

# PENETAPAN KADAR PARASETAMOL, KAFEIN DAN PROPIFENAZON SECARA SIMULTAN DALAM SEDIAAN TABLET DENGAN METODE KCKT

Endah Yulyarti, Yusnita Rifai, dan Risfah Yulianty

Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

## Kata Kunci :

presisi, akurasi, kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT), parasetamol, kafein, propifenazon, tablet

## ABSTRAK

Parasetamol, kafein dan propifenazon dikombinasikan bersama dalam sediaan obat untuk memberikan efek analgetik. Penggunaan kombinasi obat semakin meningkat untuk mencapai efek terapi yang lebih baik dan penurunan toksisitas sehingga sangat penting untuk mengawasi kandungan zat aktif dalam formulasi farmasetik. Desain penelitian adalah eksperimental menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dengan detektor UV pada 273 nm, kolom ODS, fase gerak metanol dan air (50:50), laju alir 0,6 mL/menit dan volume penyuntikan 20 µL. Pada penelitian ini dilakukan uji kesesuaian sistem, serta penentuan presisi dan akurasi metode analisis. Hasil penelitian diperoleh uji kesesuaian sistem memenuhi syarat dengan standar deviasi relatif (RSD) waktu retensi dan luas puncak ketiga analit < 2%, dengan waktu retensi parasetamol, kafein dan propifenazon masing-masing pada 5,41, 6,33 dan 24,11 menit. Rata-rata hasil penentuan presisi parasetamol, kafein dan propifenazon berturut-turut sebesar 94,461±1,687; 94,642±1,768; dan 99,177±1,871% yang memenuhi persyaratan USP (90-110%) dengan RSD presisi 1,79; 1,87 dan 1,89% yang memenuhi kriteria penerimaan ( $\leq 2\%$ ). Rerata hasil akurasi parasetamol, kafein dan propifenazon menggunakan kadar 80, 100 dan 120% yaitu 99,732±0,949; 101,260±1,331 dan 99,700±1,506% memenuhi persyaratan rekovery yaitu 98-102% untuk parasetamol dan kafein serta 97-103% untuk propifenazon. Berdasarkan hasil presisi dan akurasi maka metode penetapan kadar parasetamol, kafein dan propifenazon secara simultan menggunakan KCKT memenuhi persyaratan.

## PENDAHULUAN

Pada era saat ini, peredaran berbagai bentuk sediaan kombinasi obat telah mengalami banyak peningkatan. Kombinasi obat dalam suatu sediaan memberikan potensi dan aksi obat yang makin meningkat sehingga mampu meringankan sakit dengan lebih cepat serta efek samping lebih sedikit (1).

Parasetamol adalah obat analgetik antipiretik yang populer dan tersedia dalam berbagai bentuk sediaan farmasetik baik secara tunggal maupun kombinasi dengan obat lain seperti kafein. Kafein merupakan alkaloid derivat xantin yang terdapat dalam produk alam dan seringkali digunakan dalam terapi dengan kombinasi bersama obat antiinflamasi non-steroid pada formulasi analgetik (2).

Sediaan obat yang mengandung kombinasi parasetamol, kafein dan propifenazon banyak ditemukan di pasaran seperti tablet Saridon® dan Bodrex migra®, dengan indikasi yaitu memberikan efek analgetik dan antipiretik pada sakit kepala dan flu. Penggunaan obat ini semakin meningkat, sehingga sangat penting untuk mengawasi kandungannya dalam formulasi farmasetik untuk menjamin pencapaian efek terapi yang lebih baik dan penurunan toksisitas (2,3).

Kombinasi obat dalam sediaan multikomponen harus memenuhi persyaratan mutu, efikasi dan keamanan, yang dapat dilakukan dengan beberapa analisis, salah satunya penentuan kuantitatif kadar obat dalam sediaan untuk memastikan obat mengandung jumlah yang sesuai etiket agar dapat memberikan efek yang diinginkan (1).

Kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) seringkali digunakan untuk analisis penetapan kadar obat dalam sediaan kombinasi dengan tujuan efektivitas waktu pada saat pemisahan dan ekstraksi, selain itu penggunaan reagen yang minimal untuk hasil yang lebih akurat dan presisi (1).

Saat ini metode KCKT secara simultan belum tersedia dalam farmakope untuk penetapan kadar campuran parasetamol, kafein dan propifenazon. Metode yang tersedia terbatas hanya untuk pengujian tunggal parasetamol, kafein, propifenazon dan pengujian kombinasi parasetamol dan kafein.

Analisis parasetamol, kafein dan propifenazon secara simultan menggunakan KCKT telah diteliti oleh Delvadiya dkk (2014) tetapi sulit diterapkan dalam analisis rutin karena menggunakan standar internal rasagilin yang tidak tersedia di pasaran dan hasil uji kesesuaian sistem tidak memenuhi persyaratan karena tailing faktor kafein >2. Demikian halnya dengan Adupa dkk (2014), menggunakan rentang konsentrasi linieritas yang tidak sesuai kadar parasetamol, kafein dan propifenazon dalam sediaan serta penggunaan pH yang meragukan (4,5).

Berdasarkan hal tersebut, perlu dilakukan penetapan kadar parasetamol, kafein dan propifenazon secara simultan dalam sediaan tablet dengan metode KCKT, untuk memperoleh metode analisis yang presisi dan akurat serta dapat digunakan dalam analisis kadar parasetamol, kafein dan propifenazon.

Masuk 28-05-2018

Revisi 29-07-2018

Diterima 30-07-2018

## Korespondensi

Endah Yulyarti

endah\_art@yahoo.co.id

## Copyright

© 2018 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas

Farmasi · Makassar

Diterbitkan tanggal

31-07-2018

## Dapat Diakses Daring

Pada:

<http://journal.unhas.ac.id>

/index.php/mff



## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

HPLC LC 20 AD autosampler Shimadzu®, ultrasonik Elma®, timbangan analitik Mettler Toledo®, timbangan mikrogram Sartorius®, kolom okta desilsilan (ODS) YMC® (5µm, 250mm x 4.6mm), kolom ODS C18 Luna Phenomenex® (5µm, 250mm x 4.6mm), pH meter Mettler Toledo® Seven Compact, seperangkat penyaring Millipore®, pompa vakum Millipore®.

Tablet multikomponen, parasetamol Baku Pembanding Farmakope Indonesia (BPFI), propifenazon BPFI, kafein BPFI diperoleh dari Pusat Pengujian Obat dan Makanan Nasional (P POMN), air steril Widatra®, metanol untuk KCKT Merck®, asam fosfat 1% Merck®, kertas saring Whatman®, membran filter Omnipore Merck®, syringe filter 0,45 µm Advantec® dan seperangkat alat gelas

### Teknik Pengumpulan Data

Data yang diperoleh berupa gambar kromatogram dan ringkasan waktu retensi, area, jumlah plat teoritis, tailing faktor dan resolusi masing masing analit secara simultan.

### Teknik Analisis

Analisis uji kesesuaian sistem (UKS) dilakukan dengan menghitung RSD waktu retensi dan RSD area. Jika diperoleh RSD waktu retensi dan area baku  $\geq 2,0\%$ , jumlah plat teoritis  $\geq 2000$ , tailing faktor  $\leq 2$ , dan resolusi  $> 2$  maka analisis dinyatakan memenuhi syarat.

Kadar yang diperoleh dari hasil penentuan presisi dihitung persen RSD, jika nilai yang diperoleh  $\leq 2\%$  maka uji presisi dinyatakan memenuhi syarat:

$$RSD (\%) = \frac{SD}{x_{rerata}} \times 100\%$$

Nilai recovery dari penentuan akurasi dihitung sebagai berikut:

$$\% Recovery = \frac{\text{Berat Baku Diperoleh}}{\text{Berat Baku yang Sebenarnya}} \times 100\%$$

jika nilai recovery parasetamol dan propifenazon 98-102% dan nilai recovery kafein 97-103%, maka uji akurasi dinyatakan memenuhi syarat

### Pembuatan Fase Gerak

Pada penelitian ini digunakan fase gerak campuran metanol dan air pH 3 dengan perbandingan 50:50.

### Penyiapan Sampel

Sampel sebanyak 20 tablet ditimbang kemudian bobot rata-rata dihitung. Setelah dihaluskan, serbuk sampel ditimbang, ditambahkan fase gerak dikocok, dicukupkan hingga 50 mL dan disaring. Filtrat dipipet 2 mL dan dicukupkan volumenya hingga 20 mL dengan fase gerak kemudian disaring menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

### Kondisi Analisis

Penetapan dilakukan menggunakan KCKT detektor UV pada panjang gelombang 273 nm dengan kolom ODS Luna phenomenex, fase gerak metanol dan air pH 3 (50 : 50 v/v), suhu oven 35°C, laju alir 0,6 mL/menit, volume penyuntikan 20 µL.

### Uji Kesesuaian Sistem

Pada uji kesesuaian sistem digunakan larutan baku yang disuntikkan ke dalam KCKT sebanyak 5 kali kemudian

siamati luas puncak, waktu retensi, resolusi, tailing faktor dan jumlah plat teoritis.

### Presisi

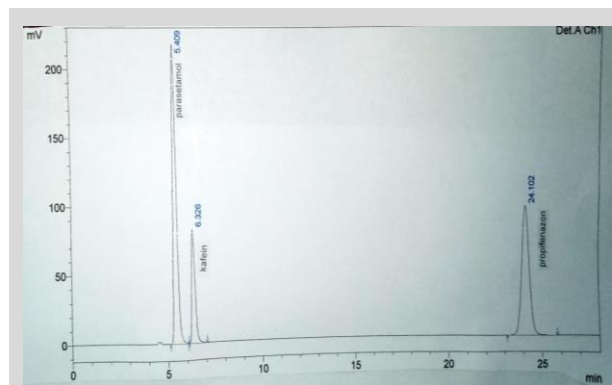
Penetapan presisi dilakukan menggunakan larutan baku dan larutan uji (10 replikasi) yang disuntikkan ke dalam KCKT dan luas puncak diamati kemudian nilai RSD dihitung.

### Akurasi

Metode adisi digunakan pada penetapan akurasi dengan penambahan baku pada larutan uji sehingga diperoleh kadar total 80, 100, 120% dari kandungan yang tersedia. Larutan uji dan larutan baku dibuat dan disuntikkan ke dalam KCKT dengan kondisi yang sesuai. Masing-masing kadar dilakukan 3 replikasi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada tahap awal penelitian ini dilakukan optimasi pemisahan parasetamol, kafein dan propifenazon. Optimasi yang maksimal diperoleh dengan menggunakan fase gerak metanol dan air pH 3,0 (50:50) laju alir 0,6 mL/menit menghasilkan pemisahan parasetamol, kafein dan propifenazon terlihat pada kromatogram baku campuran **Gambar 1** yang menunjukkan waktu retensi parasetamol, kafein dan propifenazon adalah 5,409; 6,326 dan 24,102 menit dengan nilai resolusi antara dua puncak adalah 3,5 sesuai dengan nilai yang dipersyaratkan lebih dari 2,0.



**Gambar 1.** Kromatogram pemisahan parasetamol, kafein dan propifenazon dengan fase gerak metanol-air pH 3 (50:50),  $\lambda$  273 nm, laju alir 0,6 mL/menit

**Tabel 1.** Hasil uji kesesuaian sistem parasetamol, kafein dan propifenazon

Parameter	PCT	KAF	PP
Waktu retensi (menit)	5,408	6,326	24,107
RSD waktu retensi (%)	0,018	0,017	0,025
Luas puncak	2681678	996971	2707378
RSD luas puncak (%)	1,115	1,281	0,335
Plat Teoritis	4411,076	6378,757	17155,705
Tailing faktor	1,339	1,336	1,093
Resolusi	0,000	2,856	33,772

Keterangan: PCT = Parasetamol; KAF = Kafein; PP = Propifenazon

Analisis selanjutnya dilakukan uji kesesuaian sistem dengan menyuntikkan larutan baku campuran sebanyak 5 kali ke dalam KCKT. Parameter uji kesesuaian sistem harus memenuhi kriteria keberterimaan yang akan memberikan

tingkat kepercayaan mengenai ketepatan kolom, fase gerak, temperatur dan laju alir yang digunakan dan akan menjamin kinerja sistem (pompa dan detektor) (6).

**Tabel 2.** Hasil penentuan presisi parasetamol, kafein dan propifenazon

No	Parasetamol		Kafein		Propifenazon	
	Kadar (mg)	Kadar (%)	Kadar (mg)	Kadar (%)	Kadar (mg)	Kadar (%)
1	323,587	92,453	46,037	92,073	153,787	102,525
2	325,781	93,080	46,787	93,574	149,219	99,480
3	339,029	96,865	48,801	97,603	147,512	98,342
4	324,945	92,841	46,698	93,397	146,562	97,708
5	331,637	94,753	48,507	97,014	147,568	98,379
6	340,507	97,288	47,497	94,994	152,786	101,857
7	328,889	93,968	46,766	93,533	150,912	100,608
8	330,732	94,495	47,260	94,521	147,044	98,029
9	326,274	93,221	46,816	93,632	146,113	97,408
10	334,765	95,647	48,039	96,078	146,153	97,435
<b>Rerata</b>	<b>330,615</b>	<b>94,461</b>	<b>47,321</b>	<b>94,642</b>	<b>148,766</b>	<b>99,177</b>
<b>SD</b>	<b>5.904</b>	<b>1.687</b>	<b>0.884</b>	<b>1.768</b>	<b>2.806</b>	<b>1.871</b>
<b>RSD</b>	<b>1,786</b>	<b>1,786</b>	<b>1,868</b>	<b>1,868</b>	<b>1,886</b>	<b>1,886</b>

Hasil pada **Tabel 1** menunjukkan bahwa analisis multi-komponen memadai untuk dilakukan pada kondisi dan sistem kromatografi yang digunakan. Hal ini terlihat dari hasil uji kesesuaian sistem yang menunjukkan bahwa RSD waktu retensi dan luas puncak ketiga analit < 2%, jumlah plat teoritis > 2000, tailing faktor < 2, dan resolusi antara dua puncak > 2.

**Tabel 2.** Hasil penentuan akurasi parasetamol

Level (%)	Replikasi ke-	(a)	(b)	Recovery (%)	Rerata recovery (%)
a/bx100					
80	1	8,515	8,368	101,755	100,394
	2	8,445	8,368	100,924	
	3	8,243	8,368	98,503	
100	1	10,413	10,460	99,552	100,158
	2	10,412	10,460	99,543	
	3	10,604	10,460	101,378	
120	1	12,536	12,552	99,874	98,645
	2	12,301	12,552	98,002	
	3	12,308	12,552	98,058	
<b>Rerata</b>					<b>99,732</b>

(a) = Berat baku diperoleh (mg)  
(b) = Berat baku sebenarnya (mg)

Sediaan tablet X yang mengandung parasetamol 350 mg, kafein 50 mg dan propifenazon 150 mg digunakan untuk penentuan presisi dengan cara menetapkan kadar analit dalam sediaan sampel, kemudian kadar yang diperoleh dibandingkan dengan kadar dalam sediaan. Penentuan ini menggunakan 10 replikasi.

Persyaratan kadar dalam monografi USP yaitu 90-110%, sedangkan hasil presisi yang tercantum pada tabel 5 diperoleh kadar parasetamol, kafein dan propifenazon berkisar 92,07-102,52% yang berarti masih berada dalam kisaran yang dipersyaratkan. Kriteria penerimaan RSD presisi yaitu tidak lebih dari 2% (7), yang sejalan dengan hasil RSD parasetamol, kafein dan propifenazon masing-masing 1,79; 1,87; 1,89%.

**Tabel 4.** Hasil penentuan akurasi kafein

Level (%)	Replikasi ke-	(a)	(b)	Recovery (%)	Rerata recovery (%)
a/bx100					
80	1	1,198	1,193	100,476	100,706
	2	1,179	1,193	98,883	
	3	1,226	1,193	102,758	
100	1	1,507	1,491	101,102	100,766
	2	1,512	1,491	101,391	
	3	1,488	1,491	99,806	
120	1	1,824	1,789	101,946	102,308
	2	1,832	1,789	102,395	
	3	1,835	1,789	102,581	
<b>Rerata</b>					<b>101,206</b>

(a) = Berat baku diperoleh (mg)  
(b) = Berat baku sebenarnya (mg)

Penentuan akurasi ditunjukkan dengan persen perolehan kembali atau disebut juga recovery dilakukan untuk mengetahui kedekatan antara nilai yang diperoleh dengan nilai sebenarnya. Ada dua metode yaitu metode simulasi dan adisi, namun metode simulasi tidak dapat digunakan karena komposisi zat tambahan dalam sediaan tablet yang digunakan tidak diketahui sehingga digunakan penambahan baku (metode adisi Perbandingan penambahan sampel terhadap baku adalah 70:30, kemudian dianalisis dan ditentukan berapa persen analit yang ditambahkan tadi dapat ditemukan. Digunakan 3 replikasi pada level 80, 100 dan 120 % dari kandungan analit dalam tablet (7).

**Tabel 4.** Hasil penentuan akurasi kafein

Level (%)	Replikasi ke-	(a)	(b)	Recovery (%)	Rerata recovery (%)
a/bx100					
80	1	3,520	3,590	98,055	98,587
	2	3,520	3,590	98,050	
	3	3,577	3,590	99,655	
100	1	4,454	4,487	99,264	99,787
	2	4,559	4,487	101,607	
	3	4,420	4,487	98,492	
120	1	5,326	5,385	98,912	100,727
	2	5,461	5,385	101,415	
	3	5,485	5,385	101,853	
<b>Rerata</b>					<b>99,700</b>

(a) = Berat baku diperoleh (mg)  
(b) = Berat baku sebenarnya (mg)

Hasil penentuan akurasi pada tabel 3, 4 dan 5 diperoleh kadar rerata parasetamol, kafein dan propifenazon masing-masing

99,732; 101,260; 99,700% sehingga memenuhi persyaratan recovery berturut-turut yaitu 98-102; 97-103 dan 98-102%.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil presisi dan akurasi metode yang diperoleh maka dapat disimpulkan bahwa penetapan kadar parasetamol, kafein dan propifenazon dalam sediaan tablet menggunakan KCKT dapat dilakukan secara simultan dan memenuhi syarat keberterimaan uji presisi, akurasi sehingga dapat digunakan untuk analisis. Penetapan kadar parasetamol, kafein dan propifenazon dalam sediaan tablet secara simultan perlu dilakukan dengan metode yang berbeda dan membandingkan signifikansi hasil yang diperoleh

## DAFTAR PUSTAKA

1. Chaudhary, J., Jain A., and Saini, V. 2011. Simultaneous Estimation of Multicomponent Formulations by UV-Visible Spectroscopy: An Overview. *International Research Journal of Pharmacy*. 2(12), 81-83.
2. Tsvetkova, B.G., Kostova, B.D., Rachev, D.R. Pelkova, L.P. and Pencheva, I.P. 2013. HPLC Assay and Stability Studies of Tablets Containing Paracetamol and Caffeine. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 18 (1) : 138-142.
3. Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia. 2002. Informasi Spesialite Obat Indonesia. Edisi XXXVI. Jakarta. 47, 218.
4. Adupa, S., Adupa, S., Simhadri, H., and Kalidindi, S. V. 2014. Simultaneous Estimation of Paracetamol Caffeine and Propyphenazone in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form by RP-HPLC. *Journal of Pharmacy Research*, 8 (3) : 331-335.
5. Delvadiya, K., Kabra, P. Kimbahune, R. Patel, N. and Nargund, L. 2013. High-performance Liquid Chromatographic Determination of Paracetamol, Propyphenazone, and Caffeine in Pharmaceutical Formulations. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 47 (4) : 65-72.
6. Yuwono, M., Indrayanto, G. 2005. Validation of Chromatographic Method of Analysis. Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology. 32 : 243-259.
7. Harmita. 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 1 (3) : 117-135.
8. Ahuja, S., and Dong, M.W. Eds. 2005. Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC. 1st Edition. United Kingdom : Elsevier Inc. 191-217, 401-412.
9. Ditjen POM. 1995. Farmakope Indonesia. Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
10. Gupta, V., Jain, A. D. K., Gill, N. S. and Gupta, K. 2012. Development and Validation of HPLC Method. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*. 2 (4) : 17-25.
11. Huber, L. 2007. Validation and Qualification in Analytical Laboratories. 2nd edition. Informa Healthcare USA Inc.125, 141, 144, 146.
12. Kar, A. 2005. Pharmaceutical Drug Analysis Revised 2nd edition. New Age International Publisher. 455.
13. Kazakevich, Y., and Lobrutto, R. Eds. 2007. HPLC for Pharmaceutical Scientists. Wiley-Interscience. A John Wiley & Sons Inc. 417
14. Kupiec, T. 2004. Quality-Control Analytical Methods: High-Performance Liquid Chromatography. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 8 (3) : 223-226.
15. Moffat, A. C., Osselton, M. D. and Widdop, B. 2005. Clarke's Analysis of Drug and Poisons. Pharmaceutical Press.
16. Ravisankar, P., Navya, C. N., Pravallika, D., and Sri, D. N. 2015. A Review on Step-by-Step Analytical Method Validation. *International Organization of Scientific Research (IOSR) Journal of Pharmacy*. 5 (10) : 7-19.
17. Riyanto. 2002. Validasi dan Verifikasi Metode Uji : Sesuai dengan ISO/IEC 17025 Laboratorium Pengujian dan Kalibrasi. Deepublish. 18, 39.
18. United States Pharmacopeial Convention. 2016. The United States Pharmacopeia 39-National Formulary 34 (USP39-NF34). 39th Edition. Rockville USA. United States Pharmacopeial Convention Inc. 6-10 <621>, 1-5 <1225>.
19. Watson, D. G. Eds. Terjemahan Winny R. Syarief. 2009. Analisis Farmasi : Buku Ajar untuk Mahasiswa Farmasi dan Praktisi Kimia Farmasi. EGC. 314.