

RUANG LINGKUP KIMIA ANALISIS FARMASI

apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm



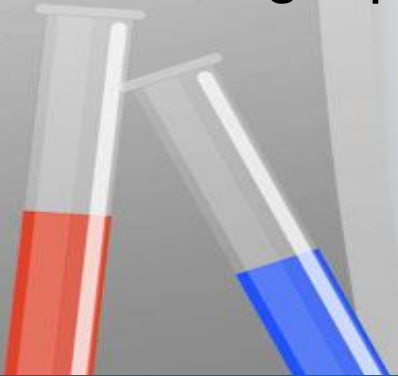


PENDAHULUAN

- Kimia Farmasi adalah ilmu kimia yang mempelajari bahan-bahan yang digunakan sebagai obat mencakup struktur kimia obat, modifikasi struktur, sifat kimia fisika obat yang dapat digunakan untuk memahami dan menjelaskan mekanisme kerja obat.
 - Selain itu ilmu kimia farmasi juga menetapkan hubungan struktur kimia dan aktivitas biologis, menghubungkan perilaku biodinamik melalui sifat fisika dan reaktivitas kimia senyawa obat, serta mempelajari identifikasi dan analisis obat-obatan baik secara kualitatif maupun kuantitatif.
- 

PENDAHULUAN

- Nama lain dari kimia farmasi adalah kimia medisinal (*Medicinal Chemistry*), farmakokimia (*Pharmacochemistry*), dan kimia terapi (*Therapeutique chemistry*) suatu senyawa obat memberikan efek menguntungkan dalam sistem kehidupan yang melibatkan studi hubungan struktur kimia senyawa dengan aktivitas biologis serta mekanisme kerja dalam usaha mendapatkan pada sistem efek pengobatan maksimal dan memperkecil efek samping yang tidak menguntungkan.
- Lingkup pengembangan kimia farmasi mencakup segala masalah meliputi





PENDAHULUAN

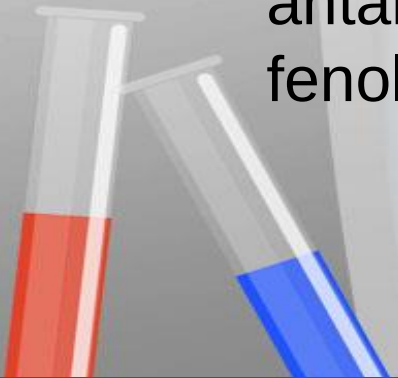
1. Senyawa aktif : Isolasi dan identifikasi senyawa aktif dalam tanaman yang secara empiris telah digunakan untuk pengobatan.
 2. Struktur :
 - sintesis struktur analog dari bentuk dasar senyawa yang mempunyai aktifitas pengobatan potensial.
 - Mencari stuktur induk baru dengan cara sintesis senyawa organik, dengan ataupun tanpa berhubungan dengan zat aktif alamiah.
 - Menghubungkan struktur kimia obat dengan cara kerjanya
 3. Mengembangkan rancangan obat.
 4. Mengembangkan hubungan struktur kimia dan aktivitas biologis melalui sifat kimia fisika dengan bantuan fisik.
 5. Analisis obat dan uji biologis.
- 



Kimia Farmasi merupakan ilmu yang berkaitan dengan beberapa bidang ilmu lain, diantaranya:

- **Kimia Organik**

- mempelajari tentang sifat, struktur, mekanisme dan reaksi senyawa organik. Salah satu bagian dari kimia organik yang sangat penting yaitu bahasan mengenai gugus fungsi senyawa karbon.
- Gugus fungsi adalah atom atau gugus atom yang merupakan ciri khas penentu sifat dari suatu golongan.
- Contoh sediaan farmasi dari senyawa organik yang memiliki gugus fungsi antara lain asam karboksilat (asam asetil salisilat, asam salisilat), gugus fenol (paracetamol, antalgin), alkaloid xanthin coffein, aminophyllin) dll.



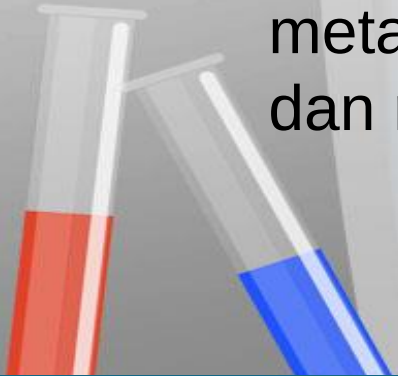


Kimia Farmasi merupakan ilmu yang berkaitan dengan beberapa bidang ilmu lain, diantaranya:

- **Biokimia**

- Biokimia adalah cabang ilmu kimia yang mempelajari struktur kimia, zat-zat kimia, reaksi kimia dan interaksi zat-zat yang terdapat di dalam makhluk hidup. Misalnya; denaturasi protein, reaksi enzimatik.

- **Ilmu farmakologi**

- mempelajari pengetahuan seluruh aspek mengenai obat seperti sifat kimiawi dan fisiknya, farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat), serta farmakodinamik terutama cara dan mekanisme kerja obat.
- 



KETENTUAN UMUM

- Ketentuan Umum dan Persyaratan Umum = Ketentuan Umum
- **Judul** : Farmakope Indonesia edisi Empat
= Farmakope Indonesia edisi IV
= FI IV

Farmakope: Buku resmi....

Farmakope Indonesia:

Jilid I, 1962

Jilid II, 1965: Mengandung bahan-bahan Galenika dan Resep-resep

Revisi

F.I ed.II, 12 Nov 1972

Ditelaah kembali 1977

F.I, ed. III, 12 Nov 1979

Pelengkap:

- Ekstra Farmakope Indonesia, 1974.

Buku persyaratan mutu obat resmi yang mencakup zat, bahan obat dan sediaan farmasi yang banyak digunakan di Indonesia, tapi tidak ada di F.I ed. II.

- Formularium Indonesia, 1966.

Formularium Nasional, 12 Nov 1978.

- WHO: Farmakope Internasional, 1956.

Farmakope Eropa (untuk negara Eropa)



Milik Perusahaan Dgn Nama Khas	Nama Kimia	Bahan Aktif
Aspirin (Bayer) Naspro (Nicholas)	Asam Asetil Salisilat	Asetosal
Enterovioform (Ciba)	Iodoklorooksy Kinolin	Kliokinol
Penbritin (Beecham) Amfipen (Organon)	Aminobezil Penisilin	Ampisilin

Etanol

- Kadar etanol persentase V/v C_2H_5OH pada $15,56^\circ$
- Jika dalam formula, pengujian, penetapan kadar diperlukan :
 - Etanol gunakan monografi etanol
 - Etanol mutlak gunakan monografi Etanol mutlak



Pereaksi

Kecuali dinyatakan lain :

pereaksi untuk pengujian, penetapan

kadar : **mutu untuk analisis**



Baku Pembanding

- BPFII : Baku Pembanding Farmakope Indonesia
= Bahan yang sesuai sebagai pembanding dalam pengujian dan penetapan kadar yang telah disetujui Depkes, dibuat dan diedarkan Depkes
- Jika untuk pengujian /penetapan kadar : diperlukan zat farmakope sebagai baku pembanding dan bukan BPFII, digunakan suatu bahan yang memenuhi persyaratan monografi Farmakope



Bahan dan Proses

- **Sediaan Resmi** : dari bahan yang memenuhi syarat (MS) monografi FI (Air)
 - Zat dinyatakan zat yg telah dikeringkan
 - Bahan tersebut tidak perlu dikeringkan sebelum digunakan, **asal jumlah air + zat mudah menguap MS**
- 

Pengujian dan Penetapan Kadar

Alat apabila disebutkan :

- Labu tentukur, alat ukur, alat timbang dengan ketepatan ttt, harus digunakan alat tsb atau alat lain dg ketelitian sama atau hampir sama
- Wadah kaca aktinik rendah atau tidak tembus cahaya dapat digunakan wadah bening dilapisi bahan sesuai atau dibungkus agar kedap cahaya
- Sentrifuga : radius $\pm 20\text{cm}$; kecepatan berputar : $\rightarrow$ efektif; lapisan bening dalam 15'

Pengujian dan Penetapan Kadar

Alat apabila disebutkan : (lanjutan)

- Tabung kromatografi atau kolom
diameter = diameter dalam
- Tabung dan pipa lain
diameter = diameter luar
- Tangas uap : tangas dengan uap panas mengalir atau pemanas lain dengan suhu
= uap panas mengalir
- Tangas Air : tanpa menyebut suhu : tangas air mendidih kuat



Senyawa Asing dan Cemar

Membatasi senyawa ini sampai pada
jumlah yang tidak mempengaruhi
artikel pada kondisi penggunaan biasa



Prosedur

- Lindungi diri dari bahaya
 - **Semua artikel resmi yang beredar** : bila diuji menggunakan prosedur Farmakope Indonesia harus MS persyaratan FI
- Prosedur lain, bukan FI** : boleh asalkan memberikan ketelitian dan ketepatan paling sedikit sama
- Jika prosedur lain** : hasil berbeda dengan hasil FI yang dianggap benar : hasil dengan prosedur FI
- Dalam melaksanakan prosedur P.K/Pengujian** jumlah satuan dosis yang digunakan tidak boleh lebih kecil dari yang ditetapkan
- Jumlah lebih besar atau lebih kecil dari bobot/vol.** yg ditetapkan dari bahan uji dapat **digunakan asal** :
- * pengukuran : ketelitian ekuivalen
 - * pengenceran → kadar ekuivalen dg yang ditetapkan

- 
- “Timbang dan serbukkan sejumlah tablet/kapsul, 20 tablet/kapsul

Serbuk tablet/ kapsul yang digunakan, mewakili seluruh tablet/kapsul harus ditimbang saksama

Kapsul : keluarkan dengan sempurna isi kapsul

- P.K : dihitung thd zat yg telah dikeringkan, dipijarkan, zat anhidrat, zat ybs tidak perlu dikeringkan/dipijar.

Hasil uji dihitung : susut pengeringan, sisa pemijaran, kadar air



- ...”menggunakan zat yang sebelumnya t^lh dikeringkan” dan tidak ada penjelasan → gunakan cara : Penetapan susut pengeringan atau P.K air-gravimetri
- Baku Pembanding : keringkan / tidak, sebelum digunakan : lihat monografi atau etiket
Jika petunjuk monografi $\neq$ etiket, gunakan : etiket

- Pernyataan : “lebih kurang” bobot/vol → makna dlm batas 10 % juga utk ukuran lain
- Pipet : hrs MS “Peralatan volumetrik” dapat diganti dengan buret yg sesuai, yg MS Peralatan volumetrik
- Pernyataan : 25,0 mg, 25,0 ml atau pipet 25 ml = ditimbang saksama, diukur saksama
- Pindahkan : pelaksanaan kuantitatif

- **Desikator** : “di dlm desikator” : wadah rapat, bentuk sesuai shg kelembaban rendah dengan silika gel atau pengering lain
- **Desikator vakum** : mempertahankan kelembaban rendah, tahanan, 20mmHg atau sesuai monografi

- Pengenceran : kesalahan makin besar **bila alat volumetrik makin kecil**
- Pengeringan **sampai bobot tetap** :
perbedaan 2X penimbangan berturut-turut $\leq 0,50\text{mg}$ untuk tiap gram zat
Penimbangan kedua setelah dipanaskan **1 jam**
- **Penyaringan** : tanpa penjelasan → **kertas saring** : → **jernih**

- Identifikasi :
 - * membuktikan zat mempunyai identitas yang sesuai dengan yang tercantum pada etiket
 - * Belum cukup untuk membuktikan kebenaran identitas, tetapi bila TMS berarti salah etiket
 - * Pengujian dan spesifikasi lain : membantu pembuktian identitas zat uji

- Pemijaran sp bobot tetap kecuali dinyatakan lain pemijaran dilanjutkan pada suhu $800^{\circ}\pm 25^{\circ}\text{C}$ → hasil 2X penimbangan berturut-turut $\leq 0,50$ mg/g zat
Penimbangan kedua : 15 menit
- Indikator k.d.l $\pm 0,2$ mg/3 tetes
- Bobot yg dpt diabaikan : $\leq 0,50$ mg
- Bau; tdk bau; praktis tdk bau; bau khas lemah dll Pengamatan setelah bahan terkena udara : 15' setelah wadah berisi <25 mg bahan dibuka
Jika wadah berisi > 25 mg : pindahkan ± 25 mg zat ke dalam cawan penguap 100mL
Bau : sifat deskriptif, bukan standar kemurnian

- Larutan : k.d.l. dlm AIR
- Pernyataan (1 dlm 10) : 1 bag vol/bobot → pengencer atau pelarut → 10 bag volum
- (20:5:2) : perbandingan vol
- LV dibelakang N/M : larutan volumetri : lar dibakukan lar lain : memp. molar/normal mendekati
- Bobot jenis $\frac{\text{Bobot zat di udara pada } 25^{\circ}}{\text{Bobot air vol sama pada } 25^{\circ}}$

- Suhu k.d.l. °C
semua pengukuran : pada 25°
- Suhu kamar terkontrol 15°-30°
- Batas waktu : k.d.l. reaksi dibiarkan 5 menit
- Hampa udara : kondisi dg tekanan udara kurang dari 20 mmHg
- Pengeringan dalam hampa udara diatas pengering : digunakan desikator vakum; piston pengering vakum atau alat pengering vakum lain

- 
- Air : k.d.l. Air yang dimurnikan
 - Air dan susut pengeringan : Air hidrat atau air yang terserap ditetapkan dengan cara titrimetri :
= kadar air

Bila cara pengeringan kondisi ttt : susut pengeringan zat mudah menguap + air

- Pemerian : paparan sifat umum zat : ujud, rupa, warna, rasa, bau, sifat kimia & fisika, hanya petunjuk dlm pengelolaan, peracikan, penggunaan

Pernyataan tidak cukup kuat sbg syarat baku, dpt membantu penilaian pendahuluan mutu zat



Kelarutan

Kelarutan **bukan merupakan standar/uji kemurnian zat**

Sbg informasi dlm penggunaan, pengolahan, peracikan

Istilah kelarutan	Jml bag. pelar. utk melarutkan 1 bag zat
Sangat mudah larut	kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10.000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10.000

- Uji Penetapan Hayati
- Wadah dan penyimpanan
- Suhu penyimpanan
- Dingin : t. lebih 8°
Lemari pendingin : $2^{\circ} - 8^{\circ}$
Lemari pembeku : $-20^{\circ} - -10^{\circ}$
- Sejuk : $8^{\circ} - 15^{\circ}$ k.d.l. dpt disimpan dlm lemari pendingin
- Suhu kamar : suhu ruang kerja
Suhu kamar terkendali $15^{\circ} - 30^{\circ}$
- Hangat : $30^{\circ} - 40^{\circ}$
- Panas berlebih : $> 40^{\circ}$

- Perlindungan dr pembekuan : pembekuan → kerusakan wadah, hilangnya kekuatan/potensi/merusak dan merubah sifat cantumkan pd etiket : melindungi thd pembekuan k.d.l. penyimpanan : termasuk perlindungan terhadap lembab, pembekuan, panas berlebih
Simplisia nabati dan hewani → lihat FI IV



Larutan Baku & Pembakuan

Alat ditara pada 20°

W Schlösser

Harga terkoreksi tiap 1l larutan 0,1 N (atau air)
dibuat dgn labu tentukur ditara pada 20°



Larutan Baku & Pembakuan (lanjutan)

Suhu pembuatan (°C)	Penyimpangan (nol)
15	+ 0,36
18	+ 0,34
20	0,00
25	-1,03
27	- 1,50
28	- 1,76
30	- 2,29

Larutan Baku & Pembakuan (lanjutan)

Kolthoff

Jml lar. Baku yg digunakan (ml)	Koreksi dlm nol pada					
	12	18	20	24	26	28
10	+0,01	0,00	0,00	0,00	-0,01	-0,02
25	+0,03	+0,01	0,00	-0,03	-0,03	-0,04
50	+0,06	+0,02	0,00	-0,04	-0,06	-0,09



Monografi BAHAN BAKU PADAT

Persyaratan

Pemerian

Kelarutan

Identifikasi

- Reaksi warna
 - Reaksi pengendapan → suhu lebur
 - Spektrum : Infra-merah, UV-VIS
 - KLT : membandingkan dgn BPFI
Bandingkan **tinggi bercak**
 - KCKT, K. gas → **waktu retensi**
 - Bilangan asam, suhu lebur
- 



Uji kemurnian

- Suhu lebur : zat tidak murni
suhu lebur < zat murni
- Kadar air
- Susut pengeringan : air + zat menguap
- Sisa pemijaran : (zat anorganik)
- Rotasi optik : senyawa memutar bidang polarisasi
- Warna larutan
- Spektrum / serapan UV
- Cemar / senyawa sejenis
- Keasaman-kebasaan



Uji kemurnian (lanjutan)

- Anion : klorida, sulfat
- Logam berat
- Sterilitas (antibiotika untuk injeksi)

Deteksi kontaminasi mikroba

- Pirogenitas (antibiotika untuk injeksi)

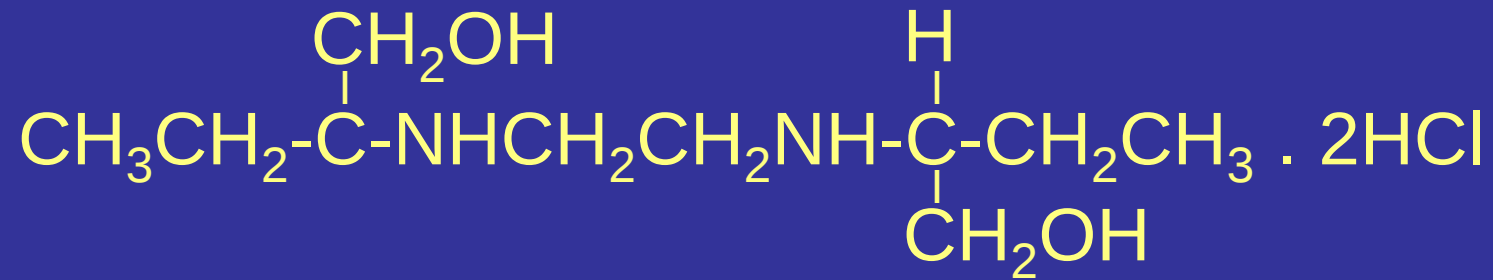
Deteksi kontaminasi pirogen (dari bakteri, yg dibentuk virus; pirogen endogen)

- Uji endotoksin bakteri (LAL)
- Toksisitas abnormal

Deteksi zat toksik yg mencemari zat saat produksi atau penyimpanan

- Kadar / Potensi

Etambutol Hidroklorida



Mgd tdk kurang dr 98,0% dan tdk lebih dr 100,5%
 $\text{CHN}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ dihitung thd zat yg telah dikeringkan

Pemerian, Kelarutan, Baku Pembanding

Identifikasi :

1. Spektrum IR (KBr)
2. Klorida → identifikasi Umum



Etambutol Hidroklorida (lanjutan)

Rotasi jenis

Susut pengeringan : $\leq 0,5\%$, 105° , 2 jam

Logam berat

Aminobutanol



Cemaran Umum

- Lar. uji (A), Lar. baku dlm metanol (B)
Fase gerak $\text{CH}_3\text{OH}-\text{NH}_4\text{OH}$ (19:1)
Penampak bercak no 16 : Iod 0,5% dlm CHCl_3
- Prosedur
Totolkan A, B masing² 20 μl pada lempeng silika gel P, alirkan gas N_2 dst. Amati. Tentukan intensitas relatif bercak lain selain bercak utama lar. uji dgn membandingkan kromatogram lar. baku. Jumlah cemaran umum tidak lebih dari 2,0%, k.d.l. dlm masing2 monografi

Cemaran senyawa organik mudah menguap :

Metode I. MS. K. gas

Penetapan Kadar

- $\pm 200\text{mg} \rightarrow$  + 100ml HAcglasial + 5mL Hg(II)asetat LP + kristal violet
- Titrasi dgn HClO_4 0,1N LV

1ml asam perklorat 0,1N setara dgn
13,86mg $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$

LAMPIRAN FI IV

Identifikasi Basa Nitrogen Organik (261) p 919

- Utk senyawa amin tert.
- Ruahan : 50mg larutkan dlm 25ml HCl 0,01N
- Tablet/kapsul : ~ 50mg zat, kocok dgn 25mL HCl 0,01N 10 menit → corong pisah (A)
BPMI : → 50mg/25ml HCl 0,01N (B)
A & B masing2 + 2ml NaOH 1N + 4ml CS₂ → kocok 2menit
- Ukur serapan IR pd panjang gelombang 7μm-15μm, sel 1mm



Identifikasi Tetrasiklin

- Utk : gol tetrasiklin : doksisisiklin, oksitetrasiklin, tetrasiklin
- Metode I : Krom. Kertas
- Metode II : KLT



Metode I

- Lar. Dapar pH=3,5 : as. Sitrat anhidrat + Na fosfat dibasa + air
- Fase gerak : kloroform-nitrometana-piridina (10:20:3)
- Lar. uji (A), Lar. baku (B), Lar. uji camp. : A+B aa (C)
- Fase tetap : kertas whatman no 1 / sejenis Impregnasi dgn dapar
- Prosedur : Totolkan A, B, C → dst, angkat + uap amonia. Amati bercak pd 366nm, bercak kuning, utama.

$$R_f A_1 = B = C$$

Metode II

- Lar. resolusi, fase gerak : asam oksalat pH=2,0 – asetonitril – metanol (80:20:20)
- Lempeng kromatografi : silika gel teroktilsilanasi
- **Prosedur** : totolkan : Lar. uji (A), lar. baku (B), lar. Resolusi kembangkan, angkat, + uap amonia → 366nm
- **Larutan resolusi** : pemisahan sempurna
- Intensitas, **Rf** : **A=B**, A merupakan bercak utama

Identifikasi secara KLT (281)

- Utk mempertegas ident. bahan obat/sediaan
- Lar. Uji (A), Lar. Baku (B)

Fase tetap : **silika gel mgd zat berflouresensi**

Fase gerak : **kloroform – metanol – air (180:15:1)**

Kembangkan dst → **254nm, k.d.l**

Rf bercak utama A = B



Uji Identifikasi Umum

Utk identifikasi zat resmi, tdk utk camp. Zat a.l. :

- Alkaloid

Zat/air + HCl 2N + K iodobismut aasetat

↓ → jingga/merah jingga

- Amin Aromatik Primer

Lar. Zat + HCl 2N atau 100mg/2ml HCl 2N
+ 0,2mL NaNO₂ 10% (segar) $\xrightarrow{1-2'}$ masukkan
ke dlm 1ml 2-naftol LP

→ jingga tua/merah biasanya → endapan
warna sama

- Asetat, Ba, Br, fosfat, dstnya



- Penisilin

2g zat uji + 2mg Na-kromatopat
+ 2ml asam sulfat P $\xrightarrow{180^\circ}$ kocok,
amati tiap 30detik $\rightarrow$ lihat tabel

Dalam tabel tercantum waktu, warna dari
ampisilin, ampisilin Na, benzil penisilin,
benzil penisilin K/Na





Uji Identifikasi Spektrofotometrik

p. 1723 USP 23

- Utk bhn kimia yg menyerap radiasi infra-merah dan atau ultraviolet
 - Spektrum IR dibandingkan baku pembanding yg sesuai, **dibuat saat bersamaan**
 - Spektrum **serapan UV tidak** menunjukkan derajat **spesifikasi tinggi**
 - Jika kedua spesifikasi absorpsi IR dan UV MS; ada keraguan kecil (jika ada), sehubungan dgn uji identifikasi suatu zat
- 

Absorpsi Infra-merah

- 4 metode, menggunakan zat yg tlg dikeringkan & baku pembanding
 1. **Baku pembanding 197 K** : + KBr → pellet
 2. **Baku pembanding 197 M** : gerus halus & dispersi dlm minyak mineral
 3. **Baku pembanding 197 S** : zat/pelarut sesuai monografi → kuvet 0,1mm atau sesuai monografi
 4. **Baku Pembanding 197 F** → zat murni → diantara lempeng NaCl
- Ukur spektrum 3800cm^{-1} sp 650cm^{-1} k.d.l. dlm monografi
- Perbedaan spektrum : adanya polimorf, yg tdk sll dpt diterima, jika ada perbedaan : Larutkan zat dan BP dlm pelar. sama, vol sama, uapkan, residu → IR

Absorpsi ultra-violet

- Baku pembanding 197 U
- Lar. Uji & Lar Baku → spektrum 200-400nm k.d.l., pelar sama, konsentrasi sama
- Cara :
 1. Gambar spektrum, bandingkan
 2. Hitung absorptivitas (daya serap) dan atau perbandingan serapan jika tercantum dlm monografi
Persyaratan dipenuhi jika lar. Uji dan baku pembanding maksimum dan minimum pd pjl gelombang sama
 3. Absorptivitas dan atau perbandingan serapan dlm batas yg ditetapkan

CONTOH

- IR → Kofein : zat kering (griseofulvin) dlm minyak mineral
- Dekstrometorfan $\begin{matrix} \rightarrow \text{IR : KBr} \\ \rightarrow \text{UV} \end{matrix}$

ad 1. Lar. Zat dlm HCl P (1 dlm 120) & Lar. Baku
pembanding → maks + min pada λ sama

ad 2. Daya serap pd $\lambda \pm 278\text{nm}$ Lar uji dan baku,
beda → 3,0 %

ad 3. Vit B12 (sianokobalamin)

Spektrum UV $\lambda = 278\text{nm} \pm 1\text{nm}$

$\lambda = 361\text{nm} \pm 1\text{ nm}$

$\lambda = 550\text{nm} \pm 2\text{nm}$

$$\frac{\text{Serapan } \lambda_{361}}{\text{Serapan } \lambda_{278}} = 1,70-1,90$$

$$\frac{\text{Serapan } \lambda_{361}}{\text{Serapan } \lambda_{550}} = 3,15-3,40$$

CONTOH

- Parasetamol

Lar. Uji } Dlm HCl 0,1 N
Lar Baku } (1 dlm 200.000) → Maks, min pada λ sama

- Tetrasiklin

Lar. Uji } Dlm HCl 0,1 N
Lar Baku } (1 dlm 200.000) → Maks, min pada λ sama

Daya serap pd $\lambda \pm 386\text{nm}$; 104,45%-111,90%
thd tetrasiklin HCl

CEMARAN UMUM

FI IV (947)

Ordinary Impurities → USP XXIII (1746)

- Tertera pd msg-msg monografi
- Utk menilai profil cemaran suatu bahan
- **K.d.l. dlm monografi, gunakan metode berikut**

Lar. Uji → buat lar. menggunakan pelarut spt dlm monografi, dg konsentrasi tepat ± 10 mg per ml (utk melarutkan : panaskan/sonifikasi, jika hal ini tdk merusak bahan)

Lar. Baku → buat lar. menggunakan pelarut spt tertera dlm monografi dr bahan baku pembanding (BPFI) atau zat lain yg ditetapkan dg konsentrasi 0,01 mg/ml, 0,05mg/ml : 0,1 mg/ml dan 0,2 mg/ml (panaskan/sonifikasi utk melarutkan, jika hal ini tdk mengganggu/merusak zat)

Prosedur KLT

- Lempeng (fase tetap) :silika gel P, 0,25 mm
 - Fase gerak : tertera dlm monografi
 - Penotolan : 20 µl lar uji dan lar baku
Alirkan gas N₂ utk mengeringkan bercak
 - Mskkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yg tlh dijenuhkan (dgn kertas saring)
 - Biarkan fase gerak merambat $\pm \frac{3}{4}$ tinggi lempeng
 - Angkat lempeng, keringkan di udara
 - Amati lempeng dgn penampak bercak
 - Tentukan intensitas relatif bercak lain selain bercak utama lar uji dg membandingkan kromatogram lar baku
- Jumlah cemaran tdk lbh dr 2,0% k.d.l dlm monografi



Petunjuk Teknik Penampakan Bercak

1. Cahaya UV 254nm dan 366nm
2. Iodoplatinat LP
3. Lar A + B = lar persediaan (C) simpan dlm botol gelap

Lar A : Bi-subnitrat + air + HAcglasial

Lar B : KI + air

Campur C + HAcglasial + air = lar penampak bercak



Petunjuk Teknik Penampakan Bercak (lanjutan)

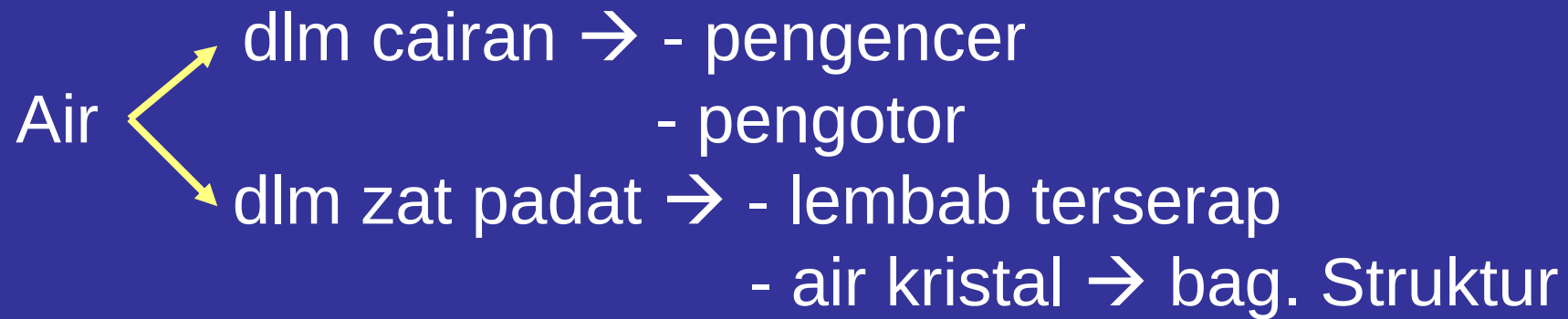
4. Pereaksi penampak bercak **ninhidrin** = ninhidrin dlm etanol, setelah penyemprotan → panaskan
5. Pereaksi penampak bercak asam : **H₂SO₄ P** → etanol, setelah penyemprotan → panaskan → bercak tampak
6. **Dikromat asam** : K-bikromat → asam sulfat P lempeng +semprot → panaskan
7. **Vanilin** dlm **H₂SO₄ P**
8. **Kloramin T-triklorasetat (lar segar)**
9. **Folin C** : Na-tungstat, Na-molibdat → air + asam fosfat 85% + HCl P → refluks 10 jam
10. **KMnO₄ / air**
11. **DAB** : p-dimetilaminobenzaldehida + HCl 1N
12. **DAC** : p-dimetilaminosinamalaldehida + HCl 1N
13. **Besi (III) sianida** : Besi (III) klorida + K Besi (II) sianida → segar
14. Fast blue **A** : **Pereaksi A : fast blue / air**
B : NaOH 0,1 N

Semprot mula-mula dgn A lalu B

Petunjuk Teknik Penampakan Bercak (lanjutan)

15. **Besi (III) sianida basa** : Kalium besi (III) sianida + air + NaOH
16. Pereaksi penampak bercak **iodium** : $I_2/CHCl_3$
17. Lempeng → bejana tertutup jenuh **uap iodium**, **hablur iod** di dasar bejana
18. **Lar A : KI/air** ; **Lar B : pati/air** → segera sblm digunakan campur volume yg sama lar A dan lar B
19. **PTSS** : larutan asam p-toluensulfonat / etanol → lempeng disemprot, dikeringkan $110^\circ \rightarrow 366nm$
20. Pereaksi penampak bercak **o-toluidina**
Larutan o-toluidin / asam asetat glasial → + air + KI
21. Campuran **asam kloroplatinat** + air + KI
22. Pereaksi penampak bercak : **iod / metanol**

PENETAPAN KADAR AIR



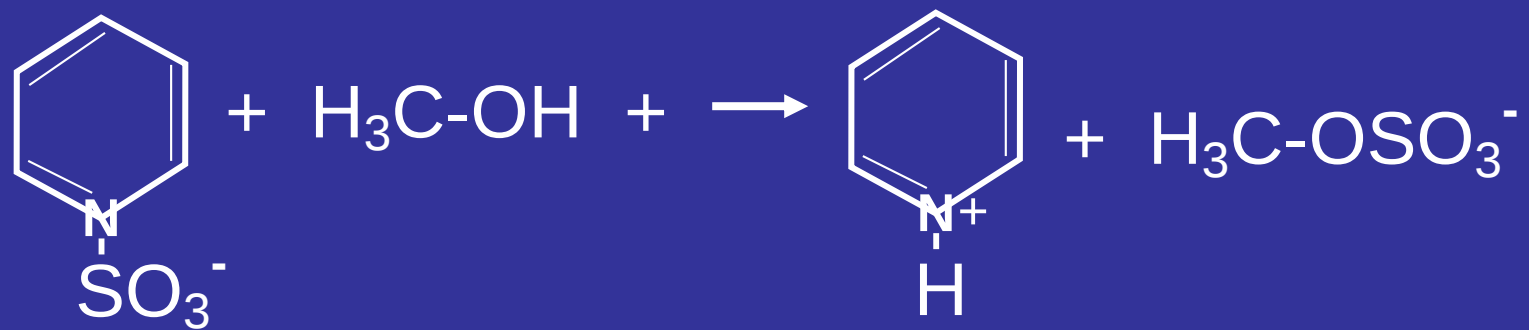
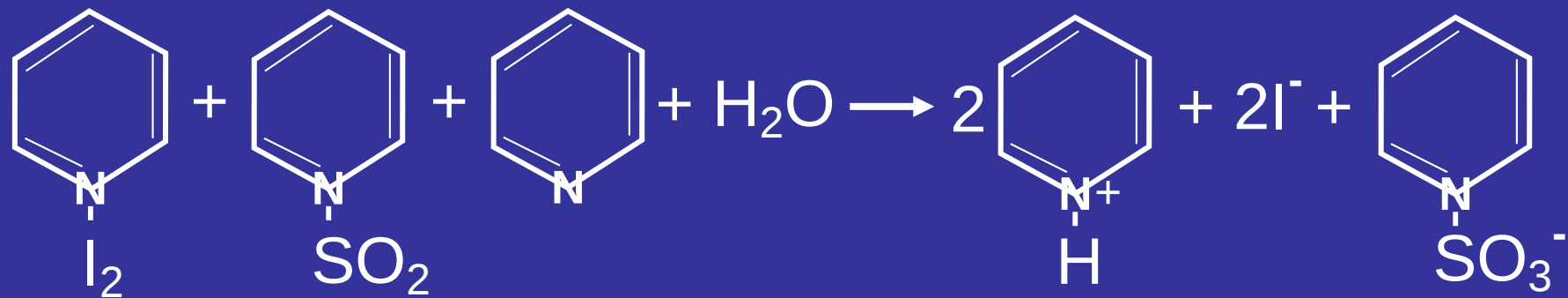
= AQUAMETRY

1935 Karl Fisher

Pereaksi KF : Iod, SO₂, piridin dlm CH₃OH

Prinsip : $I_2 + SO_2 + 2H_2O \rightarrow H_2SO_4 + 2HI$

Pelarut utk I₂ dan SO₂ → piridin dlm metanol



Piridin : a). Mengikat HI agar reaksi ke kanan
 b). Mengikat SO₂ agar tekanan uap kecil

Metanol : pelarut



Pembakuan

- a). Air (air dlm metanol)
- b). Air hidrat / kristal hidrat : kalium atau natrium tartrat dihidrat



Penetapan Kadar Air

Bahan mgd air hidrat : **gunakan :**

- metode titrimetri
- **metode azeotrop** atau metode gravimetri sub judul : air

Sub judul : Susut Pengeringan (lampiran FI IV) pada pemanasan tdk hy kehilangan air



I. Metode TITRIMETRI

- **Zat uji**
k.d.l timbang/ukur saksama zat diperkirakan mgd 10-250mg air
- **Aerosol dg propelan** : masukkan ke dlm lemari pembeku ≥ 2 jam
buka wadah, uji 10,0 ml yang dicampur baik, titrasi, tetapkan ttk
akhir pada 10^0 atau lebih tinggi
- **Kapsul** : campur isi 4 kapsul
- **Tablet** : serbukkan 4 tablet pada kelembaban relatif $\pm 10\%$



Dalam monografi : zat higroskopis

- Zat uji + metanol / pelarut lain (diukur / digunakan) dg alat suntik kering, kocok, dg alat suntik sama, pindahkan → bejana titrasi → segera titrasi

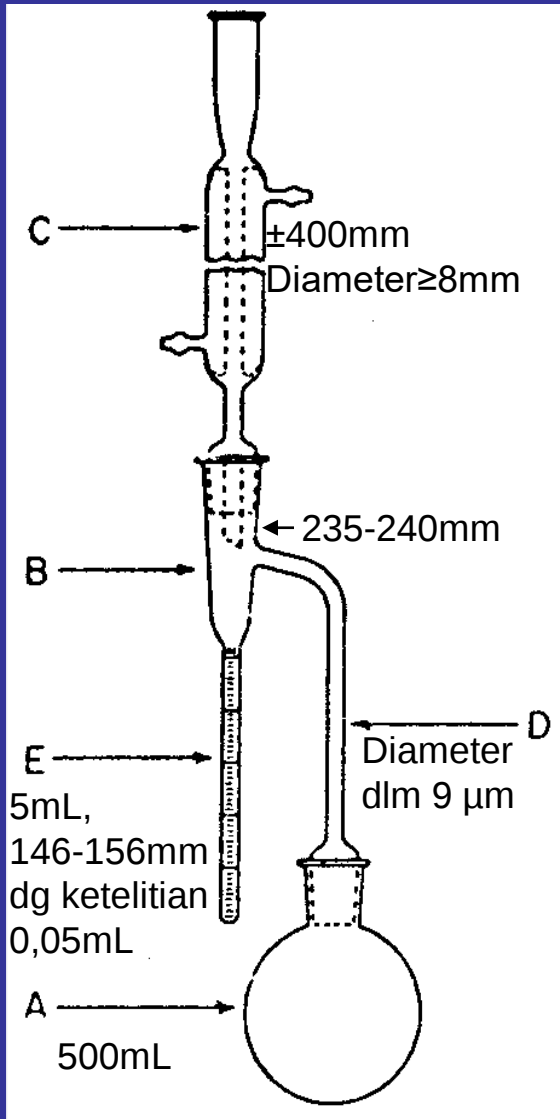
Metode Azeotropik

= Destilasi toluen (FI IV)

19,6% H₂O, 84,1°C

Pemanas : listrik dg rheostat atau tangas
minyak

Prosedur



Wadah : kering + zat uji (~2-4mL air)

Contoh pasta → 

+ pipa kapiler 100mm, utk suhu lebur atau pasir

± 200mL toluen, sambung alat, E + toluen

- Panaskan pelan2 15'

- Bila toluen mulai mendidih → destil 2 tetes

- Air terdest hampir semua → 4 tetes/detik

- Bila air hampir terdest semua bilas kondensor dg toluen → destil 5'

- **Dinginkan, lepaskan** tetesan air pd dinding

- Air-toluen memisah $\rightarrow$ hit. % air

- Toluene dikocok dg air, pisahkan air, destilasi

Titration Langsung = Metode Ia

- 1). **K.d.l** : 35-40 ml metanol/pelarut lain → labu titrasi;
titration dg KF sp t.a.
- 2). **Tambahkan segera** zat uji, campur, titration jumlah mg air
dlm zat uji

$$S \times F$$

Titrasi Residual = Metode Ib

- 1). **K.d.l** : 35-40 ml metanol/pelarut lain → labu titrasi;
titrasi sp t.a.
- 2). **Segera** + zat uji + KF berlebih, biarkan, titrasi kembali dg larutan air

$$\text{Air dlm zat uji dlm mg} = F(x' - x_R)$$



PENETAPAN SISA PEMIJARAN

Utk zat anorganik

Metode I

-  Pijar, dinginkan, timbang krus
- + 1-2g zat → perlahan-lahan, sp mengarang sempurna
- dingin, k.d.l + 1 ml H_2SO_4 pekat → sp tdk ada asap putih ^{hati2}
- Pijar : $800^\circ \pm 25^\circ$ → arang habis terbakar, k.d.l → desikator → dingin, timbang, hitung (%)
- Jika sisa > batas dlm monografi + 1 ml H_2SO_4 pekat, panaskan, pijar, dingin, timbang, hitung (%) k.d.l : pijar sp bobot tetap

Metode II

- Krus , pijar, dinginkan, timbang
- + zat uji + 2 ml H_2SO_4 2N $\xrightarrow[\text{air}]{\text{Tangas}}$ nyala api

(hati2) pd $\pm 600^\circ$ sp arang habis terbakar

- dingin + bbrp tetes H_2SO_4 2N $\rightarrow$ pijar, dingin
- + bbrp tetes am. karbonat P 16% $\rightarrow$ uapkan $\rightarrow$ kering, pijar hati2, dinginkan
- Timbang , pijar 15 menit dstnya sp bobot tetap

Pengeringan sampai bobot tetap : perbedaan 2X penimbangan ber-turut2 $< 0,50\text{mg}$ utk tiap gram zat

Penimbangan kedua : setelah dipanaskan 1 jam

PENETAPAN SUSUT PENGERINGAN

Untuk menetapkan semua jenis bahan yg mudah menguap dan hilang pada kondisi ttt

- 1). K.d.l. 1-2 g Hablur besar, gerus → partikel $\pm 2\text{mm}$, botol timbang keringkan 30', pendinginan di desikator, kondisi = kondisi penetapan
- 2). + zat uji → timbang saksama → goyang → rata tinggi $\pm 5\text{ mm}$. Ruahan : tinggi $\pm 10\text{ mm}$
- 3). Oven → botol timbang (tutup dibuka) panaskan pada suhu /wkt spt tertera pd monografi (suhu $\pm 2^\circ$)
- 4). Buka oven → botol timbang tertutup → pendinginan di desikator, diamkan sampai suhu kamar → timbang

Lakukan pengeringan hingga bobot tetap

Jika zat uji melebur pd suhu $<$ suhu susut pengeringan biarkan wadah/botol + isi, 1-2 jam pd suhu $5^\circ\text{-}10^\circ$ di bawah suhu lebur, lalu keringkan pada suhu yang telah ditetapkan

- **Kapsul** : campuran isi ≥ 4 kapsul
- Tablet : serbuk ≥ 4 tablet
- Jika digunakan analisis gravimetri : **timbangan analitik peka**
- Dlm monografi : pengeringan dlm hampa udara di atas zat pengering : **desikator vakum** atau piston pengering vakum atau alat pengering vakum lain
- Pengeringan dlm desikator : **penanganan khusus, zat pengering tetap efektif (sering diganti)**

- Monografi : pemanasan dlm botol bersumbat kapiler dlm hampa udara :
 - diameter botol $225\mu\text{m} \pm 25\mu\text{m}$
 - atur bejana pemanas $\leq 5\text{mmHg}$
 - akhir pemanasan : biarkan udara kering mengalir ke dlm botol → desikator → dingin → timbang



WARNA & AKROMISITAS

METODE I

Warna : persepsi / respon subjektif seseorang thd rangsangan objektif energi sinar **spektrum cahaya tampak** λ 400-700nm

Dua benda : warna sepadan utk ilunasi ttt **bila pengamat tdk dpt membedakan** perbedaan warna tsb





Akromisitas : ketidak berwarnaan : skala
warna transmisi cahaya ekstrim = sama
sekali tdk berwarna

Membandingkan warna baku thd contoh
terutama sifat & intensitas warna sedekat
mungkin





Penetapan warna dan baku

- Permukaan serbuk halus : tekan ringan → rata
 - Cairan : bandingkan dlm tabung pembanding warna yg sepadan dgn latar belakang putih
 - Jika hasil bervariasi menurut iluminasinya, hasil dr cahaya alam atau cahaya buatan pd siang hari dianggap yang benar, selain secara visual, dapat digunakan peralatan yang sesuai
- 



Penetapan warna dan baku (lanjutan)

- Baku warna harus sedekat mungkin dg warna zat uji utk penetapan kuantitatif perbedaan warna
- Larutan padanan utk membandingkan warna cairan :
dibuat sesuai tabel

Tabel Larutan Padanan Metode I

Larutan Padanan	Bagian Kobalt (II) klorida LK	Bagian Besi (III) klorida LK	Bagian Tembaga (II) sulfat LK	Bagian Air
A	0,1	0,4	0,1	4,4
B	0,3	0,9	0,3	3,5
C	0,1	0,6	0,1	4,2
D	0,3	0,6	0,4	3,7
E	0,4	1,2	0,3	3,1
F	0,3	1,2	0,0	3,5
G	0,5	1,2	0,2	3.1
H	0,2	1,5	0,0	3.3
I	0,4	2,2	0,1	2.3
J	0,4	3,5	0,1	1.0

Tabel Larutan Padanan Metode I (lanjutan)

Larutan Padanan	Bagian Kobalt (II) klorida LK	Bagian Besi (III) klorida LK	Bagian Tembaga (II) sulfat LK	Bagian Air
K	0,5	4,5	0,0	0,0
L	0,8	3,8	0,1	0,3
M	0,1	2,0	0,1	2,8
N	0,0	4,9	0,1	0,0
O	0,1	4,8	0,1	0,0
P	0,2	0,4	0,1	4,3
Q	0,2	0,3	0,1	4,4
R	0,3	0,4	0,2	4,1
S	0,2	0,1	0,0	4,7
T	0,5	0,5	0,4	3,6

METODE II

- **Definisi** : Larutan dinyatakan **tdk berwarna jika** mempunyai penampilan seperti air atau pelarut atau warnanya tidak lebih kuat dari **Larutan padanan U9**
- **Penetapan warna** : gunakan tabung yg sama, tdk berwarna, tembus pandang, kaca netral, dengan diameter luar 12 mm, **bandingkan** 2,0 ml dr larutan yg diuji dgn 2,0 ml air atau pelarut atau Larutan Padanan



METODE II

- **Penetapan warna**

Gunakan tabung yg sama, tdk berwarna, tembus pandang, kaca netral, dengan diameter luar 12 mm, bandingkan 2,0 ml dr larutan yg diuji dgn 2,0 ml air atau pelarut atau Larutan padanan (Tabel Larutan Padanan Induk Metode II dan Metode III, Larutan Padanan U, Larutan Padanan V, Larutan Padanan W, Larutan Padanan X, Larutan Padanan Y) yg dinyatakan dlm monografi.

Bandingkan warna dlm cahaya baur dgn mengamati secara horisontal thd latar belakang putih

METODE II

- Penyimpanan

Simpan Larutan padanan dlm tabung yang disegel, tdk berwarna, transparan, kaca netral, dgn diameter luar 12 mm, dan terlindung dari cahaya



Tabel Larutan Padanan Induk Metode II dan Metode III

Larutan Padanan Induk	Kobalt (II) klorida LK (ml)	Besi (III) klorida LK (ml)	Tembaga (II) sulfat LK (ml)	Asam klorida 1%b/v (ml)
U	30	30	24	16
V	10	24	4	62
W	6	24	0	70
X	2	96	2	0
Y	20	10	0	70

Tabel Larutan Padanan U

Larutan Padanan	Larutan Padanan Induk U (ml)	Asam klorida 1% b/v (ml)
U1	75,0	25,0
U2	50,0	50,0
U3	37,5	62,5
U4	25,0	75,0
U5	12,5	87,5
U6	5,0	95,0
U7	2,5	97,5
U8	1,5	98,5
U9	1,0	99,0

METODE III

Definisi

Larutan dinyatakan tdk berwarna jika mempunyai penampilan seperti air atau pelarut atau warnanya tidak lebih kuat dari Larutan padanan U9



METODE III

Penetapan Warna

Gunakan tabung yang sama, tdk berwarna, tembus pandang, kaca netral, dgn alas datar dan diameter dalam 15 mm hingga 25 mm, bandingkan 40 mm lapisan larutan yg diuji dg 40 mm lapisan air atau pelarut atau Larutan padanan (Tabel Larutan Padanan Induk Metode II dan Metode III, Larutan Padanan U, Larutan Padanan V, Larutan Padanan W, Larutan Padanan X, Larutan Padanan Y) yg dinyatakan dlm monografi.

Bandingkan kolom cairan dlm cahaya baur dgn mengamati dr atas

