

---

**PENENTUAN KADAR PARASETAMOL, AMONIUM KLORIDA, dan BATAS KETIDAKMURNIAN 4-AMINOFENOL DALAM OBAT SIRUP FLU DAN BATUK**

**Emidar Khusnu, Dimas Andrianto**

Institut Pertanian Bogor, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

E-mail: [emidarkhsn@gmail.com](mailto:emidarkhsn@gmail.com), [dimasandriantoo@gmail.com](mailto:dimasandriantoo@gmail.com),

Diterima 27 Desember 2020

Diterima dalam bentuk revisi 2 Januari 2021

---

**Abstract**

*Medicine is the material used for pervention, recovery and improvement of human health. Cold and cough syrup medication must meet quality requiremnets before distributed to the market. The stability of pharmacy is the one of criteria which is very improtant for a good medicinal result. The drug product instability can cause a degradation and losing of medicinal properties and the quality of being toxic or poisonous. There are nutritious substances that which are contained in cold and cough medication syrup is paracetamol and ammonium chloride. Paracetamol is used for analgesic (pain killer) and antipyretic (lowering fever). Ammonium chloride as a cough medicine works in irritating mocosa bronchial (diluting the phlegm), so it can be taken out. The main route of paracetamol degradation can cause the instability is hydrolysis and forming 4-amminophenol which is toxic for body. The level of paracetamol and the limit of 4-amminophenol impurity is determined by HPLC, and the level of ammonium chloride is determined by the potentiometer. The level of paracetamol in the sample of cold and cough syrup medication is 102.06%, the level of 4-amminophenol in the sample of cold and cough sryup medication syrup is 0% and the level of ammonium chloride in the sample of cold and cough syrup medication is 108.56%. Based on the result of the cold and cough syrup medication can fulfill the requirements which have been set by Fermakope Indonesia V 2014 and United States Pharmacopeia (USP) 41 2018.*

**Abstrak**

Obat adalah bahan yang digunakan untuk pencegahan, pemulihan, maupun peningkatan kesehatan manusia. Obat flu dan batuk dalam sediaan sirup harus memenuhi persyaratan kualitas obat sebelum diedarkan ke pasaran. Stabilitas farmasi merupakan salah satu kriteria yang amat penting untuk suatu hasil produk obat yang baik. Ketidakstabilan produk obat dapat mengakibatkan penurunan kualitas dengan hilangnya khasiat obat dan menjadi toksik atau beracun. Beberapa zat berkhasiat yang terdapat dalam obat flu dan batuk sirup adalah parasetamol dan amonium klorida. Parasetamol digunakan sebagai analgesik (peredam nyeri) dan antipiretik (penurun demam). Amonium klorida sebagai obat batuk bekerja dengan cara mengiritasi *mucosa bronchial* (mengencerkan dahak) sehingga mudah dikeluarkan. Jalur utama degradasi parasetamol yang menyebabkannya tidak stabil adalah peristiwa hidrolisis membentuk 4-aminofenol yang bersifat toksik bagi tubuh. Kadar parasetamol dan batas ketidakhurnian 4-aminofenol ditentukan dengan HPLC, dan kadar amonium klorida

ditentukan dengan potensiometer. Kadar parasetamol dalam sampel obat flu dan batuk sirup adalah 102.06%, kadar 4-aminofenol dalam sampel obat batuk sirup adalah 0%, dan kadar amonium klorida dalam sampel obat batuk sirup adalah 108.56%. Berdasarkan hasil tersebut, sampel obat batuk sirup memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan Farmakope Indonesia V tahun 2014 dan *United States Pharmacopeia* (USP) 41 tahun 2018.

Kata kunci : *High Performance Liquid Chromatography*, kadar, obat batuk sirup, potensiometer, uji stabilitas

## Pendahuluan

Obat batuk termasuk dalam kategori obat bebas dan bebas terbatas yang secara umum berupa sediaan sirup. Obat batuk sediaan sirup harus memenuhi persyaratan sebelum diedarkan ke pasaran. Obat batuk sirup dengan kualitas yang baik dapat menghasilkan efek farmakologi atau efek terapi apabila mencapai tempat aksinya dengan konsentrasi yang sesuai. Contoh persyaratan kualitas obat yang harus dipenuhi menurut Farmakope Indonesia V tahun 2014 adalah syarat kadar zat berkhasiat dan stabilitas obat. Stabilitas obat dapat diketahui dari ada atau tidaknya penurunan kadar zat berkhasiat dalam obat atau terjadinya perubahan penampilan sediaan obat selama penyimpanan hingga mencapai waktu kadaluwarsanya (Rohman & Gandjar, 2010). Beberapa zat berkhasiat dalam obat batuk sirup adalah parasetamol dan amonium klorida. Parasetamol digunakan sebagai obat analgesik-antipiretik yaitu berfungsi sebagai pereda nyeri dan penurun demam. Jalur utama degradasi yang menyebabkan parasetamol tidak stabil selama penyimpanan obat adalah peristiwa hidrolisis yang memecah parasetamol menjadi 4-aminofenol yang bersifat toksik (Zulkarnain, 2014). Amonium klorida dalam obat batuk bekerja dengan cara mengiritasi *mucosa bronchial*, sehingga mengencerkan dahak yang menyebabkan dahak mudah

dikeluarkan, dan sebagai *treatment* pada pengobatan alkalosis metabolik, yaitu kondisi darah dalam tubuh bersifat lebih basa karena tingginya kadar bikarbonat dalam darah. Amonium klorida bekerja dengan meningkatkan klorida sehingga darah menjadi lebih asam (Kuntari et al., 2018). Prinsip penentuan parasetamol menggunakan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) yaitu parasetamol yang telah terlarut dalam fase gerak berupa metanol 95% akan terbaca dalam kromatogram pada panjang gelombang 243 nm. Penentuan batas ketidakmurnian 4-aminofenol menggunakan HPLC dimana 4-aminofenol akan terbaca apabila terjadi degradasi parasetamol dalam obat, dengan menghasilkan puncak kromatogram yang terbaca pada panjang gelombang 272 nm. Penentuan kadar ammonium klorida dilakukan secara argentometri menggunakan potensiometer yaitu berdasarkan reaksi pengendapan atau pembentukan garam tidak larut pada senyawa halogen ketika bereaksi dengan ion  $Ag^+$  dari titran.

## Metode

Alat yang digunakan yaitu instrumen HPLC Agilent 1280 Infnit II VWD, kolom Purospher STAR RP-18 *Endcapped, hotplate stirrer* CIMAREC, *analytical balance* Meter Toledo, pH meter Seven Compact Toledo S220,

penyaring *vacuum buchner* Milipore XX100473, labu takar, gelas piala, botol *schott*, botol vial, gelas ukur, pipet mohr, pipet volumetric, kertas saring No. 39, membran filter 0.45  $\mu\text{m}$ , *ultrasonic* BRANSON 5800, dan Potensiometer Hanna H190C.

Bahan yang digunakan yaitu padatan *Sodium Pentanesulfonate* (PIC B5), padatan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , asam format, trietilamin, *purified water*,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  85%, standar 4-aminofenol, standar parasetamol, *Succus liquiritiae*, HCl 0.1 N, metanol 98%, dan sampel obat batuk sirup.

**Hasil dan Pembahasan**

Sampel obat batuk sirup yang digunakan setelah penyimpanan dalam interval waktu 24 bulan pada suhu 30°C. Sampel dilakukan analisis sifat fisik secara organoleptik tidak mengalami perubahan warna, bau dan rasa, yaitu tetap coklat kehitaman, bau jeruk dan rasa manis. pH sampel yang dihasilkan dari pengukuran pH meter yaitu 5.47, dan bobot jenis (BJ) sampel yang dihasilkan dari pengukuran piknometer yaitu 1.094 g/mL untuk kedua ulangan. Spesifikasi PT Combiphar yang mengacu pada FI V 2014 untuk pH adalah 3.8-6.1 dan untuk BJ adalah 1.050-1.110 g/mL, maka sampel telah memenuhi persyaratan karena pH obat harus sesuai fisiologis kondisi pencernaan manusia dan BJ obat menjadi dasar dalam memformulasikan obat (Wulandari, 2015).

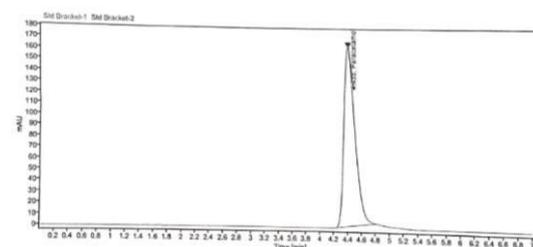
Penetapan kadar terlebih dahulu dilakukan uji sistem suitabilitas pada HPLC yang digunakan untuk memperoleh kondisi optimum HPLC.

**Tabel 1 Hasil uji sistem suitabilitas parasetamol dan 4-aminofenol**

Sampel	RSD Area (%)	RSD waktu retensi (%)	Tailin g factor	Theoretica l plates
SST parasetamo l	1.525	0.095	1.33	3716.8
SST 4-aminofenol	0.089	0.031	1.33	6619.9

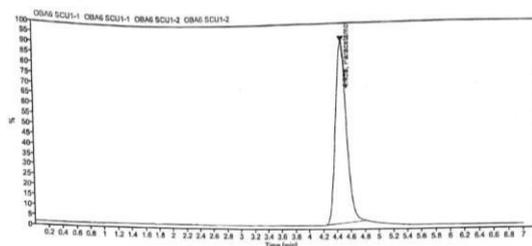
Kesesuaian sistem yang diacu PT Combiphar berdasarkan FI V 2014 dan USP 41 2018 yaitu memiliki syarat RSD area  $\leq 2.0\%$ ; RSD waktu retensi  $\leq 2.0\%$ ; *tailing factor*  $\leq 2.0$ ; *theoretical plates*  $\geq 1000$ . Hasil uji kesesuaian sistem yang diperoleh dari analisis telah memenuhi persyaratan (Tabel 1). Parameter tersebut memberikan tingkat kepercayaan mengenai ketepatan kolom, fase gerak, suhu, laju alir dan kinerja sistem (pompa dan detektor), sehingga memadai dilakukan analisis pada kondisi HPLC tersebut.

Analisis parasetamol berdasarkan waktu retensi untuk mendeteksi ada tidaknya senyawa parasetamol. Waktu retensi yang dihasilkan sampel obat batuk adalah 4.44 menit, nilai tersebut sama dengan nilai waktu retensi yang dihasilkan puncak standar parasetamol yaitu 4.44 menit, sehingga dapat dinyatakan sampel obat batuk sirup mengandung parasetamol (Gambar 1).



(a)

## Penentuan Kadar Parasetamol, Amonium Klorida, dan Batas Ketidakh murnian 4-Aminofenol dalam Obat

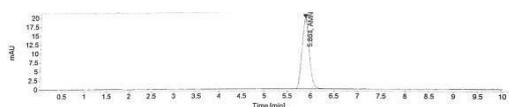


(b)

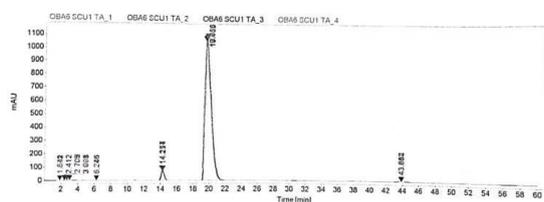
**Gambar 1**

**Kromatogram standar parasetamol (a) dan sampel obat batuk sirup (b)**

Analisis 4-aminofenol menghasilkan kromatogram pada standar 4-aminofenol membentuk puncak pada waktu retensi 5.86 menit, sementara kromatogram sampel pada menit 5.86 tidak terbentuk puncak, sampel dikatakan tidak mengandung senyawa 4-aminofenol (Gambar 2).



(a)



(b)

**Gambar 2**

**Kromatogram standar 4-aminofenol (a) dan sampel obat (b)**

Perhitungan kadar tidak dapat dilakukan karena tidak terdapat luas area puncak pada kromatogram sampel, maka kadar dinyatakan 0%. Berdasarkan spesifikasi PT Combiphar yang mengacu pada USP 41 tahun 2018, syarat batas kadar 4-aminofenol adalah tidak lebih dari sama dengan 0.5%. Sampel obat dinyatakan telah memenuhi persyaratan, parasetamol dalam obat sirup tidak

Kadar parasetamol yang diperoleh pada sampel obat batuk sirup adalah 102.06%. Data yang digunakan dalam perhitungan kadar parasetamol yaitu perbandingan bobot yang ditimbang dan luas area puncak standarparasetamol dengan bobot yang ditimbang dan luas area sampel obat sirup. Nilai kadar sudah memenuhi persyaratan yang dibakukan PT Combiphar dengan mengacu pada FI V 2014 yaitu berkisar antara 90.0%-110.0%. terdegradasi dan obat sirup belum mengalami kerusakan.

Analisis kadar amonium klorida diperoleh volume titrasi blanko ketika mencapai Titik Ekuivalen (TE) pada kedua ulangan adalah 0.078 mL sementara pada sampel ulangan pertama adalah 4.064 mL dan ulangan kedua 4.063 mL. TE titrasi ditandai dengan terjadinya lompatan potensial yang tajam. Grafik yang dihasilkan pada titrasi potensiometri membentuk kurva hubungan beda potensial dengan volume. Penetapan kadar  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sampel diperoleh 108.56%, berdasarkan FI V 2014 kadar  $\text{NH}_4\text{Cl}$  pada suatu produk obat batuk sirup adalah 99.5%-100.5%, maka sampel telah memenuhi persyaratan dan dikatakan belum mengalami kerusakan dan masih stabil.

### Kesimpulan

Berdasarkan pengukuran didapatkan hasil kadar parasetamol adalah 102.06%, kadar amonium klorida adalah 108.56%, dan kadar 4-aminofenol adalah 0%, sehingga dapat disimpulkan bahwa obat batuk sirup yang dianalisis memenuhi persyaratan uji stabilitas yang telah ditetapkan Farmakope Indonesia V tahun 2014 dan United States Pharmacopeia (USP) 41 tahun 2018.

## Bibliography

- Kuntari, K., Aprianto, T., Baruji, B., & Noor, R. H. (2018). Validasi Metode Penentuan Amonium Klorida dalam Obat Batuk Hitam secara Titrimetri. *Indonesian Journal of Chemical Analysis (IJCA)*, 1(01), 35–41.
- Rohman, A., & Gandjar, I. G. (2010). Kimia farmasi analisis. *Yogyakarta: Pustaka Pelajar*, 298–304.
- Wulandari, P. (2015). Formulasi dan Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Gel Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan Gelling Agent Karbopol 940 dan Humektan Propilenglikol. *Skripsi, Universitas Sanata Dharma: Yogyakarta*.
- Zulkarnain, I. (2014). Stabilitas Kimia Dan Usia Simpan Sirup Parasetamol Pada Berbagai Suhu Penyimpanan. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, 6(1), 17–24.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)