

**Pengembangan Sistem Kromatografi Pada Penetapan
Kadar Kombinasi Obat Batuk Menggunakan Metode
KCKT**

LAPORAN TUGAS AKHIR

Kania Puspitasari

12161019



PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS BHAKTI KENCANA

BANDUNG

2020

LEMBAR PENGESAHAN
Pengembangan Sistem Kromatografi Pada Penetapan Kadar Kombinasi
Obat Batuk Menggunakan Metode KCKT
LAPORAN TUGAS AKHIR

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan
Program Strata Satu
Fakultas Farmasi
Universitas Bhakti Kencana Bandung

Kania Puspitasari

12161019

Bandung, Juli 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta



(Apt. Winasih Rachmawati, M. Si)



(Dr. apt. Fauzan Zein Muttaqin, M. Si)

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Universitas Bhakti Kencana Bandung, dan terbuka untuk umum.

Referensi pustaka diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan atas izin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh skripsi harus dengan seizin Ketua Program Studi di lingkungan Universitas Bhakti Kencana Bandung.

ABSTRAK

Pengembangan Sistem Kromatografi Pada Penetapan Kadar Kombinasi Obat Batuk Menggunakan Metode

Oleh :

KANIA PUSPITASARI

12161019

Berbagai jenis nama dagang obat batuk dipasaran adalah sirup maupun tablet multikomponen. Sediaan obat harus memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh farmakope. Agar suatu obat dapat terjamin keamanannya perlu dilakukan analisis metode, beberapa metode analisis telah dikembangkan untuk menentukan kadar sediaan obat batuk, diantaranya dengan metode KCKT. Berbagai macam jenis sediaan obat dan kondisi dalam analisis penetapan kadar obat batuk mempengaruhi berbagai macam faktor dalam analisis menggunakan metode KCKT. Penentuan faktor- faktor analisis tersebut mempengaruhi hasil analisis.

Kata kunci: analisis,kombinasi obat batuk, metode: KCKT

ABSTRACT

Pengembangan Sistem Kromatografi Pada Penetapan Kadar Kombinasi Obat Batuk Menggunakan Metode

By :

KANIA PUSPITASARI

12161019

Various types of trade names for cough medicines in the market are multicomponent syrups and tablets. The drug preparation must meet the requirements established by the pharmacopoeia. In order for a drug to be safe, it is necessary to carry out method analysis. Several analytical methods have been developed to determine the level of cough medicine preparations, including the HPLC method. Various types of drug preparations and conditions in the analysis of cough medicine levels influenced various factors in the analysis using the HPLC method. The determination of the analysis factors influences the analysis result.

Keywords: analysis, cough medicine combination, method: HPLC

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya yang telah memberikan pengetahuan, kekuatan, kesehatan dan kesempatan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini yang berjudul “Pengembangan Sistem Kromatografi Pada Penetapan Kadar Kombinasi Obat Batuk Menggunakan Metode”. Laporan tugas akhir ini diajukan sebagai salah satu dari syarat untuk memenuhi persyaratan kelulusan Program Strata Satu di Universitas Bhakti Kencana Bandung Program Studi Farmasi.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penulisan skripsi ini banyak kekurangan serta dalam penulisan maupun penyajian dalam tulisan ini masih jauh dari kesempurnaan. Untuk itu dengan segala ketulusan hati penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini terutama kepada :

1. Ibu Winasih Rachmawati, M.Si., Apt pembimbing utama dan bapak Dr. apt. Fauzan Zein Muttaqin, M.Si. selaku pembimbing serta yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan memberikan arahan selama penyusunan skripsi.
2. Kedua orang tua yang telah memberikan dukungan baik moril maupun materil serta doa yang tiada henti-hentinya kepada penulis.
3. Seluruh dosen dan seluruh civitas akademika Universitas Bhakti Kencana yang tidak dapat disebutkan satu persatu.
4. Rekan-rekan seperjuangan Program Studi S1 Farmasi Angkatan 2016 yang telah membantu dan memberi dukungan bagi penulis sehingga akhirnya dapat menyelesaikan laporan tugas akhir ini.
5. Teman-teman sekolah dikala sekolah SD maupun SMP yang telah memberikan motivasi dan semangat.
6. Teman-teman Kiki, Sinta, Messy, Marliyani, Tri, Agasinta yang telah menemani memberikan dukungan semangat dan motivasi.

Penulis menyadari sepenuhnya penulisan skripsi ini masih terdapat kekurangan serta jauh dari kesempurnaan, maka karna itu dengan segala kerendahan hati penulis menerima serta sangat mengharapkan saran dan kritik yang sifatnya membangun demi kesempurnaan penulisan tugas akhir ini.

Bandung, juni 2020

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	ii
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	2
1.3 TUJUAN PENELITIAN	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Guafenesin	3
2.2 Chlorphenamine Maleate	4
2.3 Dextromethorphan Hbr	4
2.4 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi.....	5
2.4.1 Prinsip Kerja Kromatografi Cair Kinerja Tinggi	5
2.4.2 Fase Gerak	5
2.4.3 Fase Diam	6
2.4.4 Pompa	6
2.4.5 Injektor	6
2.4.6 Detektor	6
2.4.7 Pengolahan Data	7
2.5 Jenis Pemisahan KCKT	7
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	9
BAB IV PROSEDUR PENELITIAN	10
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	11
5.1 Ringkasan tabel analisis Kombinasi Sediaan Obat berdasarkan beberapa aspek.	11
5.2 Hasil Kromatogram dari beberapa jurnal yang diambil	13

DAFTAR PUSTAKA..... 16

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2 1 Struktur Molekul Gliseril Guaiakolat	3
Gambar 2.2 Struktur Molekul Chlorphenamine Maleate.....	4
Gambar 2 3 Struktur Molekul Dekstrometorfan Hidrobromida	4
Gambar 2 4 Skema Kromatografi Cair Kinerja Tinggi.....	5
Gambar 5 1. Kromatogram Chlorpheniramine Maleate Dan Dextromethorphan .	13
Gambar 5.2 Kromatogram Difihenhydramin Dan Dextromethorphan.....	13
Gambar 5 3 Kromatogram Paracetamol, Guafinesin,Sodium Benzoate, Oxomezamine	13
Gambar 5 4 Kromatogram Pseudoephedrine HCL, Guaifenesin, Guaiacolate	14

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Batuk adalah mekanisme yang berguna untuk membersihkan jalan napas dari iritan atau benda asing dan lendir yang berlebihan. Batuk merupakan mekanisme yang sangat penting untuk menjaga jalan napas tetap terbuka dengan cara menyingkirkan iritan yang masuk dari hasil sekresi lendir yang menumpuk berupa dorongan udara yang kuat dari dalam paru untuk mengeluarkan iritan atau lendir tersebut (Tamaweol et al.,2016).

Pemberian obat-obat batuk biasanya didasarkan atas suatu alasan bahwa batuk tersebut sudah tidak fisiologis lagi, sudah mengganggu atau batuk tidak efektif sehingga sekret tidak dapat dikeluarkan. Obat-obat yang dipergunakan untuk batuk dapat dibedakan atas antitusif, mukolitik dan ekspektoran. Obat-obat batuk yang beredar biasanya merupakan suatu multi komponen yang terdiri dari berbagai jenis zat aktif dengan maksud agar memudahkan pasien dalam meminum obat dengan komposisi sediaan multikomponen serta dapat meningkatkan efek pada obat tersebut. (Munaf, 1994)

Secara umum, pemisahan adalah suatu cara atau upaya yang dilakukan untuk memisahkan atau juga memurnikan suatu senyawa atau sekelompok senyawa tertentu. Pemisahan suatu senyawa merupakan hal yang penting dalam keberhasilan tingkat analisis. Untuk penetapan kadar analit yang konsentrasinya kecil, pemilihan suatu metode pemisahan merupakan hal yang penting dalam proses suatu analisis. Beberapa proses pemisahan yang sering dilakukan, diantaranya : Destilasi, Ekstraksi, Kromatografi kertas dan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. Metode ekstraksi memiliki beberapa kekurangan diantaranya : adanya kemungkinan hilangnya suatu analit pada proses penapisan serta waktu pengerjaannya relatif lebih lama. Sedangkan metode KCKT memiliki suatu kemampuan untuk memisahkan analit yang konsentrasinya kecil serta juga sekaligus dapat menetapkan kadar suatu analit.

Dalam industri farmasi yang modern, kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) adalah suatu metode pemisahan yang paling sering digunakan dalam seluruh tingkat suatu

penelitian, perkembangan dan produksi obat. Dapat dilihat juga dalam Farmakope Indonesia edisi V bahwa kromatografi cair kinerja tinggi merupakan suatu metode yang paling banyak digunakan dalam penetapan kadar suatu sediaan obat. Adapun beberapa keuntungan metode , kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) bila dibandingkan dengan metode analisis lain diantaranya : kolom yang dapat digunakan kembali memiliki berbagai jenis detektor, waktu analisis relatif singkat, ketelitian yang relatif tinggi dan dapat memisahkan serta menetapkan suatu kadar secara simultan sehingga digunakan untuk menganalisis sebagian besar senyawa kimia untuk mendapatkan hasil analisis yang baik, maka perlu dilakukan suatu optimasi pada metode tersebut. Optimasi kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan hasil pemisahan yang lebih baik , waktu analisis yang lebih cepat serta meningkatkan sensitifitas alat. Ada beberapa variable yang dilakukan terhadap optimasi metode KCKT tersebut , diantaranya : perbandingan fase gerak, laju alir fasa gerak serta fasa diam atau kolom. (Ellora at al,2018) Penelitian akan dilakukan suatu pengembangan metode multikomponen suatu obat dengan metode kckt. Suatu kelebihan dari kckt ini dibandingkan dengan metode yang lain adalah dapat digunakan dalam penetapan kadar dengan berbagai komponen, waktu yang lebih cepat saat pengerjaan, resolusi yang baik dan dapat digunakan dalam penetapan kadar dengan kandungan zat aktif kecil serta kolom yang digunakan dapat digunakan kembali.

1.2 RUMUSAN MASALAH

1. Bagaimana sistem KCKT yang optimum untuk memisahkan sediaan sampel obat batuk dipasaran
2. Apakah metode yang digunakan efektif untuk penetapan kadar sediaan obat batuk kombinasi dipasaran?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1. Untuk mengetahui sistem pemisahan kromatografi dalam penetapan kadar kombinasi obat batuk dipasaran

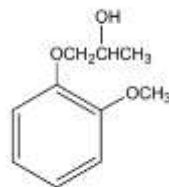
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Guafenesin

Gliseril guaiakolat atau guaifenesin merupakan salah satu bahan zat aktif obat yang digunakan dalam obat batuk ekspektoran. Gliseril guaiakolat atau guaifenesin diusulkan memiliki tindakan ekspektoran melalui peningkatan pada output cairan saluran pada pernafasan, menambah aliran sekresi yang kurang kental, dan mendorong tindakan yang siliaris dan dapat memfasilitasi pengangkatan lendir yang kering. (Smith,2010)

Menurut Dirjen POM (1995) Guaifenesin atau Gliseril Guaiakolat atau 1,2-Propanediol, 3-(2methoxyphenoxy)-(+)-3-(o-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol dengan rumus molekul C₁₀H₁₄O₄ memiliki bobot molekul 198,22. Kelarutan Guaifenesin atau Gliseril Guaikolat larut dalam air, etanol, kloroform,propilen glikol dan agak susah larut dalam gliserin. Jarak lebur antara 78° dan 82°C, tetapi rentang antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 3°C. Rumus bangun guaifenesin ditunjukkan pada Gambar 1.

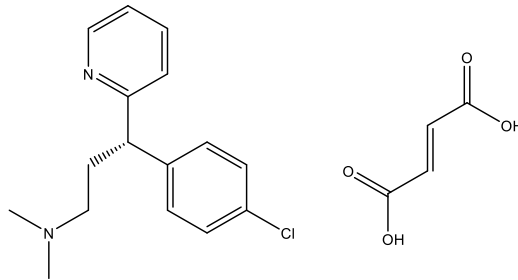


Gambar 2 1 Struktur molekul Gliseril Guaiakolat

Penetapan kadar Gliseril guaiakolat atau guaifenesin dapat dibuat menjadi beberapa jenis bentuk sediaan farmasi seperti tablet. Tablet gliseril guaiakolat atau guaifenesin mengandung Guaifenesin C₁₀H₁₄O₄ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Penetapan kadar dengan cara KCKT dengan fase gerak air-metanol P-asam asetat glasial P (60:40:1,5) dengan detektor 276nm dan kolom 25cm x 4,6 mm bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 10µm.

2.2 Chlorphenamine Maleate

Chlorphenamine Maleate mempunyai sifat fisikokimia dengan rumus kimia $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$. Memiliki berat molekul 390,87 dan larut dalam air, etanol dan kloroform, sukar larut dalam eter dan benzene. Tablet Chlorphenamine Maleate mengandung tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. (Departemen Kesehatan RI, 2014). Rumus bangun dari Chlorphenamine Maleate ditunjukkan pada gambar 2.

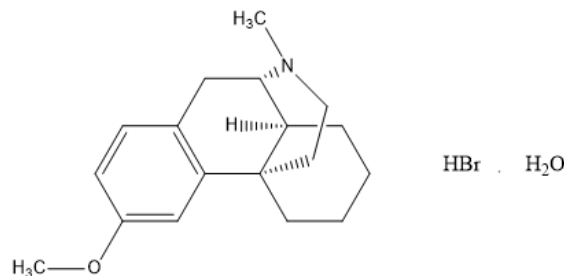


Gambar 2.2 struktur molekul Chlorphenamine Maleate

Penetapan kadar Chlorphenamine Maleate dapat dibuat menjadi beberapa jenis bentuk sediaan farmasi seperti tablet, injeksi, solution. Tablet Chlorphenamine Maleate mengandung klorfeniramin Maleat $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$. tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (Farmakope Indonesia edisi V tahun 2014).

2.3 Dextromethorphan Hbr

Dextromethorphan Hbr memiliki sifat fisikokimia dengan rumus kimia $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$ dengan pemberian hablur putih, bau lemah. Dextromethorphan HBr mempunyai kelarutan mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform agak sukar larut dalam air dan sukar larut dalam eter. (Dirjen POM RI. (2014).



Gambar 2 3 Struktur Molekul Dekstrometorfan Hidrobromida

2.4 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

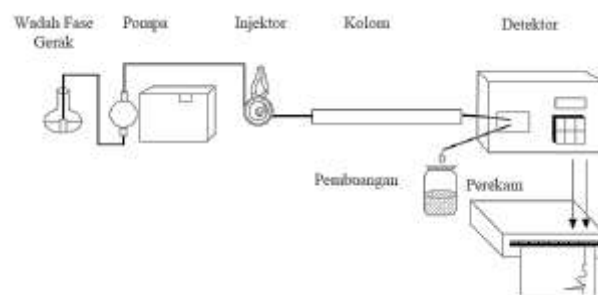
Kromatografi merupakan suatu teknik pemisahan yang menggunakan fase diam (stationary phase) dan fase gerak (mobile phase). Kromatografi saat ini merupakan teknik pemisahan yang paling umum dan paling sering digunakan dalam bidang kimia analisis dan dapat dimanfaatkan untuk melakukan analisis, baik lingkungan, industri, dan sebagainya. Kromatografi merupakan teknik yang mana solut dan zat-zat terlarut terpisah oleh perbedaan kecepatan elusi, dikarenakan solut-solut ini melewati suatu kolom kromatografi. Pemisahan solut-solut ini diatur oleh distribusi solut dalam fase gerak dan fase diam (Gandjar dan Rohman, 2014).

2.4.1 Prinsip Kerja Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

Prinsip kerja KCKT merupakan proses pemisahan berdasarkan kepolaran dengan fase gerak cair dipompa dibawah tekanan melalui kolom baja yang mengandung partikel – partikel fasa diam dengan diameter 3-10 μm analit tersebut termasuk kedalam bagian atas kolom melalui katup lengkung dan pemisahan suatu campuran berlangsung sesuai dengan lamanya waktu relatif yang dibutuhkan oleh komponennya didalam fasa diam (watson,2009:314).

2.4.2 Fase Gerak

Fase gerak biasanya terdiri atas campuran pelarut yang mempunyai daya elusi dan resolusi terhadap senyawa dalam sampel. Daya elusi dan resolusi ditentukan oleh polaritas pelarut, polaritas fase diam dan sifat komponen-komponen sampel. Untuk fase normal, yaitu fase diam lebih polar daripada fase gerak dan mempunyai kemampuan elusi meningkat dengan meningkatnya polaritas pelarut. Sementara untuk fase terbalik, fase diam kurang polar daripada fase gerak dan mempunyai kemampuan elusi menurun dengan meningkatnya polaritas pelarut (Dong, 2006; De Lux, 2004).



Gambar 2 4Skema Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

2.4.3 Fase Diam

Kolom merupakan bagian yang terdapat fase diam didalam KCKT. Partikel silika direaksikan dengan organochlorosilane $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{RCI}$, dimana R merupakan suatu alkil atau gugus alkil tersubstitusi . Kepolaran dari fase diam bergantung pada jenis R, apabila R merupakan suatu gugus fungsi yang bersifat polar, maka fase diam juga kan bersifat polar sebaliknya jika fase diam akan bersifat non polar apabila R berupa gugus fungsi non polar (Harvey, 2000).

2.4.4 Pompa

Pompa adalah suatu alat yang digunakan untuk menggerakkan fase gerak dan sampel yang diinjeksikan menuju kolom. Ada dua tipe pompa yang digunakan yaitu kinerja konstan dan pemindahan konstan. Pemindahan konstan dibagi menjadi dua yaitu pompa reciprocating dan pompa syringe. Dapat dikenali dua sistem pelarut pada KCKT yaitu:

a. Sistem elusi isokratik

Dapat dilakukan dengan satu macam larutan pengembang atau lebih dari satu macam larutan pengembang dengan perbandingan yang tetap

b. Sistem elusi gradien

Dapat dilakukan dengan pelarut pengembang campuran yang perbandingannya berubah dalam waktu tertentu. (putra,2004)

2.4.5 Injektor

Injektor adalah tempat digunakan dalam memasukan sampel kedalam kolom kromatografi .Volume penyuntikan biasanya 10-50 μL , injeksi sampel merupakan suatu tahapan yang penting karena meskipun kolom telah memadai hasil kromatogram yang ditampilkan tidak akan memadai jika injeksi sampel tidak dilakukan dengan tepat. (putra,2004)

2.4.6 Detektor

Detektor HPLC yang ideal hendaknya mempunyai beberapa sifat yaitu: dapat memberi tanggapan kepada terakan, kepekaan yang tinggi, hasilnya tinerulang dan tanggapannya dapat diramalkan. Selain itu harus memberi tanggapan linier terhadap rentang jumlah terakan yang lebar serta harus tegar dan tidak terpengaruh oleh perubahan suhu atau komposisi fase gerak. Detektor untuk HPLC dibagi menjadi tiga jenis. Detektor yang umum digunakan pada analisis farmasi ialah detektor sinar tampak dan ultraviolet. Ini disebabkan oleh kebanyakan obat mempunyai watak struktur yang cocok untuk menyerap sinar. Umumnya detektor ini berguna untuk senyawa aromatis dan jenis senyawa tidak jenuh lain. Semua detektor UV–VIS bekerja atas dasar hukum Beer, yaitu jumlah

cahaya yang di absorpsi oleh terokan sebanding dengan panjang jalur terokan dan kadar analit dalam pelarut. Karena detektor ini mempunyai rentang gerak lurus yang lebar yaitu 105, maka komponen major dan minor dapat dikuantitaskan dalam suatu kromatogram tunggal. Detektor UV–VIS dikenal dengan panjang gelombang yang tetap dan beragam. Detektor panjang gelombang tetap menggunakan penyaring atau sumber garis lampu yang menghasilkan panjang gelombang yang sesuai. Panjang gelombang yang sering digunakan adalah 254 nm, yang berasal dari suatu lampu uap raksa tekanan rendah (putra,2004)

2.4.7 Pengolahan Data

Banyak senyawa yang dapat dianalisis dengan KCKT mulai dari senyawa ion organik sampe senyawa organik. Maka analisis pengolahan data pada metode KCKT terdiri dari:

- a) Analisis kualitatif
Dapat dilihat dari waktu retensi (tR) atau pada posisi fase diam setelah masa elusi tertentu.
- b) Analisis Kuantitatif
Analisis kuantitatif dari masa solut dalam suatu sampel dapat dilakukan berdasarkan perbandingan pengukuran tinggi atau luas puncak dari solut dengan puncak standar referensi pada konsentrasi yang diketahui.

2.5 Jenis Pemisahan KCKT

Pada metode KCKT terdapat beberapa jenis berdasarkan klasifikasi sifat fase diam atau berdasarkan mekanisme sorpsi solut dapat memberikan KCKT yang lebih spesifik. Maka macam- macam jenis KCKT diantaranya:

- a Kromatografi adsorbsi
Pemisahan pada kromatografi adsorbsi pada umumnya menggunakan fase normal dengan memakai fase diam silika gel dan alumina, walaupun 90% kromatografi ini menggunakan silika sebagai fase diamnya.
- b Kromatografi partisi
Kromatografi partisi merupakan prinsip kromatografi yang paling luas pemanfaatannya dalam KCKT dibanding empat tipe lainnya. Pada awalnya, kromatografi partisi digunakan untuk memisahkan senyawa-senyawa non-ionik dan senyawa polar dengan bobot molekul sedang (BM < 3000). Sekarang, dengan semakin berkembangnya metoda derivatisasi dan pasangan ion maka prinsip kromatografi partisi juga telah digunakan untuk pemisahan senyawa - senyawa ionic.

Kromatografi partisi dapat dibedakan ke dalam dua kategori; kromatografi partisi cair-cair dan kromatografi fase terikat. Perbedaan ke dua teknik ini terletak pada metoda pengikatan fase diam pada partikel penyangga kemasan kolom. Kromatografi partisi cair-cair, fase diam diikatkan pada permukaan kemasan secara fisika, sedangkan pada kromatografi partisi fase terikat (bonded phase) fase diam terikat secara kimia.

c Kromatografi penukar ion

Kromatografi Pertukaran ion adalah suatu metoda pemurnian menggunakan fase diam yang dapat menukar kation atau anion dengan suatu fase gerak. Fase diam tersebut merupakan suatu matriks yang kuat (rigid), yang permukaannya mempunyai muatan, dapat berupa muatan positif maupun negatif. Mekanisme pemisahan berdasarkan pada daya tarik elektrostatik.

Metode ini banyak digunakan dalam memisahkan molekul protein (terutama enzim).

Molekul lain yang umumnya dapat dimurnikan dengan menggunakan kromatografi pertukaran ion ini antara lain senyawa alkohol, alkaloid, asam amino, dan nikotin.

d Kromatografi Eksklusi ukuran

Kromatografi ini dapat disebut juga dengan kromatografi permiasi gel dan dapat juga digunakan untuk memisahkan atau menganalisis senyawa dengan berat molekul > 2000 dalton (Gandjar, 2015)