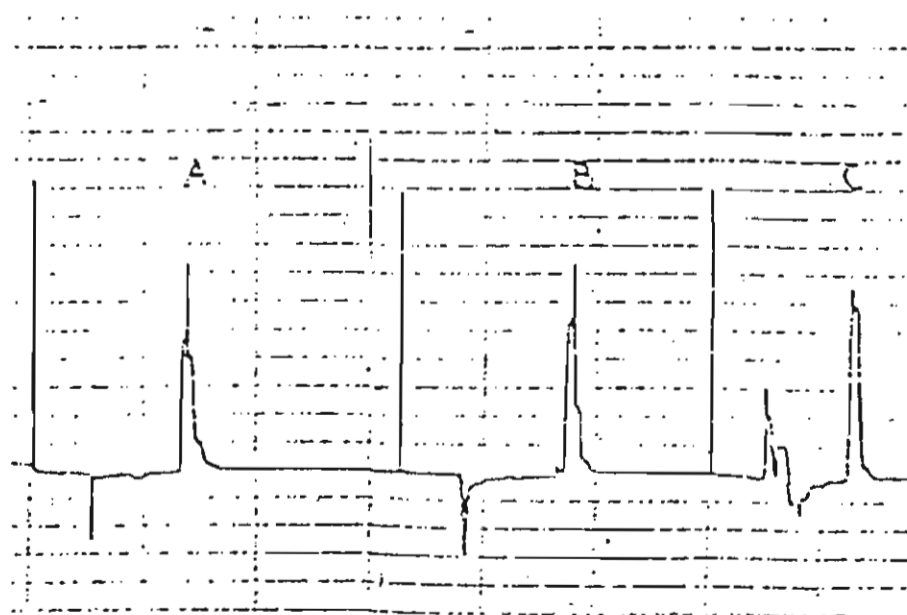
Keterangan gambar.

A = standar Fenilpropanolamin dalam pelarut air

B.= standar Fenilpropanolamin dalam pelarut metanol : air : asam asetat = 60 : 40 : 1

C.= standar Fenilpropanolamin dalam pelarut metanol

**Gambar 2.**  
**Kromatogram fenilpropanolamin menggunakan kolom u Bondapak CN dan fase gerak metanol : air = 12 : 88 (pH=3,5)**



Keterangan gambar

A = standar fenilpropanolamin dalam pelarut air

B = standar fenilpropanolamin dalam pelarut metanol : air : asam asetat = 60:40:1

C= standar fenilpropanolamin dalam pelarut metanol

Pada tahap selanjutnya dicobakan metoda dengan menggunakan kolom *u Bondapak CN*, dengan 3 macam fase gerak metanol : air = 12:88 pada pH = 3,5, dan metanol :air = 20: 80 serta metanol :air = 10:90 pada pH= 3 .Kecepatan aliran 1,5 ml/menit dan panjang gelombang 257 nm. Pelarut yang digunakan untuk melarutkan baku standar sama seperti diatas yaitu menggunakan pelarut air, metanol : air: asam asetat = 60:40:1 dan pelarut metanol. Hasil kromatogram terbaik adalah menggunakan fase gerak metanol : air = 12:88 pada pH=3. Gambar kromatogram dapat dilihat pada gambar 2

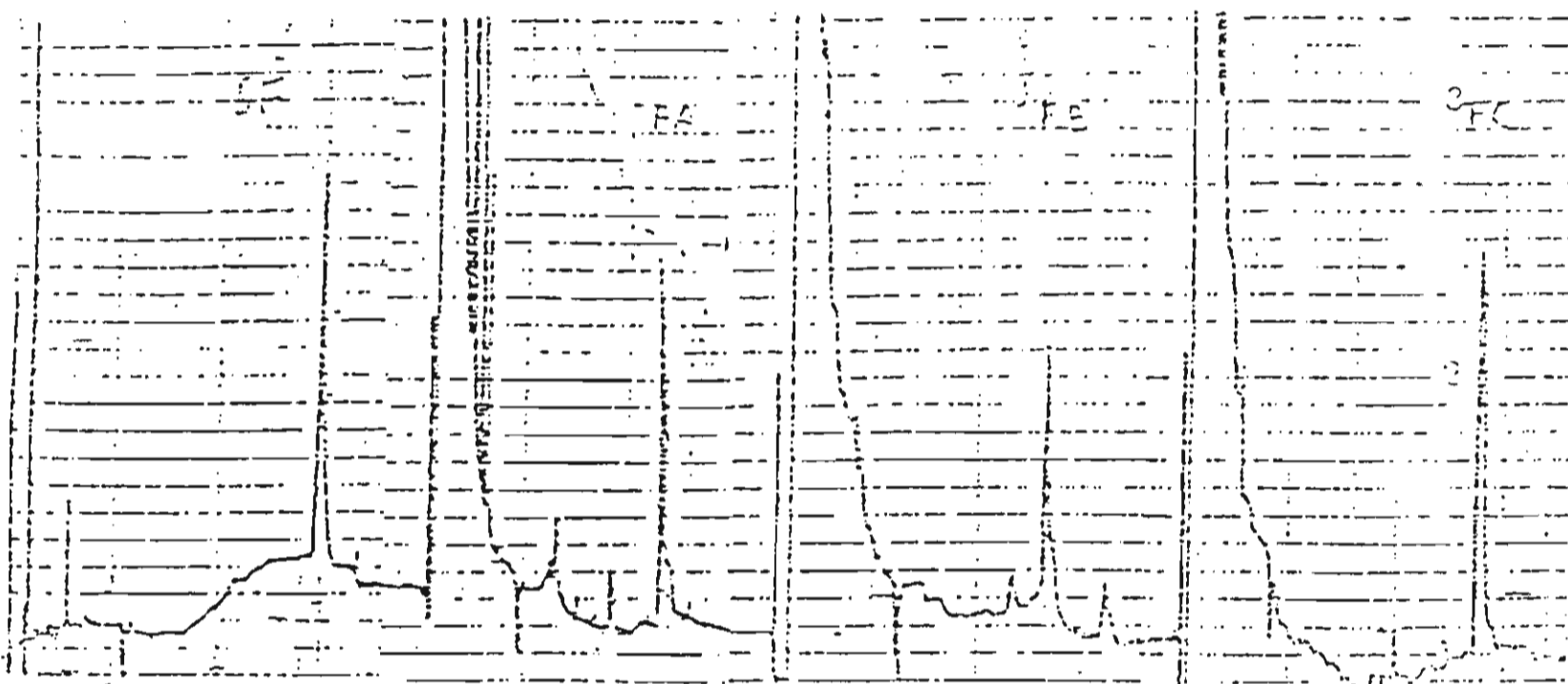
Hasil dari kedua kromatogram, dengan menggunakan dua kolom berbeda dan fase gerak berbeda, maka metoda terpilih adalah metoda penetapan karena kadar *fenilpropanolamin* dengan menggunakan kolom *Novapak C18* dan fase gerak

metanol : air: asam asetat = 60:40:1, karena mempunyai kromatogram dengan puncak yang baik, sedangkan kalau menggunakan kolom *u bondapak CN* kromatogram tidak memberikan puncak yang lurus tetapi berkelok -kelok. Adapun pelarut terpilih adalah pelarut air karena selain harga murah, tidak berbahaya, stabil dan juga dengan pertimbangan tidak berinteraksi dengan zat-zat berkhasiat dalam sirup.

#### Penetapan Kadar Fenilpropanolamin Dalam Sediaan Sirup

Hasil kromatogram *fenilpropanolamin* dalam tiga sediaan sirup obat batuk yang mengandung zat khasiat dapat diketahui pada gambar 3.

**Gambar 3**  
**Kromatogram Fenilpropanolamin Dalam Sediaan Sirup Obat Batuk dengan kolom Novapak C18 dan fase gerak metanol : air: asam asetat = 60 : 40 : 1**



Keterangan gambar.

SF = standar

FA = *fenilpropanolamin* dalam sediaan sirup obat batuk A

FB = *fenilpropanolamin* dalam sediaan sirup obat batuk B

FC = *fenilpropanolamin* dalam sediaan sirup obat batuk C -

Dari gambar kromatogram dapat dihitung tinggi masing-masing puncak guna menentukan kadar *fenilpropanolamin* . Tinggi puncak standar = 3,5 cm dengan kadar baku standar 98,8 %. Tinggi puncak

sediaan A= 3,5 cm, tinggi puncak sediaan B = 2,5 cm dan tinggi puncak sediaan C = 3,5 cm. Dengan demikian kadar *fenilpropanolamin* dalam sirup dapat dilihat pada Tabel 1 dibawah ini.

**Tabel 1.**  
**Hasil Perhitungan Kadar Fenilpropanolamin tiap Sediaan Sirup Obat Batuk**

No	Nama Sediaan Jadi	Bobot (mg/ml)	% Kadar
1	Sediaan A	12,35	98,8
2	Sediaan B	8,95	71,60
3	Sediaan C	12,35	98,8

Kadar sediaan sirup obat batuk B mempunyai kadar substandar yaitu 71,60 % (bobot 8, 95 mg/ml), sedangkan kedua sediaan mempunyai kadar standar yang masih diperbolehkan menurut Farmakope Indonesia IV (98% -101 %).

### Diskusi

Dasar pemilihan ragam KCKT yang akan digunakan ditentukan berdasarkan kriteria sampel (cuplikan). Sampel dengan berat molekul < 2000, larut dalam air dan kelarutan zat dalam air tidak dipengaruhi oleh asam atau basa (bersifat netral), maka penetapan sampel dilakukan dengan kromatografi partisi fase balik. Adapun dasar pemilihan kolom dengan persyaratan cuplikan / sampel seperti di atas adalah *Novapak C 18, Phenyl, CN dan u Bondapak C 18, Phenyl, CN*. Ketiga kolom *Novapak* mempunyai karakteristik yang sama dalam ukuran bentuk partikel dan ukuran pori isi kolom, perbedaan hanya *carbon load* dalam isi kolom. *Novapak C 18* terdiri dari 7 % *carbon load* merupakan kolom terpilih karena *Novapak Phenyl* mempunyai waktu retensi kurang dan kurang *hidrophobik* dari *Novapak CN*. Sedangkan *Novapak CN* mempunyai waktu retensi kurang dan kurang *hidrophobik* dibandingkan *Novapak C18*. Pemilihan kolom dari *u Bondapak*, untuk *u Bondapak Phenyl* bersifat kurang hidrofobik bila dibandingkan dengan *u Bondapak C 18* dan *u Bondapak CN*. Penggunaan *u Bondapak C18* dan *CN* relatif hampir sama, namun pemilihan kolom *u Bondapak CN* lebih dikarenakan penggunaannya terutama untuk pemisahan beberapa senyawa-senyawa polar dan non polar.

Hasil penelitian dengan menggunakan kedua kolom yaitu *Novapak C 18* dan *u Bondapak CN* serta baku standar *Fenilpropanolamine* dengan berbagai pelarut dan berbagai fase gerak, maka kolom terbaik digunakan adalah *Novapak C18* dengan pelarut air dan fase gerak metanol : air: asam asetat = 60:40:1. Kolom *Novapak* menjadikan kolom pilihan untuk pemeriksaan *Fenilpropanolamin* karena kolom ini dikembangkan untuk pemisahan semua kelompok komponen terutama golongan amin. Fase gerak terbaik yaitu yang cenderung bersifat polar sesuai dengan sifat larutan sampel.

Pada pemeriksaan kadar *fenilpropanolamin* Farmakope Indonesia IV mensyaratkan rentang kadar 98 %- 101 %, sehingga dari 3 sediaan sirup obat batuk yang diperiksa 1 sediaan (33,3 %) tidak memenuhi syarat Farmakope Indonesia IV dan 2 sediaan (66,6 %) memenuhi syarat. Kadar dibawah standar dapat terjadi karena beberapa hal seperti :

1. Bahan baku tidak memenuhi syarat kadar

2. Terjadi pada proses pembuatan, tidak homogenya campuran zat berkhasiat dalam sediaan
3. Proses penyimpanan yang tidak baik (suhu udara yang tinggi), menyebabkan terjadinya penguraian zat berkhasiat.
4. Terjadi interaksi antara zat berkhasiat dengan zat tamahan.
5. Kemasan yang tidak memadai

Sehingga untuk memperoleh kadar sebenarnya dari sediaan, maka perlu dilakukan pemeriksaan dengan jumlah sampel yang memadai.

### Kesimpulan

1. Metoda terbaik penetapan kadar *fenilpropanolamin* dalam sediaan obat batuk jadi adalah menggunakan alat KCKT dengan kolom *Novapak C18*, fase gerak metanol : air: asam asetat = 60 : 40 : 1 dan dalam pelarut air
2. Penetapan kadar 3 sediaan sirup obat batuk dengan alat KCKT diperoleh 1 sediaan (33,3 %) tidak memenuhi kadar Farmakope Indonesia IV, sedangkan 2 sediaan (66,6%) memenuhi kadar Farmakope Indonesia IV

### Saran

Metode penetapan kadar *Fenilpropanolamin* hendaknya digunakan di laboratorium-laboratorium pemeriksaan obat, walaupun penetapan kadar dengan alat KCKT merupakan alat dengan perlengkapan mahal dan juga perlu operator yang berpengalaman untuk memperoleh hasil yang baik.

### Daftar Pustaka

1. SaIjono, H, Santoso,O, Dewoto,H,R, *Analgesik Opioid Dan Antagonis, dalam Farmakologi dan Terapi, Edisi 4*, Fakultas Kedokteran U.I, Jakarta
2. Setiawati, A, 1995 *Adrenergik, Dalam Farmakologi dan Terapi, Edisi 4*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
3. Wilmana, P ,F , 1995. *Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti -Inflamasi Nonsteroid dan Obat Pirai, Dalam Farmakologi Terapi , Edisi 4*, Fakultas Kedokteran U.I, Jakarta.
4. Keman,W,N,Viscoli,C,M, Brass,L,M , et al, 2000, *Phenylpropanolamine and The Risk of Hemorrhagic Stroke, The New England Journal of Medicine, -December, 343(25)..*