

**PENENTUAN BATAS WAKTU PENGGUNAAN (*BEYOND USE DATE*)  
SUSPENSI REKONSTITUSI KOMBINASI AMOKSISILIN DAN KALIUM  
KLAVULANAT (*CO-AMOXICLAV*)**

**SKRIPSI**

Oleh :  
**PERMATA ANNISA**  
**066120256**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS PAKUAN  
BOGOR  
2024**

**PENENTUAN BATAS WAKTU PENGGUNAAN (*BEYOND USE DATE*)  
SUSPENSI REKONSTITUSI KOMBINASI AMOKSISILIN DAN KALIUM  
KLAVULANAT (*CO-AMOXICLAV*)**

**SKRIPSI**

**Skripsi Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat  
Untuk Memperoleh Gelar Pada Program Studi Farmasi  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Pakuan**

**Oleh :  
PERMATA ANNISA  
066120256**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS PAKUAN  
BOGOR  
2024**

## HALAMAN PENGESAHAN

**Judul Tugas Akhir** : **Penentuan Batas Waktu Penggunaan  
(Beyond Use Date) Suspensi Rekonstitusi  
Kombinasi Amoksisilin dan Kalium  
Klavulanat (Co-Amoxiclav)**

**Nama** : **Permata Annisa**

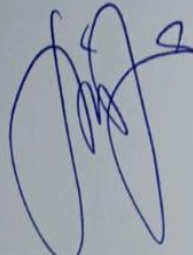
**NPM** : **066120256**

**Program Studi** : **Farmasi**

Skripsi ini telah disetujui dan disahkan


**Bogor, Oktober 2024**

**Pembimbing Pendamping**



**Apt. Septia Andini, M.Farm.**

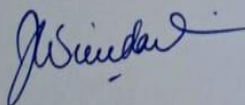
**Pembimbing Utama**



**Zaldy Rusli, M.Farm.**

**Mengetahui**

**Ketua Program Studi Farmasi**



**Apt. Dra. Ike Yulia Wiendarlina, M.Farm.**

**Dekan FMIPA UNPAK**



**Asep Denih, S.Kom., M.Sc., Ph.D.**

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Permata Annisa  
NPM : 066120256  
Judul Skripsi : Penentuan Batas Waktu Penggunaan (*Beyond Use Date*) Suspensi Rekonstitusi Kombinasi Amoksisilin dan Kalium Klavulanat (*Co-Amoxiclav*)

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah karya tulis yang dikerjakan sendiri dan tidak pernah dipublikasikan atau digunakan untuk mendapatkan gelar sarjana di perguruan tinggi atau lembaga lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya. Apabila dikemudian hari terdapat gugatan, penulis bersedia dikenakan sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Bogor, Oktober 2024



Permata Annisa  
066120256

**SURAT PELIMPAHAN SKRIPSI, SUMBER INFORMASI SERTA  
KEKAYAAN INTELEKTUAL KEPADA UNIVERSITAS PAKUAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Permata Annisa  
NPM : 066120256  
Judul Skripsi : Penentuan Batas Waktu Penggunaan (*Beyond Use Date*) Suspensi Rekonstitusi Kombinasi Amoksisilin dan Kalium Klavulanat (*Co-Amoxiclav*)

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing dan belum pernah diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun.

Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan oleh penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka di bagian akhir skripsi ini.

Dengan ini, saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya ini kepada Universitas Pakuan.

Bogor, Oktober 2024



Permata Annisa  
066120256

## HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, puji serta Syukur selalu tercurah limpah kepada Allah SWT yang telah memberikanku kekuatan serta membekaliku dengan ilmu. Atas karunia serta kemudahan yang Engkau berikan akhirnya skripsi yang sederhana ini dapat diselesaikan dengan baik.

Kupersembahkan karya sederhana ini kepada orang yang sangat kukasihi dan kusayangi.

Ibunda, Ayahanda, dan Adik Tercinta

Terimakasih banyak kepada keluarga kecil ku yang telah memberikan kasih sayang, dukungan serta doa yang tiada hentinya. Kepada bunda dan ayah terimakasih sudah membimbing dan mendidik untuk selalu menjadi pribadi yang lebih baik, serta tidak lupa untuk selalu bersyukur dan rendah hati atas sesuatu yang sudah kuraih. Terimakasih selalu menjadi penguat dari awal perkuliahan hingga tahap memperoleh gelar Sarjana Farmasi, semoga gelar ini dapat menjadi sumber kebahagiaan baru di keluarga ini dan kelak dapat bermanfaat bagi banyak orang.

Keluarga Besar

Terimakasih kepada Paman ku yang sudah membantu selama kehidupan perkuliahan dari sejak menjadi mahasiwa baru hingga terselesaikannya skripsi ini. Kepada nenek dan kakek yang senantiasa mendoakan ku serta memberikan motivasi untuk terus bertahan agar kelak keluarga kami memiliki Calon Apoteker untuk pertama kalinya.

Sahabat dan Teman – Teman Tersayang

Dini Nuraeni memang bukan orang yang pertama kali kukenal di bangku perkuliahan, tetapi terimakasih sudah menemaniku dalam setiap sedih dan senang. Selalu membantu dari hal – hal kecil, mendengarkan keluh kesahku dalam berbagai hal terutama kesulitan ketika menjalani penelitian. Kepada Anjanie, Adinda, dan Suci terimakasih sudah mengisi akhir dari perkuliahan ini dengan indah. Terimakasih untuk selalu turut bersuka cita atas setiap proses yang sudah kulewati, selalu menyemangati serta memberi dorongan untuk segera menyelesaikan skripsi ini serta menjadi teman untuk bertukar pikiran selama proses penyelesaian skripsi ini.

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP



**PERMATA ANNISA**, Lahir di Yogyakarta pada 02 Desember 2001. Penulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara yang terlahir dari pasangan Bapak Zahar dan Ibu Mardianis. Penulis memulai pendidikan formalnya pada tahun 2006 di TK Al-Asroriyyah dan lulus pada tahun 2007. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan Sekolah Dasar di SD Negeri Leuwi Orok pada tahun yang sama dan lulus pada tahun 2013, lalu melanjutkan pendidikan di Sekolah Menengah Pertama Negeri 1 Cibadak dan lulus pada tahun 2016. Selanjutnya, penulis melanjutkan Pendidikan Sekolah Menengah Atas 1 Cibadak pada tahun yang sama dan lulus pada tahun 2019. Penulis melanjutkan pendidikan tingkat Sarjana S1 di Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pakuan Bogor pada tahun 2020 dan dinyatakan lulus pada tahun 2024. Selama masa perkuliahan, penulis pernah mengikuti organisasi yaitu Himpunan Mahasiswa Farmasi. Selain itu juga, penulis pernah menjadi asisten dosen praktikum pada beberapa mata kuliah yaitu Analisis Bahan Baku Obat, Biokimia, dan Metode Fisiko Kimia. Penulis memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S. Farm) setelah melakukan penelitian yang berjudul “**Penentuan Batas Waktu Penggunaan (*Beyond Use Date*) Suspensi Rekonstitusi Kombinasi Amoksisilin dan Kalium Klavulanat (*Co-Amoxiclav*)**”



## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas nikmat, rahmat dan taufik-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Penentuan Batas Waktu Penggunaan (*Beyond Use Date*) Suspensi Rekonstitusi Kombinasi Amoksisilin dan Kalium Klavulanat (*Co-Amoxiclav*)”**. Skripsi ini disusun dan diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Pakuan.

Pada penyelesaian dalam penyusunan skripsi ini, penulis mendapat bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis hendak mengucapkan terima kasih kepada pihak – pihak yang telah membantu mengarahkan, yaitu kepada :

1. Bapak Zaldy Rusli, M. Farm., selaku Pembimbing Utama dan Ibu Apt, Septia Andini, M. Farm., selaku Pembimbing Pendamping yang telah dengan sabar mengarahkan, memberikan pengajaran, bimbingan dan nasehat hingga tersusunnya skripsi ini.
2. Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan.
3. Kedua orang tua penulis yang tidak henti – hentinya memberikan dukungan, serta doa untuk penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
4. Rekan-rekan seperjuangan Farmasi angkatan 2020

Penulis menyadari penyusunan skripsi ini masih belum sempurna sehingga penulis memohon maaf atas segala kesalahan yang ada. Dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun dalam penyusunan skripsi ini.

Bogor, Oktober 2024

Permata Annisa  
066120256



## RINGKASAN

PERMATA ANNISA. 066120256. 2024. **Penentuan Batas Waktu Penggunaan (*Beyond Use Date*) Suspensi Rekonstitusi Kombinasi Amoksisilin dan Kalium Klavulanat (*Co-Amoxiclav*)**. Pembimbing: Zaldy Rusli, M. Farm dan Apt. Septia Andini, M. Farm

---

---

Amoksisilin merupakan antibiotik yang yang paling banyak diresepkan, selain dalam bentuk tunggal juga terdapat dalam bentuk yang dikombinasikan dengan kalium klavulanat (*Co-Amoxiclav*). Penentuan batas waktu penggunaan (*beyond use date*) perlu dilakukan untuk mengetahui penurunan kadar setelah kemasan obat dibuka. Selain itu, istilah *beyond use date* (BUD) masih jarang diketahui karena masih terbatasnya penelitian tentang BUD. Hal tersebut menyebabkan tingkat pengetahuan masyarakat berkaitan dengan *beyond use date* di Indonesia masih terbilang rendah. Berdasarkan penelitian terdahulu melaporkan bahwa sebanyak 97% informan tidak mengetahui tentang BUD dan sebagian dari informan beranggapan bahwa BUD sama dengan *expired date* pada kemasan obat.

Tujuan dari penelitian ini yaitu menentukan batas waktu penggunaan (*beyond use date*) serta menentukan kondisi penyimpanan yang paling stabil untuk suspensi rekonstitusi kombinasi amoksisilin dan kalium klavulanat (*Co-Amoxiclav*). Terdapat dua kelompok uji yang dilakukan terhadap sampel, yakni uji mutu sediaan pada hari ke-0, 2, 4, dan 7 serta penetapan kadar menggunakan metode analisis *High Performance Liquid Chromatography* pada hari ke 0, 2, 4, dan 9. Sampel disimpan pada 2 variasi suhu yang berbeda yaitu suhu kulkas (4-8°C) dan suhu ruang (27°C).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat adanya pengaruh suhu serta lama penyimpanan terhadap kestabilan suspensi *Co-Amoxiclav* baik secara fisik maupun kadarnya. Berdasarkan hasil pengujian dapat ditentukan bahwa batas waktu penggunaan (*beyond use date*) suspensi *Co-Amoxiclav* selama 6 hari pada suhu kulkas dan 3 hari pada suhu ruang, serta dapat ditentukan bahwa kondisi penyimpanan paling stabil yaitu pada suhu kulkas.

**Kata Kunci:** *Co-Amoxiclav*, *Beyond Use Date*, *High Performance Liquid Chromatography*, Suspensi Rekonstitusi

## SUMMARY

PERMATA ANNISA. 066120256. 2024. **Determining the Time Limit for Use (Beyond Use Date) of the Reconstitution Suspension for the Combination of Amoxicillin and Potassium Clavulanate (Co-Amoxiclav).** Supervisor : Zaldy Rusli, M. Farm dan Apt. Septia Andini, M. Farm

---

---

Amoxicillin is the most widely prescribed antibiotic, apart from being a single form it is also available in combination with clavulanate potassium (*Co-Amoxiclav*). Determination of usage time limits (*beyond use date*) needs to be done to determine the decrease in levels after the drug packaging is opened. Additionally, terms *beyond use date* (BUD) is still rarely known because there is still limited research on it BUD. This causes the level of public knowledge related to *beyond use date* in Indonesia is still relatively low. Based on previous research, it was reported that as many as 97% of informants did not know about BUD and some of the informants thought that BUD was the same as *expired date* on the medicine packaging.

The aim of this research is determine the usage time limit (beyond use date) as well as determining the most stable storage conditions for the reconstituted suspension of the combination of amoxicillin and clavulanate potassium (Co-Amoxiclav). There are two groups of tests carried out on samples, namely preparation quality tests on days 0, 2, 4 and 7 and determination of levels using the analytical method High Performance Liquid Chromatography on days 0, 2, 4, and 9. Samples were stored at 2 different temperature variations, namely refrigerator temperature (4-8°C) and room temperature (27°C).

The results of the research show that there is an influence of temperature and storage time on suspension stability Co-Amoxiclav both physically and in terms of level. Based on the test results it can be determined that the usage time limit (beyond use date) Co-Amoxiclav suspension for 6 days at refrigerator temperature and 3 days at room temperature, and it can be determined that the most stable storage conditions are at refrigerator temperature.

**Keywords:** Co-Amoxiclav, *Beyond Use Date*, *High Performance Liquid Chromatography*, Reconstitution Suspension

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>SURAT PELIMPAHAN SKRIPSI, SUMBER INFORMASI SERTA KEKAYAAN INTELEKTUAL KEPADA UNIVERSITAS PAKUAN</b> ....	Error! Bookmark not defined.
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iv
<b>DAFTAR RIWAYAT HIDUP</b> .....	v
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>SUMMARY</b> .....	viii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ix
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Tujuan Penelitian.....	3
1.3. Hipotesis .....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
2.1. Suspensi Rekonstitusi.....	4
2.2. Amoksisilin.....	6
2.3. <i>Co-Amoxiclav</i> .....	8
2.4. <i>Beyond Use Date</i> .....	8
2.5. Kromatografi .....	9

2.5.1. Definisi .....	9
2.5.2. Prinsip Kerja .....	10
2.5.3. Kelebihan dan Kekurangan.....	10
2.5.3.1. Kelebihan .....	10
2.5.3.1. Kekurangan .....	11
2.6. Instrumen HPLC.....	11
2.6.1. Wadah Fase Gerak.....	11
2.6.2. Kolom .....	11
2.6.3. Fase Gerak .....	12
2.6.4. Fase Diam .....	13
2.6.5. Pompa .....	13
2.6.6. Injektor (Penyuntik Sampel).....	13
2.6.7. Detektor .....	14
2.7. Validasi Metode.....	14
2.7.1. Ketepatan ( <i>Accuracy</i> ) .....	15
2.7.2. Presisi ( <i>Presition</i> ) .....	15
2.7.3. Selektivitas dan Spesifitas .....	15
2.7.4. Batas Deteksi dan Batas Kuantifikasi.....	15
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>16</b>
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian .....	16
3.2. Alat dan Bahan .....	16
3.2.1. Alat .....	16
3.2.2. Bahan .....	16
3.3. Rangkaian Penelitian .....	16
3.3.1. Pembuatan Larutan <i>Pendapar</i> Natrium Fosfat.....	16

3.3.2.	Pembuatan Fase Gerak .....	16
3.3.3.	Preparasi Larutan Standar .....	17
3.3.3.1.	Pembuatan Larutan Induk Standar Amoxicillin..	17
3.3.3.2.	Pembuatan Larutan Deret Standar .....	17
3.3.4.	Preparasi Sampel .....	17
3.3.4.1.	Rekonstitusi Sampel .....	17
3.3.4.2.	Pembuatan Larutan Sampel .....	17
3.3.5.	Kondisi KCKT .....	18
3.3.6.	Validasi Metode Analisis Secara KCKT .....	18
3.3.6.1.	Linearitas .....	18
3.3.6.2.	Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi .....	18
3.3.6.3.	Ketepatan ( <i>Accuracy</i> ) .....	19
3.3.6.4.	Presisi ( <i>Presition</i> ) .....	19
3.3.7.	Uji Mutu Sediaan .....	20
3.3.7.1.	Uji Organoleptik .....	20
3.3.7.2.	Penetapan Kadar Air .....	20
3.3.7.3.	Uji pH .....	20
3.3.7.4.	Uji Viskositas .....	20
3.3.7.5.	Uji Volume Sedimentasi .....	21
3.3.8.	Penentuan Batas Waktu Penggunaan ( <i>Beyond Use Date</i> ). 21	
3.3.9.	Penetapan Kadar .....	22
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>23</b>
4.1.	Uji Mutu Sediaan Suspensi <i>Co-Amoxiclav</i> .....	23
4.1.1.	Uji Organoleptik .....	23
4.1.2.	Penetapan Kadar Air .....	25

4.1.3. Pengukuran pH .....	27
4.1.4. Uji Viskositas .....	29
4.1.5. Uji Volume Sedimentasi.....	30
4.2. Penentuan Fase gerak optimum.....	31
4.3. Penentuan Panjang gelombang maksimum .....	33
4.4. Validasi Metode Analisis .....	34
4.4.1. Uji Kesesuaian Sistem .....	34
4.4.2. Linearitas dan Kurva Kalibrasi.....	35
4.4.3. Batas Deteksi dan Batas Kuantifikasi.....	36
4.4.4. Akurasi ( <i>Accuracy</i> ) dan Presisi ( <i>Presition</i> ) .....	36
4.5. Penetapan Kadar Amoksisilin dalam <i>Co-Amoxiclav</i> .....	37
4.6. Penentuan <i>Beyond Use Date</i> Sediaan <i>Co-Amoxiclav</i> .....	40
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>43</b>
5.1. Kesimpulan.....	43
5.2. Saran .....	43
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>44</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>52</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Kimia Amoksisilin .....	6
2. Grafik Hasil Pengukuran pH Selama 7 Hari .....	28
3. Hasil Uji Viskositas Suspensi <i>Co-Amoxiclav</i> Selama 7 Hari .....	29
4. Kromatogram Optimasi Fase Gerak .....	32
5. Panjang Gelombang Optimum Amoksisilin .....	33
6. Kurva Kalibrasi Amoksisilin .....	35
7. Grafik Rata – Rata Kadar Amoksisilin dalam Suspensi <i>Co-Amoxiclav</i> Pada Suhu Kulkas dan Suhu Ruang .....	39
8. Grafik Hubungan Antara $1/[Kadar]$ (%) Terhadap Waktu Penyimpanan (Hari).....	41



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Perbandingan Jenis Suspensi Rekonstitusi .....	6
2. Monografi Amoksisilin .....	7
3. Protokol Uji Stabilitas Suspensi <i>Co-Amoxiclav</i> .....	21
4. Hasil Pengamatan Organoleptik Suspensi Rekonstitusi <i>Co-Amoxiclav</i> .....	24
5. Hasil Penetapan Kadar Air .....	26
6. Hasil Uji Volume Sedimentasi Suspensi Rekonstitusi <i>Co-Amoxiclav</i> .....	30
7. Hasil Uji Kesesuaian Sistem .....	34
8. Hasil Uji Akurasi dan Presisi .....	37
9. Rata – Rata Kadar Amoksisilin dalam Suspensi <i>Co-Amoxiclav</i> .....	38
10. Penentuan <i>Beyond Use Date</i> Berdasarkan nilai T90.....	42

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Alur Penelitian Secara Umum.....	53
2. Penentuan <i>Beyond Use Date</i> Sediaan .....	54
3. Pengujian Mutu Sediaan .....	55
4. Uji Kesesuaian Sistem .....	56
5. Linearitas dan Kurva Kalibrasi .....	57
6. <i>Limit Of Detection</i> dan <i>Limit Of Quantitation</i> .....	59
7. Akurasi dan Presisi.....	61
8. Penetapan Kadar.....	66
9. Penentuan <i>Beyond Use Date</i> .....	69

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Pengobatan utama infeksi akibat bakteri ialah dengan antibiotik, antibiotik merupakan golongan obat antimikroba yang digunakan untuk mengatasi penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri (Farida & Muliya., 2020). Penggunaan antibiotik yang tepat dan rasional dapat menentukan keberhasilan pengobatan serta meminimalisir kemungkinan terjadinya resistensi (Hutami dkk., 2024). Salah satu contoh antibiotik yaitu amoksisilin, amoksisilin adalah antibiotik yang paling banyak diresepkan untuk anak-anak dan cukup sering diresepkan untuk orang dewasa. Amoksisilin dianggap sebagai antibiotik spektrum luas karena dapat mengobati infeksi yang disebabkan oleh berbagai bakteri termasuk mikroorganisme gram positif dan gram negatif (Frynkewicz *et al.*, 2013). Menurut penelitian Indriyani & Hartianty (2023) menyatakan bahwa pemberian terapi kombinasi bertujuan untuk meningkatkan cara kerja antibiotik dan memperlambat serta meminimalisir terjadinya resistensi.

Salah satu upaya menghindari terjadi nya resistensi amoksisilin, maka amoksisilin dikombinasikan dengan kalium klavulanat atau sering dikenal juga *Co – Amoxiclav*. *Co Amoxiclav* merupakan obat kombinasi antara amoksisillin dan asam klavulanat yang digunakan untuk mengatasi infeksi akibat bakteri yang sudah resisten terhadap amoksisillin tunggal, gabungan dua jenis obat ini membuat *Co-Amoxiclav* dapat membasmi lebih banyak jenis bakteri (Isnani & Muliyani., 2019). Selain itu, Kemenkes (2011) menyatakan asam klavulanat sering dikombinasikan dengan amoksisilin untuk melawan resistensi bakteri terhadap beberapa antibiotik spektrum luas yang diketahui dengan mencegah degradasi oleh enzim betalaktamase.

Salah satu bentuk sediaan dari *Co-Amoxiclav* adalah suspensi rekonstitusi atau yang lebih dikenal dengan sirup kering. Suspensi rekonstitusi memiliki berbagai keuntungan antara lain homogenitas tinggi untuk bahan aktif yang memiliki dosis lebih besar, lebih mudah diabsorpsi daripada tablet atau

kapsul dan dapat menutupi rasa pahit (Fitriana dkk., 2020) serta dapat mengurangi penguraian zat aktif yang tidak stabil dalam air (Zaini dkk., 2020). Pada penggunaan suspensi rekonstitusi perlu dilarutkan terlebih dahulu sebelum digunakan. Setelah sediaan disuspensikan dalam pelarutnya, sediaan antibiotik ini umumnya hanya dapat digunakan maksimal selama 7 – 10 hari (USP, 2019), namun pernyataan tersebut dapat berubah menyesuaikan kondisi penyimpanan sediaan. Hal tersebut menandakan bahwa stabilitas sediaan dapat dipengaruhi selama masa penyimpanan. Sehingga perlu dilakukan penentuan batas waktu penggunaan sediaan suspensi rekonstitusi.

Penentuan batas waktu penggunaan (*beyond use date*) perlu dilakukan untuk mengetahui kemungkinan penurunan kadar dari hari kehari setelah kemasan obat dibuka. Selain karena hal tersebut, menurut Pertiwi dkk (2021) istilah *beyond use date* dalam masa penyimpanan obat masih jarang diketahui karena masih terbatasnya penelitian tentang *beyond use date*. Menurut Kusuma dkk (2020) dalam Iskandar dkk (2022) menyatakan bahwa tingkat pengetahuan masyarakat berkaitan dengan *Beyond Use Date* di Indonesia masih terbilang rendah. Berdasarkan penelitian Angginingrum dkk (2023) melaporkan bahwa 92,3% masyarakat tidak mengenal istilah *beyond use date*, hal tersebut dipertegas oleh berdasarkan penelitian (Cokro dkk., 2021) bahwa sebanyak 97% informan tidak mengetahui tentang *beyond use date* dan 100% tidak pernah menerima informasi *beyond use date* dari apoteker. Sebagian dari informan memiliki anggapan bahwa *beyond use date* sama dengan *expired date* yang tercantum pada kemasan obat. Menggunakan obat yang sudah melewati *beyond use date* berarti menggunakan obat yang stabilitasnya sudah tidak lagi terjamin (Kurniawan dkk., 2023), dimana hal ini tentunya dapat berdampak pada kemampuan obat tersebut dalam memberikan efek terapinya atau juga dapat menimbulkan efek samping (Gul *et al.*, 2016).

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang sudah dilakukan oleh (Indahyani, 2018) diperoleh *beyond use date* dari sediaan suspensi rekonstitusi amoksisilin 125 mg/5 mL adalah 11 hari dengan penyimpanan pada suhu 8°C dan 28°C. Menurut *United States Pharmacopeia* (USP) edisi 38 (2015) *beyond*

*use date* untuk sediaan suspensi rekonstitusi tidak lebih dari 14 hari. Berdasarkan uraian tersebut maka pada penelitian ini akan dilakukan penentuan *beyond use date* sediaan suspensi rekonstitusi kombinasi amoksisilin dan kalium klavulanat (*Co-Amoxiclav*) merk Claneksi dari PT. Sanbe, pengujian akan dilakukan selama 7 hari pada suhu kulkas (4-8°C) dan suhu ruang (27°C)

### **1.2. Tujuan Penelitian**

- a. Menentukan batas waktu penggunaan (*beyond use date*) suspensi rekonstitusi kombinasi amoksisilin dan kalium klavulanat (*Co-Amoxiclav*) merk Claneksi dari PT. Sanbe
- b. Menentukan kondisi penyimpanan yang paling stabil untuk sediaan suspensi rekonstitusi kombinasi amoksisilin dan kalium klavulanat (*Co-Amoxiclav*) merk Claneksi dari PT. Sanbe

### **1.3. Hipotesis**

- a. Batas waktu penggunaan dari sediaan suspensi rekonstitusi kombinasi amoksisilin dan kalium klavulanat (*Co-Amoxiclav*) merk Claneksi setelah sediaan direkonstitusi
- b. Terdapat kondisi penyimpanan yang paling stabil untuk sediaan suspensi kombinasi amoksisilin dan kalium klavulanat (*Co-Amoxiclav*) merk Claneksi

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Suspensi Rekonstitusi**

Suspensi rekonstitusi adalah bentuk sediaan kering (serbuk) yang mengandung bahan aktif obat dan bahan tambahan, yang direkonstitusi atau disediakan kembali mejadi suspensi dengan menambahkan pelarut sesuai petunjuk saat akan digunakan (Patel *et al*, 2017). Tujuan pembuatan suspensi rekonstitusi adalah mempermudah penyimpanan dan penggunaan obat bentuk suspensi. Dalam bentuk serbuk, sediaan lebih stabil selama penyimpanan. Sedangkan dengan direkonstitusi saat akan digunakan dihasilkan suspensi yang mengandung obat dalam keadaan terdispersi, sehingga siap untuk dikonsumsi (Depkes RI, 2013)

Persyaratan dari sediaan suspensi rekonstitusi antara lain adalah campuran serbuk haruslah homogen, sehingga dosis nya tetap untuk setiap pemberian; selama rekonstitusi campuran harus terdispersi secara cepat dan sempurna dalam media pembawa atau pelarut nya; suspensi yang sudah direkonstitusi harus dengan mudah dapat didispersikan kembali dan dituang oleh pasien agar diperoleh dosis yang tepat; produk akhir harus menunjukkan penampilan, rasa, dan aroma yang menarik

Jenis – jenis sediaan suspensi rekonstitusi terdiri dari :

##### a. Suspensi Rekonstitusi Berupa Campuran Serbuk

Formulasi berupa campuran serbuk merupakan cara yang paling mudah dan sederhana. Proses pencampuran nya dilakukan secara bertahap apabila terdapat bahan berkhasiat dalam komponen yang berada dalam jumlah kecil. Penting untuk diperhatikan, alat pencampur yang digunakan harus mampu mendapatkan campuran yang homogen cepat. Adapun keuntungan formulasi bentuk campuran serbuk diataranya yaitu alat yang dibutuhkan sederhana, jarang menimbulkan masalah stabilitas karena tidak digunakannya pelarut dan pemanasan pada proses pembuatan. Sedangkan kerugian dari formulasi bentuk campuran serbuk yaitu homogenitas kurang baik, kemungkinan dapat terjadi

ketidakseragaman ukuran partikel antara zat aktif dengan eksipien, dan aliran serbuk kurang baik dikarenakan variasi ukuran partikel yang terlalu banyak berbeda dapat menyebabkan pemisahan dalam bentuk lapisan dengan ukuran berbeda.

b. Suspensi Rekonstitusi dengan Metode Granulasi

Pembuatan dengan cara granulasi terutama ditujukan untuk memperbaiki sifat aliran serbuk. Dengan cara granulasi ini, zat aktif dan bahan – bahan lain dalam keadaan kering dicampur sebelum disuspensikan dalam cairan penggranulasi. Granulasi dilakukan dengan menggunakan air atau larutan pengikat dalam air. Dapat juga digunakan pelarut non-air untuk bahan berkhasiat yang terurai dengan adanya air. Adapun keuntungan menggunakan metode granulasi antara lain adalah memiliki penampilan yang lebih baik daripada campuran serbuk, memiliki sifat aliran yang baik, tidak terjadi pemisahan, dan tidak terlalu banyak menimbulkan debu selama proses pengisian. Sedangkan kerugian dalam metode ini adalah melibatkan proses yang cukup panjang serta peralatan yang lebih banyak, beresiko terjadinya instabilitas zat aktif karena adanya panas dan kontak dengan pelarut, penambahan eksipien harus stabil terhadap proses granulasi, dan ukuran granul diusahakan sama karena jika ukuran partikel terlalu banyak akan memicu segregasi (pemisahan).

c. Suspensi Rekonstitusi Campuran Granul dan Serbuk

Pada metode ini komponen yang peka terhadap panas seperti zat aktif yang tidak stabil terhadap panas atau flavor dapat ditambahkan sesudah pengeringan granul untuk mencegah pengaruh panas. Pada tahap awal dibuat granul dari beberapa komponen, kemudian dicampur dengan serbuk. Kerugian dari metode ini adalah meningkatnya resiko tidak homogen dan campuran granul dan non-granul harus dipastikan tidak terpisah. Perbandingan jenis suspensi dapat dilihat pada **Tabel 1** (Lieberman *et al*, 1996)

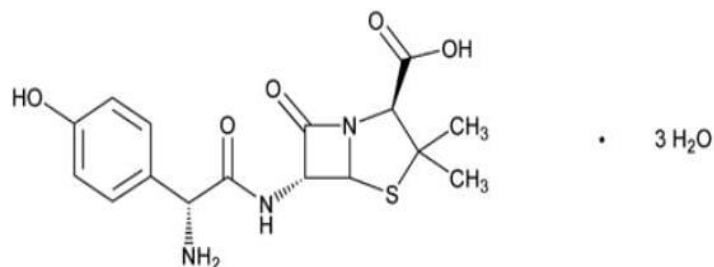


**Tabel 1.** Perbandingan Jenis Suspensi Rekonstitusi

Jenis Suspensi	Keuntungan	Kerugian
Campuran serbuk	Lebih ekonomis; resiko ketidakstabilan lebih rendah.	Homogenitas kurang baik dan memicu segregasi (pemisahan) selama proses.
Campuran granul	Penampilan lebih baik; karakteristik aliran lebih baik; segregasi (pemisahan) dan debu dapat ditekan.	Harga lebih mahal; efek panas dapat menyebabkan instabilitas zat aktif
Kombinasi antara serbuk dan granul	Harga lebih murah; dapat menggunakan senyawa yang tidak tahan panas.	Dapat terjadi segregasi (pemisahan) campuran yang granular dan non-granular.

## 2.2. Amoksisilin

Amoksisilin adalah turunan semi-sintetis dari antibiotik beta-laktam penisilin. Amoksisilin bekerja melawan pertumbuhan bakteri dengan cara mengganggu sintesis dinding sel. Amoksisilin aktif melawan berbagai penyakit yang berasal dari bakteri gram negatif atau gram positif, termasuk bronkitis, pneumonia, otitis media, infeksi kulit, sifilis, dan gonore. Karena banyaknya gugus hidroksil yang terdapat dalam struktur amoksisilin, kelarutan, penyerapan, dan distribusi amoksisilin ditemukan luas dalam cairan tubuh. Menjadikannya agen yang lebih kuat dan merupakan penisilin yang paling umum yang digunakan. Amoksisilin diformulasikan sebagai amoksisilin trihidrat. (Pokharana *et al.*, 2018). Struktur amoksisilin dapat dilihat pada gambar 1 (Kemenkes RI, 2020)

**Gambar 1.** Struktur Kimia Amoksisilin

Monografi *amoxicillin* tertera pada **Tabel 2.** (Kemenkes RI, 2020) :

**Tabel 2.** Monografi Amoksisilin

Parameter	Keterangan
Nama senyawa	Amoksisilin/ <i>Amoxicillin</i>
Nama IUPAC	Asam (2S,5R,6R) [(R)-(-)-2-amino-2-(p-hidroksifenil)-asetamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo [3.2.0] heptan-2-karboksilat trihidrat [61336-70-7]
Berat molekul	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S.3H <sub>2</sub> O 419,45 Anhidrat [26787-78-0] 365,41
Pemerian	Serbuk hablur; putih; praktis tidak berbau.
Kelarutan	Sukar larut dalam air dan dalam metanol; tidak larut dalam benzen, dalam karbon tetraklorida
Ph	3,5 – 6
Wadah dan penyimpanan	Dalam wadah tertutup rapat dalam suhu terkontrol
Penetapan kadar	Penetapan kadar dilakukan dengan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

Amoksisilin adalah penisilin semi-sintetik yang telah disubstitusi aposisi 6 dengan 2- amino 2 (4-hidroksifenil) gugus asetamido. Penambahan gugus hidroksil pada cincin fenil membuatnya lebih unggul untuk penggunaan oral (Lima *et al*, 2020). Amoksisilin trihidrat menghambat pertumbuhan bakteri dengan menghambat penggabungan polimer, sehingga menghentikan sintesis dinding sel (Prescott, 2013). Amoksisilin sangat efektif terhadap organisme gram positif dan gram negative (Junaidi, 2021). Amoksisilin diserap dengan baik di dalam tubuh ketika dikonsumsi secara oral, didistribusikan dengan baik dalam cairan tubuh dan diekskresikan melalui ginjal oleh sekresi tubular aktif dan filtrasi di bagian glomerulus (Castagnola *et al.*, 2021). Penisilin, seperti amoksisilin merupakan salah satu antibiotik yang paling banyak diresepkan

karena efektivitasnya dalam menangani berbagai macam infeksi yang umum, harganya yang terjangkau, dan mudah dijumpai (Barker *et al.*, 2017).

### 2.3. *Co-Amoxiclav*

*Co-amoxiclav* merupakan antibiotik kombinasi amoksisilin dan asam klavulanat yang digunakan untuk mengatasi infeksi akibat bakteri yang sudah resisten terhadap amoksisilin tunggal. Amoksisilin memiliki gugus cincin  $\beta$ -laktam yang berperan sebagai antibakteri, akan tetapi cincin  $\beta$ -laktam ini mudah terhidrolisis. Untuk mencegah terjadinya hidrolisis pada cincin  $\beta$ -laktam, maka perlu ditambahkan senyawa penghambat reaksi hidrolisis tersebut, salah satunya dengan menambahkan atau mencampurkan dengan asam klavulanat (Sundalian dkk., 2022). Asam klavulanat merupakan inhibitor betalaktamase yang diisolasi dari bakteri gram positif *Streptomyces clavuligerus* sebagai metabolit sekunder yang terkait dengan jalur klavam yang berasal dari metabolisme arginin dan gliserol. Asam klavulanat sering dikombinasikan dengan amoksisilin untuk melawan resistensi bakteri terhadap beberapa antibiotik spektrum luas yang diketahui dengan mencegah degradasi oleh enzim betalaktamase (Kemenkes, 2011). *Co-Amoxiclav* merupakan *fixed combination* yang mengandung amoksisilin dan kalium klavulanat (McEvoy, 2011). Asam klavulanat mempunyai aktivitas antibakteri yang lemah tetapi merupakan inhibitor poten dari *plasmid-mediated  $\beta$  – lactamase*, yang diproduksi oleh *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, dan *Bacteroides fragilis*. Oleh karena itu ketika dikombinasikan dengan antibiotika  $\beta$  –laktam lain akan menjadi sangat aktif melawan banyak bakteri yang resisten terhadap  $\beta$ –laktam sendiri (Anderson *et al.*, 2002). *Co-amoxiclav* sering dibuat dalam bentuk sediaan sirup kering. Penelitian Peace (2012) menyatakan bahwa sediaan suspensi *Co-Amoxiclav* stabil pada suhu 5 - 29°C selama 5 hari setelah direkonstitusi (Peace *et al.*, 2012).

### 2.4. *Beyond Use Date*

*Beyond use date* (BUD) adalah tanggal batas pemakaian obat setelah kemasan atau wadah obat dibuka pertama kali. BUD ditentukan berdasarkan

stabilitas obat setelah dibuka kemasannya. BUD merupakan tanggal dimana obat diharapkan masih dalam kondisi yang memenuhi spesifikasi jika disimpan dengan benar (USP, 2018). Setelah melewati BUD, kualitas obat tidak dapat dijamin lagi meskipun belum mencapai kedaluwarsa (*expired date*). Oleh karena itu, obat tidak boleh digunakan setelah melewati BUD. Beberapa faktor yang mempengaruhi penetapan BUD antara lain jenis sediaan obat, sifat bahan obat, dan kondisi penyimpanan setelah dibuka. Semakin tidak stabil obat setelah dibuka, semakin singkat BUD nya. (Allen, 2017)

Suspensi rekonstitusi *Co-Amoxiclav* adalah sediaan suspensi kering yang harus direkonstitusi dengan air sebelum digunakan. BUD untuk suspensi rekonstitusi *Co-Amoxiclav* ditentukan berdasarkan beberapa faktor seperti kondisi penyimpanan dan jenis wadahnya. Menurut pedoman dari *United States Pharmacopeia* (2018), BUD maksimal untuk suspensi rekonstitusi dalam wadah tertutup rapat dan disimpan pada suhu ruang adalah 14 hari. Jika disimpan dalam lemari pendingin 2-8°C, BUD nya menjadi 35 hari. Oleh karena sifat *Co-Amoxiclav* yang tidak stabil dalam bentuk suspensi, maka setelah direkonstitusi sebaiknya segera digunakan dan tidak boleh melewati BUD. Apabila melewati BUD dapat menyebabkan penurunan kekuatan dan potensi antibiotic yang terkandung didalamnya.

## **2.5. Kromatografi**

### **2.5.1. Definisi**

Kromatografi merupakan teknik pemisahan suatu campuran zat yang menggunakan 2 komponen yaitu fase diam dan fase gerak. Pemisahan terjadi karena terdapat perbedaan kelarutan, daya adsorpsi, partisi, ukuran dari molekul, ukuran ion dan tekanan pada komponen dari fase gerak yang digunakan. Terdapat 2 jenis kromatografi partisi yaitu kromatografi fase terbalik dan kromatografi fase normal. Pada kromatografi fase terbalik digunakan fase gerak yang bersifat polar dan fase diam yang bersifat non polar. Pada teknik ini sampel yang memiliki tingkat kepolaran lebih tinggi akan terelusi lebih awal. Sedangkan pada kromatografi fase normal digunakan fase gerak yang bersifat kurang polar atau non polar dan fase diam yang digunakan bersifat polar. Pada teknik

kromatografi fase normal ini sampel yang memiliki tingkat kepolaran lebih rendah akan terelusi lebih awal. Keuntungan menggunakan metode analisis kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) pada suatu pengujian atau penelitian yaitu memerlukan sampel dalam jumlah sedikit, pengujian bisa dimodifikasi bergantung pada tingkatan kuantifikasi yang dibutuhkan, serta menciptakan hasil yang akurat (Khairun *et al*, 2021)

### **2.5.2. Prinsip Kerja**

Prinsip dari metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) atau lebih dikenal HPLC (*high performance liquid chromatography*) ialah pemisahan komponen analit berdasarkan kepolarannya, setiap campuran yang keluar akan terdeteksi dengan detector dan direkam dalam bentuk kromatogram. Dimana jumlah puncak (*peak*) menyatakan jumlah zat aktif, sedangkan luas peak menyatakan konsentrasi zat aktif dalam suatu campuran atau sampel uji (Kusuma & Ismanto, 2016)

### **2.5.3. Kelebihan dan Kekurangan**

#### **2.5.3.1. Kelebihan**

Beberapa kelebihan yang dimiliki kromatografi cair kinerja tinggi sehingga menjadikannya sebagai “the best choice” dalam dunia penentuan atau pemisahan ion logam, diantaranya (Andrianingsih., 2011) :

#### **a. Kecepatan (*Speed*)**

Kecepatan dalam analisis suatu sampel menjadi aspek yang sangat penting dalam hal analisis yaitu mengurangi biaya, bisa menghasilkan data analisis yang akurat dan cepat dan bisa mengurangi limbah yang dihasilkan dari penggunaan eluen (fase gerak).

#### **b. Sensitivitas (*sensitivity*)**

Perkembangan teknologi mikro prosesor yang dikombinasikan dengan efisiensi kolom pemisah, mulai ukuran diameter dalam millimeter sampai skala mikro yang biasa juga disebut microcolumn, membuat pendeteksian ion dalam sampel menjadi lebih baik, meskipun jumlah sampel yang diinjeksikan ke dalam kolom pemisah sangat sedikit.

**c. Selektivitas (*selectivity*)**

Dengan menggunakan metode ini, bisa dilakukan pemisahan berdasarkan keinginan misalnya kation/ anion organik saja atau kation/ anion anorganik yang ingin dipisahkan. Hal tersebut dapat dilakukan dengan memilih kolom pemisah yang tepat.

**d. Pendeteksian yang serempak (*Simultaneous Detection*)**

Teknik pendeteksian sekali injeksi untuk sebuah sampel seperti ini penting untuk dilakukan karena tentunya mempunyai sejumlah kelebihan dibanding pemisahan terpisah. Seperti yang sudah dibahas diatas, beberapa kelebihan diantaranya dapat menekan biaya operasional, memperkecil jumlah limbah saat analisis (*short time analysis*) serta dapat memaksimalkan hasil yang diinginkan

**2.5.3.1. Kekurangan**

Kekurangan pada HPLC yakni sering mengalami kesulitan dalam mengidentifikasi dengan tepat seluruh puncak kromatogram pada pemisahan. Hal ini terjadi terutama pada kromatogram senyawa yang puncaknya saling tumpang tindih satu dengan lainnya sehingga memungkinkan hasil keseluruhannya berupa kekeliruan identifikasi molekul (Hirjiani dkk, 2018)

**2.6. Instrumen HPLC**

**2.6.1. Wadah Fase Gerak**

Wadah fase gerak menyimpan sejumlah fase gerak yang secara langsung berhubungan dengan system (Mayer, 2004). Wadah fase gerak harus bersih dan inert (tidak bereaksi) dengan fase gerak, wadah fase gerak yang dapat digunakan yaitu wadah pelarut kosong ataupun labu laboratorium. Wadah fase gerak biasanya dapat menampung fase gerak antara 1 sampai 2 liter pelarut (Settle,1997)

**2.6.2. Kolom**

Komponen utama dalam kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) ialah kolom, di dalam kolom inilah sebetulnya terjadi proses pemisahan. Sampel akan melewati kolom dengan fase gerak serta memisahkan komponennya sepanjang keluar dari kolom. Komponen - komponen di dalam cuplikan (sampel) ditahan

secara selektif oleh fasa diam (*stationer phase*), kemudian terlarut oleh pelarut (fasa bergerak) yang terus menerus mengalir dan membawanya melewati kolom menuju ke detektor.

Secara universal kolom dibuat dari silika gel yang dimampatkan. Silika gel dipilih karena dimensi partikel serta porositasnya bisa memisahkan komponen. Silika gel bersifat inert (tidak bereaksi) dengan fase gerak. Walaupun fase diam bersifat non polar tetapi analit bersifat non polar juga akan mendapatkan waktu retensi yang lama. Kolom yang dipakai pada berbagai sumber yang diambil yaitu dengan menggunakan kolom C18. (Khairun dkk., 2021). Kemasan kolom yang banyak digunakan pada fase balik adalah oktadesil silana atau C18. Kolom yang banyak digunakan pada fase normal adalah alkilnitril dan alkilamina. Untuk memperpanjang masa penggunaan kolom, dapat dilakukan dengan memasang pelindung diantara katup pemasukan dan kolom utama (Aulia dkk,2020)

### **2.6.3. Fase Gerak**

Pemilihan fase gerak didasarkan pada kesesuaian dengan mekanisme pemisahan, kemampuan melarutkan cuplikan (sampel), dan kepolaran yang dapat diubah dengan mengubah komposisi. Hal ini perlu diperhatikan karena pada KCKT, fase gerak merupakan salah satu penentu keberhasilan proses pemisahan (Harmita, 2015). Fase gerak sebelum digunakan harus disaring terlebih dahulu untuk menghindari partikel-partikel kecil ini. Selain itu, adanya gas dalam fase gerak juga harus dihilangkan, sebab adanya gas akan berkumpul dengan komponen lain terutama di pompa dan detektor sehingga akan mengganggu proses analisis. Melarutkan campuran zat, mengangkat atau membawa komponen yang akan dipisahkan melewati fase diam sehingga memiliki waktu retensi dalam rentang yang dipersyaratkan, memberikan selektifitas yang memadai untuk campuran senyawa yang akan dipisahkan merupakan fungsi dari fase gerak (Wulandari, 2011).

Zat yang akan digunakan sebagai fase gerak KCKT harus memenuhi beberapa persyaratan, yaitu murni, tidak bereaksi dengan kolom, sesuai dengan detektor, dapat melarutkan cuplikan (sampel), selektif terhadap komponen,



cuplikan dapat diperoleh kembali dengan mudah (jika diperlukan), harga terjangkau, dan dapat memisahkan zat dengan baik (Harmita, 2015)

#### **2.6.4. Fase Diam**

Kebanyakan fase diam pada metode HPLC merupakan silica yang dimodifikasi secara kimiawi, silica yang tidak dimodifikasi, atau polimer – polimer stiren dan divinil benzene. Permukaan silica memiliki sifat polar dan sedikit asam karena adanya residu gugus silanol (Si-OH). Salah satu jenis silica yang dimodifikasi adalah oktadesil silica (ODS atau C18) yang merupakan fase diam yang paling banyak digunakan karena mampu memisahkan senyawa – senyawa dengan kepolaran yang rendah, sedang sampai tinggi (Gandjar dan Rohman, 2014)

#### **2.6.5. Pompa**

Fungsi dari pompa pada instrument KCKT adalah untuk mengalirkan eluen ke dalam kolom. Pompa, katup pompa, dan semua penghubung dalam sistem kromatografi harus terbuat dari bahan yang secara kimiawi tahan terhadap fase gerak (Harmita, 2015). Beberapa persyaratan sistem pompa KCKT, yaitu memberikan tekanan yang tinggi, kecepatan aliran 0,1–10 mL/menit, dan aliran terkontrol dengan reproduibilitas kurang dari 0,5%, tahan karat, dan dapat memberikan aliran sistem isokratik maupun gradien (Susanti dan Dachriyanus, 2017). Sistem pompa KCKT sudah diprogram untuk dapat melakukan elusi dengan satu macam pelarut atau lebih. Pompa akan bekerja memompakan pelarut secara terus menerus dengan kecepatan aliran yang tetap, sambil membawa sampel dari injector melewati kolom analitik terus ke detector dan akhirnya ke pembuangan (Murningsih & Chairul, 2000)

#### **2.6.6. Injektor (Penyuntik Sampel)**

Injector adalah alat untuk memasukkan sampel ke dalam kolom, sampel – sampel cair dan larutan disuntikkan secara langsung ke dalam fase gerak yang mengalir dibawah tekanan menuju kolom menggunakan alat penyuntik yang terbuat dari tembaga tahan karat dan katup yang dilengkapi dengan keluk sampel (*sample loop*) internal atau eksternal.

Pada saat pengisian sampel, sampel dialirkan melewati keluk sampel dan kelebihannya akan dikeluarkan ke pembuangan. Pada saat penyuntikan, katup diputar sehingga fase gerak melewati keluk sampel dan mengalirkan sampel ke dalam kolom. Presisi penyuntikan dengan keluk sampel ini dapat mencapai nilai RSD 0,1%. Penyuntik ini mudah digunakan untuk otomatisasi dan sering digunakan untuk autosampler pada HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) (Gandjar dan Rohman, 2014). Fungsi dari sample injector adalah tempat memasukkan cuplikan/sampel dengan bantuan syringe. Ada 3 jenis injektor, yakni *syringe injector*, *loop valve*, dan *automatic injector* (*autosampler*). *Syringe injector* merupakan bentuk injektor yang paling sederhana dan umum digunakan di laboratorium.

#### **2.6.7. Detektor**

Fungsi dari komponen detektor yaitu untuk mendeteksi atau mengidentifikasi komponen yang ada dalam sampel (analit) dan mengukur jumlahnya. Idealnya, suatu detector yang baik memberikan respon universal dan dapat diaplikasikan untuk semua analit, sensitivitas tinggi, mudah digunakan, tidak merusak analit, harga terjangkau, respon stabil, mampu memberikan informasi kualitatif mengenai analit. Jenis-jenis detektor yang dapat digunakan, antara lain detektor serapan optik, detektor indeks bias, detektor fluoresensi, detektor elektrokimia, detektor ionisasi nyala, detektor hamburan cahaya evaporasi, dan detektor radioaktif. (Harmita, 2015).

#### **2.7. Validasi Metode**

Metode validasi dari suatu prosedur analisis adalah proses yang ditetapkan peneliti di laboratorium bahwa karakteristik pelaksanaan metode memenuhi persyaratan untuk analisis yang dimaksudkan (USP 38, 2015). Tujuan validasi metode untuk menunjukkan bahwa metode tersebut sesuai untuk tujuan penggunaannya (ICH, 2005).

### 2.7.1. Ketepatan (*Accuracy*)

Akurasi merupakan tingkat kedekatan antara hasil pengujian dengan prosedur yang sedang divalidasi terhadap nilai yang benar. Akurasi dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*) analit yang ditambahkan. Untuk mencapai akurasi yang tinggi, dapat dilakukan dengan cara mengurangi kesalahan sistematis, seperti menggunakan peralatan yang telah dikalibrasi, menggunakan pereaksi dan pelarut yang baik, pengontrolan suhu, dan pelaksanaannya yang cermat sesuai prosedur. Nilai akurasi dapat diketahui berdasarkan persentase perolehan kembali (*recovery*) yang baik adalah 90 - 120% (Rachmawati dkk., 2019)

### 2.7.2. Presisi (*Presition*)

Presisi merupakan ukuran kedekatan antar serangkaian hasil analisis data yang didapatkan dari beberapa kali pengukuran pada sampel yang sama (Sofyani dkk., 2018). Presisi dapat dinyatakan sebagai keterulangan (*repeatability*) atau ketertiruan (*reproducibility*). Untuk metode yang sangat kritis, secara umum diterima bahwa  $RSD \leq 2\%$  (Harmita, 2015)

### 2.7.3. Selektivitas dan Spesifitas

Selektivitas merupakan kemampuan suatu metode analisis dalam mengukur zat tertentu secara cermat dan saksama dengan adanya kemungkinan komponen lain dalam sampel. Spesifisitas menunjukkan kemampuan metode analisis menentukan analit tertentu dalam sampel secara spesifik dan tidak terpengaruh oleh adanya pengotor (Hutauruk, 2024)

### 2.7.4. Batas Deteksi dan Batas Kuantifikasi

Batas Deteksi atau yang dikenal dengan *Limit of Detection* adalah konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi pada saat pengukuran (Ramadhan & Musfiroh, 2021)

Batas kuantitasi atau disebut juga *Limit of Quantitation* merupakan konsentrasi analit terkecil dalam sampel yang dapat memenuhi kriteria presisi dan akurasi (Ramadhan & Musfiroh, 2021)

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April – Juli 2024 di Laboratorium Penelitian Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Prodi Farmasi Universitas Pakuan Bogor.

#### **3.2. Alat dan Bahan**

##### **3.2.1. Alat**

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini adalah alat gelas, aluminium foil (*Klin pak*<sup>®</sup>), instrument HPLC (*Jasco*<sup>®</sup>), mikropipet (*Socorex*<sup>®</sup>), pipet tetes, spatel, spuit, *nylon filter*, timbangan analitik, sonikator (*Branson*<sup>®</sup>), vial.

##### **3.2.2. Bahan**

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah sediaan suspensi rekonstitusi *Co-Amoxiclav* merk Claneksi dari PT Sanbe, air kemasan merk aqua, amoksisilin Baku Pembanding Farmakope Indoesia (BPFI), asam fosfat ( $H_3PO_4$ ), aqua pro injeksi, kalium dihidrogen fosfat ( $KH_2PO_4$ ), natrium hidroksida (NaOH), dan metanol ( $CH_3OH$ )

#### **3.3. Rangkaian Penelitian**

##### **3.3.1. Pembuatan Larutan *Pendapar* Natrium Fosfat**

Pembuatan larutan dibuat dengan menimbang kalium dihidrogen fosfat sebanyak 6,24 gram kemudian dilarutkan menggunakan aqua pro injeksi sebanyak 900 mL, diatur pH  $4,4 \pm 0,1$  dengan penambahan asam fosfat P atau natrium hidroksida dan dicukupkan volume larutan dapar menggunakan aquadest pro injeksi hingga volume larutan tepat 1000 mL

##### **3.3.2. Pembuatan Fase Gerak**

Pembuatan Fase gerak terdiri atas kombinasi antara *pendapar* natrium posfat dengan metanol dengan perbandingan 19 : 1. Campuran kemudian disaring menggunakan *nylon filter* dan disonikasi selama beberapa menit.

### **3.3.3. Preparasi Larutan Standar**

#### **3.3.3.1. Pembuatan Larutan Induk Standar Amoxicillin**

Pembuatan larutan standar dibuat dengan menimbang 10 mg *amoksisilin BPF* kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml, dilarutkan dengan aquadest pro injeksi hingga tanda batas (1000 ppm).

#### **3.3.3.2. Pembuatan Larutan Deret Standar**

Pembuatan larutan deret standar dilakukan dengan menggunakan konsentrasi 10 ppm, 20 ppm, 40 ppm, 60 ppm, 80 ppm, 100 ppm, dan 160 ppm, masing – masing konsentrasi dibuat dalam volume 5 mL. Disiapkan 7 buah labu ukur dengan volume 5 mL kemudian dipipet sebanyak 0,05 mL; 0,1 mL; 0,2 mL; 0,3 mL; 0,4 mL; 0,5 mL; dan 0,8 mL dari larutan induk 1000 ppm secara berurutan untuk setiap konsentrasi yang diinginkan ke dalam labu ukur dan ditambahkan aqua pro injeksi hingga tanda batas yang tertera. Kemudian tiap deret standar disaring, lalu di degas selama beberapa menit sebelum dianalisis.

### **3.3.4. Preparasi Sampel**

#### **3.3.4.1. Rekonstitusi Sampel**

Pada penelitian ini sampel yang digunakan adalah suspensi rekonstitusi *Co-amoxiclav* merk Claneksi dari PT Sanbe 125 mg/5 mL. Sampel tersebut diperoleh dari apotik Nurani Kabupaten Sukabumi. Sebelum dilakukan pengujian tiap sampel direkonstitusikan terlebih dahulu dengan aquades hingga tanda batas pada yang tertera botol sediaan (25000 ppm), kemudian dikocok kuat hingga homogen dan pastikan tidak terdapat adanya bagian serbuk kering yang tidak tersuspensikan.

#### **3.3.4.2. Pembuatan Larutan Sampel**

Pembuatan larutan sampel dibuat dari sampel yang sudah direkonstitusi dengan konsentrasi 25000 ppm (larutan induk), dilakukan pengenceran hingga 1000 ppm, dengan cara dipipet sebanyak 0,4 ml larutan induk 25000 ppm ke dalam labu ukur 10 ml dan dicukupkan volume dengan penambahan aquadest pro injeksi hingga tanda batas yang tertera (larutan stok 1000 ppm). Kemudian dilakukan pengenceran kedua dengan memipet 1 mL larutan dari larutan 1000 ppm kedalam labu 10 mL (100 ppm). Selanjutnya dilakukan penyaringan

menggunakan *nylon filter* dan filtrat didegas selama beberapa menit untuk selanjutnya dilakukan penetapan kadar.

### 3.3.5. Kondisi KCKT

Kondisi KCKT untuk penetapan kadar sediaan suspensi rekonstitusi *Co-Amoxiclav* menurut Depkes RI (2013) adalah sebagai berikut :

Detektor	: UV (220 nm)
Fase diam	: kolom ukuran 30 cm x 4 mm berisi pengisi L1
Fase gerak	: <i>pendapar</i> posfat dan metanol perbandingan 19 : 1
Ukuran partikel	: 3 – 10 $\mu\text{m}$
Laju alir	: 2 mL/ menit
Waktu retensi	: 2 menit
Volume injeksi	: 20 $\mu\text{L}$

### 3.3.6. Validasi Metode Analisis Secara KCKT

#### 3.3.6.1. Linearitas

Pengujian linearitas dilakukan pada tiap larutan deret standar yang sudah dibuat dengan konsentrasi berurutan yaitu 10, 20, 40, 60, 80, 100, dan 160 ppm. Kemudian dilakukan penyaringan menggunakan *nylon filter* dan ditampung pada masing – masing vial yang sudah disiapkan (7 vial). Kemudian 7 vial tersebut disonikasi selama beberapa menit dan selanjutnya masing - masing konsentrasi dilakukan penyuntikan ke dalam instrument kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dengan volume 20  $\mu\text{L}$ , penyuntikan dilakukan sebanyak 2 kali replikasi. Dari hasil penyuntikan 7 konsentrasi larutan standar dibuat kurva kalibrasi dengan persamaan regresi linear ( $y = bx + a$ ), dihitung nilai koefisien korelasi (R) dari kurva tersebut. Pengujian ini dianggap sudah linear apabila nilai koefisien korelasi (R) yang diperoleh dari hasil analisis sebesar  $\geq 0,999$  dan koefisien variasi (KV)  $\leq 2\%$  (Harmita, 2015; ICH Q2, 2022)

#### 3.3.6.2. Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi

Dari tiap larutan deret standar dengan konsentrasi yang sudah dibuat dapat dihitung batas deteksi (*Limit of Detection*) dan batas kuantitasi (*Limit of Quatitation*) nya, dengan menggunakan rumus berikut (ICH Q2 (R1, 2005):

$$S_y = \frac{\sqrt{\sum (y - \hat{y})^2}}{n-2} \dots\dots\dots (1)$$

$$LOD = \frac{3 \times S_y}{s} \dots\dots\dots (2)$$

$$LOQ = \frac{10 \times S_y}{s} \dots\dots\dots (3)$$

Keterangan :

$S_y$  : simpangan baku residual

$y$  : luas area

$\hat{y}$  :  $a + bx$  (persamaan regresi linier)

$n$  : jumlah deret standar

$s$  : slope =  $b$

LOD : *limit of detection* = batas deteksi

LOQ : *limit of quantitation* = batas kuantitasi

### 3.3.6.3. Ketepatan (*Accuracy*)

Pada pengujian ini dilakukan terhadap larutan sampel dengan penambahan standar (adisi) dan larutan sampel tanpa penambahan standar (non adisi). Pada larutan adisi diperoleh larutan dengan konsentrasi 60 ppm (80%), 75 ppm (100%), dan 90 ppm (120%). Sedangkan pada larutan non adisi diperoleh larutan dengan konsentrasi 20 ppm (80%), 25 ppm (100%), dan 30 ppm (120%). Kemudian masing – masing konsentrasi baik dari larutan adisi maupun non adisi dilakukan penyaringan menggunakan *nylon filter* dan ditampung pada masing – masing vial yang sudah disiapkan. Semua vial tersebut disonikasi selama beberapa menit, selanjutnya dilakukan penyuntikan larutan kedalam instrument kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dengan volume 20  $\mu\text{L}$ , penyuntikan dilakukan sebanyak 2 kali replikasi. Hasil persentase *recovery* dikatakan memenuhi syarat jika menunjukkan persentase antara 90 - 120% (Rachmawati dkk., 2019)

### 3.3.6.4. Presisi (*Presition*)

Pengujian ini dilakukan terhadap sampel dan juga prosedur yang sama seperti pada pengujian parameter akurasi. Setelah dilakukan pengukuran, dihitung nilai persentase simpangan baku relative (% RSD) dari masing – masing

konsentrasi larutan. Suatu data dikatakan presisi jika memiliki % RSD  $\leq$  2% (Harmita, 2004)

### **3.3.7. Uji Mutu Sediaan**

#### **3.3.7.1. Uji Organoleptik**

Pengujian dilakukan dengan cara mengamati warna, bau dan bentuk dari sediaan suspensi rekonstitusi *Co-Amoxiclav* setelah direkonstitusi.

#### **3.3.7.2. Penetapan Kadar Air**

Pengujian dilakukan terhadap serbuk suspensi rekonstitusi *Co-Amoxiclav* menggunakan alat *moisture balance*. Serbuk ditimbang sebanyak 2 gram kemudian diletakkan pada piringan yang terdapat dalam alat, temperatur pengujian diatur pada suhu 105°C selama 3 menit (Marlina dkk., 2021). Serbuk atau granul memiliki kadar air yang baik apabila memiliki kadar air tidak lebih dari 10% (BPOM, 2019)

#### **3.3.7.3. Uji pH**

Pada sampel yang telah direkonstitusi dilakukan pengujian menggunakan pH meter. Pengujian dilakukan dengan cara mengkalibrasi pH meter terlebih dahulu sebelum digunakan, kemudian dicelupkan pH meter kedalam sampel sebanyak 10 mL sampai pH meter terendam sempurna. Dibiarkan selama beberapa menit dan dicatat pH yang terukur dari hasil pengujian. Hasil pengujian dikatakan memenuhi syarat apabila pH sediaan suspensi rekonstitusi berada pada rentang 3,8 – 6,6 (Depkes RI, 2020)

#### **3.3.7.4. Uji Viskositas**

Pengujian ini dilakukan menggunakan viskometer *brookfield* terhadap sampel yang sebelumnya telah direkonstitusi. Dimasukkan sampel sebanyak 100 mL kedalam gelas beaker, kemudian dicelupkan *spindle* nomor 1 (Budiati dkk., 2023) sampai seluruh bagian *spindle* tercelup sempurna dan diatur kecepatan pengadukan pada 50 RPM (*rotation per minute*) (Nurlina dkk., 2014). Lalu dilihat skala yang terukur pada viskometer *brookfield* (Lidia & Deni, 2017). Menurut SNI sediaan suspensi memiliki nilai viskositas pada rentang 37 cP – 396 cP (Wirasti dkk., 2020)



### 3.3.7.5. Uji Volume Sedimentasi

Pengujian dilakukan dengan cara dituang sampel yang sudah direkonstitusi sebanyak 1 botol kedalam gelas ukur ( $V_o$ ), kemudian diamati terbentuknya endapan (sedimen) yang terjadi hingga tinggi sedimentasi konstan ( $V_u$ ). Hasil pengujian dikatakan memenuhi syarat apabila nilai  $F$  bernilai  $< 1$  (Wahyuni, 2017). Volume sedimentasi dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut (Wirasti dkk., 2020):

$$F = \frac{V_u}{V_o}$$

Keterangan :

$F$  : volume sedimentasi (mL)

$V_u$  : volume akhir sedimentasi

$V_o$  : volume awal sediaan (mL)

### 3.3.8. Penentuan Batas Waktu Penggunaan (*Beyond Use Date*)

Penentuan batas waktu penggunaan dari sampel suspensi rekonstitusi *Co-Amoxiclav* dilakukan selama 9 hari, pada hari ke-0, 2, 4, dan 9. Sampel disimpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu kulkas (4-8°C) dan suhu ruang (27°C). Batas waktu penggunaan ditetapkan apabila pada sampel yang diujikan sudah mengalami penurunan kadar amoksisilin yang signifikan setelah kemasan dibuka dan disimpan selama 9 hari. Adapun kadar suspensi oral amoksisilin menurut Kemenkes RI (2020) mengandung amoksisilin tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 120% dari jumlah yang tertera pada etiket sediaan. Protokol uji stabilitas dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Protokol Uji Stabilitas Suspensi Co-Amoxiclav

Hari ke-	Jumlah sediaan (Botol)	
	Suhu/ <i>RH</i> Kulkas (4-8°C/ 83%)	Suhu/ <i>RH</i> Ruang (27°C/ 69%)
0	3	3
2	2	2
4	2	2
9	3	3

Keterangan pengujian :

Hari ke 0 dan 9 : penetapan kadar air, uji pH, viskositas, volume sedimentasi, *BUD*

Hari ke 2 dan 4 : uji pH, viskositas, volume sedimentasi, *BUD*

### 3.3.9. Penetapan Kadar

Penetapan kadar dilakukan terhadap larutan sampel yang sudah dibuat sebelumnya (100 ppm), kemudian sampel dilakukan penyaringan menggunakan *nylon filter* dan ditampung pada vial yang sudah disiapkan. Vial tersebut disonikasi selama beberapa menit, selanjutnya dilakukan penyuntikan larutan ke dalam instrument kromatografi cair kinerja tinggi dengan volume 20  $\mu\text{L}$ , penyuntikan dilakukan sebanyak 2 kali replikasi. Kemudian dilakukan perhitungan persentase kadar yang diperoleh. Hasil pengujian dikatakan memenuhi syarat apabila memiliki kadar tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% (Kemenkes RI, 2020). Adapun rumus yang dapat digunakan untuk menghitung persentase kadar yang diperoleh yaitu :

$$C \text{ terukur} = \frac{y-a}{b} (\mu\text{g/ mL})$$

$$\% \text{ Kadar} = \frac{C \times V \times Fp \times 10^{-3}}{W \text{ analit}} \times 100\%$$

Keterangan :

y : luas area

a : intercept

b : slope

C : kadar terukur (mg)

V : volume sampel (mL)

Fp : faktor pengenceran

W : bobot sampel (mg)

## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1. Uji Mutu Sediaan Suspensi *Co-Amoxiclav***

Pengujian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui stabilitas fisik dari suspensi *Co-Amoxiclav*. Stabilitas dapat dimaknai dengan ketahanan suatu sediaan selama masa penggunaan dan penyimpanan, dimana produk tersebut masih memiliki karakteristik yang serupa dengan waktu pembuatan. Uji stabilitas terhadap suspensi *Co-Amoxiclav* ini penting dilakukan untuk menjamin mutu obat dalam kondisi penyimpanan tertentu (Istighfarin dkk., 2022). Penyimpanan obat pada kondisi yang tidak sesuai dapat menyebabkan reaksi ketidakstabilan yang dapat mengakibatkan menurunnya mutu sediaan serta kerusakan obat (Alfarizi dkk., 2022). Maka parameter uji ini perlu dilakukan sebagai data penunjang dari penetapan *beyond use date* dari sediaan suspensi *Co-Amoxiclav*. Pengujian terhadap mutu suspensi *Co-Amoxiclav* ini dilakukan selama 7 hari yaitu pada hari ke-0,2,4, dan 7. Adapun parameter uji mutu yang dilakukan terhadap sampel pengujian yaitu suspensi *Co-Amoxiclav* antara lain, uji organoleptik; uji kadar air; pengukuran pH; uji viskositas; dan uji volume sedimentasi. Pada tiap parameter uji mutu ini, pada masing - masing titik pengujian sampel diuji pada 2 suhu yang berbeda yaitu suhu kulkas (4-8°C) dan suhu ruang (27°C).

##### **4.1.1. Uji Organoleptik**

Pengujian organoleptik atau dikenal juga dengan istilah evaluasi sensori merupakan suatu analisis karakteristik fisik yang dilakukan untuk menilai kualitas suatu sediaan dari hasil pengamatan menggunakan alat indra manusia. Evaluasi sensori ini memiliki peranan penting sebagai langkah awal untuk mengetahui adanya perubahan yang terjadi pada suatu sediaan dalam waktu penyimpanan, sehingga dapat digunakan untuk mengukur daya simpan atau menentukan tanggal kedaluwarsa (Ismanto, 2023; Nugrahani dkk., 2021)

Pada uji organoleptik ini, terlebih dahulu sampel *Co-Amoxiclav* dituang ke dalam *beaker glass* dan diamati bau, warna, serta konsistensi atau teksturnya. Setelah dilakukan pengamatan pada 4 titik diperoleh hasil pengujian seperti tertera pada **Tabel 4**.

**Tabel 4.** Hasil Pengamatan Organoleptik Suspensi Rekonstitusi *Co-Amoxiclav*

Hasil Uji Organoleptik				
Suhu	Hari ke-	Warna	Aroma	Tekstur
Kulkas (4-8°C)	0	Putih susu	Aromatik khas kuat	Agak kental
	2	Putih susu	Aromatik khas kuat	Agak kental
	4	Putih susu	Aromatik khas kuat	Agak kental
	7	Kuning pucat	Aromatik khas lemah	Agak kental
Ruang (27°C)	0	Putih susu	Aromatik khas kuat	Agak kental
	2	Kuning pucat	Aromatik khas lemah	Agak kental
	4	Kuning kecoklatan terdapat jamur	Aromatik khas lemah	Agak kental
	7	Orange kecoklatan, jamur menebal	Aromatik khas lemah	Agak kental

Pada ketiga parameter yang diamati dapat dilihat bahwa telah terjadi adanya perubahan, terutama pada parameter warna dan aroma. Hasil pengujian organoleptik pada parameter warna di suhu kulkas (4-8°C) menunjukkan terjadinya perubahan warna sediaan pada hari ke-7 dari putih susu menjadi kuning pucat. Sedangkan pada suhu kamar perubahan warna sediaan dari putih susu menjadi kuning pucat lebih cepat terjadi yaitu pada hari ke-2. Kemudian pada parameter aroma lebih cepat hilang pada suhu ruang. Hilangnya aroma pada suspensi *Co-Amoxiclav* selama penyimpanan dalam suhu ruang terjadi

akibat adanya oksigen yang masuk sehingga menyebabkan perubahan pada aroma sediaan (Ariyanti dkk., 2022).

Hasil pengujian organoleptik semua parameter pada suhu ruang lebih cepat mengalami perubahan, hal ini disebabkan karena pada penyimpanan suhu ruang stabilitas sediaan menurun dibandingkan pada penyimpanan suhu kulkas. Semakin lama penyimpanan, warna sediaan akan semakin pekat terutama pada penyimpanan di suhu ruang (27°C). Perubahan tersebut terjadi karena adanya reaksi antara lingkungan sekitar pengujian seperti suhu, kelembaban, debu, serta mikroba (Sundalian dkk., 2022). Perubahan warna ini juga serupa dengan hasil penelitian terdahulu yang sudah dilakukan menurut (Kassem *et al.*, 2016). Selain itu juga pada penelitian Talogo (2014) juga didapat hasil adanya pertumbuhan jamur pada suhu ruang hari ke-7, hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan *Co-Amoxiclav* yang diujikan mengalami ketidakstabilan selama proses penyimpanan pada suhu ruang. Stabilitas merupakan salah satu aspek penting yang perlu diperhatikan sebagai penentuan kualitas dari suatu sediaan farmasi. Ketidakstabilan yang terjadi pada suspensi *Co-Amoxiclav* terlihat dari perubahan penampilan fisik sediaan, informasi ini dapat memberikan gambaran awal mengenai keamanan serta efektivitas dari sediaan tersebut. Dapat dinilai dari penampakan luar, sediaan sudah mengalami ketidakstabilan secara fisik. Sehingga pasien akan lebih awas atau teliti ketika akan mengkonsumsi agar dapat terhindar dari toksisitas sediaan. Setelah melalui pengamatan secara organoleptik suspensi *Co-Amoxiclav* lebih stabil disimpan dalam suhu kulkas sesuai dengan petunjuk pada etiket penyimpanan obat tersebut.

#### **4.1.2. Penetapan Kadar Air**

Penetapan kadar air dilakukan menggunakan alat *moisture balance* terhadap serbuk *Co-Amoxiclav* sebelum direkonstitusi. Tujuan penetapan kadar air adalah untuk mengetahui jumlah kadar air dalam sampel *Co-Amoxiclav*. Hasil penetapan kadar air terdapat pada **Tabel 5**.

**Tabel 5.** Hasil Penetapan Kadar Air

Hari ke-	Rata – Rata Kadar Air (%)	
	Suhu Kulkas (4-8°C)	Suhu Ruang (27°C)
0	1,62	1,57
7	2,58	2,3

Hasil penetapan kadar air pada hari ke-0 suhu ruang dan suhu kulkas diperoleh hasil secara berurut adalah 1,57% dan 1,62%. Sedangkan pada hari ke-7 pada suhu ruang dan kulkas diperoleh hasil secara berurut adalah 2,3% dan 2,58%. Dari hasil pengujian yang dilakukan dapat dilihat bahwa hasil yang diperoleh masih memenuhi persyaratan yaitu tidak lebih dari 10% (BPOM, 2019).

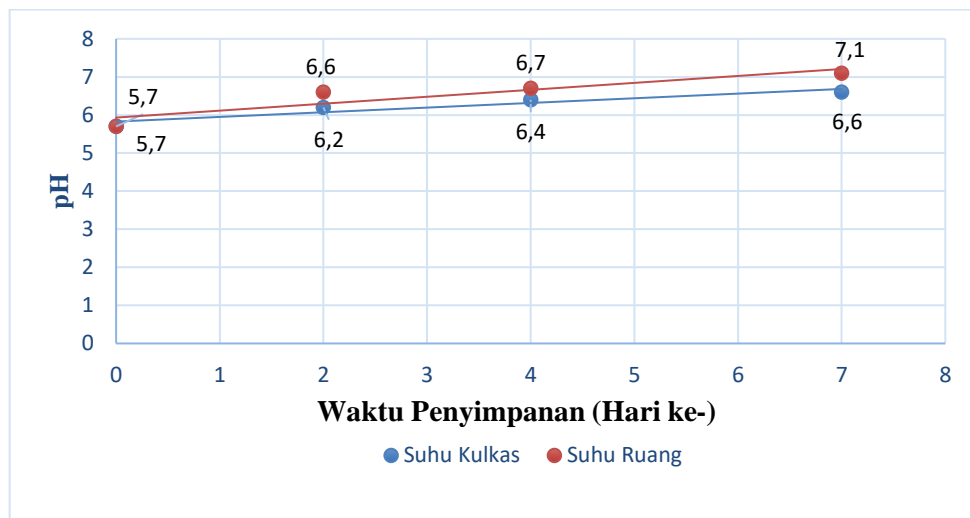
Hasil penetapan kadar air pada penyimpanan sampai hari ke-7 mengalami peningkatan. Menurut Harini, dkk (2020) seiring bertambahnya waktu penyimpanan maka kadar air pada sediaan akan mengalami peningkatan. Peningkatan kadar air terjadi akibat adanya sifat penyerapan uap air pada sediaan, hal ini lah yang menyebabkan berpindahnya uap air dari lingkungan kedalam sediaan. Selama penyimpanan kadar air dapat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan yaitu suhu dan kelembaban selama penyimpanan (Latifa dkk., 2019).

Dari hasil pengujian dapat dilihat bahwa kadar air sediaan pada kedua suhu mengalami peningkatan, namun jika dibandingkan peningkatan kadar air pada suhu kulkas lebih tinggi dibandingkan suhu ruang. Hal ini disebabkan karena pada suhu rendah (suhu kulkas) akan memiliki kelembaban yang tinggi, sehingga uap air yang berpindah dari lingkungan kedalam sediaan semakin banyak selama masa penyimpanan. Sehingga kadar air yang dihasilkan juga lebih tinggi dibandingkan suhu ruang. Sedangkan pada suhu pengujian yang lebih tinggi (suhu ruang), kelembaban lingkungan akan lebih rendah dibandingkan dengan kelembaban pada suhu rendah (suhu kulkas), sehingga uap air yang tertarik kedalam sediaan akan lebih sedikit menyebabkan peningkatan kadar air.

Tingginya kadar air dalam suatu produk mencerminkan kualitas sediaan yang rendah sehingga dapat menyebabkan umur simpan suatu produk menjadi singkat (Suliasih & Lufni, 2023; Hermawan dkk., 2023). Kadar air yang tinggi pada suspensi *Co-Amoxiclav* tidak diharapkan karena berpengaruh terhadap potensi antibiotik yang terkandung dalam sediaan, dimana dalam sampel *Co-Amoxiclav* yang berperan sebagai antibiotik adalah amoksisilin. Persentase kadar air yang terlalu tinggi dapat menyebabkan antibiotik cepat rusak (Lidia & Deni, 2017). Hal ini menunjukkan bahwa kadar air yang tinggi dapat menyebabkan stabilitas antibiotik terganggu. Apabila antibiotik dalam suatu sediaan cepat rusak maka kemampuan antibiotik tersebut dalam membunuh bakteri akan menurun, sehingga berpotensi menyebabkan hilangnya efektivitas pada sediaan.

#### **4.1.3. Pengukuran pH**

Salah satu faktor penentu kestabilan dari suatu sediaan cair oral dapat dilihat dari hasil pengukuran pH (Qomara dkk., 2023). Pengukuran pH dilakukan untuk menjamin stabilitas zat aktif yang terkandung dalam sediaan tersebut. Jika selama penyimpanan terjadi perubahan nilai pH, maka dapat dikatakan bahwa telah terjadi reaksi kimia atau kerusakan komponen penyusun di dalam sediaan tersebut (Meilina dkk., 2022). Perubahan nilai pH yang terjadi ini dapat memberikan pengaruh pada efektivitas sediaan ketika dikonsumsi. Hasil pengukuran pH dapat dilihat pada **Gambar 2**. Data selengkapnya dapat dilihat pada **Lampiran 3**.



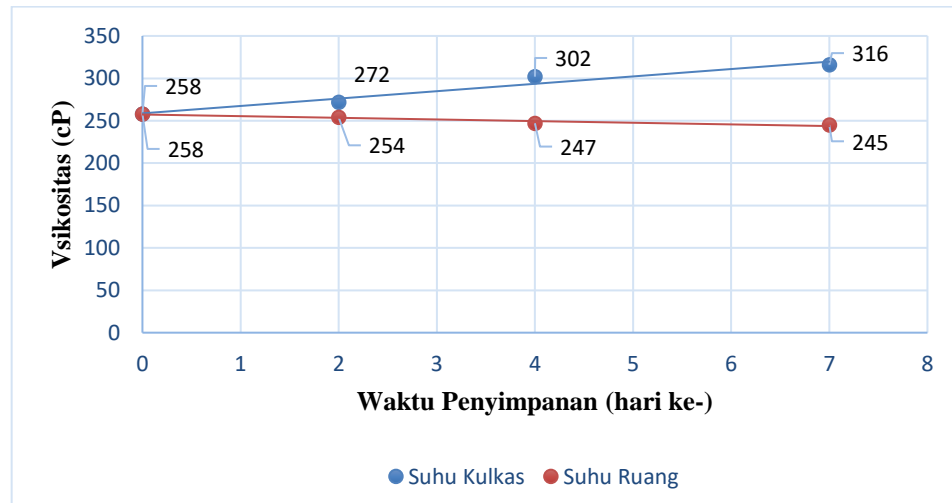
**Gambar 2.** Grafik Hasil Pengukuran pH Selama 7 Hari

Hasil pengukuran pH suspensi *Co-Amoxiclav* pada hari ke-0 yaitu sebesar 5,7 pada suhu ruang serta suhu kulkas. Hasil tersebut memenuhi persyaratan yaitu 3,8 – 6,6 (Kemenkes RI., 2020). Penyimpanan selama 7 hari menunjukkan kenaikan pH baik pada suhu kulkas maupun suhu ruang. Pada suhu kulkas kenaikan pH pada hari ke-7 masih memenuhi persyaratan yaitu sebesar 6,6, namun pada suhu ruang menunjukkan hasil yang tidak memenuhi persyaratan dimana pH yang didapat adalah 7,1. Kenaikan pH ini dapat disebabkan karena terjadi reaksi oksidasi selama penyimpanan yang dipicu karena adanya oksigen dan cahaya, reaksi oksidasi menghasilkan OH<sup>-</sup> yang menyebabkan peningkatan pH sediaan secara keseluruhan (Ijayanti dkk., 2020). Selain oksidasi perubahan pH dapat terjadi karena adanya mikroorganisme (Istighfarin dkk., 2022). Adanya pertumbuhan mikroorganisme dibuktikan dengan adanya jamur yang tumbuh di atas permukaan sampel pada penyimpanan suhu ruang pada hari ke-7. Hal tersebut sejalan dengan pernyataan Rahman dkk., (2018) dalam Ijayanti dkk., (2020) yang menyatakan bahwa semakin lama penyimpanan sampel pada suhu ruang mengakibatkan meningkatnya jumlah basa yang dihasilkan karena tingginya aktivitas mikroorganisme, sehingga memicu terjadinya pembusukan. Pembusukan ini berlangsung bersamaan dengan meningkatnya pH serta peningkatan pertumbuhan mikroba.



#### 4.1.4. Uji Viskositas

Pengujian viskositas dilakukan untuk mengetahui seberapa besar konsistensi sediaan dan menunjukkan kekentalan dari suatu sediaan (Wirasti dkk., 2020). Hasil pengujian viskositas suspensi *Co-Amoxiclav* selama 7 hari terdapat pada **Gambar 3**. Data selengkapnya terdapat pada **Lampiran 3**.



**Gambar 3.** Hasil Uji Viskositas Suspensi *Co-Amoxiclav* Selama 7 Hari

Viskositas sediaan dari hasil pengujian pada kedua suhu memiliki viskositas yang berada dalam rentang 37-396 cP. Menurut SNI viskositas sediaan suspensi yang baik memiliki nilai antara 37-396 Cp (Wirasti dkk., 2020), sehingga viskositas hasil pengujian sudah memenuhi literatur. Hasil penyimpanan selama 7 hari menunjukkan viskositas sediaan pada suhu ruang yang diperoleh mengalami penurunan, namun pada suhu kulkas viskositas yang diperoleh semakin tinggi. Salah satu faktor yang mempengaruhi viskositas adalah suhu, menurut Putri & Kalsi (2017) suhu berbanding terbalik dengan viskositas yang berarti bahwa semakin tinggi suhu maka viskositas sediaan akan mengalami penurunan dan berlaku sebaliknya. Hal ini terjadi karena pada saat suhu meningkat, energi kinetik partikel akan meningkat. Sehingga partikel – partikel dalam suspensi menjadi lebih aktif dan dapat bergerak bebas serta dapat mempercepat terbentuknya endapan. Sebaliknya pada hasil pengujian suhu kulkas (rendah) energi kinetik partikel akan cenderung menjadi kurang aktif, sehingga partikel – partikel di dalam suspensi menjadi lebih sulit bergerak yang

mengakibatkan proses pengendapan partikel menjadi lebih lambat (Istighfarin dkk., 2022). Ketika kemampuan partikel untuk dapat bergerak bebas terhambat, menunjukkan bahwa ikatan antar partikelnya erat dan kompak (memadat) hal tersebut yang menyebabkan pada suhu rendah (dingin) kekentalan suspensi menjadi meningkat. Namun, viskositas yang terlalu tinggi tidak diharapkan karena dapat menyebabkan masalah penuangan suspensi dari wadah dan sulitnya sediaan untuk terdispersi kembali (Wijaya & Lina., 2021). Meskipun hasil pengujian pada kedua suhu memenuhi rentang viskositas yang ditetapkan, namun hasil pengujian pada suhu kulkas yang dapat dijadikan tempat penyimpanan yang paling stabil bagi suspensi *Co-Amoxiclav*. Hal ini sesuai dengan petunjuk penyimpanan yang telah ditentukan pada etiket sediaan.

#### 4.1.5. Uji Volume Sedimentasi

Pengujian volume sedimentasi bertujuan untuk mengetahui rasio pengendapan yang terjadi selama penyimpanan dalam waktu tertentu. Hasil pengujian volume sedimentasi suspensi *Co-Amoxiclav* dapat dilihat pada **Tabel 6**.

**Tabel 6.** Hasil Uji Volume Sedimentasi Suspensi Rekonstitusi *Co-Amoxiclav*

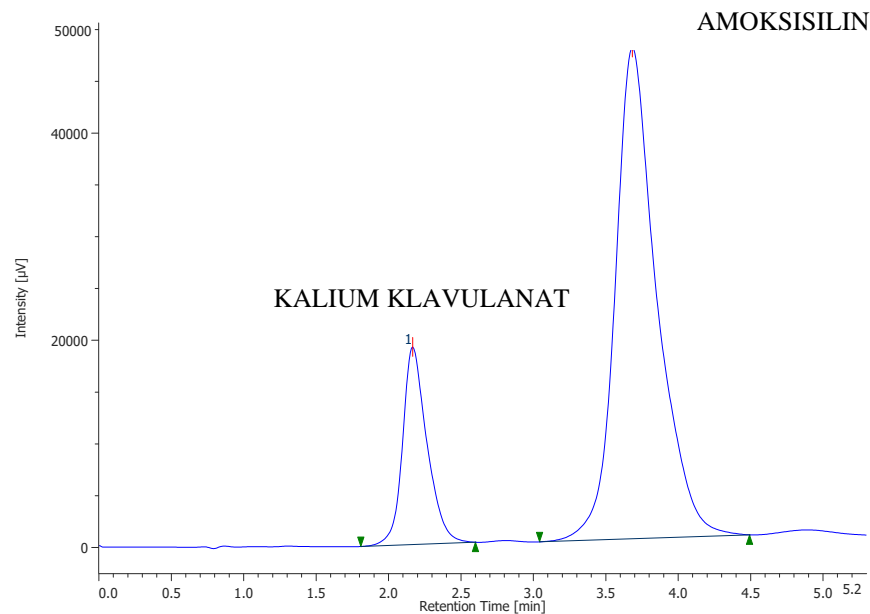
Volume Sedimentasi							
Suhu Kulkas (4-8°C)				Suhu Ruang (27°C)			
Hari ke-				Hari ke-			
0	2	4	7	0	2	4	7
0,05	0,03	0,03	0,017	0,05	0,08	0,093	0,1

Hasil pengujian volume sedimentasi pada suhu kulkas dan suhu ruang pada hari ke-0 sebesar 0,05. Volume sedimentasi mengalami peningkatan pada hari berikutnya sampai hari ke-7 yaitu sebesar 0,1 pada suhu ruang, sedangkan hasil pengujian volume sedimentasi pada suhu kulkas mengalami penurunan dari hari ke hari sampai hari ke-7 yaitu sebesar 0,017. Hasil tersebut masih memenuhi persyaratan menurut Wahyuni (2017), volume sedimentasi suspensi yang baik

memiliki nilai  $< 1$ . Volume sedimentasi yang terbentuk pada masa penyimpanan selama 7 hari antara 0,02-0,1 dan masih memenuhi persyaratan. Volume sedimentasi dipengaruhi viskositas suspensi, semakin besar viskositas suspensi maka semakin lambat proses pengendapannya dikarenakan semakin besar daya tahan yang diberikan bahan pensuspensi. Viskositas pada penyimpanan suhu kulkas memiliki nilai yang lebih besar. Peningkatan volume sedimentasi juga dapat dipengaruhi oleh suhu, sampel yang diuji pada suhu ruang memiliki volume sedimentasi yang meningkat, karena partikel - partikel yang terkandung dalam sediaan dapat bergerak bebas sehingga kecepatan untuk dapat membentuk endapan semakin meningkat. Partikel yang dapat bergerak bebas ini menyebabkan energi kinetik partikel meningkat karena viskositas nya rendah. Sebaliknya pada sampel yang diuji pada suhu rendah (suhu kulkas) cenderung memiliki volume sedimentasi yang stabil dimana penurunan yang terjadi dari hari ke hari tidak terlalu drastis. Pada suhu rendah energi kinetik partikel akan lebih kurang aktif dibandingkan dengan suhu tinggi yang menyebabkan kemampuan partikel – partikel suspensi untuk dapat bergerak bebas menjadi terhambat, sehingga proses pengendapannya pun menjadi lebih lambat karena viskositas sediaan yang dimiliki tinggi. Maka, dapat diketahui bahwa viskositas memiliki nilai berbanding terbalik dengan volume sedimentasi.

#### **4.2. Penentuan Fase gerak optimum**

Penentuan fase gerak dalam suatu sistem kromatografi merupakan parameter penting yang perlu diperhatikan, terutama jika menggunakan metode analisis kromatografi cair kinerja tinggi (Kurnia dkk., 2019). Fase gerak yang digunakan pada analisis amoksisilin dalam sampel kombinasi *Co-Amoxiclav* kali ini merupakan perbandingan antara dapar posfat pH 4,4 dengan metanol dengan komposisi secara berurut 95 : 5, pemilihan komposisi fase gerak ini dilakukan berdasarkan pedoman pada Kemenkes RI (2020). Hasil pengujian dapat dilihat pada **Gambar 4**.



**Gambar 4.** Kromatogram Optimasi Fase Gerak

Setelah dilakukan pengujian dapat disimpulkan bahwa komposisi fase gerak yang digunakan dinilai sudah memberikan hasil yang optimum. Hal ini ditandai dengan terjadinya pemisahan yang sempurna antara puncak dari kedua kromatogram zat aktif tersebut, dimana puncak pada kromatogram kalium klavulanat muncul pada menit ke-2, diikuti dengan puncak kromatogram amoksisilin pada tepatnya menit ke-3,9. Kromatogram kalium klavulanat dapat muncul lebih awal dibandingkan kromatogram amoksisilin dikarenakan kalium klavulanat lebih polar dibandingkan amoksisilin. Hal ini terjadi karena adanya proses ionisasi yang terjadi pada kedua zat aktif pada suasana asam akibat penggunaan dapar posfat pH 4,4. Proses ionisasi yang terjadi ini mempengaruhi tingkat afinitas suatu zat aktif terhadap fase geraknya, dimana amoksisilin mengalami penurunan afinitas terhadap fase gerak sedangkan kalium klavulanat memiliki afinitas tinggi dengan fase geraknya. Sehingga puncak kromatogram amoksisilin terelusi lebih lama dibandingkan kromatogram kalium klavulanat.

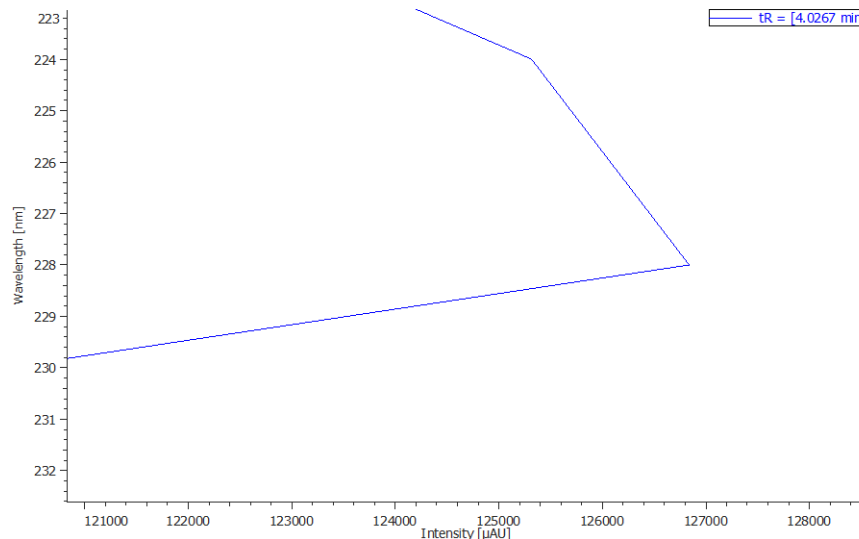
Hasil pengujian diketahui pula bahwa sistem HPLC yang digunakan merupakan fase terbalik, yaitu penggunaan fase gerak bersifat polar dan fase diam yang bersifat non polar. Pada metode ini sampel yang memiliki kepolaran lebih tinggi akan terelusi lebih awal (Aulia dkk., 2016). Dalam penelitian ini diketahui bahwa tingkat kepolaran amoksisilin termasuk kedalam kategori sukar

larut dengan kata lain amoksisilin memiliki tingkat kepolaran yang rendah sehingga kromatogram nya terelusi lebih lama yaitu pada menit ke 3,9. Fase gerak yang umum digunakan adalah campuran *buffer* dan metanol atau campuran air dengan asetonitril (Gandjar, 2012)

### 4.3. Penentuan Panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum Amoksisilin dilakukan menggunakan detektor UV pada HPLC. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui pada panjang gelombang berapa suatu zat aktif yang dianalisis dapat terelusi secara optimal, sehingga dapat menghasilkan puncak tertinggi yang terekam dalam suatu kromatogram (Ningtias & Chandra, 2022). Dimana panjang gelombang maksimum yang sudah ditentukan ini nantinya akan digunakan untuk tahapan analisis amoksisilin selanjutnya.

Larutan standar amoksisilin diukur dalam rentang panjang gelombang 200 – 400 nm. Adapun hasil pengujian dapat dilihat pada **Gambar 5**.



**Gambar 5 .** Panjang Gelombang Optimum Amoksisilin

Dari hasil analisis yang telah dilakukan dapat terlihat bahwa panjang gelombang yang diperoleh dari hasil pengujian adalah sebesar 228 nm. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh (Tippa & Singh, 2010) yang memuat bahwa panjang gelombang maksimum amoksisilin yang terukur adalah sebesar 228,6 nm.

#### 4.4. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis merupakan langkah awal yang perlu dilakukan dalam suatu rangkaian analisis kuantitatif. Tujuan dilakukannya validasi metode analisis yaitu untuk menjamin bahwa metode analisis yang akan digunakan telah sesuai dan mampu memberikan data yang valid (Fauziah dkk., 2023). Suatu metode analisis dikatakan sudah tervalidasi (memenuhi kriteria pengujian) apabila semua parameter uji nya sudah memenuhi persyaratan, sehingga hasil pengujian dapat dipertanggungjawabkan. Adapun parameter – parameter validasi metode analisis yang diujikan antara lain uji kesesuaian sistem, linearitas, batas deteksi dan batas kuantitasi, serta akurasi dan presisi.

##### 4.4.1. Uji Kesesuaian Sistem

Sebagai upaya untuk memastikan bahwa sistem yang digunakan efektif dan menghasilkan kromatogram yang baik maka perlu dilakukan uji kesesuaian sistem (Nyoman dkk., 2015). Pengujian ini dilakukan terhadap larutan standar yang dilakukan penyuntikan sebanyak 6 replikasi. Adapun parameter yang menjadi tolak ukur pada pengujian ini yaitu luas area dan waktu retensi, pengujian ini dikatakan memenuhi syarat apabila nilai %RSD dari luas area serta waktu retensi yang diperoleh nilainya sebesar  $\leq 2\%$  (Gandjar & Rohman, 2007). Setelah dilakukan penyuntikan dengan 6 kali pengulangan diperoleh hasil sebagaimana tertera pada **Tabel 7**.

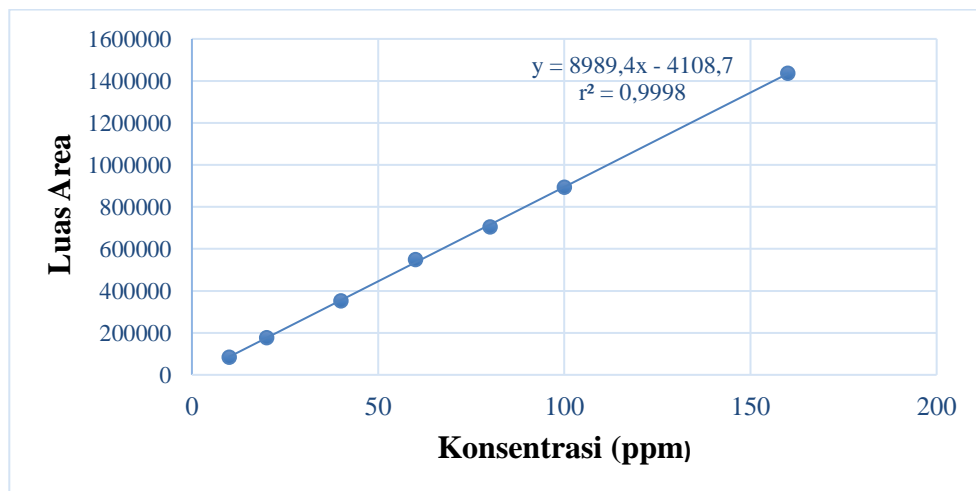
**Tabel 7.** Hasil Uji Kesesuaian Sistem

Nama Kromatogram	Parameter Pengukuran			
	Luas Area	%RSD	Waktu Retensi	%RSD
Amoksisilin	2396439		3,942	
	2408890		3,975	
	2426929	1,971902%	3,967	0,410003 %
	2439183		3,95	
	2501266		3,95	
	2512035		3,983	

Berdasarkan hasil pengujian yang diperoleh dapat dilihat bahwa nilai dari %RSD dari luas area dan waktu retensi memenuhi persyaratan yaitu  $\leq 2\%$ . Sehingga dapat dikatakan bahwa sistem HPLC yang dipilih sebagai metode analisis amoksisilin dapat memberikan hasil pengujian yang berkualitas dan dapat dipertanggungjawabkan.

#### 4.4.2. Linearitas dan Kurva Kalibrasi

Pada pengujian kuantitatif untuk dapat memperoleh persamaan regresi linier, maka perlu dilakukan pembuatan kurva kalibrasi (Farida dkk., 2023). Persamaan regresi linier diperoleh dari hasil memplotkan luas area terhadap 7 variasi konsentrasi deret standar yang sudah dibuat yaitu 10 ppm, 20 ppm, 40 ppm, 60 ppm, 80 ppm, 100 ppm, dan 160 ppm. Dari hasil plotting kedua parameter tersebut maka didapat persamaan regresi linear ( $y = bx + a$ ), dimana nilai b dinyatakan sebagai *slope* dan nilai a sebagai *intercept*. Persamaan regresi linear ini dimuat dalam kurva kalibrasi pada **Gambar 6**.



**Gambar 6.** Kurva Kalibrasi Amoksisilin

Nilai koefisien korelasi ( $r$ ) yang diperoleh mendekati 1 sehingga kurva kalibrasi yang dihasilkan sangat kuat karena hubungan antara luas area ( $y$ ) dengan konsentrasi ( $x$ ) linier (Kurnia dkk., 2019). Selain dari nilai koefisien korelasi yang diperoleh, pengujian ini dianggap sudah linier berdasarkan adanya peningkatan yang sebanding antara konsentrasi amoksisilin dengan luas area yang diperoleh (Rohana & Fadia, 2023). Sebagaimana terlampir pada gambar

diatas, ketika dilakukan peningkatan konsentrasi maka perolehan luas area yang didapat juga semakin meningkat.

#### **4.4.3. Batas Deteksi dan Batas Kuantifikasi**

Parameter validasi metode analisis yang selanjutnya diuji yaitu batas deteksi atau dikenal *Limit of detection* dan juga batas kuantitasi *Limit of quantitation*. Parameter ini diuji untuk mengetahui batas minimal yang dapat terdeteksi dan terkuantitasi secara akurat dan cermat, sehingga hasil analisis dapat dipertanggungjawabkan. Adapun hasil pengujian diperoleh nilai dari LOD yaitu sebesar 2,6949 ppm dan nilai LOQ sebesar 8,9830 ppm (contoh perhitungan tertera pada lampiran)

#### **4.4.4. Akurasi (Accuracy) dan Presisi (Precision)**

Pengujian akurasi dan presisi ini dilakukan menggunakan menggunakan metode adisi dan non adisi (*standard addition method*). Dimana pada larutan uji adisi yang akan dilakukan pengujian validasi, berisi campuran antara larutan standar amoksisilin dan larutan sampel *Co-Amoxiclav*. Sedangkan pada larutan uji non adisi tidak terdapat adanya penambahan larutan standar amoksisilin, dengan kata lain hanya berisi larutan sampel *Co-Amoxiclav*. Pada kedua larutan uji adisi dan non adisi ini dibuat dalam tiga rentang spesifik yaitu 80% (60 ppm), 100% (75 ppm), dan dan 120% (90 ppm) dengan perbandingan antara larutan standar dengan larutan sampel yaitu 75% : 25%. Pengukuran dilakukan dengan melakukan penyuntikan tiap larutan pada masing – masing rentang konsentrasi sebanyak 3 kali replikasi.

Metode yang digunakan dalam uji akurasi ini adalah metode perbandingan yaitu membandingkan hasil pengukuran sampel dengan standar yang telah diketahui pasti kadar sebenarnya (Ramadhan & Musfiroh, 2021). Hasil pengujian akurasi ditentukan dari nilai perolehan Kembali (% *recovery*) dan dikatakan memenuhi syarat apabila % *recovery* yang diperoleh berada dalam rentang 90 – 120% (Rachmawati dkk., 2019). Selain akurasi parameter yang diukur dalam validasi adalah presisi. Presisi dapat dikatakan sebagai kedekatan hasil analisis dari setiap ulangan yang dilakukan dalam rangkain analisis terhadap suatu sampel secara berulang, hasil uji presisi dinyatakan dalam % RSD



(Hutauruk, 2024). Adapun nilai %RSD dari hasil analisis dapat diterima apabila nilai nya  $\leq 2\%$  untuk jumlah sampel  $(n) \geq 6$  (Annuryanti dkk., 2019). Hasil pengujian dapat dilihat pada **Tabel 8**.

**Tabel 8.** Hasil Uji Akurasi dan Presisi

Rentang Spesifik (%)	Replikasi	% <i>Recovery</i>	$\bar{x}$ % <i>Recovery</i>	SD	% RSD
80	1	109,9882991	111,2192	2,077308	1,8678
	2	110,0517073			
	3	113,6175875			
100	1	113,558629	112,0950	2,11756	1,8891
	2	109,1089266			
	3	113,558629			
120	1	112,2111108	110,5021	1,659413	1,5017
	2	110,3978571			
	3	108,897195			

Berdasarkan hasil pengujian yang diperoleh, disimpulkan bahwa parameter akurasi dan presisi yang dilakukan sudah memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Nilai % *recovery* didapat pada rentang spesifik 80% yaitu 111,2192%; rentang 100% yaitu 112,0950%; dan rentang 120% yaitu 110,5021%. Ketiga nilai % *recovery* berada dalam rentang 90-120%. Sedangkan perolehan % RSD yang diperoleh pada rentang spesifik 80% yaitu 1,8678%; rentang 100% yaitu 1,8891%; dan rentang 120% yaitu 1,5017%. % RSD pada ketiga rentang spesifik sudah mencerminkan tingkat presisi yang tinggi yaitu  $\leq 2\%$  untuk  $n \geq 6$ .

#### 4.5. Penetapan Kadar Amoksisilin dalam *Co-Amoxiclav*

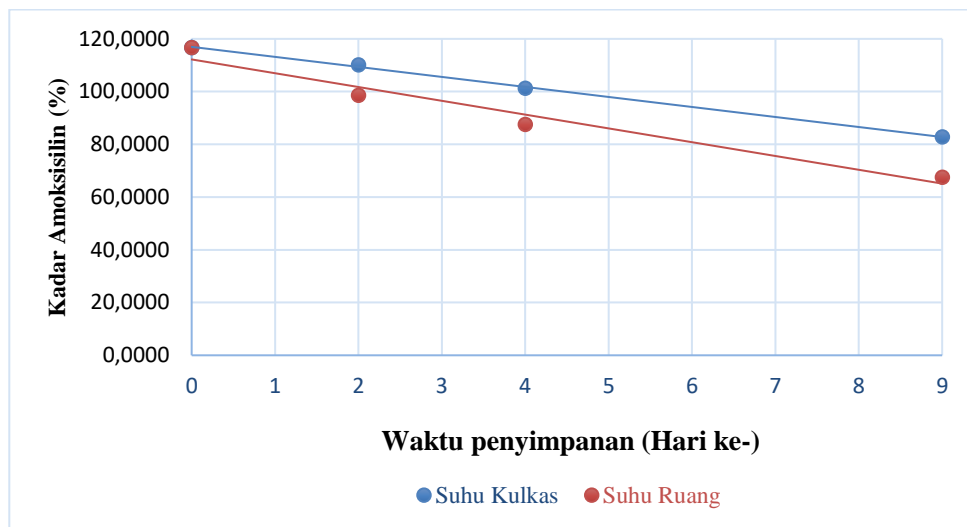
Metode analisis yang digunakan pada penetapan kadar amoksisilin dalam suspensi kombinasi amoksisilin dengan kalium klavulanat (*Co-Amoxiclav*) yaitu *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dikenal juga dengan istilah kromatografi cair kinerja tinggi. Pemilihan metode analisis

dalam penetapan kadar amoksisilin ini berlandaskan dengan metode yang ditetapkan oleh (Kemenkes RI, 2020) pada bagian *penetapan kadar*. Selain karena hal tersebut, pemilihan instrument ini juga sejalan dengan kelebihan dari instrument *HPLC* sendiri yaitu dapat memisahkan lebih dari 1 komponen (analit) dalam suatu campuran secara bersamaan (Mulidini dkk., 2023). Dimana pada penelitian kali ini digunakan sampel kombinasi (campuran) zat aktif amoksisilin dengan kalium klavulanat. Penggunaan *HPLC* juga akan memberikan hasil yang lebih akurat dibandingkan instrument lain seperti spektrofometer, karena tingginya tingkat sensitivitas dan spesifitas yang dimiliki (Zaldy dkk., 2022)

Penetapan kadar amoksisilin dalam campuran *Co-Amoxiclav* diukur pada panjang gelombang maksimum yang sudah didapatkan pada tahap penetapan panjang gelombang maksimum, dimana diperoleh panjang gelombang sebesar 228 nm. Adapun hasil penetapan kadar amoksisilin pada 2 variasi suhu dan lama waktu penyimpanan dapat dilihat pada **Tabel 9**.

**Tabel 9.** Rata – Rata Kadar Amoksisilin dalam Suspensi *Co-Amoxiclav*

Suhu Penyimpanan	Waktu Penyimpanan (Hari Ke-)	Rata – rata Kadar (%)
Kulkas (4-8°C)	0	116,6901
	2	110,1092
	4	101,2148
	9	82,8454
Ruang (27°C)	0	116,6901
	2	98,6032
	4	87,5701
	9	67,459



**Gambar 7.** Grafik Rata – Rata Kadar Amoksisilin dalam Suspensi *Co-Amoxiclav* Pada Suhu Kulkas dan Suhu Ruang

Dari hasil pengujian dapat dilihat bahwa telah terjadi penurunan kadar dari hari ke hari pada kedua suhu yang diplotkan kedalam grafik pada **Gambar 7**. Penurunan kadar ini menunjukkan adanya penurunan kualitas suatu obat yang terjadi akibat adanya reaksi ketidakstabilan zat aktif dalam suatu sediaan. Reaksi ketidakstabilan ini terjadi karena adanya reaksi hidrolisis yang terjadi pada cincin beta laktam yang dimiliki amoksisilin. Reaksi hidrolisis merupakan penguraian suatu zat yang disebabkan karena adanya air, dalam hal ini yaitu penambahan air yang dilakukan ketika akan mensuspensikan sampel *Co-Amoxiclav*. Hal tersebut yang menyebabkan sediaan *Co-Amoxiclav* ini tidak stabil dalam bentuk larutan, sehingga dibuat dalam bentuk suspensi kering untuk menjaga stabilitas zat aktif selama periode penyimpanan. Walaupun nantinya tetap dilakukan penambahan air, tetapi penambahan air hanya dilakukan ketika akan dikonsumsi. Tidak seperti bentuk sediaan lain seperti sirup yang penambahan air nya sudah dilakukan sejak proses pembuatan. Sehingga waktu kontak amoksisilin dengan air tidak berlangsung lama, hanya berlangsung selama waktu penggunaan.

Reaksi hidrolisis merupakan jalur degradasi utama zat aktif dalam suatu obat, terutama zat aktif yang memiliki gugus ester dan amida (laktam). Mekanisme reaksi hidrolisis tersebut terjadi melalui penyerangan nukleofilik

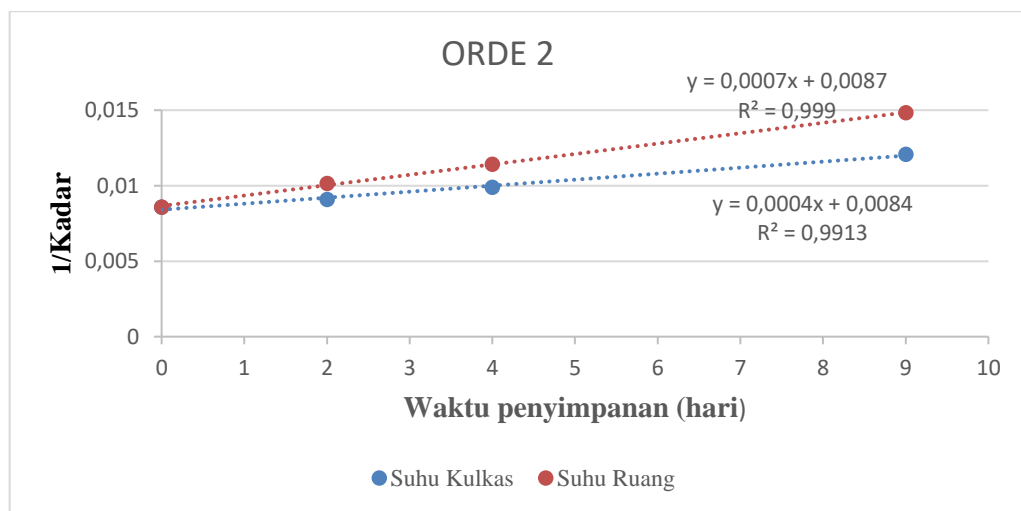
pada rantai siklik amida yang terdapat pada gugus beta laktam sehingga cincin beta laktam terbuka, dan menyebabkan amoksisilin bereaksi dengan air. Akibat cincin beta laktam yang terbuka ini menyebabkan air akan mengikat gugus  $H^+$  dan  $OH^-$  dari gugus amida yang terkandung untuk membentuk  $H_2O$  (Talogo, 2014). Restrukturisasi pada cincin beta laktam ini lah yang menyebabkan terjadinya penurunan kadar amoksisilin setelah dilakukan penambahan air pada suspensi kering *Co-Amoxiclav*. Pada sediaan *Co-Amoxiclav* yang berperan sebagai antibiotic adalah cincin beta laktam pada amoksisilin, sehingga ketika struktur beta laktam nya berubah maka akan mempengaruhi aktivitas dari antibiotik yang terkandung didalam sediaan tersebut. Ketika kadar suatu zat aktif semakin menurun maka aktivitas antibiotik nya pun akan menurun, sehingga mempengaruhi efektivitas atau efek terapi yang akan diberikan oleh obat tersebut.

Perbandingan persentase penurunan kadar amoksisilin yang disimpan pada suhu kulkas ( $4-8^{\circ}C$ ) dan pada suhu ruang ( $27^{\circ}C$ ) dapat dilihat pada **Tabel 7**. Hasil pengujian menunjukkan persentase penurunan kadar amoksisilin yang disimpan pada suhu ruang lebih besar dibandingkan dengan yang disimpan pada suhu kulkas. Hal tersebut menunjukkan bahwa ada pengaruh antara suhu dengan penurunan kadar yang berkaitan dengan laju reaksi hidrolisis yang terjadi pada zat aktif dalam sediaan. Saat suhu dinaikkan, kecepatan gerak partikel dan energi kinetik partikel ikut meningkat sehingga laju reaksi semakin cepat. Pada suhu tinggi gerakan partikel amoksisilin menjadi lebih cepat sehingga kontak antara partikel zat aktif dengan air menjadi lebih sering yang dapat menyebabkan reaksi hidrolisis menjadi lebih cepat dan laju degradasi kadar lebih besar. Sebaliknya, pada suhu rendah gerakan partikel amoksisilin diperlambat sehingga kontak dengan partikel air menjadi lebih terbatas yang menyebabkan reaksi hidrolisis terjadi lebih lama dan laju degradasi kadar lebih kecil.

#### **4.6. Penentuan Beyond Use Date Sediaan *Co-Amoxiclav***

Penentuan *beyond use date* atau batas waktu penggunaan dari sediaan *Co-Amoxiclav* ditentukan berdasarkan nilai dari  $T_{90}$  nya, yaitu waktu ketika kadar dari suatu sediaan tersisa 90% dari kadar semula atau waktu ketika suatu

obat terurai sebanyak 10%. Sebelum menentukan batas waktu penggunaan, terlebih dahulu perlu ditentukan laju penguraian berdasarkan orde reaksi. Orde reaksi ini diperoleh dari hasil memplotkan data kadar terhadap waktu penyimpanan kemudian dimunculkan dalam bentuk grafik, diketahui bahwa terdapat 3 orde reaksi. Setelah dilakukan percobaan terhadap masing – masing orde, diketahui bahwa orde reaksi yang sesuai merupakan orde 2 berdasarkan nilai rata – rata  $r^2$  tertinggi yang diperoleh diantara ketiganya. Adapun grafik yang menggambarkan orde reaksi 2 terdapat pada **Gambar 8**.



**Gambar 8.** Grafik Hubungan Antara 1/[Kadar] (%) Terhadap Waktu Penyimpanan (Hari)

Penentuan *beyond use date* menurut nilai  $t_{90}$  berdasarkan pada batas kadar minimum dari sediaan *Co-Amoxiclav*, dimana menurut Kemenkes RI (2020) ditetapkan bahwa, suspensi *Co-Amoxiclav* masih memenuhi batas waktu penggunaan apabila kadarnya berada dalam rentang 90%-120%. Setelah dilakukan pengujian didapat hasil penentuan *beyond use date* tertera pada **Tabel 10**.

**Tabel 10.** Penentuan *Beyond Use Date* Berdasarkan nilai T90

Suhu penyimpanan	T90	Batas waktu penyimpanan ( <i>Beyond Use Date</i> )
Kulkas (4-8°C)	6,3851	6 hari
Ruang (27°C)	3,6930	3 hari

Dari hasil pengujian yang diperoleh dapat ditentukan bahwa *beyond use date* dari suspensi *Co-Amoxiclav* jika disimpan pada suhu ruang adalah selama 3 hari, sedangkan jika disimpan pada suhu kulkas adalah selama 6 hari. Sehingga dapat disimpulkan bahwa penyimpanan yang sesuai bagi sediaan ini adalah pada suhu kulkas, sesuai dengan yang tertera pada etiket penyimpanan obat. Adapun batas waktu yang ditetapkan oleh industri obat adalah selama 7 hari, tetapi hasil pengujian adalah 6 hari. Namun perbedaan tersebut masih dikatakan memenuhi persyaratan karena masih memenuhi waktu penggunaan yang telah ditentukan yaitu 7 hari, hal tersebut diduga terjadi karena perbedaan lingkungan penyimpanan di industri dengan tempat penelitian. Lingkungan penyimpanan di Industri lebih terkontrol, sedangkan lingkungan penyimpanan obat di pasien atau tempat penelitian kurang terkontrol karena ada aktivitas lain yang membuat tempat penyimpanan pada suhu kulkas terbuka – tertutup. Sehingga suhu tempat penyimpanan menjadi kurang terkontrol dan menyebabkan batas waktu penggunaan (*beyond use date*) menjadi lebih singkat.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian penentuan *Beyond Use Date* pada sediaan suspensi rekonstitusi *Co-amoxiclav* merk Claneksi dari PT Sanbe 125 mg/5 mL, dapat ditarik kesimpulan :

1. Batas waktu penggunaan (*beyond use date*) dari suspensi *Co-Amoxiclav* jika disimpan pada suhu ruang dapat digunakan selama 3 hari, sedangkan jika disimpan pada suhu kulkas dapat digunakan selama 6 hari
2. Kondisi penyimpanan yang paling stabil untuk suspensi *Co-Amoxiclav* adalah pada suhu kulkas (4 -8°C)

#### **5.2. Saran**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terdapat beberapa saran yang dapat bermanfaat sebagai acuan pada penelitian selanjutnya yaitu sebagai berikut :

1. Dapat dilakukan uji dengan memvariasikan sampel uji dari beberapa merk yang berbeda
2. Dapat dilakukan uji lanjut dengan menambahkan baku pembanding dari zat aktif kalium klavulanat
3. Dapat dilakukan uji aktivitas antimikroba untuk melihat pengaruh suhu dan penyimpanan terhadap aktivitas antibiotik amoksisilin

## DAFTAR PUSTAKA

- Alburyhi, M. M., Siaf, A. A., & Noman, M. A. (2013). Stability study of six brands of amoxicillin trihydrate and clavulanic acid oral suspension present in Yemen markets. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(5), 293–296.
- Allen LV. (2017). Basics of sterile compounding: the critical need for ongoing training and competency validation. *Int J Pharm Compd.* 21(3),192-200.
- Alfarizi, Bahtiar, Muhammad, Rahmasari, Santika, Khusna, Slamet, Slamet Nur, & Vandian, A. (2022). The effects of Storage Temperature and Time on Decreasing Concentration of Cefadroxil Dry Syrup with Fourier Transform Infra Red (FTIR) Spectrophotometric Method. *The 16th University Research Colloquium*, 565–573.
- Andrianingsih, R., 2011. Penggunaan High Performamance Liquid Chromatography (HPLC) Dalam Proses Analisa Deteksi Ion. *Peneliti Bidang Material Dirgantara*. Pusterapan.
- Anggianingrum, R., Ramadhan, R. F., Hadi, S., & Setiawan, D. (2023). Sosialisasi Batas Penggunaan Obat Atau Beyond Use Date (BUD) di Apotek Kimia Farma 188. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Panacea*, 1(4), 110.
- Annuryanti, F., Zahroh, M., & Purwanto, D. A. (2019). Pengaruh Suhu dan Jumlah Penyeduhan terhadap Kadar Kafein Terlarut dalam Produk Teh Hijau Kering dengan Metode KCKT. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 5(1), 30.
- Ariyanti, K., Yurnalis, & Rera Aga Salihat. (2022). Karakteristik Mutu Nugget Tempe Selama Penyimpanan dengan Edible Film Pati Talas dan Sari Kunyit (*Curcuma domestica val.*). *Jurnal Research Ilmu Pertanian*, 2(2), 182–192.
- Asiah, N., Cempaka, L., & David, W. (2018). Pendugaan Umur Simpan Produk Pangan. In *UB Press* (Issue February).
- Aulia, S. S., Sopyan, I., & Muchtaridi. (2016). Penetapan Kadar Simvastatin Menggunakan Kromatorafi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). *Farmaka*, 14(4), 70–78.
- Barker, C. I., Germovsek, E., & Sharland, M. (2017). *What do I need to know about penicillin antibiotics? Archives of Disease in Childhood-Education and Practice.* 102(1), 44–50.
- BPOM. (2019). Badan pengawas obat dan makanan republik indonesia Nomor 32 Tahun 2019 Tentang Persyaratan keamanan dan mutu Obat Tradisional. *Bpom RI*, 11, 1–16.



- Budiati, A., Arifin, M. F., Sumiyati, Y., & Antika, D. I. (2023). Formulasi Sediaan Suspensi Ekstrak Kering Umbi Talas Jepang (*Colocasia esculenta* (L.) Schott) Menggunakan Penstabil NA – CMC Untuk Menangani Stunting. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, 8(1), 46–55.
- Castagnola, E., Cangemi, G., Mesini, A., Castellani, C., Martelli, A., Cattaneo, D., & Mattioli, F. (2021). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in cystic fibrosis: A narrative review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 58(3), 106381.
- Cokro, F., Arrang, S. T., Solang, J. A. N., & Sekarsari, P. (2021). The Beyond-Use Date Perception of Drugs in North Jakarta, Indonesia. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 10(3), 172–179.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2013). *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fadia Nur Azizah, I. S. & Rohana, E. (2023). Pengembangan Metode Analisis Andrografolid pada Obat Tradisional Menggunakan Metode HPLC-PDA. 5(1), 52–59.
- Farida, I. N., & Muliya, A. (2023). Validasi Kurkumin Hasil Isolasi Rimpang Kunyit Dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Photodiode Array Detector. *Jurnal Pengelolaan Laboratorium Pendidikan*, 5(2), 50–57.
- Farida, Y., Putri, V. W., Hanafi, M., & Herdianti, N. S. (2020). Profil Pasien dan Penggunaan Antibiotik pada Kasus Community-Acquired Pneumonia Rawat Inap di Rumah Sakit Akademik wilayah Sukoharjo. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(2), 151.
- Fauziah, N. A. N., Husni, P., & Kurniati, B. D. (2023). Artikel Review: Pengembangan Dan Validasi Metode Analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (Kckt) Untuk Penetapan Kadar Simvastatin Dalam Sediaan Tablet. *Farmaka*, 22(2), 118–127.
- Fitriana, M., Halwany, W., Anwar, K., Triyasmono, L., Rahmanto, B., Andriani, S., & Ainah, N. (2020). Karakteristik Fisika Sediaan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Aquilaria microcarpa* Baill.) dengan Variasi Carboxymethyl Cellulose Sodium (CMC-Na). *Jurnal Pharmascience*, 7(1), 125.
- Fitriasari, E. T., & Perkasa, A. A. (2022). Pengelolaan Kadaluarsa Sediaan Farmasi Dengan Teknik Traffic Light Dan Indigo Di Rumah Sakit Pratama Batu Buli Kabupaten Melawi. *Healthy : Jurnal Inovasi Riset Ilmu Kesehatan*, 1(1), 41–47.
- Frynkewicz, H., Feezle, H., & Richardson, M. (2013). Thermostability Determination of Broad Spectrum Antibiotics at High Temperatures by

Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Proceedings of The National Conference On Undergraduate Research (NCUR)*, 333.

- Gandjar, G. I., dan Rohman, A. 2014. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta. Pustaka Belajar.
- Harmita. (2015). *Analisis Fitokimia : Potensiometri dan Spektroskopi*. Buku kedokteran EGC. Jakarta.
- Harmita. (2004). Petunjuk Pelaksanaan Validasi dan Cara Penggunaannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1(3), 117.
- Harini, N., Wachid, M., & Hircawati, T. A. (2020). Kajian Penambahan Filtrat Kunyit dan Tartrazin Pada Edible Film Berbasis Pati Talas Serta Aplikasinya Untuk Mempertahankan Mutu Dodol Substitusi Rumput Laut (*Eucheuma cottonii*). *Artikel Penelitian*, 34–46.
- Hermawan, A., Syam, H., & Sukainah, A. (2023). Pengaruh Jenis Kemasan Dan Lama Waktu Penyimpanan Pada Suhu Ruang Terhadap Mutu Bubuk Bawang (*Allium Cepa* Var *Aggregatum* L). *Jurnal Pendidikan Teknologi Pertanian*, 9(1), 1–10.
- Hirjiani., Pranowo, H.D., dan Mudasir. (2018). *Prediction of High Liquid Chromatography Retention Time for Some Organic Compounds Based on Ab initio QSPR Study*. *Acta.chim Asian*. 1(1), 24–29.
- Hutami, M., Christiandari, H., & Hernawan, J. Y. (2024). Pola Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Dewasa Rawat Inap RSU PKU Muhammadiyah Bantul Periode Tahun 2022. *An-Najat : Jurnal Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 2(1), 1–10.
- Hutauruk, G. N. (2024). Review : Validation of Liquid Chromatography Analysis Methods for Anti-cancer Compounds. *Student Scientific Journal*, 2(1), 1–4.
- ICH Q2. (2022). *Validasi prosedur analitis Q2 (R2)*. AS: Dewan internasional untuk harmonisasi persyaratan teknis obat-obatan untuk penggunaan manusia.
- ICH Q2 (R1). (2005). *Validasi prosedur analitis: Teks dan metodologi Q2 (R1)*. AS: Dewan internasional untuk harmonisasi persyaratan teknis obat-obatan untuk penggunaan manusia
- Ijayanti, N., Listanti, R., & Ediati, R. (2020). Pendugaan Umur Simpan Serbuk Wedang Uwuh Menggunakan Metode Aslt (Accelerated Shelf Life Testing) Dengan Pendekatan Arrhenius. *Journal of Agricultural and Biosystem Engineering Research*, 1(1), 46–60.
- Indahyani, Ayu Okta. (2018). Perhitungan Batas Waktu Penggunaan (Beyond Use Date) Suspensi Rekonstitusi Amoksisilin Dari Berbagai Merek. *Skripsi*.

Universitas Gadjah Mada

- Indriyani, D., & Hartianty, E. P. (2023). Profil Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Anak Balita Penderita Bronkopneumonia Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit X Daerah Indramayu. *Jurnal Farmasi Dan Farmakoinformatika*, 1(1), 14–32.
- Iskandar, I., Meida, B., & Octavia, D. R. (2022). Edukasi Identifikasi Masa Kadaluarsa Obat dan Perhitungan Beyond Use Date pada Pasien Instalasi Farmasi Rawat Jalan di RSUD dr. R. Koesma Kabupaten Tuban. *Prima Abdika : Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 2(1), 55–61.
- Ismanto, H. (2023). Uji Organoleptik Keripik Udang (*L. vannamei*) Hasil Penggorengan Vakum. *Jurnal AgroSainTa: Widyaiswara Mandiri Membangun Bangsa*, 6(2), 53–58.
- Isnani, N., & Mulyani. (2019). Gambaran Pola Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Common Cold Anak Di Instalasi Rawat Jalan Rsud Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 2(1), 82–88.
- Istighfarin, R. L., Azizah, S. N., Falahi, A., & Hidayah, A. N. (2022). Pengaruh Variasi Suhu Sebelum dan Setelah Penyimpanan terhadap Stabilitas Fisik dan Kontaminasi Bakteri Suspensi Antasida Generik. *Pemanfaatan dan Bioaktivitas Sidaguri (Sida Rhombifolia)*, 9(2), 22–30.
- Junaidi, Kahar, I., Rohana, T., Priajaya, S., & Vierito. (2021). Faktor- Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Pneumonia Pada Anak Usia 12-59 Bulan Di Wilayah Kerja Puskesmas Padang Rubek Kabupaten Nagan Raya Tahun 2021. *Journal of Healthcare Technology and Medicine*, 7(3), 11.
- Kassem, A., Al, Y., & Al-mehdar, A. (2016). *Stability Study of the Co-amoxiclav Original Brand Oral Suspension ( 312 . 5 / 5ml ) after Reconstitution at Recommended Conditions and at-Home Storage Conditions*. August.
- Khairun, M., Andriansyah, I., dan Emmawati, E. (2021) . *Review Jurnal : Analisis Kafein Pada Kopi Dengan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)*. 6(1): 26 - 33
- Kemenkes RI. (2011). *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Kurnia, D., Tri Pujilestari, E., & Pamudjo, I. (2019). Pengembangan Metode Penetapan Kadar Metil Prednisolon Dalam Sediaan Dry Injection Dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (Kckt). *Analit: Analytical and Environmental Chemistry*, 4(01), 13–25.

- Kurniawan, A. H., Hasbi, F., & Arafah, M. R. (2023). Pengkajian Pengetahuan Sikap Dan Determinasi Pengelolaan Beyond Use Date Obat di Rumah Tangga Wilayah Kecamatan Menteng Jakarta Pusat. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 1(1), 15–21.
- Kusuma, I. Y., Octaviani, P., Muttaqin, C. D., Lestari, A. D., Rudiyantri, F., & Sa'diah, H. (2020). Upaya Peningkatan Pemahaman Masyarakat Terhadap Beyond Use Date Didesa Kecepatan, Kecamatan Punggelan, Kabupaten Banjarnegara. *Pelita Abdi Masyarakat*, 1(1), 22–29.
- Kusuma, A. S. W., & Ismanto, R. M. H. (2016). Penggunaan Instrumen High-Performance Liquid Chromatography Sebagai Metode Penentuan Kadar Kapsaisin Pada Bumbu Masak Kemasan “Bumbu Marinade Ayam Special” Merek Sasa. *Jurnal Farmaka*, 14(2), 41–46.
- Latifa, N., Nurhidajah, N., & Yusuf, M. (2019). Stabilitas Antosianin Dan Aktivitas Antioksidan Tepung Beras Hitam Berdasarkan Jenis Kemasan Dan Lama Penyimpanan. *Jurnal Pangan dan Gizi*, 9(2), 83-95.
- Lidia & Deni Kurniawan. (2017). Penentuan Perbedaan Stabilitas Fisik Suspensi Kering Ampisilin Generik dan Nama Dagang Setelah Direkonstitusi Dengan Air Suling. *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*, 2(1), 21–26.
- Lieberman, H. A., Rieger, M. M., Banker, G. S. (1996). *Pharmaceutical Dossage Form Disperse System*. Vol 2, 153 - 164, New York : Marcel Dekker Inc
- Marlina, L., Kusumawati, A. H., Fikayuniar, L., Amalia, F., Aliani, N., & Rahmawati, I. (2021). Reformulasi Corigens dalam Sediaan Antiaging dan Joint Support Drink MixCollagen Rousselot's. *Majalah Farmasetika*, 6(1), 60–70.
- McEvoy, G. K. (2011). AHFS Drug Information Essential. *American Society of Health-System Pharmacists*, Bethesda, Maryland
- Meilina, A., Nazarena, Y., & Hartati, Y. (2022). Pengaruh Lama Penyimpanan Terhadap Nilai pH Dadih Fortifikasi Vitamin D3. *Jurnal Sehat Mandiri*, 17(1), 126–134.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia (Edisi V)*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Mulidini, Nanda, A. Y. D., Hanum, N. K., Nurfadhila, L., & Utami, M. R. (2023). Analisis dan Validasi Obat Metformin Dalam Plasma Manusia Menggunakan Metode HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 741-749. *Journal; of Pharmaceutical and Sciences*, 6(2), 741–749.
- Murningsih, T., & Chairul. (2000). Mengenal Hplc: Peranannya Dalam Analisa Dan Proses Isolasi Bahan Kimia Alam. *Berita Biologi*, 5(2), 261–272.

- Ismanto, H. (2023). Uji Organoleptik Keripik Udang (*L. vannamei*) Hasil Penggorengan Vakum. *Jurnal AgroSainTa: Widyaiswara Mandiri Membangun Bangsa*, 6(2), 53–58.
- Nugrahani, R., Andayani, Y., & Hakim, A. (2021). Karakteristik Fisik Serbuk Ekstrak Buncis (*Phaseolus vulgaris L*) dengan Variasi Lama Penyimpanan. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 3(1), 1–8.
- Nurlina, N., Tomagola, M. I., Hasyim, N., & Rahman, F. (2014). Formulasi Suspensi Kering Kombinasi Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma longa L.*) dan Serbuk Daging Buah Pisang kepok (*Musa balbisiana Colla.*) dengan Variasi Bahan Pensuspensi. *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 6(2), 166–177.
- Nyoman, N., Sari, P., Revolta, M., & Runtuwene, J. (2015). Validasi Metode Analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Untuk Penetapan Kadar Amoxicilin Dalam Plasma Secara in Vitro. *Pharmacon*, 4(3), 96–103.
- Oricha BS and Hayyatu U. (2010). The pharmacokinetics of amoxycillin in healthy adult Nigerians. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1(3), 75-85.
- Patel, R. P., Patel, M. M., & Suthar, A. M. (2017). *An introduction to pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Boca Raton, FL: CRC Press
- Peace, N., Olubukola, O., Moshood, A. (2012). Stability of Reconstituted Amoxicillin Clavulanate Potassium Under Simulated In-home Storage Condition. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2 (1).
- Pertiwi, G. S., Aini, S. R., & Hajrin, W. (2021). Tingkat Pengetahuan Mahasiswa Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram Tentang Beyond Use Date Obat. *Unram Medical Journal*, 10(2), 435–4
- Pokharana, M., Vaishnav, R., Goyal, A., & Shrivastava, A. (2018). *Stability testing guidelines of pharmaceutical products*. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(2), 169-175.
- Pratiwi, G., Ramadhiani, A. R., Arina, Y., Indriani, O., & Nugraha, G. (2023). *Penyuluhan Tentang Beyond Use Date (BUD) Pada Obat-Obatan*. 2.
- Prescott, J. F. (2013). Beta-lactam antibiotics: Penam penicillins. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 133–152.
- Putri, A., & Kalsi, E. (2017). Pengaruh Suhu Terhadap Viskositas Minyak Goreng. *Prosiding Seminar Nasional Mipa*, 464–469.
- Putri Ningtias, M., & Chandra Purnama, R. (2022). Pengaruh suhu penyimpanan terhadap kadar amoksisilin tablet yang diukur menggunakan metode spektrofotometri UV-VIS. *Jurnal Analisis Farmasi*, 7(1), 13–24.

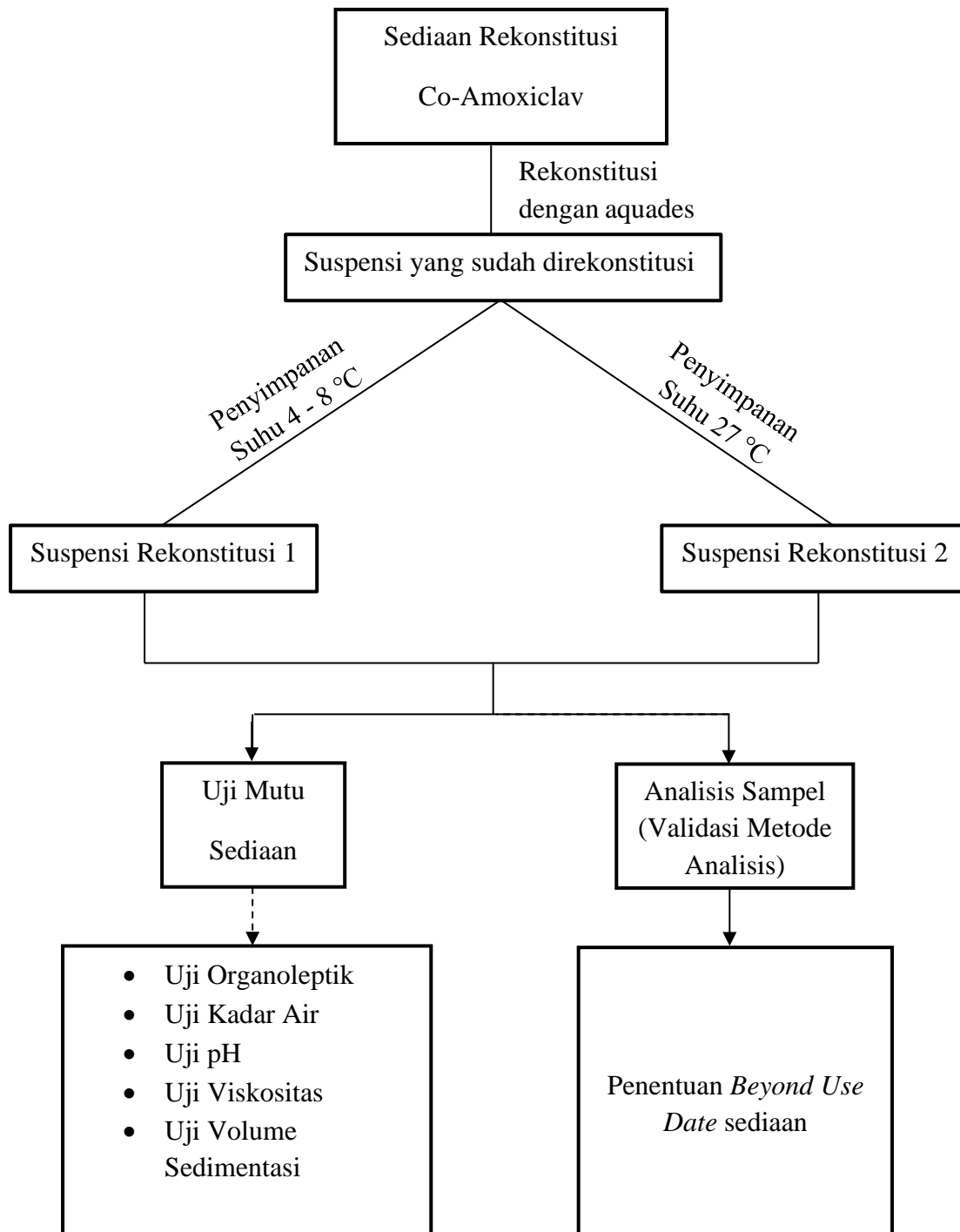
- Qomara, Windi Fresha., Ida Musafiroh., Rina Wijayanti. (2023). Evaluasi Stabilitas dan Inkompabilitas Sediaan Oral Liquid. *Majalah Farmasetika*, 8(3), 209–223.
- Rahman, ANF., Meta, M., Jusmianti Effendi. (2018). Pengaruh Kemasan Terhadap Mutu Sale Pisang Raja (*Musa X paradisiaca AAB*) Selama Penyimpanan. *Canrea Journal*, 1(2), 118–126.
- Rachmawati, W., Sar, D. P., & Ramdanawati, L. (2019). Analisis Sefadroksil Dalam Suspensi Kering Dan Degradasinya Pada Suhu Yang Berbeda Menggunakan Metode Kckt. *Jurnal Farmasi Galenika*, 6(1), 43–52.
- Ramadhan, S. A., & Musfiroh, I. (2021). Review Artikel: Verifikasi Metode Analisis Obat. *Farmaka*, 19(3), 87–92.
- Sofyani, C. M., Rusdiana, T., & Chaerunnisa, A. Y. (2018). Validasi Metode Analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Untuk Penetapan Kadar Uji Disolusi Terbanding Tablet Amoksisilin. *Farmaka*, 16(1), 324–330.
- Sundalian, M., Husein, S. G., & Ayuningtyas, V. P. P. (2022). Pengaruh Waktu dan Suhu Penyimpanan Terhadap Kadar Amoksisilin dan Asam Klavulanat dari Produk Ruahan (Bulk) Sirup Kering Co-Amoxiclav. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia*, 11(1), 31.
- Suliasih, N., & Lufni, L. (2023). Kajian Umur Simpan Bumbu Serbuk Jamur Tiram ( *Pleurotus ostreatus* ) Menggunakan Metode Accelerated Shelf-Life Testing ( ASLT ). *Pasundan Food Technology Journal (PTFJ)*, 10(2), 57–63.
- Talogo, A. S. M. (2014). Pengaruh Waktu dan Temperatur Penyimpanan Terhadap Tingkat Degradasi Kadar Amoksisilin dalam Sediaan Suspensi Amoksisilin - Asama Klavulanat. *Skripsi*. UIN Syarif Hidayatullah. Jakarta
- Taswin, M., Astuti, R. D., & Handayani, B. T. (2021). Pengaruh Suhu Penyimpanan Kombinasi Amoksisilin dan Asam Klavulanat Dalam Sediaan Dry Sirup Terhadap Daya Hambat Bakteri (*Staphylococcus aureus*). *JPP (Jurnal Kesehatan Poltekkes Palembang)*, 16(1), 40–49.
- Tippa, D. M. R., & Singh, N. (2010). Development and Validation of Stability Indicating HPLC Method for Simultaneous Estimation of Amoxicillin and Clavulanic Acid in Injection. *American Journal of Analytical Chemistry*, 01(03), 95–101.
- United States Pharmacopocial Conventin Inc. (2015). *General Information/ (1225) Validation of Compendial Procedures*. United States Pharmacopoeia 38th ed. Washington Association and Pharmaceutical Press. p. 1-5.
- United States Pharmacopeial Convention. (2018). General chapter <795> pharmaceutical compounding - nonsterile preparations. In: USP 41 NF 36.

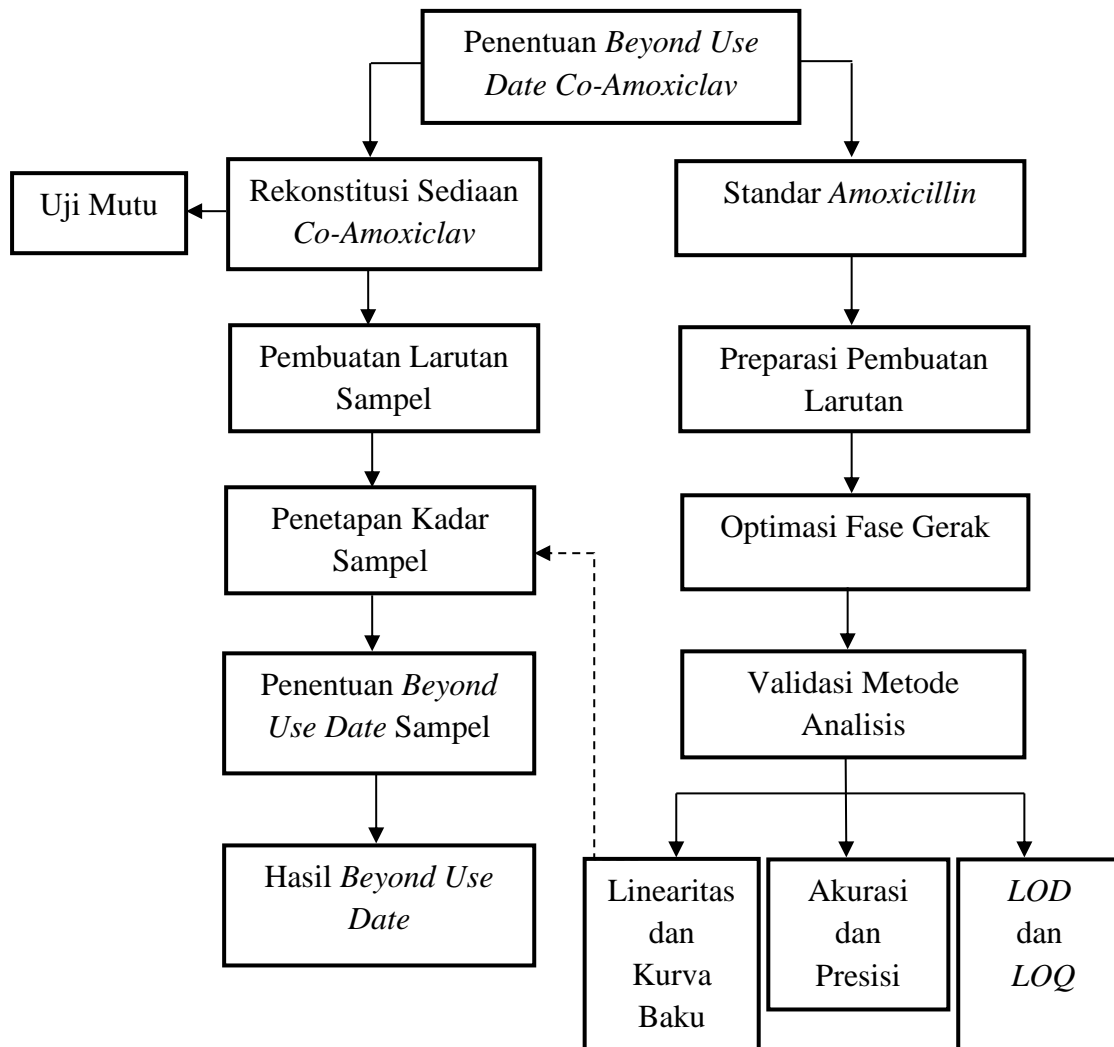
Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.

- Wijaya, H. M., & Lina, R. N. (2021). Formulasi Dan Evaluasi Fisik Sediaan Suspensi Kombinasi Ekstrak Biji Pepaya (*Carica Papaya L.*) Dan Umbi Rumput Teki (*Cyperus Rotundus L.*) Dengan Variasi Konsentrasi Suspending Agent Pga (Pulvis Gummi Arabici) Dan Cmc-Na (Carboxymethylcellulosum Natrium). *Cendekia Journal of Pharmacy*, 5(2),
- Wirasti, W., Ulfah, F., & Slamet, S. (2020). Karakterisasi Sediaan Suspensi Nanopartikel Ekstrak Etanol Daun Afrika (*Vernonia Amygdalina Del.*). *Cendekia Journal of Pharmacy*, 4(2), 138–148.
- Wulandari, L. (2011). *Kromatografi Lapis Tipis*. Jember .Taman Kampus Presindo
- Zaini, alifa nur, & Gozali, D. (2020). Pengaruh Suhu Terhadap Stabilitas Obat sediaan Suspensi. *Farmaka*, 14(2), 1–15.
- Zaldy, R., Yulianita, Y., & Bela, R. (2022). Penentuan Kadar Vitamin C Menggunakan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) Terhadap Ekstrak Bonggol Nanas (*Ananas comosus (L.) Merr*) Dengan Perbedaan Metode Ekstraksi. *Pharmacoscript*, 5(2), 105–118.

# LAMPIRAN



**Lampiran 1.** Alur Penelitian Secara Umum

**Lampiran 2.** Penentuan *Beyond Use Date* Sediaan

### Lampiran 3. Pengujian Mutu Sediaan

#### A. Hasil Pengukuran pH

Hasil Pengukuran pH							
Suhu Kulkas (4-8°C)				Suhu Ruang (27°C)			
Hari ke-				Hari ke-			
0	2	4	7	0	2	4	7
5,7	6,2	6,4	6,6	5,7	6,6	6,7	7,1

#### B. Hasil Pengujian Viskositas

Hasil Pengujian Viskositas (cP)							
Suhu Kulkas (4-8°C)				Suhu Ruang (27°C)			
Hari ke-				Hari ke-			
0	2	4	7	0	2	4	7
258	272	302	316	258	254	247	245

#### C. Hasil Pengujian Volume Sedimentasi

Contoh perhitungan :

Hari ke-0 suhu ruang

1. Diketahui :
  - a. Volume awal sediaan (V<sub>0</sub>) : 60 mL
  - b. Volume akhir sedimentasi (V<sub>u</sub>) : volume awal sedimentasi – tinggi sedimentasi
  - c. Tinggi sedimentasi : 57 mL
2. Ditanya : volume sedimentasi (F)?

Jawab :

$$F = \frac{V_u}{V_0}$$

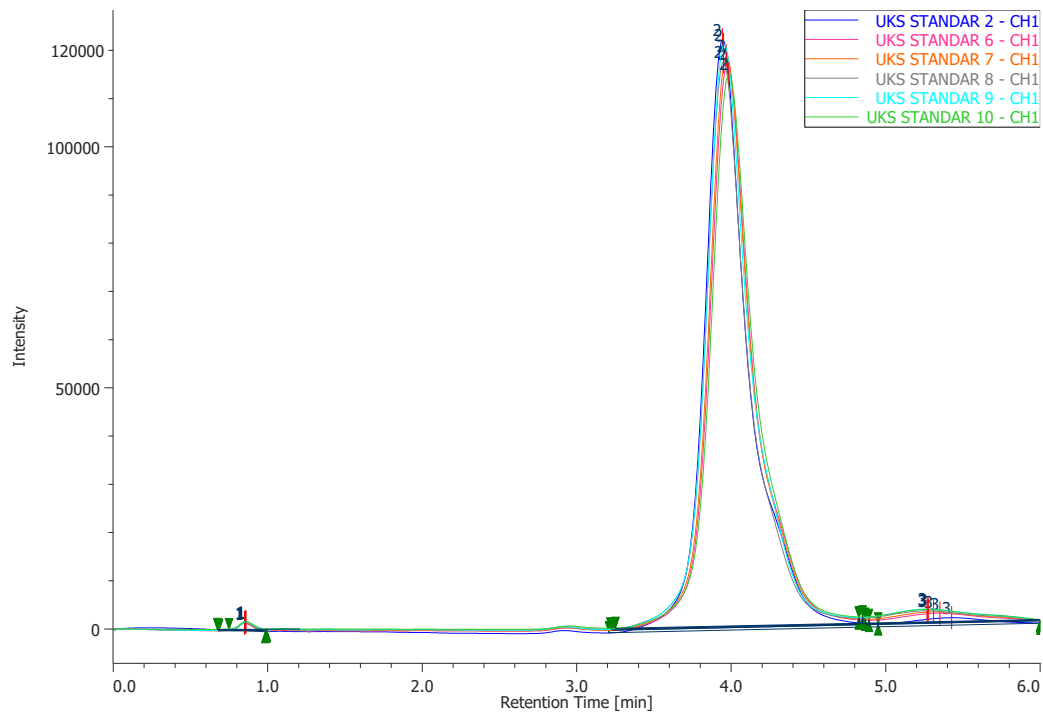
V<sub>u</sub> = volume awal sedimentasi – tinggi sedimentasi

$$V_u = 60 \text{ mL} - 57 \text{ mL}$$

$$V_u = 3 \text{ ml}$$

$$F = \frac{3 \text{ mL}}{60 \text{ mL}} = 0,05$$

#### Lampiran 4. Uji Kesesuai Sistem



Contoh perhitungan

Menentukan nilai %RSD

Syarat : % RSD  $\leq$  2%

##### a. Luas area

$$\text{Rata - rata} = \frac{2396439 + 2408890 + 2426929 + 2439183 + 2501266 + 2512035}{6}$$

$$\text{Rata - rata} = 2447457$$

$$\text{Standar Deviasi (SD)} = 48261,44$$

$$\% \text{ RSD} = \frac{SD}{\text{rata rata luas area}} \times 100\%$$

$$\% \text{ RSD} = \frac{48261,44}{2447457} \times 100\%$$

$$\% \text{ RSD} = 1,971902\% \text{ (memenuhi persyaratan)}$$

##### b. Waktu retensi (Time retention)

$$\text{Rata - rata} = \frac{3,942 + 3,967 + 3,975 + 3,95 + 3,95 + 3,983}{6}$$

$$\text{Rata - rata} = 3,961167$$

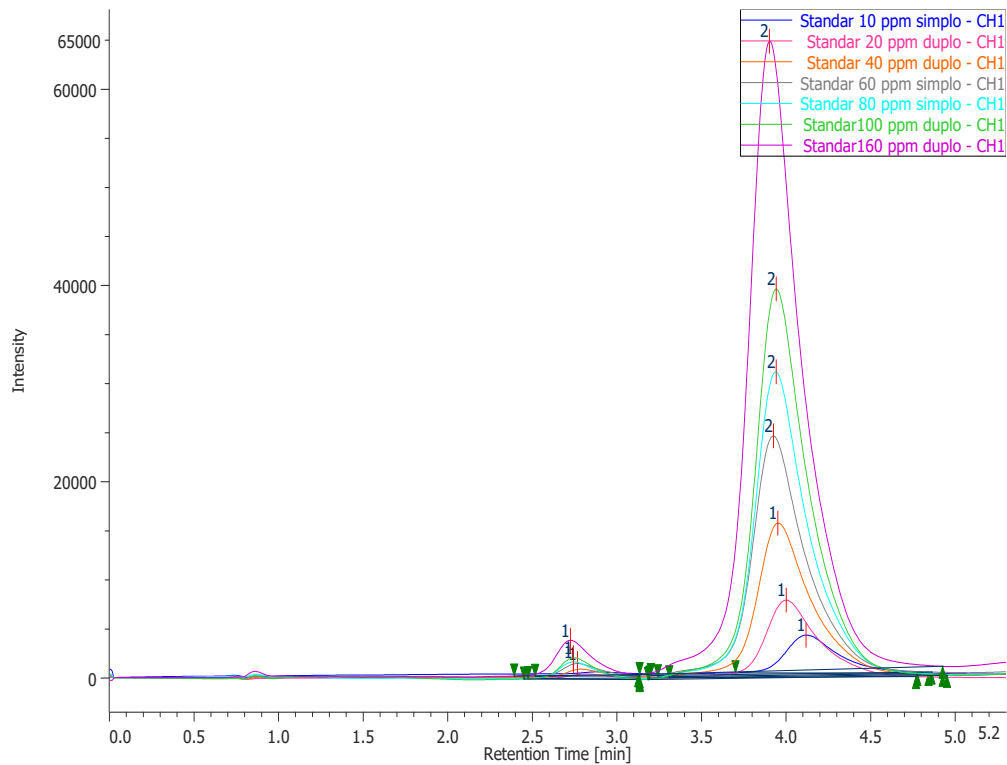
$$\text{Standar Deviasi (SD)} = 0,016241$$

$$\% \text{ RSD} = \frac{SD}{\text{rata rata luas area}} \times 100\%$$

$$\% \text{ RSD} = \frac{0,016241}{3,9611677} \times 100\%$$

$$\% \text{ RSD} = 0,410003 \% \text{ (memenuhi persyaratan)}$$

### Lampiran 5. Linearitas dan Kurva Kalibrasi



Contoh perhitungan

#### 1. Pembuatan Larutan Induk Standar

Diketahui :

10 mg *Amoxicillin BPF* dalam 10 mL aquadest pro injeksi

$$\begin{aligned} \text{Ppm} &= \frac{\text{mg}}{\text{L}} \\ &= \frac{10 \text{ mg Amoxicillin BPF}}{0,01 \text{ L Aquadest}} \\ &= 1000 \text{ ppm} \end{aligned}$$

#### 2. Pembuatan Larutan Deret Standar

Diketahui :

Larutan standar : 10 mg/10 mL  $\rightarrow$  1000 ppm

Pembuatan deret standar dilakukan sebanyak 7 konsentrasi yaitu 10, 20, 40, 60, 80, 100, dan 160 ppm dengan volume 5 mL

Contoh perhitungan :

▪ **Larutan standar 10 ppm**

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 1000 \text{ ppm} = 5 \text{ mL} \times 10 \text{ ppm}$$

$$V_1 = \frac{5 \text{ mL} \times 10 \text{ ppm}}{1000 \text{ ppm}}$$

$$V_1 = 0,05 \text{ mL} \rightarrow 100 \mu\text{L}$$

Konsentrasi (ppm)	Luas area	<i>Slope</i> (b)	<i>Intercept</i> (a)	R <sup>2</sup>
10	84473			
20	176977			0,9998
40	351866			(memenuhi)
60	549232	8989,3653	-4108,6708	
80	704777			Syarat :
100	892665			mendekati 1
160	1436251			

$$y = bx + a$$

$$y = 8989,4x - 4108,7$$

$$\text{Nilai } \textit{intercept} (a) = -4108,7$$

$$\text{Nilai } \textit{slope} (b) = 8989,4$$

$$R^2 = 0,9998 \text{ ( memenuhi syarat )}$$

**Lampiran 6. Limit Of Detection dan Limit Of Quantitation**

Konsentrasi standar (ppm)	Luas area (y)	$\hat{y}$	$(y - \hat{y})^2$	SD	LOD (ppm)	LOQ (ppm)
10	84473	85784,98	1721297,56	8075,138	2,6949	8,9830
20	176977	175678,6	1685750,64			
40	351866	355465,9	12959579,5			
60	549232	535253,2	195405513			
80	704777	715040,6	105340540			
100	892665	894827,9	4677964,15			
160	1436251	1434190	4248633			

Contoh perhitungan

- Menentukan nilai  $\hat{y}$  tiap konsentrasi dalam deret standar

$$y = bx + a$$

$$b = \text{slope}$$

$$x = \text{konsentrasi}$$

$$a = \text{intercept}$$

maka :

$$Y = bx + a$$

$$Y = 8989,4x - 4108,7$$

Konsentrasi 10 ppm :

$$\hat{y} = (8989,4 \times 10) + (-4108,7)$$

$$\hat{y} = 85784,98$$

- Menentukan nilai  $(y - \hat{y})^2$

Konsentrasi 10 ppm, maka :

$$(y - \hat{y})^2 = (84473 - 85784,98)^2$$

$$(y - \hat{y})^2 = 1721297,56$$

- Menentukan nilai standar deviasi

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(y-\hat{y})^2}{n-2}}$$

n = jumlah deret standar  $\rightarrow 7-2 = 5$

$$\sum (y - \hat{y})^2 = 1721297,56 + 1685750,64 + 12959579,5 + 195405513 + 105340540 + 4677964,15 + 4248633$$

$$\sum (y - \hat{y})^2 = 326039278,6$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (y-\hat{y})^2}{n-2}}$$

$$SD = \sqrt{\frac{326039278,6}{7-2}}$$

$$SD = \sqrt{\frac{326039278,6}{5}}$$

$$SD = 8075,138$$

- Menentukan nilai dari *limit of detection*

$$LOD = \frac{3 \times SD}{Slope}$$

$$LOD = \frac{3 \times 8075,138}{8989,4}$$

$$LOD = 2,6949 \text{ ppm}$$

- Menentukan nilai dari *limit of quantitation*

$$LOQ = \frac{10 \times SD}{Slope}$$

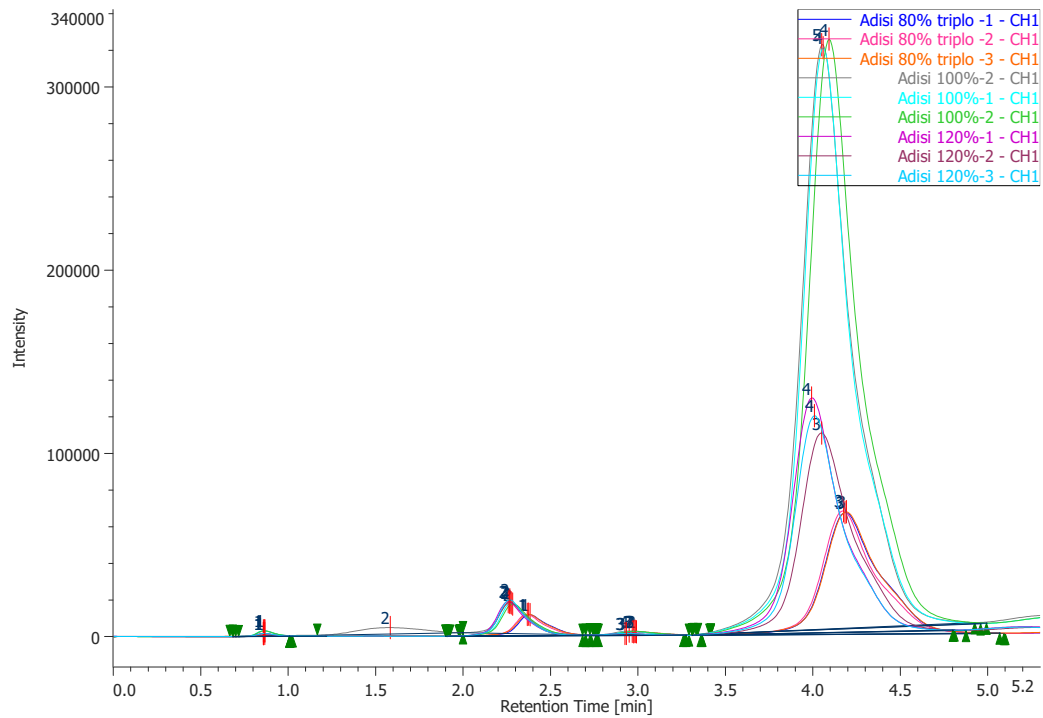
$$LOQ = \frac{10 \times 8075,138}{8989,4}$$

$$LOQ = 8,9830 \text{ ppm}$$

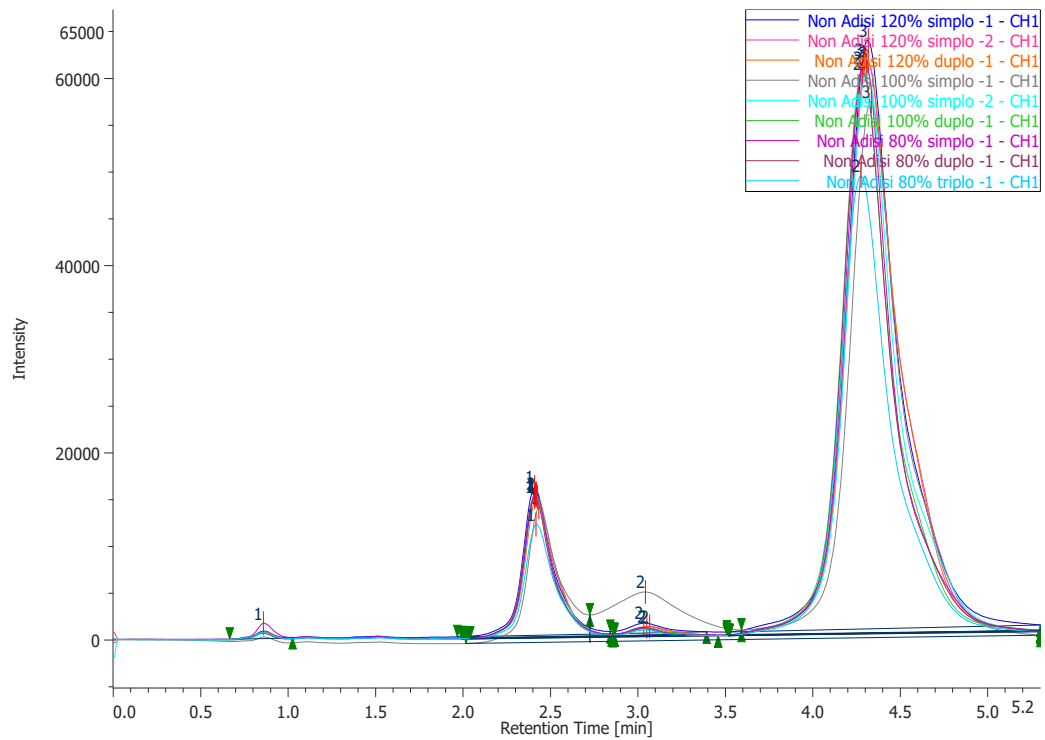


## Lampiran 7. Akurasi dan Presisi

### ■ Kromatogram Adisi



### ■ Kromatogram Non Adisi



Rentang Spesifik (%)	konsentrasi Standar (ppm)	Ulangan	Luas Area		C Terukur ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		C Terukur ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	% Recovery	$\bar{x}$ % Recovery	SD	% RSD
			Adisi	Non Adisi	Adisi	Non Adisi					
80	20	1	1518836	1321091	169,4163	147,4186	21,99766	109,9882991	111,219198	2,077308	1,86776
		2	1519118	1321259	169,4476	147,4373	22,01034	110,0517073			
		3	1529624	1325354	170,6163	147,8928	22,72352	113,6175875			
100	25	1	1672554	1417349	186,5162	158,1266	28,38966	113,558629	112,0950477	2,11756	1,889076
		2	1681815	1436610	187,5465	160,2692	27,27723	109,1089266			
		3	1686384	1431179	188,0547	159,6651	28,38966	113,558629			
120	30	1	1805867	1503255	201,3463	167,683	33,66333	112,2111108	110,5020543	1,659413	1,501704
		2	1809560	1511838	201,7571	168,6378	33,11936	110,3978571			
		3	1803707	1510032	201,106	168,4369	32,66916	108,897195			

▪ **Pembuatan Larutan Adisi dan Tanpa Adisi**

Contoh perhitungan

Diketahui :

Sampel : 75 %

Standar : 25%

**a. Rentang 80%**

$$\frac{80}{100} \times 100 \text{ ppm} = 80 \text{ ppm}$$

$$\text{Sampel} : \frac{75}{100} \times 80 \text{ ppm} = 60 \text{ ppm}$$

$$V1 \times N1 = V2 \times N2$$

$$V1 \times 1000 \text{ ppm} = 5 \text{ mL} \times 60 \text{ ppm}$$

$$V1 = \frac{5 \text{ mL} \times 60 \text{ ppm}}{1000 \text{ ppm}}$$

$$V1 = 0,3 \text{ mL} \rightarrow 300\mu\text{L}$$

$$\text{Standar} : \frac{25}{100} \times 80 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$$

$$V1 \times N1 = V2 \times N2$$

$$V1 \times 100 \text{ ppm} = 5 \text{ mL} \times 20 \text{ ppm}$$

$$V1 = \frac{5 \text{ mL} \times 20 \text{ ppm}}{100 \text{ ppm}}$$

$$V1 = 1 \text{ mL}$$

**b. Rentang 100%**

$$\frac{100}{100} \times 100 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$$

$$\text{Sampel} : \frac{75}{100} \times 100 \text{ ppm} = 75 \text{ ppm}$$

$$V1 \times N1 = V2 \times N2$$

$$V1 \times 1000 \text{ ppm} = 5 \text{ mL} \times 75 \text{ ppm}$$

$$V1 = \frac{5 \text{ mL} \times 75 \text{ ppm}}{1000 \text{ ppm}}$$

$$V1 = 0,375 \text{ mL} \rightarrow 375\mu\text{L}$$

$$\text{Standar} : \frac{25}{100} \times 100 \text{ ppm} = 25 \text{ ppm}$$

$$V1 \times N1 = V2 \times N2$$

$$V1 \times 100 \text{ ppm} = 5 \text{ mL} \times 25 \text{ ppm}$$

$$V_1 = \frac{5 \text{ mL} \times 25 \text{ ppm}}{100 \text{ ppm}}$$

$$V_1 = 1,25 \text{ mL}$$

**c. Rentang 120%**

$$\frac{120}{100} \times 100 \text{ ppm} = 120 \text{ ppm}$$

$$\text{Sampel} : \frac{75}{100} \times 120 \text{ ppm} = 90 \text{ ppm}$$

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 1000 \text{ ppm} = 5 \text{ mL} \times 90 \text{ ppm}$$

$$V_1 = \frac{5 \text{ mL} \times 90 \text{ ppm}}{1000 \text{ ppm}}$$

$$V_1 = 0,45 \text{ mL} \rightarrow 450 \mu\text{L}$$

$$\text{Standar} : \frac{25}{100} \times 120 \text{ ppm} = 30 \text{ ppm}$$

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 100 \text{ ppm} = 5 \text{ mL} \times 30 \text{ ppm}$$

$$V_1 = \frac{5 \text{ mL} \times 30 \text{ ppm}}{100 \text{ ppm}}$$

$$V_1 = 1,5 \text{ mL} \rightarrow 1500 \mu\text{L}$$

- Menentukan konsentrasi terukur

$$C \text{ terukur} = \frac{y-a}{b} (\mu\text{g/ mL})$$

Maka :

Rentang 80% (Adisi)

$$Y = 8989,4x - 4108,7$$

$$a = -4108,7 \text{ (intercept)}$$

$$b = 8989,4 \text{ (slope)}$$

$$C \text{ terukur} = \frac{1518836 - (-4108,7)}{8989,4}$$

$$C \text{ terukur} = 169,4163 \mu\text{g/ mL}$$

Rentang 80% (Non Adisi)

$$C \text{ terukur} = \frac{1321091 - (-4108,7)}{8989,4}$$

$$C \text{ terukur} = 147,4186 \mu\text{g/ mL}$$

- Menentukan konsentrasi sampel terukur

$$C \text{ terukur} = \text{konsentrasi larutan adisi} - \text{konsentrasi larutan tanpa adisi}$$

Maka :

Rentang 80% (Adisi)

C terukur = 169,4163  $\mu\text{g/ mL}$  - 147,4186  $\mu\text{g/ mL}$

C terukur = 21,99766  $\mu\text{g/ mL}$

- Menentukan % *Recovery*

$$\% \text{ Recovery} = \frac{\text{konsentrasi sampel terukur}}{\text{konsentrasi standar}} \times 100\%$$

Maka :

Rentang 80%

$$\% \text{ Recovery} = \frac{21,99766 \text{ ppm}}{20 \text{ ppm}} \times 100\%$$

$$\% \text{ Recovery} = 109,9882991 \%$$

- Menentukan nilai rata-rata % *Recovery*

$$\bar{x} \% \text{ Recovery} = \frac{109,9882991 + 110,0517073 + 113,6175875}{3}$$

$$\bar{x} \% \text{ Recovery} = 111,219198 \%$$

- Menentukan nilai standar deviasi

Rentang 80%

$$SD = 2,077308$$

- Menentukan nilai simpangan baku residual (%RSD)

$$\%RSD = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%$$

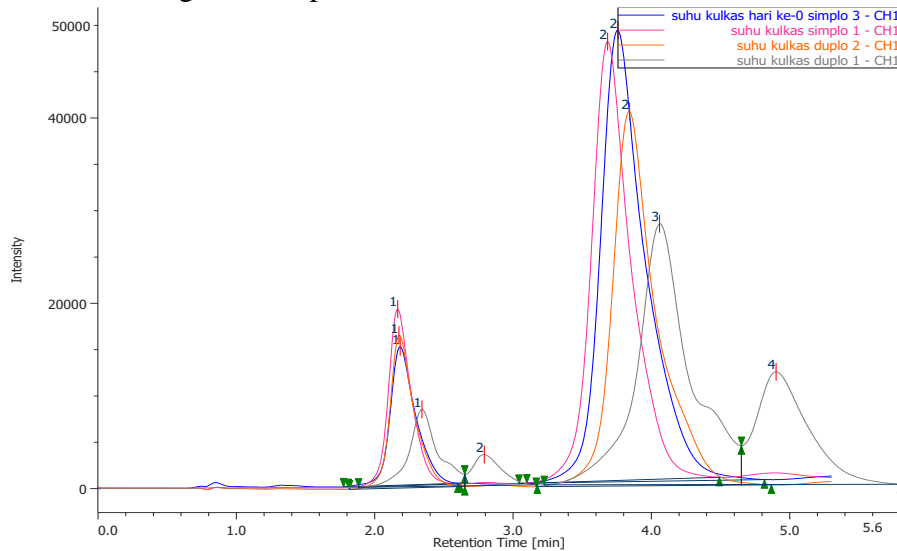
Maka :

$$\%RSD = \frac{2,077308}{111,219198} \times 100\%$$

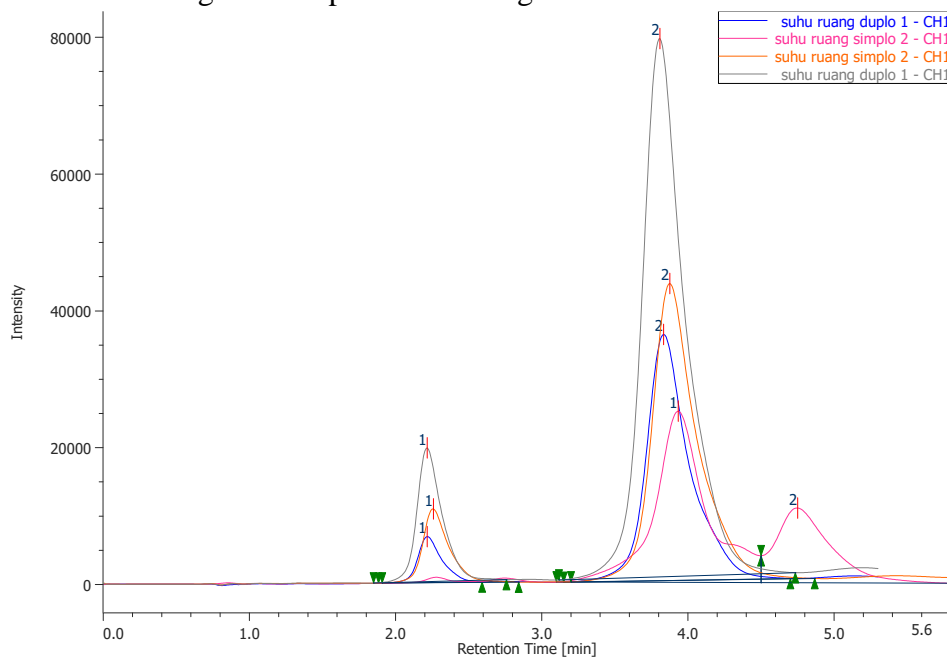
$$\%RSD = 1,8677\%$$

## Lampiran 8. Penetapan Kadar

### ■ Kromatogram Sampel Suhu Kulkas



### ■ Kromatogram Sampel Suhu Ruang



### 1. Pembuatan Sampel

Contoh perhitungan

Diketahui :

Suspensi rekonstitusi mengandung amoksisilin 125 mg/5mL

$125 \text{ mg}/5 \text{ mL} = 25 \text{ mg/mL} \rightarrow 25000 \text{ ppm}$

**a. Pengenceran 1**

$$V1 \times N1 = V2 \times N2$$

$$V1 \times 25000 \text{ ppm} = 10 \text{ mL} \times 1000 \text{ ppm}$$

$$V1 = \frac{10 \text{ mL} \times 1000 \text{ ppm}}{25000 \text{ ppm}}$$

$$V1 = 0,4 \text{ mL} \rightarrow 400 \mu\text{L}$$

$$\text{Factor pengenceran 1} = \frac{10 \text{ mL}}{0,4 \text{ mL}} = 25$$

**b. Pengenceran 2**

$$V1 \times N1 = V2 \times N2$$

$$V1 \times 1000 \text{ ppm} = 10 \text{ mL} \times 100 \text{ ppm}$$

$$V1 = \frac{10 \text{ mL} \times 100 \text{ ppm}}{1000 \text{ ppm}}$$

$$V1 = 1 \text{ mL} \rightarrow 1000 \mu\text{L}$$

$$\text{Factor pengenceran 2} = \frac{10 \text{ mL}}{1 \text{ mL}} = 10$$

$$\text{Maka total faktor pengenceran} = 25 \times 10 = 250$$

**2. Penetapan kadar**

- Menentukan konsentrasi sampel terukur

$$C \text{ terukur} = \frac{y-a}{b} \text{ (}\mu\text{g/ mL )}$$

Contoh perhitungan :

$$Y = 8989,4x - 4108,7$$

$$a = -4108,7 \text{ (intercept)}$$

$$b = 8989,4 \text{ (slope)}$$

$$C \text{ terukur} = \frac{1057946 - (-4108,7)}{8989,4}$$

$$C \text{ terukur} = 118,1457 \mu\text{g/ mL}$$

- Menentukan kadar sampel

$$\text{Kadar (\%)} = \frac{C \text{ terukur } (\mu\text{g/mL}) \times \text{volume sampel (mL)} \times FP \times 10^{-3}}{\text{bobot analit (mg)}} \times 100\%$$

Diketahui :

$$\text{Etiket sediaan} = 125 \text{ mg/5 mL}$$

Volume sediaan = 60 mL

$$\text{Bobot analit} = \frac{125 \text{ mg} \times 60 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} = 1500 \text{ mg}$$

$$\text{Kadar (\%)} = \frac{118,1457 \mu\text{g/mL} \times 60 \text{ mL} \times 250 \times 10^{-3}}{1500 \text{ mg}} \times 100\%$$

Kadar = 118,1457%

Suhu	Hari ke-	Hasil Pengujian				
		Ulangan	Luas area	C terukur ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (%)	Rata – rata kadar (%)
Kulkas (4-8°C)	0	Simplo	1057946	118,1457	118,1457	116,6901
		Duplo	1025948	114,5861	114,5861	
	2	Simplo	970308	108,3966	108,3966	110,1092
		Duplo	1001096	111,8215	111,8215	
	4	Simplo	907265	101,3835	101,3835	101,2148
		Duplo	904232	101,0461	101,0461	
	9	Simplo	754063	84,341	84,341	82,8454
		Duplo	727174	81,3498	81,3498	
Ruang (27°C)	0	Simplo	1057946	118,1457	118,1457	116,6901
		Duplo	1025948	114,5861	114,5861	
	2	Simplo	820708	91,7547	91,7547	98,6032
		Duplo	943834	105,4516	105,4516	
	4	Simplo	778603	87,0708	87,0708	87,5701
		Duplo	787579	88,0694	88,0694	
	9	Simplo	598142	66,9959	66,9959	67,459
		Duplo	606468	67,9221	67,9221	



### Lampiran 9. Penentuan *Beyond Use Date*

Contoh perhitungan :

Orde Reaksi 2

- Penentuan T90

$$T90 = \frac{\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A_0]}}{K}$$

Suhu kulkas

A = Batas kadar → kadar = 90% - 120%

$$A = 90 \rightarrow \frac{1}{[90]} = 0,1111$$

$$A_0 = \text{Kadar mula mula} = 116,6901 \rightarrow \frac{1}{[A_0]} = \frac{1}{116,6901} = 0,0086$$

K = slope = 0,0004

$$T90 = \frac{\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A_0]}}{K}$$

$$T90 = \frac{0,1111 - 0,0086}{0,0004}$$

T90 = 6,3851 hari

- Hitung balik (pembuktian)

$$\text{Kadar T90} = \frac{1}{\left(\frac{1}{A_0} + (k \times T90)\right)}$$

$$\text{Kadar T90} = \frac{1}{0,0086 + (0,0004 \times 6,3851)}$$

Kadar T90 = 90% (terbukti)

Parameter	Suhu penyimpanan	Orde 2		
		<i>Slope</i> (k)	<i>Intercept</i>	Koefisien determinasi (R <sup>2</sup> )
Kadar Amoksisilin	Kulkas (4-8°C)	0,0004	0,0084	0,9913
	Ruang (27°C)	0,0007	0,0087	0,999