Journal Matematika dan Pengetahuan Alam
Vol. 4, No. 1, Th. 1995 ISSN: 0853-0033

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 aquous Rifampicin on varicus of pHs and times of keeping has been performed. The aquous 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 substilis ATCC 6633. The result showed that stability were attemped 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 ie. 0.0052 and 0.0029/ hour respectively, while at pH of 13.12 the potency completely disappeared.

PENDAHULUAN

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

Dalam bentuk sediaan sirop, rifampisina dibuat berupa suspensi dalam air yang didapar pada pH netral. Dalam bentuk sediaan sirop ini, masalah yang timbul adalah sangat sulit mempertahan stabilitas rifampisina. Selama penyimpanannya rifampisina cendrung mengalami degradasi (penguraian) melalui proses oksidasi membentuk senyawa rifampisina 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 sirop menjadi kebiruan (Asiatin, 1988).

Terjadinya penguraian rifampisina dalam sediaan yang akan digunakan dalam pengobatan pada manusia, dapat menurunkan potensinya dan diduga kal 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 berkhasiat, 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 rifampisina di Indonesia maka sediaan rifampisina 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 PEMELITIAN

1. Pemeriksaan Bahan Baku Rifampisina

   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 inokulum

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	serbuk kristal	serbuk kristal
warna	merah bata	merah bata
bau	tak berbau	tak berbau
Kelarutan		
air	sukar larut	sukar larut
aseton	sukar larut	sukar larut
kloroform	mudah larut	mudah larut
etil asetat	mudah larut	mudah larut
metanol	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 887	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 ug.ml. Larutan rifampisin dengan konsentrasi 2,81; 3,75; 5,00; 6,67 dan 8,89 ug.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 6633 pada berbagai konsentrasi larutan rifampisin dan konsentrasi inokulum

konsentrasi rifampisin (ug/ml)	inokulum					
	1%		2%		3%	
	o	p	o	p	o	p
2,81	160	+	158	++	166	+++
3,75	171	+	160	++	172	+++
5,00	180	+	184	++	186	+++
6,67	189	+	189	++	198	+++
8,89	196	+	202	++	210	+++

Keterangan :

o : diameter hambatan (mm/10)
p : pengamatan
\+ : pertumbuhan bakteri tidak merata
++ : pertumbuhan bakteri kurang merata
+++ : pertumbuhan bakteri merata
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	0,979
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=148,222 + 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 pembanding 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 kecendrungan rifampisina teroksidasi menjadi rifampisina kuinon dalam sediaan sirop, maka sebaiknya untuk sediaan sirop diformulasi dalam bentuk kering (dry syrup) sehingga dengan demikian penguraian rifampisina selama penyimpanannya dapat dikurangi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari percobaan yang telah dilakukan dapt ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Potensi rifampisin dalam larutan air stabil pada pH 7,40 dengan suhu penympanan 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 didapar 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 Tochoperol 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.

Santadarma, 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