

Pemantauan Stabilitas Sefiksim pada Sediaan Racikan Pulveres berdasarkan ketentuan *Beyond Use Date*

Radixza Afiffatul Rohmanna¹, Anita Sukmawati^{1*}
¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
*Email: anita.sukmawati@ums.ac.id

Abstrak

Keywords:
Beyond use date;
Sefiksim; Pulveres;
Racikan obat;
Stabilitas.

Saat ini masih banyak ditemukan resep dokter racikan obat terutama untuk anak-anak dan lansia. Obat racikan rentan akan ketidakstabilan oleh karena itu evaluasi secara fisika maupun kimia perlu dilakukan untuk mengevaluasi stabilitas sediaan racikan obat. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui stabilitas racikan bentuk puyer atau pulveres sefiksim berdasarkan ketentuan *Beyond Use Date*. Sefiksim merupakan salah satu antibiotik yang sering diresepkan oleh dokter. Racikan pulveres sefiksim yang disimpan pada suhu ruang (26°C) dan lemari pendingin (5°C) kemudian diuji terhadap perubahan kadar, pH, dan organoleptis (warna dan aroma) pada interval hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28. Pemantauan kadar bahan aktif selama masa penyimpanan dilakukan menggunakan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang 291 nm. Hasil pengamatan organoleptis terhadap warna dan aroma dari racikan pulveres sefiksim tidak ditemukan adanya perubahan mulai hari ke-0 hingga hari ke-28 pengamatan yaitu tetap berwarna putih kekuningan dan tidak berbau. Hasil dari uji kadar dan pH menunjukkan bahwa tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan pada perolehan kadar dan pH sefiksim pada setiap interval hari pengamatan selama 28 hari baik pada suhu 26°C maupun 5°C (sig.2-tailed>0,05). Setelah 28 hari penyimpanan ditemukan adanya perbedaan yang signifikan pada perolehan pH pulveres sefiksim dari kedua suhu penyimpanan (sig.2-tailed<0,05), namun rerata pH sefiksim pada suhu 26°C maupun 5°C masih memenuhi syarat pH sefiksim yang diperbolehkan yaitu 2,6 sampai 4,1. Berdasarkan hasil pengujian tersebut, racikan pulveres sefiksim stabil selama 28 hari pada suhu penyimpanan 26°C dan 5°C sehingga hasil ini sesuai dengan ketentuan *Beyond Use Date* untuk sediaan nonaqueous formulation.

1. PENDAHULUAN

Pulveres atau biasanya masyarakat umum menyebutnya dengan puyer adalah racikan obat berupa serbuk terbagi dalam bobot yang kurang lebih sama dengan pengamatan secara visual. Sampai saat ini pulveres masih menjadi racikan obat yang

sering diresepkan oleh dokter. Racikan obat khususnya pulveres masih menjadi rujukan terapi untuk menangani pasien dengan kebutuhan khusus misalnya pediatri. Pasien pediatri atau anak-anak tidak mampu menelan sediaan obat dari industri farmasi sehingga perlu adanya

perubahan bentuk sediaan obat oleh apoteker untuk memberikan kemudahan dan kenyamanan dalam penggunaannya (1). Uji stabilitas terhadap racikan obat perlu dilakukan untuk mengetahui seberapa lama obat tersebut dapat bertahan dalam batas waktu tertentu saat penyimpanan dan penggunaan.

Penentuan stabilitas pada obat racikan tidak lagi menggunakan keterangan *expired date* (waktu kedaluwarsa) yang berasal dari industri farmasi tetapi menggunakan ketentuan *Beyond Use Date* (BUD, masa edar) pada USP *Chapter 795* karena obat tidak lagi berada pada kemasan aslinya. *Beyond Use Date* merupakan batas waktu penggunaan racikan obat yang masih dikatakan aman. Standar *Beyond Use Date* untuk sediaan *nonaqueous formulation* yang tertera pada USP *Chapter 795* yaitu tidak boleh lebih dari 25% dari waktu yang tersisa hingga kedaluwarsa atau 6 bulan dari masing-masing obat dan dipilih yang lebih singkat (2).

Berdasarkan data survei yang diperoleh dari Apotek Asty Farma ditemukan bahwa salah satu resep racikan obat yang sering diresepkan oleh dokter yaitu antibiotik sefiksime dalam sediaan pulveres (Budayanti C, Komunikasi Pribadi, 22 Februari 2019). Sefiksime termasuk antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang dapat diberikan secara oral dan memiliki spektrum luas serta lebih stabil dalam melawan beberapa *beta lactamase* (3). Sampai saat ini belum ditemukan adanya penelitian yang membahas tentang stabilitas sefiksime dalam sediaan racikan pulveres.

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dianggap perlu untuk melakukan uji stabilitas kimia untuk melihat perubahan kadar dan stabilitas fisika untuk mengetahui perubahan pH dan organoleptis (warna dan aroma) dari racikan pulveres sefiksime selama 28 hari pada suhu ruang (26°C) dan lemari pendingin (5°C) yang kemudian dibandingkan dengan ketentuan *Beyond Use Date* untuk sediaan *nonaqueous formulation* pada USP *Chapter 795*.

2. METODE

2.1. Alat dan Bahan

Peralatan dan instrumen yang digunakan dalam penelitian ini yaitu alat gelas, mikropipet Socorex Swiss, lemari pendingin, *sonicator* Branson1510, *centrifuge* PLC-05 Gemmy, tabung sentrifugator ukuran 15 mL, *syringe membrane filters Millipore* Millex-LCR, digital pHmeter OHAUS, Spektrofotometer UV-Vis GENESYS™ 10S.

Bahan-bahan yang diperlukan untuk penelitian ini yaitu serbuk sefiksime murni 200 mg yang diperoleh dari BPOM RI, pulveres sefiksime yang diracik dari kapsul sefiksime 100 mg (PT. DEXA MEDICA No Batch. 4910412), metanol (CH₃OH), kertas perkamen, akuades, aluminium foil, dan kertas saring *millipore*.

2.2. Penentuan λ_{\max} Sefiksime 291 nm dengan Spektrofotometer UV-Vis GENESYS™ 10S

Sefiksime murni (1000 µg/mL) dalam pelarut metanol diencerkan 50 kali sehingga diperoleh larutan sefiksime dengan konsentrasi 20 µg/mL. Larutan sefiksime 20 µg/mL diukur absorbansinya pada Spektrofotometer UV-Vis GENESYS™ 10S pada rentang panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang absorbansi maksimal (λ_{\max}) sefiksime terdapat pada 291 nm.

2.3. Pembuatan Kurva Baku Sefiksime

Sebanyak 5 konsentrasi larutan standar disiapkan dari larutan stok sefiksime 1000 µg/mL dengan pengenceran bertingkat yaitu 40 µg/mL, 20 µg/mL, 10 µg/mL, 5 µg/mL, dan 2,5 µg/mL. Metanol digunakan sebagai blanko saat pengukuran absorbansi. Absorbansi diukur menggunakan Spektrofotometer UV-Vis Genesys™ 10S pada λ_{\max} 291 nm. Kurva baku dinyatakan linear apabila memenuhi syarat keberterimaan yaitu koefisien korelasi dalam rentang $0,995 \leq r \leq 1$ (6). Kurva baku sefiksime yang didapatkan dari hubungan konsentrasi larutan

standar (sumbu x) dan absorptansi (sumbu y) adalah $y=0,0352x+0,0007$ dan r^2 sebesar 0,998.

2.4. Peracikan dan Penyimpanan Racikan Pulveres Sefiksim

Dalam penyiapan dan peracikan pulveres sefiksim digunakan kapsul sefiksim 100 mg (PT. DEXA MEDICA No Batch 4910412) dengan kandungan bahan aktif 100 mg sefiksim yang diperoleh dari Apotek Akmal Sehat yang berlokasi di Jalan Slamet Riyadi No.610 Sukoharjo, Surakarta. Serbuk dari 6 kapsul sefiksim dikeluarkan dari cangkangnya kemudian ditimbang satu per satu dan didapatkan bobot rata-rata isi kapsul tersebut sebesar 280 mg dengan kandungan bahan aktif 100 mg sefiksim dan 180 mg bahan tambahan. Serbuk sefiksim kemudian dibagi dengan pengamatan visual menjadi 50 bagian yang kurang lebih sama bobotnya yaitu 1 bungkus pulveres mengandung 10 mg bahan aktif sefiksim dan 18 mg bahan tambahan (laktosa) sehingga bobot untuk masing-masing pulveres adalah 28 mg. Masing-masing serbuk yang sudah ditimbang kemudian dibungkus dengan kertas perkamen lalu dimasukkan ke dalam plastik klip. Satu plastik klip digunakan untuk mewadahi 5 bungkus pulveres. Evaluasi terhadap sediaan racikan dilakukan mulai hari ke-0 hingga 7, 14, 21 dan 28 hari. Plastik klip yang sudah berisikan pulveres kemudian dimasukkan ke dalam wadah tertutup rapat dan disimpan pada suhu ruang (26°C) dan lemari pendingin (5°C).

2.5. Uji Organoleptis Racikan Pulveres Sefiksim Selama 28 Hari

Pengamatan organoleptis dilakukan mulai hari ke-0 untuk masing-masing suhu penyimpanan yaitu suhu ruang (26°C) dan lemari pendingin (5°C). Pengamatan yang dilakukan meliputi pengamatan perubahan warna dari serbuk pulveres sefiksim yang didokumentasikan dengan cara difoto melalui gawai Samsung Galaxy A5. Indera penciuman digunakan untuk mengetahui perubahan aroma yang

ditimbulkan dari pulveres sefiksim. Pengamatan ini juga dilakukan untuk interval pengamatan hari ke-7, 14, 21, dan 28. Hasil pengamatan terhadap warna disajikan dalam bentuk gambar sedangkan data pengamatan terhadap perubahan aroma ditampilkan dalam bentuk tabel.

2.6. Evaluasi Kadar Racikan Pulveres Sefiksim Selama 28 Hari

Lima bungkus racikan pulveres sefiksim yang memiliki rata-rata bobot sebesar 28 mg (10 mg bahan aktif sefiksim dan 18 mg bahan tambahan) dari masing-masing suhu penyimpanan pada suhu 26°C dan 5°C diperlukan untuk pengujian kadar pada hari ke-0. Masing-masing pulveres sefiksim dilarutkan dengan metanol pada labu ukur 10 mL sampai tanda batas dan dilarutkan dengan bantuan *sonicator* selama 15 menit dan dilanjutkan dengan sentrifugasi untuk memisahkan zat aktif dan bahan tambahan. Zat aktif sefiksim (pada fase supernatan^t) yang telah terpisah dari bahan tambahannya kemudian disaring dengan *syringe membrane filters Millipore Millex-LCR* untuk hasil yang lebih jernih. Larutan sefiksim yang telah disaring diambil sebanyak 45 μL dan dilarutkan dengan metanol pada 5 mL labu ukur sampai tanda batas, kemudian dievaluasi kadarnya dengan Spektrofotometer UV-Vis GENESYSTM 10S pada λ_{max} 291 nm. Pemantauan terhadap kadar racikan sefiksim dilakukan pada interval hari ke-7, 14, 21, dan 28 dengan langkah yang sama pada saat hari ke-0. Data disajikan dalam bentuk tabel kadar rata-rata sefiksim pada suhu ruang (26°C) dan lemari pendingin (5°C) untuk mengetahui perubahan kadar atau stabilitas dari pulveres sefiksim selama 28 hari penyimpanan. Kadar sefiksim pada sediaan racikan selama 28 hari dianalisis menggunakan *Paired Sample T-Test* untuk membandingkan pula perolehan kadar sefiksim setelah 28 hari pada suhu penyimpanan yang berbeda. Stabilitas kadar pulveres sefiksim kemudian dibandingkan dengan standar

Beyond Use Date untuk sediaan padat menurut USP Chapter 795 yaitu 25% dari waktu yang tersisa hingga *expired date* atau 6 bulan. Pulveres sefiksim diracik pada tanggal 31 Desember 2019 dari kapsul sefiksim 100 mg yang diproduksi oleh PT. DEXA MEDICA No Batch 4910412 yang memiliki *expired date* pada Desember 2021 sehingga pulveres sefiksim seharusnya stabil sampai 6 bulan dari waktu peracikan.

2.7. Uji pH Sediaan Racikan Pulveres Sefiksim Selama 28 Hari

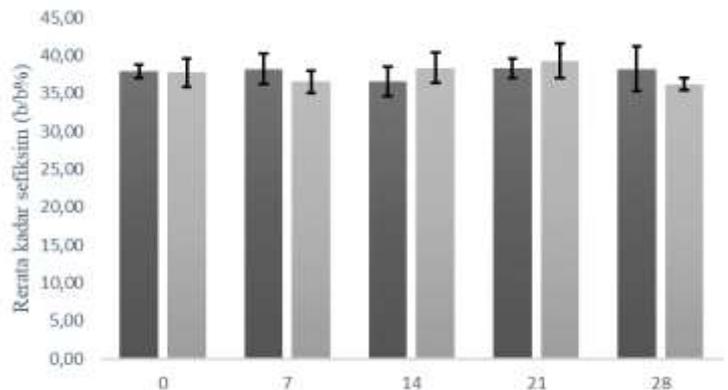
Potensial Hidrogen (pH) dari 5 racikan pulveres sefiksim yang diambil dari masing-masing suhu penyimpanan (suhu 26°C dan 5°C) pada hari ke-0 diukur dengan menggunakan digital pHmeter yang telah dikalibrasi. Masing-masing racikan pulveres sefiksim yang memiliki rata-rata bobot sebesar 28 mg yang setara dengan 10 mg bahan aktif sefiksim dan 18 mg bahan tambahan dilarutkan dengan 10 mL metanol kemudian dipindahkan ke dalam gelas beker 10 mL untuk diukur pH nya menggunakan pH meter. Pengukuran pH racikan pulveres sefiksim pada hari ke-0 diulangi kembali pada interval hari ke-7, 14, 21, dan 28. Data hasil pengukuran pH kemudian disajikan dalam bentuk tabel untuk mengetahui rata-rata pH racikan pulveres sefiksim pada setiap interval hari pengamatan pada kedua suhu penyimpanan. Data pH racikan pulveres sefiksim pada suhu 26°C dan 5°C selama 28 hari penyimpanan diolah melalui aplikasi pengolahan data SPSS dengan uji *Paired Sample T-Test* untuk membandingkan pH sefiksim setelah 28 hari dari suhu penyimpanan yang berbeda.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Evaluasi Kadar Pulveres Sefiksim Selama 28 Hari

Salah satu faktor penentu dalam stabilitas suatu obat adalah suhu. Stabilitas kadar pulveres sefiksim selama 28 hari pada suhu penyimpanan 26°C dan 5°C

menunjukkan adanya perubahan seperti yang ditampilkan pada gambar 1.



Gambar 1. Grafik perubahan kadar pulveres sefiksim selama 28 hari pada suhu 26°C (■) dan 5°C (□)

Berdasarkan gambar 1, ditampilkan perolehan rerata kadar pulveres sefiksim pada suhu 26°C dan 5°C selama 28 hari masa penyimpanan. Kemudian dilakukan pengolahan data terhadap kadar sefiksim yang disimpan pada suhu 26°C selama 28 hari dengan uji *Paired Sample T-Test* dengan membandingkan perolehan kadar pada setiap interval hari pengamatan (hari ke-7, 14, 21, dan 28) dengan kadar pulveres sefiksim pada hari ke-0 penyimpanan. Berdasarkan hasil uji *Paired Sample T-Test* diperoleh nilai *sig.(2-tailed)* berturut-turut yaitu 0,771; 0,279; 0,456; dan 0,731 untuk interval hari pengamatan ke-7, 14, 21, dan 28 yang artinya perbedaan kadar sefiksim pada suhu 26°C tidak signifikan sehingga bisa dinyatakan bahwa perbedaan hari pengamatan selama 28 hari pada suhu 26°C tidak merubah kadar sefiksim. Uji *Paired Sample T-Test* juga dilakukan pada perolehan kadar sefiksim pada suhu 5°C yang disimpan selama 28 hari dengan membandingkan perolehan

kadar pada setiap interval hari pengamatan (hari ke-7, 14, 21, dan 28) dengan kadar pulveres sefiksim pada hari ke-0 penyimpanan. Hasil dari uji *Paired Sample T-Test* berturut-turut diperoleh nilai *sig.(2-tailed)* yaitu 0,326; 0,664; 0,339; dan 0,098 untuk interval hari pengamatan ke-7, 14, 21, dan 28 yang artinya perbedaan kadar sefiksim pada suhu 5°C tidak bermakna sehingga bisa dinyatakan bahwa perbedaan hari pengamatan selama 28 hari pada suhu 5°C tidak merubah kadar sefiksim.

Ketika perolehan data berupa kadar sefiksim selama 28 hari dari suhu penyimpanan 26°C dibandingkan dengan kadar sefiksim selama 28 hari dari suhu penyimpanan 5°C kemudian diolah pada SPSS dengan uji *Paired Sample T-Test* maka didapatkan nilai *sig.(2-tailed)* yaitu 0,681. Hal ini menunjukkan bahwa perolehan kadar sefiksim setelah 28 hari yang disimpan pada suhu 26°C dan 5°C tidak berbeda bermakna sehingga bisa dinyatakan bahwa perbedaan suhu penyimpanan tidak merubah kadar sefiksim.

3.2. Evaluasi Stabilitas Fisika selama 28 Hari

Evaluasi stabilitas fisika dilakukan bersamaan dengan pengukuran kadar terhadap racikan pulveres sefiksim selama 28 hari masa penyimpanan yaitu pada interval hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28. Evaluasi stabilitas fisika diamati berdasarkan dua parameter yaitu uji organoleptis dan uji pH yang dilakukan pada suhu penyimpanan 26° dan 5°C.

3.2.1. Uji Organoleptis pada Racikan Pulveres Sefiksim

Proses menilai dan mengamati warna, bentuk, tekstur dan aroma pada obat-obatan dengan panca indra secara langsung merupakan tahapan dari uji organoleptis (4). Pengujian organoleptis yang dilakukan pada penelitian ini terkait pada perubahan warna dan aroma pulveres sefiksim dilakukan setiap

interval hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28 pada suhu penyimpanan 26°C dan 5°C.

Racikan pulveres sefiksim tidak mengalami perubahan warna dari hari ke-0 sampai hari ke-28 yakni putih sedikit kekuningan baik yang disimpan pada suhu 26°C maupun 5°C seperti yang tertera pada gambar 2.

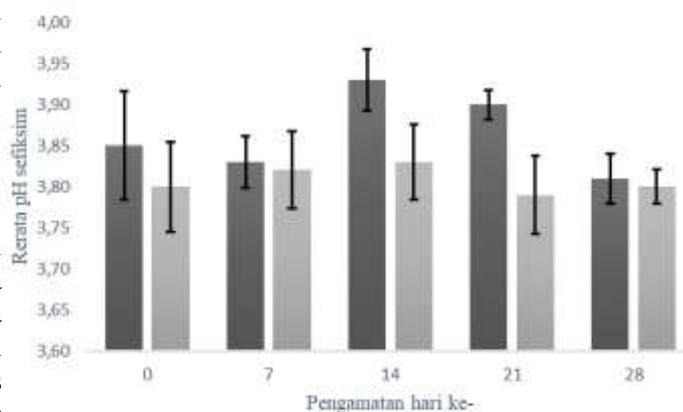
Hal serupa terjadi pada uji organoleptis terhadap aroma racikan pulveres sefiksim yang tidak ditemukan adanya perubahan aroma. Hasil pengamatan terhadap aroma racikan pulveres sefiksim ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Uji organoleptis terhadap perubahan aroma racikan pulveres sefiksim pada suhu 26°C dan 5°C dari hari ke-0 sampai dengan hari ke-28

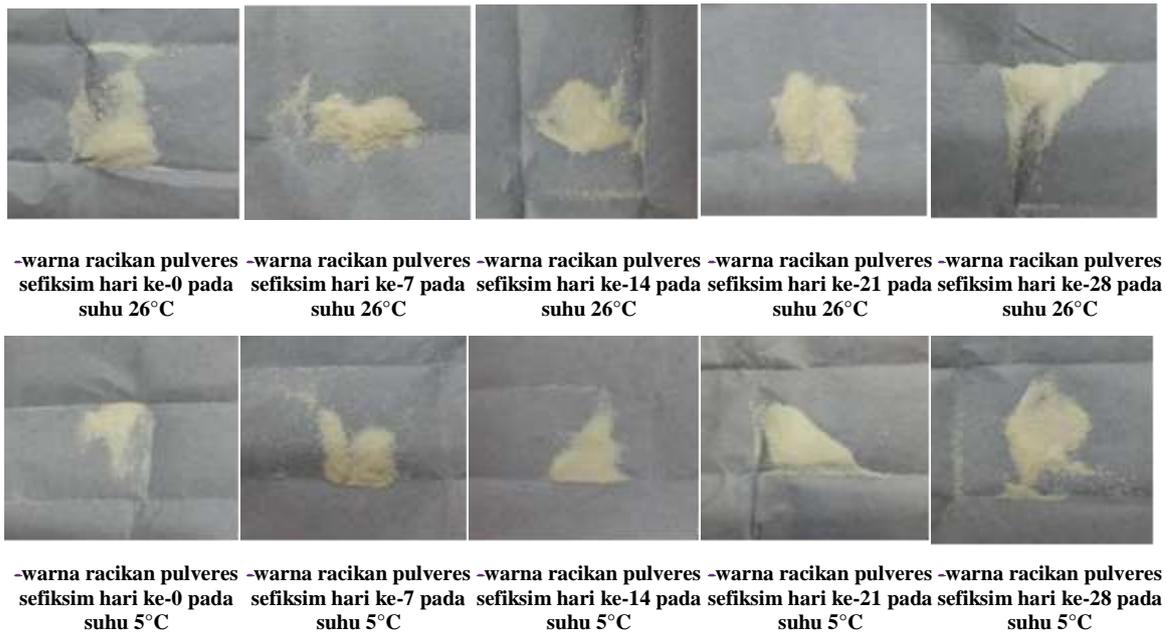
Hari ke-	Aroma
0	Tidak berbau
7	Tidak berbau
14	Tidak berbau
21	Tidak berbau
28	Tidak berbau

3.2.2. Uji pH Racikan Pulveres Sefiksim

PH menjadi tolok ukur dalam penilaian stabilitas suatu sediaan obat karena pH bisa mempengaruhi tingkat dekomposisi obat. Racikan pulveres sefiksim yang disimpan selama 28 hari pada temperatur 26°C dan 5°C mengalami perubahan pH seperti yang ditampilkan pada gambar 3.



Gambar 3. Grafik perubahan kadar pulveres sefiksim selama 28 hari pada suhu 26°C (■) dan 5°C (▒)



Gambar 2. Hasil foto pengamatan terhadap warna racikan pulveres seftal pada hari ke 0, 7, 14, 21, dan 28 pada suhu 26°C dan 5°C

Berdasarkan gambar 3, ditampilkan beberapa perolehan rerata pH pulveres seftal pada suhu 26°C dan 5°C selama 28 hari masa penyimpanan. Lalu dilakukan pengolahan data terhadap pH seftal yang disimpan pada suhu 26°C selama 28 hari dengan uji *Paired Sample T-Test* dengan membandingkan perolehan pH pada setiap interval hari pengamatan (hari ke-7, 14, 21, dan 28) dengan pH pulveres seftal pada hari ke-0 penyimpanan. Berdasarkan hasil uji *Paired Sample T-Test*, berturut-turut diperoleh nilai *sig.(2-tailed)* yaitu 0,602; 0,060; 0,140; dan 0,205 untuk interval hari pengamatan ke-7, 14, 21, dan 28 yang artinya perbedaan pH seftal pada suhu 26°C tidak signifikan sehingga bisa dinyatakan bahwa perbedaan hari pengamatan selama 28 hari pada suhu 26°C tidak merubah pH seftal.

Perubahan pH seftal pada suhu 5°C yang disimpan selama 28 hari juga dianalisis dengan uji *Paired Sample T-Test* dengan membandingkan perolehan pH pada setiap interval hari pengamatan (hari ke-7, 14, 21, dan 28) dengan pH pulveres seftal pada hari ke-0 penyimpanan. Hasil uji *Paired Sample T-Test* berturut-turut diperoleh nilai *sig.(2-tailed)* yaitu 0,290; 0,428; 0,837; dan

0,951 untuk interval hari pengamatan ke-7, 14, 21, dan 28 yang artinya perbedaan pH seftal pada suhu 5°C tidak bermakna sehingga bisa dinyatakan bahwa perbedaan hari pengamatan selama 28 hari pada suhu 5°C tidak merubah pH seftal.

Ketika perolehan data pH seftal setelah 28 hari dari suhu penyimpanan 26°C dibandingkan dengan pH seftal setelah 28 hari penyimpanan pada suhu 5°C kemudian diolah pada SPSS dengan uji *Paired Sample T-Test*, didapatkan nilai *sig.(2-tailed)* yaitu 0,001. Hal ini menunjukkan bahwa perolehan pH seftal setelah 28 hari disimpan pada suhu 26°C dan 5°C memiliki perbedaan yang signifikan. Perbedaan pH seftal dari kedua suhu penyimpanan tersebut kemungkinan dapat disebabkan oleh kelembaban udara yang tidak terkontrol dengan baik dan kemungkinan juga adanya faktor penguapan dari metanol yang digunakan dalam analisis. Perolehan rerata pH seftal pada suhu 26°C yaitu $3,86 \pm 0,059$ dan rerata pH seftal pada suhu 5°C yaitu $3,81 \pm 0,044$. Meskipun terdapat

perbedaan pH sefiksिम yang signifikan dari kedua suhu penyimpanan tetapi ketika dilihat dari rerata pH sefiksिम pada suhu 26°C dan 5°C selama 28 hari penyimpanan masih memenuhi rentang pH sefiksिम yang diperbolehkan yaitu 2,6 sampai 4,1 (5).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan semua hasil uji yang sudah dilakukan, racikan pulveres sefiksिम stabil pada suhu 26°C dan 5°C selama 28 hari penyimpanan. Secara organoleptis tidak ditemukan adanya perubahan warna maupun aroma yaitu tetap berwarna putih agak kekuningan dan tidak beraroma. Begitu pula dengan hasil evaluasi kadar yaitu tidak ada perubahan kadar sefiksिम yang signifikan. Terjadi perubahan pH yang signifikan dari kedua suhu penyimpanan, namun perubahan pH tersebut masih memenuhi rentang pH sefiksिम yang diperbolehkan. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa sediaan pulveres sefiksिम tetap stabil sesuai dengan ketentuan *Beyond Use Date* pada USP Chapter 795 untuk sediaan *nonaqueous formulation* yaitu 25% dari waktu yang tersisa hingga *expired date* atau 6 bulan.

REFERENSI

1. Rochjana AUH, Jufri M, Andrajati R, Sartika RAD. Masalah Farmasetika dan Interaksi Obat pada Resep Racikan Pasien Pediatri: Studi Retrospektif pada Salah Satu Rumah Sakit di Kabupaten Bogor. *Indones J Clin Pharm.* 2019;8(1).
2. Kienle PC. Compounding nonsterile preparations: USP <795> and <800>. *Pharm Today* [Internet]. 2017;23(10):56–72. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ptdy.2017.09.010>
3. Tan BJK. Cefixime use in children: When and why. *Can J Infect Dis.* 1995;6(4):204–5.
4. Kimia J, Uv-vis S. Stabilitas dan Kadar Lamivudin dalam Sediaan Racikan Puyer pada Berbagai Waktu Penyimpanan Secara Spektrofotometri

UV-VIS. 2014;8(1):58–62.

5. Kementerian Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Jilid V. V. Indonesia: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2014. 1463 bl.
6. Gandjar, I. G. dan Rohman, A. Kimia Farmasi Analisis. Yogyakarta: Pustaka Pelajar; 2007.