

PENENTUAN KONDISI STABILITAS POTENSI
RIFAMPISIN DALAM LARUTAN AIR
PADA BERBAGAI pH DAN WAKTU PENYIMPANAN
UNTUK PEMBUATAN SEDIAAN SIRUP

MASRIL MALIK

Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Andalas

ABSTRACT

The stability of aqueous Rifampicin on various of pHs and times of keeping has been performed. The aqueous rifampicins were buffered on pHs of 2.30, 7.40, 8.20, 13.12 in 20-22 C. Their potencies were determined after 1,3,7, 15,30,45,60,75 and 90 hours using agar difusion method by mean of *Bacillus subtilis* ATCC 6633. The result showed that stability were attempted at pH of 7.40 (20-22 C) with potency decreasing rate 0.0014/hour. At pH of 2.30 and 8.20 the rates were more higher i.e. 0.0052 and 0.0029/ hour respectively, while at pH of 13.12 the potency completely disappeared.

PENDAHULUAN

Rifampisin merupakan salah satu obat pilihan dalam penanggulangan penyakit tuberkulosis di Indonesia. (Watiwana 1987). Tiga bentuk sediaan yang banyak beredar adalah bentuk tablet, serbuk kering dan sirup. Dalam bentuk serbuk kering yang disimpan pada suhu 25 °C rifampisin stabil lebih dari lima tahun, bahkan masih stabil pada penyimpanan sampai suhu 70 °C asal berada diluar pengaruh udara. Dalam larutan rifampisin membentuk rifampisin kuinon.

Dalam bentuk sediaan sirup, rifampisin dibuat berupa suspensi dalam air yang didapar pada pH netral. Dalam bentuk sediaan sirup ini, masalah yang timbul adalah sangat sulit mempertahankan stabilitas rifampisin. Selama penyimpanannya rifampisin cenderung mengalami degradasi (penguraian) melalui proses oksidasi membentuk senyawa rifampisin kuinon. Dalam pembuatan sediaan, adanya proses oksidasi ini telah dicoba dihambat dengan penambahan suatu antioksidan akan tetapi dari pemeriksaan dengan kromatografi lapis tipis, ternyata hasil degradasi ini masih tetap terbentuk yang biasanya ditandai dengan perubahan warna sediaan sirup menjadi kehijauan (Asiatin, 1983).

Terjadinya penguraian rifampisin dalam sediaan yang akan digunakan dalam pengobatan pada manusia, dapat menurunkan potensinya dan diduga hal ini merupakan salah satu penyebab timbulnya masalah resistensi bakteri yang akhir-akhir ini banyak dilaporkan (Akmal, 1992).

Apabila senyawa hasil degradasi merupakan zat yang tidak berkehasiat, tetapi tidak menimbulkan efek toksis maka bila penurunan potensi masih dalam batas-batas yang diperkenankan, obat itu masih boleh digunakan dengan memperhatikan kadar yang sesungguhnya. Akan tetapi apabila hasil degradasi merupakan senyawa yang lebih toksis atau mempunyai efek buruk lainnya, maka pemakaian bahan obat yang sebahagian telah terurai sangat berbahaya dan harus dicegah (Setiadarma, 1981).

Mengingat besarnya jumlah penggunaan rifampisin di Indonesia maka sediaan rifampisin yang digunakan dalam pelayanan kesehatan harus terjamin mutunya, agar masyarakat terlindung dari bahaya-bahaya yang ditimbulkan oleh obat-obat yang bermutu rendah. Bertitik tolak dari kenyataan di atas, perlu dilakukan suatu pemeriksaan stabilitas potensi rifampisin dalam larutan air pada berbagai pH dan waktu penyimpanan.

METODA PENELITIAN

1. Pemeriksaan Bahan Baku Rifampisin
Pemeriksaan yang dilakukan meliputi : pemerian, titik leleh, identitas, kemurnian, kadar dan potensi.
2. Penentuan Kepekaan Bakteri Uji
Meliputi penentuan kadar hambat minimum dan penentuan konsentrasi inkulum
3. Pembuatan larutan Rifampisin pada berbagai pH
Dibuat larutan rifampisin dengan konsentrasi 200 ug/ml yang didapar pada pH 2,30; 7,40; 8,20; 13,12; kemudian disimpan pada suhu 25 C dalam vial volume 5 ml.
4. Penentuan Potensi Larutan Uji pada berbagai Waktu
Penyimpanan, 0,1,3,7,15,30,45,60,75 dan 90 jam setelah penyimpanan, larutan uji pada tiap pH ditentukan potensinya secara mikrobiologi dengan metoda difusi agar. Perhitungan potensi dilakukan dengan kurva kalibrasi yang dibuat dari pembanding biologi.
5. Analisa Data
Dilakukan secara statistik menggunakan metoda Regresi linear dan persamaan kinetika reaksi tingkat pertama menurut Leon Shargel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan bahan baku Rifampisin berdasarkan monografi yang tertera pada Farmakope Internasional dapat disimpulkan bahwa, bahan baku rifampisin yang digunakan dalam penelitian ini memenuhi syarat seperti terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku Rifampisina

Pemeriksaan	Data Pustaka	Pengamatan
Pemerian bentuk warna bau	serbuk kristal merah bata tak berbau	serbuk kristal merah bata tak berbau
Kelarutan air aseton kloroform etil asetat metanol	sukar larut sukar larut mudah larut mudah larut larut	sukar larut sukar larut mudah larut mudah larut larut
Titik leleh (°C)	183-188	182,6-186,4
Susut Pengeringan	tak lebih 2 %	0,96 %
Keasaman (b/v)	suspensi 1 % pH 4,5-6,5	4,73
Kadar (b/b)	97,00-102,00 %	98,92 %
Potensi UI/mg	tidak kurang dari 387	950,55

Pada pemeriksaan kepekaan bakteri uji, terlihat bahwa *B subtilis* ATCC 6633 yang digunakan pada percobaan ini peka terhadap larutan rifampisin dengan kadar hambat minimum sekitar 1,185-1,580 µg/ml. Larutan rifampisin dengan konsentrasi 2,81; 3,75; 5,00; 6,67 dan 8,89 µg/ml memperlihatkan hubungan linear antara peningkatan konsentrasi dengan diameter hambatan pertumbuhan bakteri. Dari beberapa konsentrasi inokulum yang dicoba, ternyata yang memperlihatkan pertumbuhan bakteri yang merata dan memberikan daerah hambatan yang jelas adalah inokulum dengan konsentrasi 3% (v/v), seperti Tabel 2.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan dan pengukuran diameter hambatan pertumbuhan B subtilis ATCC 4633 pada berbagai konsentrasi larutan rifampisin dan konsentrasi inokulum

konsentrasi rifampisin (ug/ml)	inokulum					
	1%		2%		3%	
	o	p	o	p	o	p
2,81	150	+	156	++	166	+++
3,75	171	+	160	++	172	+++
5,00	180	+	184	++	188	+++
6,67	189	+	189	++	198	+++
8,89	196	+	202	++	210	+++

Keterangan :

- o : diameter hambatan (mm/10)
 - p : pengamatan
 - +
 - ++
 - +++
- inokulum terbaik 3% (b/v)

Tabel 3. Hasil perhitungan persamaan kurva kalibrasi untuk tiap penetapan potensi rifampisin dalam larutan pada berbagai waktu penyimpanan

t (jam)	persamaan kurva kalibrasi	koefisien korelasi (r)
0	$y=150,634 + 8,504x$	0,963
1	$y=150,395 + 8,127x$	0,973
3	$y=151,233 + 8,618x$	0,953
7	$y=147,282 + 8,967x$	0,948
15	$y=148,319 + 9,012x$	0,991
30	$y=154,087 + 7,923x$	0,973
45	$y=146,222 + 9,830x$	0,986
60	$y=147,933 + 8,932x$	0,978
75	$y=154,445 + 8,708x$	0,964
90	$y=153,336 + 8,087x$	0,969

Hasil pengukuran diameter hambatan pertumbuhan bakteri uji yang disebabkan oleh larutan rifampisin pada berbagai pH dan waktu penyimpanan dapat dilihat pada Tabel 3. Dari baku pembandingan diperoleh berbagai persamaan kurva kalibrasi yang dihitung secara regresi linear seperti Tabel 3.

Hasil penentuan potensi rifampisin dalam air menunjukkan bahwa, pada pH 2,3 dengan suhu 20-22 °C selama 90 jam penyimpanan terjadi penurunan potensi sebesar 39,75 % dengan konstanta laju penurunan sebesar 0,0052/jam, sedangkan pada pH 7,4 terjadi penurunan potensial sebesar 13,78% dengan konstanta penurunan sebesar 0,0014/jam. Pada pH 8,20 terjadi penurunan potensi sebesar 28,13% dengan konstanta laju sebesar 0,0029/jam. Pada pH 13,12 potensinya hilang sama sekali pada semua periode waktu penyimpanan.

Dari semua larutan uji ternyata yang paling lambat mengalami penurunan potensi adalah larutan dengan pH 7,40, sedangkan larutan dengan pH 13,12 potensinya hilang sama sekali. Hilangnya aktifitas larutan dengan pH 13,12 diduga karena terjadinya pemutusan rantai samping pada bagian alifatik dari struktur molekul rifampisin yang merupakan gugus aktifnya.

Dengan adanya kecenderungan rifampisina teroksidasi menjadi rifampisina kuinon dalam sediaan sirup, maka sebaiknya untuk sediaan sirup diformulasi dalam bentuk kering (dry syrup) sehingga dengan demikian penguraian rifampisina selama penyimpanannya dapat dikurangi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari percobaan yang telah dilakukan dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Potensi rifampisin dalam larutan air stabil pada pH 7,40 dengan suhu penyimpanan 20-22 C, sedangkan pada pH asam dan basa akan terurai dengan cepat.
2. Konstanta laju penurunan potensi rifampisin pada pH 2,30 sebesar 0,0052/jam, pH 7 sebesar 0,0014/jam, 8,20 sebesar 0,0029/jam, sedangkan pada pH 13,12 potensinya hilang sama sekali.

Disarankan bila sirup rifampisin harus dibuat, mesti didapat pada pH 7,40 dan sangat baik bila dibuat dalam bentuk sirup kering.

DAFTAR PUSTAKA

- Akmal, 1992, Studi Korelasi Penentuan Kadar Rifampisina dengan Cara Spektrofotometri uv-vis dibandingkan dengan Cara Mikrobiologi dan Analisis Hasil Degradasinya, Tesis Pasca Sarjana (S-2), Institut Teknologi Bandung, hal 1-20.
- Asiatin, et al, 1988, Effect of Ascorbic Acid, Alfa Tocopherol and Citric Acid as Antioksidant of Rifampicin Potency in Suspension, Proceeding 12 th Asian Congress Pharmaceutical Sciences, FAPA, Denpasar, hal.87.
- Florey, K. et al (Ed.), Rifampicin In: Analytical Profile of Drug Substances, Academic Press, New York, hal. 470-505.
- Goodman, L.S and A.G. Gilman, 1985, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 7th. ed, MacMillan Publ. Co., New York, hal. 345-350.
- Katz, S and S.E. Katz, 1983, Microbiological Assay Antibiotic in Surface Water, J. Assoc Off Anal Chem, 66:3, 635-639.
- Kim, S.J., 1984, Bioavailability of Rifampicin Preparations, The Korean Tuberculosis Association, Seoul, hal. 11-12.
- Satjadarma, K. et al, 1981, Relevansi Pengujian Kimia dan Fisikokimia pada Berbagai Antibiotika Dibandingkan dengan Cara Mikrobiologi, Laporan Penelitian Institut Teknologi Bandung, hal. 3-4.
- World Health Organization, 1991, Analytical Report of Rifampicin Quinon, Pharm. 55:12, 59-63.
- Wattimena, J.R, et al., 1987, Farmakodinami dan Terapi Antibiotika, Pusat Antar Universitas Ilmu Hayati, Institut Teknologi Bandung.
- Yuhan Co, 1984, Scientific Profile of Rifampicin, Yuhan Corporation, Seoul, 1-20