

KANDUNGAN SALISILAT BEBAS DALAM TABLET ASETOSAL YANG BEREDAR DI SURABAYA

FEBRI ANNURYANTI^{1*}, JUNIAR MOECHTAR¹, ASRI DARMAWATI¹

¹Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Airlangga University, Surabaya, Indonesia 60286

*correspondency: febriannuryanti@yahoo.com

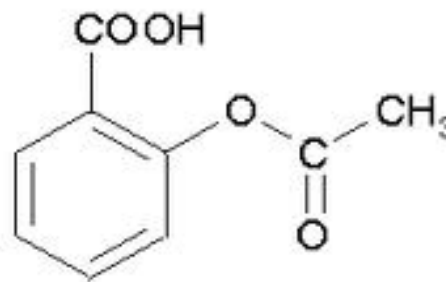
ABSTRACT

Acetosal is a compound that has analgesic, antipyretic and anti inflammation properties when used in a high dose (500-1000 mg/day). At lower dose (801-160 mg/day), acetosal can act as anti platelet for patients with infark miokard. The content of free salicylic acid in acetosal tablets may aggravate the side effect of acetosal, which is irritating stomach. This side effect must been given a special attention especially when it is used for prolonging treatment in patients with stroke or ischemia cerebral. The purpose of this research is to determine free salicylic acid in acetosal tablet whether its amount is over the required limit according to Indonesian Pharmacopeia IV. Five brand name of acetosal tablets (A, B, C, D, and E) were analyzed using HPLC instrument and 0.2 % sodium 1-hexanesulfonate in water : acetonitrile (85:15) pH 3.4 used as mobile phase. The chromatogram results showed that A and B did not show peak of free salicylic acid, while the others (C, D, and E) showed peak of free salicylic acid. C sample contains $0.14 \% \pm 0.01$ w/w of free salicylic acid, D and E tablet contains $(0.15 \% \pm 0.01$ w/w) and $(0.07 \% \pm 0.00$ w/w) of free salicylic acid, respectively. Although there were three samples of acetosal tablets that contain free salicylic acid, but they still meet the requirement as mentioned in Indonesian Pharmacopeia IV.

Keywords : acetosal, free salicylic acid, HPLC

PENDAHULUAN

Asam asetil salisilat atau yang lebih dikenal dengan asetosal atau aspirin merupakan senyawa yang memiliki khasiat sebagai analgesik, antipiretik, dan anti inflamasi pada penggunaan dosis besar. Asetosal termasuk produk *over the counter* (OTC) yang dapat diperoleh tanpa resep dokter dan telah digunakan secara luas di masyarakat. Beberapa dekade terakhir ini, asetosal bukan lagi merupakan pilihan utama sebagai analgesik dikarenakan efek sampingnya yang dapat mengiritasi lambung. Untuk mengurangi efek iritasi lambung ini, asetosal biasanya dibuat dalam bentuk tablet biasa (*plain uncoated*), *buffered tablets*, *enteric coated tablets*, *dispersible tablets*, suppositoria dll (Sweetman., 2002). Khasiat lain yang dimiliki asetosal pada penggunaan dosis kecil adalah sebagai anti platelet yang dapat mengurangi kemungkinan terjadinya infark miokard pada orang dengan resiko tinggi stroke atau *ischemia cerebral*, sehingga asetosal diproduksi dengan dosis sediaan 80 dan 160 mg/tablet dengan aturan pakai 1 tablet/hari (Sweetman, 2002).



Gambar 1. Asetosal (Depkes RI, 1995)

Efek iritasi lambung pada penggunaan asetosal disebabkan karena asetosal bereaksi asam (gambar 1). Selain itu, asetosal merupakan senyawa ester yang mudah terhidrolisis menjadi asam asetat dan asam salisilat selama masa produksi maupun penyimpanan. Asam salisilat inilah yang menjadi penyebab iritasi lambung ketika asetosal terhidrolisis dikonsumsi secara per oral oleh penderita. Mengingat saat ini asetosal banyak digunakan bersama obat jantung yang juga bereaksi asam (seperti isosorbid dinitrat), maka monitoring asam salisilat bebas dalam sediaan asetosal penting dilakukan, terutama karena asetosal sebagai anti thrombus yang digunakan dalam jangka panjang. Hal lain yang menjadi dasar dalam monitoring kadar asam salisilat bebas adalah kondisi penyimpanan tablet asetosal yang tidak sesuai serta adanya kemungkinan cacat pada kemasan primer tablet asetosal yang memungkinkan asetosal terhidrolisis tanpa dapat terlihat dari luar kemasan.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah kandungan salisilat bebas dalam sediaan tablet asetosal yang beredar di Surabaya masih memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia IV.

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk mengetahui keamanan penggunaan asetosal sebagai terapi pengobatan jangka panjang pada penderita *infark miokard*.

METODE PENELITIAN

Bahan :

Asetosal p.g; asam salisilat p.a; asetonitril pro-KCKT; etanol p.a; asam format p.a; asam asetat glacial p.a; Na-1-heptansulfonat p.a, air suling.

Alat :

Analisis dilakukan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) merek Agilent seri LC 1100 yang dilengkapi detektor DAD. Pengamatan dilakukan pada panjang gelombang 280 nm, kolom KCKT Bondapak RP-18 dilakukan untuk pemisahan senyawa.

Sampel :

Tablet asetosal (5 merek dagang) yang dibeli dari beberapa apotek di Surabaya.

Tahapan Penelitian :

1. *Persiapan bahan dan pembuatan larutan pereaksi*

a. Pembuatan fase gerak KCKT

2 g Natrium 1-heptansulfonat dilarutkan dalam campuran 850 ml air dan 150 ml asetonitril kemudian ditambahkan asam asetat glasial hingga pH 3,4

b. Pembuatan larutan pengencer

Larutan pengencer dibuat dengan mencampur asetonitril dengan asam format (99:1)

c. Pembuatan larutan baku asetosal 500 ppm

Ditimbang teliti 100 mg asetosal, dimasukkan dalam labu ukur 200 ml dan ditambahkan larutan pengencer hingga tepat tanda.

d. Pembuatan larutan baku salisilat 15 ppm

Ditimbang 60 mg salisilat, dimasukkan labu ukur 200 ml dan ditambahkan larutan pengencer hingga tepat tanda. Dipipet 0,5 ml dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan larutan pengencer hingga tepat tanda.

2. *Verifikasi metode KCKT yang meliputi batas deteksi (LOD), linieritas, akurasi dan presisi*

a. Batas Deteksi (LOD)

Batas deteksi dihitung dengan menggunakan rumus $LOD = 3 Sb/SI$

Sb = simpangan baku respon analitik dari blanko

SI = arah garis linear (kepekaan arah) dari kurva antara respon terhadap konsentrasi = slope

b. Uji linieritas

Linieritas dibuat dengan menggunakan larutan baku kerja asam salisilat konsentrasi 3 hingga 15 ppm.

c. Uji akurasi

Uji akurasi dilakukan dengan membuat larutan baku asetosal yang diadisi dengan larutan baku salisilat dengan konsentrasi masing-masing 6 ppm, 9 ppm dan 12 ppm. Dari masing-masing konsentrasi, dilakukan replikasi sebanyak 3 kali. Perolehan kembali kadar salisilat dapat menunjukkan keakuratan dari metode.

d. Uji presisi

Nilai standar deviasi dari hasil uji akurasi dapat digunakan untuk mengetahui presisi dari metode KCKT yang dikembangkan.

3. Uji batas salisilat dalam sediaan tablet asetosal

a. Pembuatan larutan baku kerja salisilat 2,5; 5,0; 7,5; 10; dan 15 ppm

Dipipet sejumlah tertentu larutan baku salisilat 15 ppm, diencerkan dengan larutan pengencer hingga terbentuk larutan baku kerja yang diinginkan.

b. Pembuatan larutan sampel

Ditimbang dan diserbukkan 20 tablet, kemudian ditimbang seberat ± 100 mg asetosal dan ditambahkan 20 ml larutan pengencer dan 10 butir manik kaca. Larutan ini kemudian dikocok kuat selama 10 menit dan disentrifus selama 5 menit (**Larutan persediaan**).

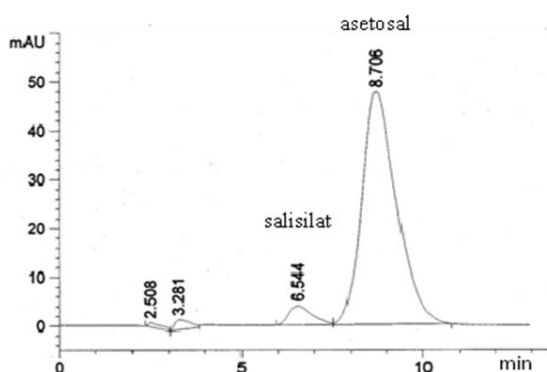
Diambil sejumlah volume tertentu larutan persediaan, ditambahkan 9 volume larutan pengencer (**Larutan uji**).

c. Disuntikkan 20 μ L larutan uji ke dalam sistem kromatografi.

d. Dilakukan analisis data kromatogram

HASIL PENELITIAN

Hasil penyuntikan larutan baku asetosal 700 ppm dan salisilat 15 ppm kedalam sistem KCKT menunjukkan bahwa asetosal dan asam salisilat dapat terpisah dengan sempurna pada kondisi analisis yang telah ditentukan. Dari hasil kromatografi, didapatkan waktu retensi larutan baku asetosal 700 ppm dan larutan baku salisilat 15 ppm masing-masing 8.706 menit dan 6.544 menit. Nilai resolusi yang diperoleh sebesar 3.24 membuktikan bahwa metode yang dipilih dapat digunakan untuk menguji kadar salisilat bebas dalam tablet asetosal karena mampu memisahkan salisilat bebas dengan asetosal secara sempurna.



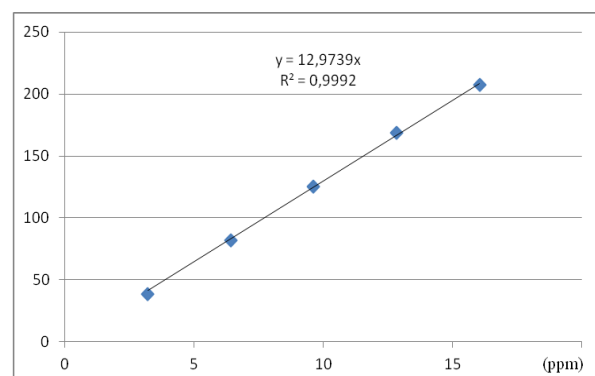
Gambar 2. Kromatogram KCKT salisilat dan asetosal.

Dengan menggunakan rumus $LOD = 3 \times Sb/SI$, didapatkan hasil batas deteksi asam salisilat adalah sebesar 0,3896 ppm.

Uji linieritas asam salisilat dibuat dengan menggunakan larutan baku kerja asam salisilat konsentrasi 3 hingga 15 ppm. Area yang diperoleh digunakan untuk membuat persamaan regresi linear larutan baku asam salisilat. Persamaan regresi linear serta kurva kalibrasi larutan baku asam salisilat dapat dilihat pada tabel 1 dan gambar 3.

Tabel 1. Persamaan Regresi Linear Larutan Baku Asam Salisilat

Konsentrasi salisilat (ppm)	Area
3,21	38,88549
6,42	81,98207
9,63	125,57449
12,84	168,62537
16,05	207,29247



Gambar 3. Kurva regresi linear asam salisilat

Uji akurasi atau perolehan kembali (% *recovery*) dilakukan dengan menyuntikkan sampel asetosal yang tidak mengandung asam salisilat yang diadisi dengan larutan baku salisilat konsentrasi 6 ppm, 9 ppm, dan 12 ppm. Masing-masing sampel direplikasi sebanyak 3 kali. Nilai perolehan kembali (% *recovery*) diperoleh dengan memasukkan area kromatogram sampel ke dalam persamaan regresi linier larutan baku salisilat.

Nilai presisi dapat diketahui dari hasil perhitungan relatif standar deviasi persen perolehan kembali. Nilai perolehan kembali (% *recovery*) dan presisi asam salisilat dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2 Nilai perolehan kembali (% recovery) dan presisi asam salisilat

Zat	Area asetosal	Area salisilat	% recovery
Asetosal + salisilat 6 ppm	3025,02222	87,95868	106,89
	3036,96777	84,12101	102,36
	3053,53711	83,38251	101,48
Asetosal + salisilat 9 ppm	3044,57910	132,98547	106,70
	3066,88770	137,06787	105,85
	3068,67090	136,29422	109,62
Asetosal + salisilat 12 ppm	3172,25049	179,79443	107,66
	3144,05884	181,25873	108,53
	3168,03516	179,83665	107,69
Rata-rata % recovery salisilat			106,31
Standar deviasi % recovery salisilat			2,56
RSD			2,41 %

Lima sampel tablet yang diuji adalah tablet A, B, C, D, dan E. Dari hasil analisis, tablet A dan B tidak menunjukkan adanya peak asam salisilat. Ada dua kemungkinan yang dapat menjelaskan hasil ini, yakni a) tablet asetosal disimpan sesuai dengan kondisi yang dipersyaratkan, sehingga asetosal tidak terurai menjadi asam salisilat bebas; b) kadar asetosal yang terurai menjadi asam salisilat sangat kecil sehingga tidak terdeteksi menggunakan metode KCKT yang dikembangkan. Besarnya kadar serta % b/b seluruh sampel tablet asetosal dapat dilihat dalam Tabel 3 sampai Tabel 7.

Tabel 3. Kandungan asam salisilat dalam tablet A

No. Sampel	Berat sampel	Area	Kadar (ppm)
1	0,1205	0	0
2	0,1233	0	0
3	0,1207	0	0
4	0,1205	0	0
5	0,1219	0	0

*) Berat rata-rata 20 tablet = 0,6043 g

Tabel 4. Kandungan asam salisilat dalam tablet B

No. Sampel	Berat sampel	Area	Kadar (ppm)
1	0,1336	0	0
2	0,1365	0	0
3	0,1375	0	0
4	0,1365	0	0
5	0,1379	0	0

*) Berat rata-rata 20 tablet = 0,1376 g

Tabel 5. Kandungan asam salisilat dalam tablet C

No. Sampel	Berat sampel	Area	Kadar (ppm)	% b/b
1	0,2326	70,76422	5,92	0,12 %
2	0,2376	79,71955	6,65	0,13 %
3	0,2366	94,05309	7,82	0,15 %
4	0,2388	87,95905	7,33	0,14 %
5	0,2288	80,57418	6,72	0,14 %
Rata-rata $\pm$ SD				0,14 $\pm$ 0,01

*) Berat rata-rata 20 tablet = 0,2303 g

Tabel 6. Kandungan asam salisilat dalam tablet D

No. Sampel	Berat sampel	Area	Kadar (ppm)	% b/b
1	0,2909	75,89867	6,34	0,14 %
2	0,3002	80,24388	6,70	0,14 %
3	0,3019	96,32526	8,00	0,16 %
4	0,3006	79,55320	6,63	0,14 %
5	0,3090	104,27622	8,66	0,17 %
Rata-rata $\pm$ SD				0,15 $\pm$ 0,01

*) Berat rata-rata 20 tablet = 0,2486 g

Tabel 7. Kandungan asam salisilat dalam tablet E

No. Sampel	Berat sampel	Area	Kadar (ppm)	% b/b
1	0,1551	43,05188	3,56	0,07 %
2	0,1543	39,10488	3,24	0,07 %
3	0,1544	37,93553	3,14	0,07 %
4	0,1555	38,14429	3,16	0,07 %
5	0,1547	46,99884	3,89	0,08 %
Rata-rata $\pm$ SD				0,07 $\pm$ 0,00

*) Berat rata-rata 20 tablet = 0,1285 g

PEMBAHASAN

Berdasarkan nilai resolusi (R_s) yang besar (> 1.5) dapat disimpulkan bahwa metode yang digunakan untuk penentuan asam salisilat bebas dalam tablet asetosal yang tercantum dalam Farmakope Indonesia IV dapat diterapkan dalam penelitian ini. Penggunaan fase gerak natrium 1-heksansulfonat sebagai pengganti natrium 1-heptansulfonat tidak mempengaruhi pemisahan asam salisilat dengan asetosal. Nilai LOD sebesar 0,3896 ppm menunjukkan bahwa asam salisilat masih dapat dianalisis dengan cermat dan seksama.

Nilai (% recovery) asam salisilat adalah sebesar 106,31 % dengan nilai presisi sebesar 2,41 %. Berdasarkan Harmita (2004), dengan kadar asam

salisilat bebas yang diijinkan (< 10 ppm), maka nilai perolehan kembali yang diperbolehkan adalah antara 80% hingga 110%. Secara keseluruhan, hasil uji batas deteksi, linieritas, akurasi, dan presisi memenuhi kriteria, sehingga metode ini dapat digunakan untuk menentukan kadar asam salisilat bebas dalam tablet asetosal.

Hasil uji batas salisilat dalam tablet asetosal, diperoleh hasil tablet A dan B tidak mengandung asam salisilat. Sedangkan tablet C mengandung $0,14 \pm 0,01\%$ asam salisilat bebas, tablet D mengandung $0,15 \pm 0,01\%$ asam salisilat bebas, dan tablet E mengandung $0,07 \pm 0,00\%$ asam salisilat bebas

Meskipun ada tiga sampel tablet asetosal yang mengandung asam salisilat bebas, namun kadarnya masih memenuhi persyaratan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia IV.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh kondisi penyimpanan obat terhadap kandungan asam salisilat bebas dalam tablet asetosal ketika obat telah diserahkan kepada pasien.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada :

1. Rekan-rekan staf dosen di Departemen Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Unair
2. Para analis di Ruang Praktikum Analisis Farmasi Fakultas Farmasi Unair
3. Semua pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian yang tidak bisa disebutkan satu persatu

DAFTAR PUSTAKA

Sweetman C.S (editor), **Martindale The Complete Drug Reference**, 33th edition, Pharmaceutical Press, London, UK, 2002, p. 14-18

Departemen Kesehatan RI, **Farmakope Indonesia**, edisi IV, Jakarta, 1995, hal. 31-35

The United States Pharmacopeia, 2000, **USP-24/NF-19**, United States Pharmacopeial Convention Inc., Twinbrook Parkway, Rockville, p. 161-167

Harmita, 2004, Review Artikel : Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya, **Majalah Ilmu Kefarmasian**, Vol. I, No.3, hal 117 - 135

Kumkumian C., Williams R.L., 1994, Reviewer of Guidance, **Validation of Chromatographic Methods**, CMC 3, p. 7-26

Skoog A.D. West, D.M.; Holler, F.J., 1988, **Principles of Instrumental Analysis**, 5th edition, Saunders College Publishing, p. 725-742