

ANALISIS KADAR ALKOHOL PADA OBAT BATUK SIRUP ANAK: VALIDASI METODE HALAL PRODUK

Shesanthi Citrariana^{1)*}, Puspa Dwi Pratiwi²⁾, Yahya Febrianto¹⁾

¹⁾Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Palangka Raya

²⁾Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

*shesanthi.citrariana@gmail.com

ABSTRACT

The global halal market, including halal food and beverage products is continue to grow widely. Halal food and drinks according to Islamic law have the criteria of being free from alcoholic and containing derivatives of these drinks. There are medicinal preparations on the market contain alcohol, one of which is cough medicine. This study aims to validate the method and measure alcohol levels in children's cough medicine taken randomly on the market. The method used is GC (Gas Chromatography) with validation determination in the form of linearity tests, system suitability tests, accuracy, LOD and LOQ calculations. The results showed the linearity is $R = 0.998$. System suitability test $R > 1.5$, $N > 1000$, $HETP < 0.3$. The accuracy obtained in range 81.13% - 123.57%. The LOD value is 0.1106% and LOQ is 0.3352%. As well as alcohol residue found in cough medicine samples of 0.075%. It can be concluded that the GC (Gas Chromatography) method used has good validity and the residual alcohol content in cough medicine meets the BPOM and MUI halal requirements.

Keywords: Gas Cromatography, validation, halal, medicine

ABSTRAK

Pasar halal global, termasuk produk makanan dan minuman halal akan terus tumbuh secara luas. Makanan dan minuman halal menurut hukum Islam memiliki kriteria bebas dari alkohol dan yang mengandung turunan dari minuman tersebut. Dipasaran beredar sediaan obat yang mengandung alkohol, salah satunya pada obat batuk. Penelitian ini bertujuan melakukan validasi metode dan pengukuran kadar alkohol pada obat batuk anak yang diambil secara acak dipasaran. Metode yang digunakan adalah GC (*Gas Chromatography*) dengan penentuan validasi berupa uji linieritas, uji kesesuaian sistem, akurasi, perhitungan LOD dan LOQ. Hasil penelitian menunjukkan linieritas $R = 0,998$. Uji kesesuaian sistem nilai $R > 1,5$, $N > 1000$, $HETP < 0,3$. Akurasi pada ranges 81.13% - 123.57%. Nilai LOD 0,1106% dan LOQ adalah 0,3352%. Serta residu alkohol yang ditemukan dalam sampel obat batuk 0,075%. Dari hasil disimpulkan bahwa Metode GC (*Gas Chromatography*) yang dilakukan memiliki validitas yang baik dan kadar residual alkohol obat batuk memeuhi persyaratan BPOM dan halal MUI.

Kata kunci: Gas Cromatography, validasi, halal, obat

Pendahuluan

Pasar halal global, termasuk produk makanan dan minuman halal, diperkirakan akan terus tumbuh secara luas seiring dengan perkiraan populasi Muslim dunia yang terus meningkat (Huzar and Wodnicka, 2013). Untuk mencegah inkonsistensi kebijakan dan hambatan yang tidak perlu terhadap pasar global, sejak tahun 1997 Komisi Gabungan FAO/WHO Codex Alimentarius telah mengadopsi pedoman umum (ruang lingkup, definisi, kriteria, dan persyaratan pelabelan) untuk penggunaan istilah halal (Batista and Antoniosi Filho, 2020). Makanan dan minuman halal berarti makanan dan minuman yang diperbolehkan atau halal menurut hukum Islam. Salah satu kriteria produk makanan dan minuman halal adalah produk tersebut bebas dari minuman beralkohol, memabukkan, dan berbahaya serta bahan tambahan pangan yang mengandung turunan dari minuman tersebut (Hani, 2020).

Dipasaran banyak beredar sediaan obat yang mengandung alkohol, salah satunya pada obat batuk. Dalam obat batuk anak-anak juga terkadang masih ditemukan kandungan alkohol yang tidak dicantumkan pada komposisinya. Bahan yang berpotensi memabukkan seperti *khamr* didalam obat memiliki indikasi sebagai kandungan alkohol, yang oleh MUI ditetapkan harus kurang dari 1% sedangkan dalam peraturan BPOM kadar range etanol yang diperbolehkan adalah 0,5-1,5% (MUI, 2000). Maka dilakukan analisis pada salah satu produk obat batuk anak untuk meredakan batuk yang disertai gejala-gejala flu pada anak seperti demam, sakit kepala, hidung tersumbat dan bersin-bersin. Komposisinya yaitu tiap 5 ml sirup mengandung: *Succus Liquiritiae* 100 mg, Paracetamol 120 mg, *Ammonium Chloride* 50 mg, *Pseudoephedrine HCL* 7,5 mg, *Chlorpheniramine Maleate* 1,0 mg. Salah satu tujuan dilakukannya analisis ini untuk mengetahui benar atau tidaknya dalam sampel obat batuk anak tidak ada kandungan alkoholnya.

Alkohol bersifat mudah menguap karena rentang rantai karbon C₁ sampai C₅ mempunyai titik didih 0°C - 50°C. Ada banyak cara untuk mengukur kadar etanol dan setiap metode pengukuran memiliki keunggulan dan kekurangannya masing-masing. Beberapa metode itu adalah GC (*Gas Chromatography*) dan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) (Pulungan et al., 2018). Dalam analisis ini digunakan metode GC untuk analisis kadar etanol dalam sampel obat batuk anak karena dalam ISO 3757/2002 metode yang direkomendasikan adalah kromatografi gas. Selain itu, GC mampu mengidentifikasi semua jenis senyawa organik yang mudah menguap dan dapat melakukan analisis kualitatif maupun kuantitatif dalam suatu campuran serta karena GC lebih cepat dan sederhana (Lie, 2011).

Metode Penelitian

Alat

Satu set alat destilasi, erlenmeyer, gelas ukur, labu takar/ukur, mikro pipet, mikro syring, yellow and blue tip, pipet tetes, spatula, gas kromatografi (Shimadzu QP 2010 SE).

Bahan

Standar etanol (grade analisis), standar internal n-butanol (grade analisis), aquabides, sampel obat batuk yang dibeli secara acak dipasaran.

Pembuatan Kurva Baku

Dibuat kurva baku berisi larutan standar etanol 0%, 0,5%,1%, 2%, dan 3% dalam labu takar 10 mL dan 1 mL standar internal n-butanol kemudian ditambahkan aquabides hingga tanda batas, diinjeksikan 1 mikroliter kedalam alat GC dan dicatat waktu retensi juga AUC. Kemudian dibuat preparasi dan penetapan kadar sampel dengan diambil 5 mL sampel ditambahkan 1 mL standar internal n-butanol dan ditambahkan aquabides sampai batas. Diinjeksikan 1 mikroliter sampel kedalam GC, dicatat waktu retensi dan AUC (Rahem, 2018).

Preparasi sampel

Diukur volume 1 botol sirup obat batuk, kemudian dilakukan destilasi dengan memasukan sampel pada labu alas bulat 60 mL ditambah aquadest 12 mL. Dilakukan destilasi pada suhu 80-85°C dengan

pemanas mantel dan ditampung pada Erlenmeyer berisi aquadest 6 mL dalam wadah berisi es batu (Neo et al., 2017).

Larutan uji

Diambil 1 mL standar internal n-butanol kemudian ditambah sampel sebanyak 2 mL dan add aquabidest hingga tanda batas.

Uji kesesuaian sistem

Uji kesesuaian sistem dilakukan dengan menghitung pelat teoritis (N), *High Equivalent of Theoretical Plate* (HETP) dan resolusi (R) pada masing-masing konsentrasi dengan kondisi yang telah disesuaikan.

$$N = 16 (tR/w)^2 \quad (1)$$

Keterangan:

tR: waktu retensi analit

w: lebar pada dasar puncak

$$\text{HETP} = L/N \quad (2)$$

Keterangan:

L: panjang kolom (mm)

N: jumlah pelat teoritis

$$R = [2(tR_2 - tR_1)/(w_1 + w_2)] \quad (3)$$

Keterangan:

tR: waktu retensi analit

w: lebar pada dasar puncak (Rizki, 2021).

Akurasi 80% dan 120%

Dimasukkan ke labu 10 ml sebanyak 2 ml sampel kemudian ditambahkan larutan standar etanol dengan kadar 80% dari sampel yaitu sebanyak 0,466 mL dan 0,698 mL. Add aquadest hingga tanda batas. Dan dihitung nilai *recovery*-nya setelah dibaca pada GC (Lie, 2011).

Batas Deteksi (LOD) dan Batas Kuantitasi (LOQ)

Batas deteksi dan kuantitasi dapat dihitung secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi. Nilai pengukuran akan sama dengan nilai b pada persamaan garis linier $y = a + bx$, sedangkan simpangan baku blanko sama dengan simpangan baku residual (Sy/x).

$$\text{LOD} = 3 \times Sy/x \text{ Sl} \quad (1)$$

$$\text{LOQ} = 10 \times Sy/x \text{ Sl} \quad (2)$$

Keterangan: Sy/x = simpangan baku respon analitik dari blanko Sl = arah garis linear (kepekaan arah) dari kurva antara respon terhadap konsentrasi = slope (b pada persamaan garis $y = a+bx$) (Citrariana et al., 2021).

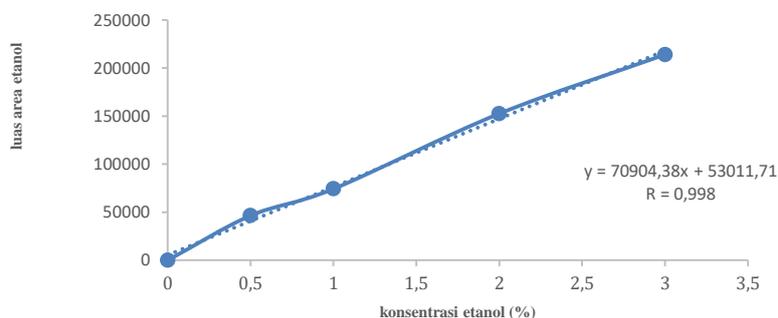
Hasil dan Pembahasan

Secara umum prinsip dari kromatografi adalah suatu teknik pemisahan yang menggunakan fase diam (stationary phase) dan fase gerak (mobile phase). Sedangkan prinsip kromatografi gas sendiri adalah teknik pemisahan yang mana solute-solut yang mudah menguap (dan stabil terhadap panas) bermigrasi melalui kolom yang mengandung fase gerak yang berupa gas akan mengelusi solute dari ujung kolom lalu menghantarkannya ke detector (Hermanto, 2021).

Gas kromatografi merupakan salah satu teknik spektroskopi dengan menggunakan prinsip pemisahan campuran berdasarkan perbedaan kecepatan perpindahan komponen-komponen penyusunnya. Dimana sampel yang diinjeksikan dalam fase gerak yang berupa gas inert kedalam kolom untuk dilakukan pemisahan komponen sampel berdasarkan kemampuannya berinteraksi ditampilkan sebagai suatu kromatogram oleh recorder (Rizki, 2021).

Kurva baku dapat dilihat pada Gambar 1 dengan menggunakan standar etanol. Kurva baku menggambarkan hubungan antara konsentrasi etanol dengan rasio luas area etanol pada kromatogram.

Linieritas pada kurva baku dilihat dari nilai R pada grafik. Nilai R diketahui 0,998. Ini menunjukkan bahwa linieritas dari metode validasi dikatakan baik karena mendekati nilai 1 (Huzar and Wodnicka, 2013).



Gambar 1. Grafik linieritas kurva baku

Tabel 1. Nilai efisiensi kolom

Konsentrasi (%)	Waktu retensi (Rt)	Lebar Peak (W)	Efisiensi Kolom (N)	HETP
0	-	0	∞	∞
0,5	2,189	0,075	13629,78	0,2201
1	2,188	0,075	13617,33	0,2203
2	2,188	0,080	11968,36	0,2507
3	2,188	0,085	10601,73	0,2829

Tabel 2. Nilai resolusi

Konsentrasi (%)	Rt Etanol	Rt n-butanol	W Etanol	W n-butanol	Resolusi (R)
0	-	2,402	∞	0,110	43,673
0,5	2,189	2,421	0,075	0,120	2,379
1	2,188	2,421	0,075	0,110	2,519
2	2,188	2,421	0,080	0,105	2,519
3	2,188	2,420	0,085	0,100	2,508

Pada penelitian ini uji kesesuaian sistem bertujuan untuk memverifikasi bahwa sistem kromatografi dapat diterapkan dalam analisis. Uji kesesuaian sistem yang digunakan meliputi jumlah pelat teoritis (N), *High Equivalent of Theoretical Plate* (HETP) dan Resolusi (R). Hasil uji kesesuaian sistem memenuhi standar apabila nilai $N \geq 1000$, $HETP < N$, dan $R > 1,5$. Pada tabel 1 diketahui bahwa nilai N sebesar 10601,73; 11968,36; 13617,33; dan 13629,78 memperlihatkan bahwa efisiensi kolom (N) kromatografi >1000 dan HETP $<0,3$ yaitu sebesar 0,2201; 0,2203; 0,2507; 0,2829. Kolom yang memberikan jumlah lempeng (N) yang besar dan nilai HETP kecil mampu memisahkan komponen-komponen dalam suatu campuran yang lebih baik berarti bahwa efisiensi kolom besar. Resolusi (R) pada tabel 2 memperlihatkan bahwa nilai $> 1,5$ yaitu sebesar 2,379; 2,519; 2,519; 2,508 yang menunjukkan bahwa pemisahan senyawa yang baik sehingga memenuhi kriteria metode pemisahan yang baik (Albab and Mahfudh, 2020).

Tabel 3. Data Akurasi

Perhitungan akurasi 80%	
Kadar akurasi sebenarnya	Akurasi = sampel + standar Standar 80% dari sampel = $(0,582 \times 80) / 100 = 0,466\%$ Sampel + Standar 80% = $0,582\% + 0,466\% = 1,048\%$
Kadar akurasi perhitungan	$Y = bx + a$ $X = (333471 - 5301,71) / 70904,38 = 4,6227\%$

Kadar Standar	Y=bx+a X=323878-5301,71/70904,38 = 4,4874%
% recovery	$\frac{\text{kadar akurasi 80\% perhitungan} - \text{kadar akurasi 80\% sebenarnya}}{\text{Kadar standar 80\%}} = \frac{(4.6227-1.048)}{4.4874} \times 100\% = 81.13\%$
Perhitungan akurasi 120%	
Kadar akurasi sebenarnya	Akurasi = sampel + standar Standar 120% dari sampel = (0,582x120)/100 = 0,6984% Sampel + Standar 120% = 0,582% + 0,6984% = 1,2804%
Kadar akurasi perhitungan	Y= bx+a X= 698288-5301,71/70904,38 = 9,7735%
Kadar Standar	Y=bx+a X=492619-5301,71/70904,38 = 6,8729%
% recovery	$\frac{\text{kadar akurasi 120\% perhitungan} - \text{kadar akurasi 120\% sebenarnya}}{\text{Kadar standar 120\%}} = \frac{(9.7735-1.2804)}{6.8729} \times 100\% = 123.57\%$

Akurasi adalah ketelitian metode analisis atau kedekatan nilai terukur dengan nilai yang diterima baik nilai konvensi, nilai sebenarnya, atau nilai rujukan. Dari percobaan ini diperoleh akurasi 81.13% - 123.57%. Suatu metode masih dinyatakan akurat jika %recovery berada diantara 80-120% (Batista and Antoniosi Filho, 2020).

Tabel 4. Nilai LOD dan LOQ

X (%)	Yr	Yi	(Yr-Yi) ²	∑(Yr-Yi) ² /(n-2)	Sy/x
0	0	-3.53 x 10 ⁻⁴	1.246 x 10 ⁻⁷		
0.5	0.015	4.53 x 10 ⁻⁴	2.052 x 10 ⁻⁷		
1	0.028	1.4 x 10 ⁻³	2.094 x 10 ⁻⁶	9,9764 x 10 ⁻⁷	9,9882 x 10 ⁻⁴
2	0.060	7.5 x 10 ⁻⁴	5.67 x 10 ⁻⁷		
3	0.089	4.6 x 10 ⁻⁵	2.116 x 10 ⁻⁹		

$$\text{LOD} = 3.3 \times \frac{S^y/x}{b} = 3.3 \times \frac{9.9882 \times 10^{-4}}{0.0298} = 0.1106\%$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{S^y/x}{b} = 10 \times \frac{9.9882 \times 10^{-4}}{0.0298} = 0.3352\%$$

LOD atau batas deteksi adalah jumlah terkecil suatu analit yang dapat dideteksi. Dalam hal ini, definisi yang lebih baik untuk batas deteksi adalah analit tersebut harus memberikan sinyal > tiga kali simpangan baku garis dasar kromatografi. LOQ atau batas kuantifikasi didefinisikan sebagai jumlah terkecil analit yang dapat dikuantifikasi secara terandalkan. Dalam kasus ini, analit tersebut harus menghasilkan puncak >10 kali simpangan baku pada garis dasar kromatografi. Nilai LOD yang didapat pada percobaan ini adalah 0,1106% dan nilai LOQ adalah 0,3352% (Mansur et al., 2022).

Tabel 5. Pembacaan sampel obat batuk anak

Larutan (%)	tREtanol	Luas Area Etanol	Luas Area N-Butanol	Rasio Luas Area Etanol : Butanol
0	-	-	3465903	0
0.5	2.189	46459	3102965	0.015
1	2.188	74296	2641027	0.028
2	2.188	152573	2522810	0.060
3	2.188	214059	2396039	0.089
Sampel	-	-	2276945	0

$$\begin{aligned} \text{Kadar sampel } y &= bx + a \\ 0 &= 70904,379x + 5301,706 \\ x &= (0-5301,71)/70904,38 = 0,075 \% \end{aligned}$$

Hasil pembacaan sampel menunjukkan bahwa kadar alkohol dari obat batuk sangat kecil dan telah memenuhi kriteria BPOM yaitu 0,5-1,5%. Ini memperlihatkan bahwa produsen obat batuk anak tersebut telah mematuhi peraturan pemerintah terkait regulasi halal oleh MUI.

Kesimpulan

Metode GC (*Gas Chromatography*) yang dilakukan memiliki validitas yang baik dan kadar residual alkohol pada sediaan obat batuk anak telah memenuhi persyaratan BPOM dan halal MUI.

Daftar Pustaka

- Albab, F.Q., Mahfudh, N., 2020. Penetapan kadar alkohol pada kosmetik menggunakan metode kromatografi gas. *J. Halal Sci. Res.* 1, 30–38. <https://doi.org/10.12928/jhsr.v1i1.2501>
- Batista, L., Antoniosi Filho, N., 2020. Ethanol Content Determination in Medicine Syrups Using Headspace and Multidimensional Heart-Cut Gas Chromatography Coupled to Mass Spectrometry. *J. Braz. Chem. Soc.* <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190193>
- Citrariana, S., Indrati, O., Pratiwi, P.D., Sari, I.N., Wibowo, A., 2021. Validasi Metode Analisis Matriks Patch Domperidon Maleat dengan Perbedaan Polimer Menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. *Pharmacon J. Farm. Indones.* 18, 170–176. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v18i2.14576>
- Hani, U., 2020. Pemakaian Alkohol Pada Obat Batuk Sirup Berdasarkan 4 Mazhab. *Al – Ulum Ilmu Sos. Dan Hum.* 6, 60–74.
- Hermanto, D., 2021. Penentuan Kandungan Etanol dalam Makanan dan Minuman Fermentasi Tradisional Menggunakan Metode Kromatografi Gas. *Chempublish J.* 5, 105–115. <https://doi.org/10.22437/chp.v5i2.8979>
- Huzar, E., Wodnicka, A., 2013. Determination of Ethanol Content in Medicated Syrups by Static Headspace Gas Chromatography. *Acta Pol. Pharm.* 70, 42–49.
- Lie, L.C.C., 2011. Optimasi Metode Analisis Asam Valproat Secara Kromatografi Gas. FMIPA Program Studi Farmasi.
- Mansur, A.R., Oh, J., Lee, H.S., Oh, S.Y., 2022. Determination of ethanol in foods and beverages by magnetic stirring-assisted aqueous extraction coupled with GC-FID: A validated method for halal verification. *Food Chem.* 366, 130526. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130526>
- MUI, 2000. Ketentuan Produk Obat dan Kosmetik MUI No.2/MunasVI/MUI/2000.
- Neo, M.S., Gupta, S.M., Khan, T.M., Gupta, M., 2017. Quantification of Ethanol Content in Traditional Herbal Cough Syrups. *Pharmacogn. J.* 9, 821–827. <https://doi.org/10.5530/pj.2017.6.128>
- Pulungan, I.N.R., Kartosentono, S., Prawita, A., 2018. Validation Gas Chromatography-Fid Method for Analysis of Ethanol Content in Vinegar. *J. Halal Prod. Res.* 1, 22. <https://doi.org/10.20473/jhpr.vol.1-issue.2.22-31>
- Rahem, A., 2018. Identification of alcohol content in medicines at the pharmacy through observation on secondary packaging. *J. Halal Prod. Res.* 1, 44. <https://doi.org/10.20473/jhpr.vol.1-issue.2.44-49>
- Rizki, L., 2021. Validasi Metode Analisis Hormon Pertumbuhan Tanaman Dalam Media Kultur in Vitro Dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). *Prodi Kimia. Fak. Sains Dan Teknol. Univ. Islam Negeri Syarif Hidayatullah.*