

**PENGARUH WAKTU DAN SUHU PENYIMPANAN TERHADAP
KADAR AMOKSISILIN DAN ASAM KLAVULANAT DARI
PRODUK RUAHAN (*BULK*) SIRUP KERING CO-AMOXICLAV**

SKRIPSI

**VIDYA PUTRI AYUNINGTYAS
A162015**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2020**

**PENGARUH WAKTU DAN SUHU PENYIMPANAN TERHADAP
KADAR AMOKSISILIN DAN ASAM KLAVULANAT DARI
PRODUK RUAHAN (*BULK*) SIRUP KERING CO-AMOXICLAV**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**VIDYA PUTRI AYUNINGTYAS
A162015**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2020**

**PENGARUH WAKTU DAN SUHU PENYIMPANAN TERHADAP KADAR
AMOKSISILIN DAN ASAM KLAVULANAT DARI PRODUK RUAHAN
(*BULK*) SIRUP KERING CO-AMOXICLAV**

**VIDYA PUTRI AYUNINGTYAS
A162015**

Agustus 2020

Disetujui Oleh

Pembimbing

Pembimbing

apt. Melvia Sundalian, M.Si.

Sri Gustini, S.Si., M.Farm.

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah harus menyebutkan nama pengarang dan sumber aslinya yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah, skripsi ini dipersembahkan untuk kedua orang tua tercinta serta seluruh keluarga dan sahabat yang senantiasa mendukung dan mendoakan hingga terselesaikannya skripsi ini.

ABSTRAK

Co-Amoxiclav merupakan antibiotik kombinasi antara amoksisilin dan asam klavulanat yang digunakan untuk mengatasi infeksi akibat bakteri yang sudah resisten terhadap amoksisilin tunggal. Amoksisilin dan asam klavulanat memiliki gugus cincin β -laktam yang mudah terhidrolisis jika kondisi penyimpanan tidak sesuai. Untuk itu dilakukan monitoring kadar amoksisilin dan asam klavulanat pada produk ruahan saat proses penyimpanan selama proses produksi berlangsung. Waktu dan suhu penyimpanan mempengaruhi penurunan kadar zat aktif dalam produk ruahan. Penentuan kadar dilakukan dengan metode KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi) dengan fase gerak metanol : NaH_2PO_4 0,05 M (10:90) dengan fase diam kolom inertsil ODS 4 ukuran 150 x 4,6 mm 5 μm , laju alir 1,0 mL/menit dengan volume injek 20 μl pada panjang gelombang 220 nm. Sampel produk ruahan ini disimpan pada suhu *chiller* (2-8°C), suhu AC 24 jam (16-25°C) dan suhu *ambient* ($\leq 30^\circ\text{C}$) selama 12 hari dengan waktu pengujian pada hari ke-0, 4, 8 dan 12. Penurunan kadar amoksisilin dan asam klavulanat yang paling signifikan terjadi pada suhu *ambient* ($\leq 30^\circ\text{C}$), sedangkan kondisi penyimpanan yang paling stabil terhadap kadar amoksisilin dan asam klavulanat yaitu pada suhu *chiller* (2-8°C). Lama penyimpanan produk ruahan yang disarankan tidak lebih dari 4 hari.

Kata kunci : Amoksisilin, asam klavulanat, waktu, suhu, kadar

ABSTRACT

Co-Amoxiclav is a combination antibiotic of amoxicillin and clavulanic acid which is used to treat infections caused by bacteria that are resistant to amoxicillin. Amoxicillin and clavulanic acid have β -lactam ring groups which are easily hydrolyzed if storage conditions are not suitable. For this reason, monitoring of amoxicillin and clavulanic acid levels in bulk products during the storage process during the production process is carried out. Storage time and temperature affect the decrease in the levels of active substances in bulk products. Determination of concentration was carried out by the HPLC method (High Performance Liquid Chromatography) with a mobile phase of methanol: NaH_2PO_4 0.05 M (10:90) with the stationary phase of the inertsil column ODS 4 size 150 x 4.6 mm 5 μm , flow rate 1.0 mL / minute with an injection volume of 20 μl at a wavelength of 220 nm. These bulk product samples were stored at chiller temperature (2-8 ° C), 24-hour AC temperature (16-25 ° C) and ambient temperature (≤ 30 ° C) for 12 days with testing time on days 0, 4, 8 and 12. The most significant reduction in amoxicillin and clavulanic acid occurred at ambient temperature (≤ 30 ° C), while the most stable storage conditions for amoxicillin and clavulanic acid levels were at chiller temperature (2-8 ° C). The recommended storage period for bulk products is not more than 4 days.

Key words: *Amoxicillin, clavulanic acid, time, temperature, concentration*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Waktu dan Suhu Penyimpanan Terhadap Kadar Amoksisilin dan Asam Klavulanat dari Produk Ruahan (*Bulk*) Sirup Kering Co-Amoxiclav”** dengan bimbingan apt. Melvia Sundalian, M.Si. dan Sri Gustini, S.Si., M.Farm yang merupakan syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini banyak sekali hambatan dan rintangan yang penulis hadapi, mengingat skripsi ini disusun ditengah musibah yang menimpa bumi ini namun akhirnya penulis bisa melaluinya karena adanya bantuan dan juga bimbingan dari berbagai pihak baik moral maupun spiritual. Maka dari itu, dengan segala kerendahan hati, pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. apt. Adang Firmansyah, M.Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
2. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
3. apt. Anggi Restiasari, S.Si., M.H.Kes., M.S.Farm. selaku Dosen Wali yang sudah memberikan dukungan berupa pengarahan selama masa perkuliahan.
4. Seluruh dosen, staff administrasi serta seluruh karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia yang sudah berkenan memberikan ilmu, pengalaman dan bantuan yang sangat bermanfaat selama masa perkuliahan.
5. Seluruh karyawan PT.Meprofarm Pharmaceutical yang telah mengizinkan penulis melaksanakan penelitian dan membantu penyelesaian skripsi ini.

6. Seluruh teman-teman Angkatan 2016, terutama untuk kelas Reguler Sore yang senantiasa mengisi hari-hari penulis menjadi sangat menyenangkan walaupun diiringi rasa lelah karena pulang bekerja.
7. Reza Aji Pradana, yang sudah membantu serta senantiasa memberikan semangat dan doa kepada penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
8. Seluruh pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang sudah membantu memberikan dukungan dalam penyusunan skripsi ini.

Rasa hormat dan ucapan terima kasih kepada semua pihak atas segala doa dan dukungannya semoga Allah SWT membalas kebaikan yang sudah diberikan kepada penulis. Penulis berharap semoga Allah SWT selalu melimpahkan perlindungan dan kesehatan kepada kita semua.

Penulis menyadari bahwa skripsi yang penulis buat ini masih jauh dari sempurna hal ini karena terbatasnya pengetahuan dan pengalaman yang dimiliki penulis. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan adanya saran dan masukan bahkan kritik membangun dari berbagai pihak. Semoga skripsi ini bisa bermanfaat bagi para pembaca dan pihak-pihak khususnya dalam bidang Farmasi.

Bandung, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

PENGESAHAN	i
KUTIPAN	ii
PERSEMBAHAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Kegunaan Penelitian.....	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Antibiotik.....	4
2.2 Amoksisilin	5
2.3 Asam Klavulanat	7
2.4 Stabilitas Penyimpanan Obat.....	8
2.5 KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi)	10
2.6 Validasi Metoda Analisis	13
2.6.1 Selektivitas.....	15
2.6.2 Presisi.....	15
2.6.3 Akurasi.....	15
2.6.4 Linearitas	16

2.6.5	Limit deteksi dan Limit kuantitas	16
2.6.6	<i>Robustness</i> (Ketahanan).....	17
BAB III	TATA KERJA	19
3.1	Alat dan Bahan Penelitian	19
3.1.1	Alat Penelitian.....	19
3.1.2	Bahan Penelitian	19
3.2	Metode Penelitian.....	19
3.2.1	Prosedur Validasi Metode Analisis.....	19
3.2.2	Prosedur Pengambilan Sampel	22
3.2.3	Prosedur Pengamatan Kualitatif	22
3.2.4	Prosedur Penetapan Kadar	22
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	25
4.1	Uji Kualitatif.....	26
4.2	Validasi Metode Analisis	27
4.3	Penetapan Kadar	44
BAB V	SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	50
5.1	Simpulan.....	50
5.2	Alur Penelitian Selanjutnya.....	50
DAFTAR PUSTAKA		51
LAMPIRAN		54

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Data yang diperlukan untuk Uji Validasi	14
3.1 Kriteria Penerimaan Presisi	20
3.2 Kriteria Penerimaan Akurasi	21
4.1 Hasil Uji Kualitatif Sampel	26
4.2 Hasil Uji Kesesuaian Sistem Terhadap Amoksisilin Trihidrat	28
4.3 Hasil Uji Kesesuaian Sistem Terhadap Asam Klavulanat	28
4.4 Hasil Uji Linearitas Terhadap Amoksisilin Trihidrat	30
4.5 Hasil Uji Linearitas Terhadap Asam Klavulanat	31
4.6 Hasil Uji Presisi Standar Amoksisilin Trihidrat	32
4.7 Hasil Uji Presisi Standar Asam Klavulanat	33
4.8 Hasil Uji Presisi Sampel Terhadap Amoksisilin Trihidrat Hari ke-1	34
4.9 Hasil Uji Presisi Sampel Terhadap Amoksisilin Trihidrat Hari ke-2	34
4.10 Hasil Uji Presisi Sampel Terhadap Asam Klavulanat Hari ke-1	35
4.11 Hasil Uji Presisi Sampel Terhadap Asam Klavulanat Hari ke-2	35
4.12 Hasil Uji Akurasi Standar Amoksisilin Trihidrat	36
4.13 Hasil Uji Akurasi Standar Asam Klavulanat	37
4.14 Hasil Uji Akurasi Sampel Terhadap Amoksisilin Trihidrat	38
4.15 Hasil Uji Akurasi Sampel Terhadap Asam Klavulanat	39
4.16 Hasil Uji Presisi Standar Amoksisilin Trihidrat pada Uji <i>Robustness</i> dengan Perubahan Fasa Diam	40
4.17 Hasil Uji Presisi Standar Asam Klavulanat pada Uji <i>Robustness</i> dengan Perubahan Fasa Diam	40
4.18 Hasil Uji Presisi Sampel Terhadap Amoksisilin Trihidrat pada Uji <i>Robustness</i> dengan Perubahan Fasa Diam	41
4.19 Hasil Uji Presisi Sampel Terhadap Asam Klavulanat pada Uji <i>Robustness</i> dengan Perubahan Fasa Diam	41

4.20 Hasil Uji Presisi Standar Amoksisilin Trihidrat pada Uji <i>Robustness</i> dengan Perubahan Proses Sonikasi	42
4.21 Hasil Uji Presisi Standar Asam Klavulanat pada Uji <i>Robustness</i> dengan Perubahan Proses Sonikasi	42
4.22 Hasil Uji Presisi Sampel Terhadap Amoksisilin Trihidrat pada Uji <i>Robustness</i> dengan Perubahan Proses Sonikasi	43
4.23 Hasil Uji Presisi Sampel Terhadap Asam Klavulanat pada Uji <i>Robustness</i> dengan Perubahan Proses Sonikasi	43
4.24 Hasil Uji Pengujian Kadar Amoksisilin Trihidrat pada Produk Ruahan (<i>bulk</i>) Sirup Kering Co-Amoxiclav	44
4.25 Hasil Uji Pengujian Kadar Asam Klavulanat pada Produk Ruahan (<i>bulk</i>) Sirup Kering Co-Amoxiclav	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Amoksisilin Trihidrat	5
2.2 Struktur Asam Klavulanat	7
2.3 Komponen KCKT	11
4.1 Gambar Sampel yang telah direkonstitusi	26
4.2 Kromatogram Uji Kesesuaian Sistem	28
4.3 Grafik Uji Linearitas Terhadap Amoksisilin Trihidrat	30
4.4 Grafik Uji Linearitas Terhadap Asam Klavulanat	31
4.5 Grafik Pengujian Kadar Amoksisilin Trihidrat pada Produk Ruahan (<i>bulk</i>) Sirup Kering Co-Amoxiclav	46
4.6 Grafik Pengujian Kadar Asam Klavulanat pada Produk Ruahan (<i>bulk</i>) Sirup Kering Co-Amoxiclav	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Kromatogram KCKT untuk Validasi Metode Analisis	54
2. Kromatogram KCKT untuk Penetapan Kadar	87
3. Hasil Pengujian Kadar Produk Ruahan Co-Amoxiclav	101
4. Rumus Perhitungan	103

DAFTAR PUSTAKA

- Andriani, S., Muhlis, M., Sundari, S. 2003. "Pengaruh Konseling Pasien Terhadap Kepatuhan Penggunaan Antibiotik di Apotek Kimia Farma Yogyakarta." *Media Farmasi* 2 (2): 65.
- Anonim. 2014. *Farmakope Indonesia*, Edisi 5. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Ansel, H., Allen, L., Popovich, N. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 9th Edition. Blatimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- AOAC. 1993. *Peer Verified Methods Program, Manual on Policies and Procedures*. Arlington. VA.
- Bersanetti, P.A., Almeida, R.M.R.G., Barboza, M., Araújo, M.L.G.C., Hokka, C.O. 2005. "Kinetic studies on clavulanic acid degradation." *Biochem. Eng. J*, 23, 31–36.
- British Pharmacopoeia. 2009. *British Pharmacopoeia*, Vol 1 & 2. London: The British Pharmacopoeia Commission.
- Carvalho, V., Brandão, J.F., Brandão, R., Rangel-yagui, C.O., Couto, J.A., Converti, A., Pessoa, A. 2009. "Stability of clavulanic acid under variable pH, ionic strength and temperature conditions. A new kinetic approach." *Biochem. Eng. J*, 45, 89–93.
- CDER (Center for Drug Evaluation and Research). 1994. *Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Methods*. Analytical Methods Technical Committee of the Chemistry Manufacturing Controls Coordinating Committee (CMCCC).
- Chan, C.C., dkk. 2004. *Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification*. Canada: John Wiley & Sons.
- David, G.R., Howard, R.M., Peter, N., Stefan, J., Rigobert, R.O. 2019. "Degradation Kinetics of Clavulanic Acid in Fermentation Broths at Low Temperatures." MDPI.
- Effendy, D. 2004. *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Dalam Bidang Farmasi*. Medan: Universitas Sumatera Utara.

- Gandjar, I.G., Rohman, A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Gokani, Desai, N., Kinjal, Rina, H. 2012. "Stability Study : Regulatory Requirement." *International Journal of Advances in Pharmaceutical Analysis*, 2(3): 64-67.
- Grayson, M.L. 2010. *Kucers The Use of Antibiotics*, 6th ed. London: Dward Arnold Ltd.
- Harmita. 2004. *Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. Majalah Ilmu Kefarmasian. I, (3)*. Jakarta: Departemen FMIPA-UI.
- Harmita. 2014. *Analisis Fisikokimia Kromatografi Volume 2*. Jakarta: Kedokteran EGC.
- Harvey, D. 2000. *Modern Analytical Chemistry*. USA: The Mc Graw-Hill Companies.
- International Conference on Harmonization (ICH). 2005. *Validation of Analytical Procedures : Text and Methodologi Q2 (R1)*. Geneva: International Conference on Harmonization.
- Katzung, B.G. 2007. *Basic and Clinical Pharmacology*, 10th ed. San Fransisco: The McGraw-Hill Companies.
- Kaur, S.P., Rao, R., dan Nanda, S. 2011. "Amoksisilin : A Broad Spectrum Antibiotic." *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(3): 30-37.
- Kemenkes RI. 2011. *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Luawo, E.F., Citraningtyas, G., Kojong, N. 2012." Pengaruh Suhu Terhadap Stabilitas Berbagai Produk Tablet Nifedipin." *Pharmacon 2* (1).
- Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C. 2011. *Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 2*. Jakarta: Widya Medika.
- Nadia, W. 2017. "Hubungan Antara Tingkat Pendidikan dan Pengetahuan Terhadap Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Kader PKK di 17 Kecamatan Wilayah Kabupaten Banyumas." *Skripsi*. Jurusan Farmasi. Purwokerto : Universitas Muhammadiyah.
- Ornaf, R.M., Dong, M.W. 2005. *Key Concepts of HPLC in Pharmaceutical Analysis*. In : Ahuja, S., Dong, M.W., editors. *Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC*. San Diego: Elsevier, Inc.

- 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).
- Riyanto. 2014. *Validasi dan Verifikasi*. Yogyakarta: Deepublish.
- Talogo, A. 2014. "Pengaruh Waktu & Temperatur Penyimpanan Terhadap Tingkat Degradasi Kadar Amoksisilin dalam sediaan suspensi Amoksisilin - Asam Klavulanat." *Skripsi*. Jurusan Farmasi. Jakarta : UIN Syarif Hidayatullah.
- The United States Pharmacopeia. 2007. *USP 30/ The National Formulary, NF 25*. Rockville: U.S Pharmacopeia Convention Inc.
- The United States Pharmacopeia. 2014. *USP 37/ The National Formulary, NF 32*. Rockville: U.S Pharmacopeia Convention Inc.
- United States Pharmacopeia. 2012. *General Notices and Requirements: Applying to Standards, Tests, Assays, and Other Specifications of the United States Pharmacopeia*.
- Vadas, E.B. 2010. *Stability of Pharmaceutical products. Dalam Remington : The Sciences and Practice of Pharmacy*. Volume 1. London: Lippincott William & Wilkins.
- Yuwono, M., Indrayanto, G. 2005. *Validation of Chromatographic Method of Analysis, Profile of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, Vol. 32*. 243-259.