

Validasi metode analisa penetapan kadar ammonium klorida di PT. Novapharin Pharmaceutical Industries

Validation of the analytical method for determining ammonium chloride levels at PT. Novapharin Pharmaceutical Industries

Mega Tri Umamingrum*, Fiska Yohana Purwaningtyas

Program Studi Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Muhammadiyah Gresik, Jalan Sumatra No.101
Gresik Kota Baru (GKB), Gresik

*Email: mega18tr@gmail.com

ABSTRAK: Ammonium klorida merupakan bahan kimia yang cukup banyak digunakan dalam industri kimia maupun industri farmasi. Dalam industri farmasi ammonium klorida digunakan sebagai bahan baku pembuatan obat batuk. Sebagai ekspektoran bahan ini bekerja untuk mengeluarkan dahak dengan muda. Penetapan kadar ammonium klorida merujuk pada Farmakope Indonesia VI. Salah satu cara agar metode penetapan kadar ammonium klorida dapat digunakan yaitu dengan melakukan validasi metode analisa. Validasi metode analisa digunakan dalam proses pembuktian terhadap parameter uji sehingga dapat sesuai persyaratan dalam penggunaannya. Tujuan validasi tersebut adalah menjamin metode analisa penetapan kadar ammonium klorida tersebut valid dan akurat. Parameter uji validasi meliputi linearitas, recovery, presisi dan akurasi. Penetapan kadar ammonium klorida dilakukan dengan titrasi argentometri metode fajans. Indikator yang digunakan adalah eosin. Pengujian dilakukan menggunakan amonium klorida dengan berbagai konsentrasi yaitu: 80%, 90%, 100%, 110% dan 120%. Berdasarkan hasil yang diperoleh dari berbagai parameter uji validasi didapatkan hasil secara berurutan yaitu $R^2=1$ nilai linearitas. 100,12% nilai recovery dan RSD 0,1% untuk akurasi . RSD 0,0% 0,15% dan 0,19% untuk repibilitas dan RSD 0,19% untuk presisi antara. Dengan demikian penetapan kadar ammonium klorida metode titrasi argentometri dinyatakan valid karena hasil yang diperoleh memenuhi syarat.

Kata kunci: validasi metode analisa; ammonium klorida; argentometri; obat batuk

ABSTRACT: Ammonium chloride was a chemical that was quite widely used in the chemical industry and pharmaceutical industry. In the pharmaceutical industry ammonium chloride was used as a raw material for the manufacture of coughed medicine. As an expectorant this material worked to removed sputum with young. Determination of ammonium chloride levels refers to the six indonesian pharmacopoeia. One way that the method of determining ammonium chloride levels could been used was by validating the analysis method. Validation of analytical methods was used in the process of proving test parameters so that they could met the requirements in their used. This validation's goal was to make sure that the approach for determining ammonium chloride levels was valid and accurate. Validation test parameters include linearity, recovery, precision and accuracy. The determination of ammonium chloride levels was carried out by argentometric titration of the fajans method. The indicator used is eosin. The test was carried out using

ammonium chloride with various concentrations, namely: 80%, 90%, 100%, 110% and 120%. Based on the results obtained from various validation test parameters, sequential results were obtained, namely $R^2 = 1$ linearity value. 100,12% recovery valued and RSD 0,1% for accuracy. RSD 0,0% 0,15% and 0,19% for reliability and RSD 0,19% for intermediate precision. Thus the determination of ammonium chloride levels of the argentometric titration method was declared valid because the results obtained were qualified.

Keywords: validation of analytical methods; ammonium chloride; argentometry; cough medicine

1. PENDAHULUAN

PT. Novapharin Pharmaceutical Industries adalah salah satu perusahaan komersial yang bergerak di industri farmasi. yang ada di Indonesia. PT. Novapharin Pharmaceutical Industries didirikan sejak tahun 1977 dan terletak di Jalan Raya Kepatihan No.112 Kepatihan, Kecamatan Menganti, Kabupaten Gresik. PT. Novapharin memproduksi 4 bentuk obat yaitu: bentuk tablet/kaplet, bentuk sirup, bentuk injeksi dan bentuk kapsul. Contoh produk PT. Novapharin, yaitu : Novagesic Kaplet, Novadryl Sirup, Cefadroxil Kapsul, Novatrim Tablet.

Contoh obat-obatan yang dibatasi dan dijual bebas salah satunya yaitu obat batuk, biasanya obat ini berbentuk sirup. Obat-obatan dalam bentuk sirup, seperti obat batuk harus memiliki kualitas yang memenuhi syarat sebelum diedarkan. Kadar zat efektif merupakan salah satu baku mutu obat jadi, menurut Farmakope Indonesia VI. Amonium klorida adalah salah satu bahan dalam obat batuk yang bekerja dengan baik dalam mengencerkan dahak. Menurut (Kuntari dkk, 2018) Pemberian amonium klorida dalam jumlah besar m menyebabkan asidosis metabolik, atau terlalu banyak asam dalam darah. Pusat pernapasan dirangsang oleh keasaman darah, yang menghasilkan peningkatan laju pernapasan dan peningkatan keluaran dahak oleh rambut getar (silia) yang melapisi saluran udara. Sangat penting untuk memastikan kualitas obat sehingga pasien dapat menerima khasiat dan keamanan obat.

Penentuan berapa banyak amonium klorida yang ada sebelum, selama, dan setelah proses produksi, tergantung pada hasil akhirnya. Menurut Farmakope Indonesia, titrasi argentometri dapat digunakan untuk menentukan keberadaan amonium klorida. Teknik analisis kuantitatif yang disebut titrasi argentometri didasarkan pada reaksi pengendapan yang terjadi ketika $AgNO_3$ diintroduksi ke halogenida dan bahan kimia lainnya. Suhu, jenis pelarut, pengaruh ion lain, pH, hidrolisis, dan pembentukan kompleks adalah beberapa variabel yang mempengaruhi reaksi pengendapan. Ada banyak metode titrasi argentometrik, termasuk Volhard Mohr Fajans dan Leibig. Metode Fajans terpilih untuk uji titrasi argentometri ini karena cukup cepat dan sederhana. Sehingga kandungan NH_4Cl dapat ditentukan

menggunakan metode Fajans. Suasana titrasi metode Fajans harus sedikit basa atau netral.

Data validasi untuk analisis kadar klorida pada obat batuk belum tersedia. Menurut (Cahyadi dkk, 2019) Efektivitas suatu prosedur pengujian pada sejumlah parameter, antara lain selektivitas, batas kuantifikasi, deteksi, sensitivitas, akurasi, presisi, dan ketangguhan (ruggeness/robustness), dapat ditunjukkan melalui serangkaian kegiatan yang dikenal dengan validasi atau verifikasi dari suatu metode pengujian. Kesesuaian suatu metode untuk penggunaannya ditunjukkan melalui validasi, yang didasarkan pada sejumlah parameter uji. Keyakinan bahwa hasil analisis dapat dipercaya dan dapat diperoleh melalui validasi sehingga memenuhi persyaratan yang ditentukan (Harmita, 2004). Selektivitas digunakan untuk mengukur seberapa baik suatu metode pengujian pada sampel bahan yang mengandung komponen lain dan harus diperiksa untuk menentukan jenis atau kandungan unsur tertentu. Analit dengan konsentrasi paling rendah yang dapat dideteksi oleh suatu metode dengan tingkat kepercayaan tertentu dikenal sebagai batas deteksi (LoD). Konsentrasi terendah yang masih sesuai untuk beberapa kegunaan dikenal sebagai batas kuantisasi (LoQ). Hasil antara yang dapat diterima (interval) dalam teknik pengujian adalah area kerja. Nilai LoQ berfungsi sebagai batas bawah area kerja, dan nilai konsentrasi analit tertinggi yang diizinkan sebagai batas atasnya. Tingkat akurasi menunjukkan seberapa cocok satu angka yang dihasilkan oleh teknik pengujian tersebut (Utami, 2017). Validasi metode analisa terhadap penentuan jumlah amonium klorida dalam obat batuk dilakukan dengan titrasi metode Fajans. Akurasi, presisi, linieritas dan recovery adalah contoh pengujian validasi yang digunakan sebagai referensi. Tujuan dari pengujian ini adalah untuk menunjukkan keakuratan hasil pendekatan analitis dari waktu ke waktu.

2. METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Bahan

Bahan yang digunakan pada analisa yaitu : bahan aktif Ammonium Klorida, Perak Nitrat, Natrium Klorida, Indikator Eosin, Metanol, Asam Asetat dan Aquadem.

2.2 Alat

Peralatan yang digunakan pada analisa meliputi : buret 25 ml, labu ukur 500 ml, gelas ukur 100 ml, erlenmeyer 250 ml, stirer, pipet ukur 10 ml dan pipet tetes.

2.3 Prosedur Kerja

2.3.1 Preparasi Natrium Klorida

Sebanyak 100 mg natrium klorida dimasukkan kedalam botol timbang. Botol timbang yang digunakan sebelumnya telah dikondisikan. Lalu natrium klorida dioven selama 2 jam dengan suhu 110°C. Dinginkan botol timbang dalam desikator selama 15 menit.

2.3.2 Pembuatan Larutan Perak Nitrat 0,1 N

AgNO₃ P sebanyak 8,495 gram, dilarutkan dengan aquadem ± 200 ml dalam gelas beaker 500 ml, dan diaduk hingga larut. Larutan kemudian dipindahkan kedalam labu ukur 500 ml, lalu ditambahkan air hingga tanda dan dihomogenkan.

2.3.3 Pembuatan Indikator Eosin

Eosin P sebanyak 50 mg ditambahkan dengan sedikit aquadem, selanjutnya larutan dipindahkan kedalam labu ukur 10 ml. lalu di selanjutnya dihomogenkan setelah dilarutkan dalam akuades hingga tanda batas.

2.3.4 Pembuatan Asam Asetat 1 N

Sebanyak 5,7 ml Asam Asetat Glisial P, dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, lalu diencerkan dengan aquadem hingga tanda batas dan dihomogenkan.

2.3.5 Pembakuan Perak Nitrat 0,1 N

Natrium Klorida P yang sebelumnya telah dikeringkan ditimbang sebanyak 100 mg. Dimasukkan kedalam erlenmeyer 250 ml. Ditambahkan berturut-turut 5 ml Asam Asetat pekat, 50 ml metanol dan 5 ml aquadem. Ditambahkan 3 tetes indikator eosin. Selanjutnya titrasi dengan AgNO₃ 0,1 N sampai terjadi warna merah muda. Lakukan secara duplo dan dihitung menggunakan rumus :

2.3.6 Penetapan Kadar Ammonium Klorida

Sampel Amonium Klorida ditimbang sebanyak 100 mg, lalu dimasukkan ke dalam erlenmeyer 250 ml, ditambahkan berturut-turut 10 ml Asam Asetat 1 N, 10 ml aquadem, 75 ml Metanol P dan 0,5 ml Eosin LP. Selanjutnya larutan dititrasi dengan Perak Nitrat 0,1 N hingga titik akhir berwarna merah muda. Lakukan tiga kali titrasi dan hitung kadar menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\text{Kadar } NH_4Cl = \frac{N}{0.1N} \times \frac{V \times 5,349}{W} \times 100\%$$

Keterangan :

N = Normalitas AgNO₃ yang telah dibakukan

W = Berat sampel (mg)

V = Volume AgNO₃ (ml)

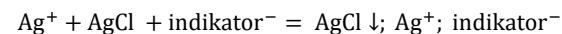
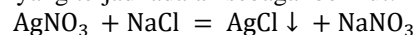
5,349 = Nilai kesetaraan

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Penetapan Kadar Ammonium Klorida

Dalam industri farmasi ammonium klorida digunakan sebagai salah satu bahan untuk pembuat *expectorant* pada obat batuk. Efek farmakologi dari bahan ini digunakan dalam pengobatan metabolit yang parah untuk mempertahankan urin pada pH asam dan pengobatan gangguan saluran kemih. Dalam penentuan kadarnya dilakukan analisa menggunakan titrasi argentometri metode fajans. Larutan AgNO₃ yang digunakan pada analisa ini merupakan larutan baku sekunder, sehingga konsentrasinya ditentukan dengan standarisasi atau pembakuan karena kadar dan kestabilannya tidak dapat diketahui secara langsung pada saat penimbangan, pelarutan, dan penyimpanan. NaCl harus digunakan untuk membakukan larutan AgNO₃ untuk pengujian ini. AgNO₃ dan garam NaCl bereaksi menghasilkan endapan AgCl yang sulit larut, yang dapat digunakan untuk membakukan larutan AgNO₃ karena kemurniannya yang tinggi.

AgNO₃ dan NaCl bereaksi untuk menghasilkan endapan putih AgCl. Sedikit kelebihan Ag⁺ akan terjadi jika dalam sampel yang diuji mengandung semua ion Cl⁻ yang telah berinteraksi sempurna dengan Ag⁺ dari AgNO₃. Sehingga Ag⁺ yang berlebih akan menjerap ion yang ada didalam indikator. Fluorescein, eosin, dichlorofluoroeosin, dan bromo phenol blue contoh beberapa indikator adsorpsi yang digunakan. Eosin digunakan di analisa ini. Eosin berfungsi antara pH 2 sampai 8, dengan anion Br⁻ dan Cl⁻ yang dititrasi. Cara kerja eosin sebagai indikator adalah dengan mengionisasi dalam larutan kemudian diserap oleh endapan AgCl. Karena adsorpsi eosin terjadi di permukaan, maka diupayakan untuk memperbesar luas permukaan endapan sebanyak mungkin agar perubahan warna lebih terlihat. Penambahan asam asetat bertujuan agar pH larutan menjadi asam. Reaksi yang terjadi adalah sebagai berikut:



Perubahan warna indikator terjadi karena eosin diadsorpsi pada permukaan endapan. Sehingga warna endapan pada titik akhir yaitu merah muda dan bening pada larutannya.

3.2 Penentuan Linearitas

Analisis ini menggunakan linearitas dalam metode tertentu. Cara yang dilakukan yaitu memvariasikan sampel ammonium klorida dengan rentang konsentrasi 80-120%. Hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut:

Table 1. Hasil titrasi penetapan kadar ammonium klorida berbagai konsentrasi

NO	Tingkat Konsentrasi (%)	Penimbangan (x)	Volume Titrasi (y)
1.	80	80,00	15,10
2.	90	90,00	16,95
3.	100	100,00	18,00
4.	110	110,00	20,70
5.	120	120,00	22,55

Regresi :

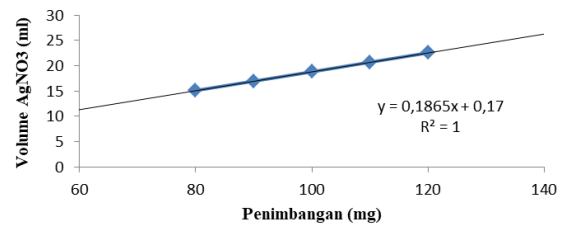
$$y = bx + a$$

$$y = 0,1865x + 0,17$$

$$R^2 = 1,0000$$

$$R = 1,0000$$

Menurut (Harono, 2020) linieritas diukur menggunakan kurva kalibrasi dengan memplotkan volume titran (sumbu y) dengan penimbangan sampel (sumbu x). Nilai koefisien korelasi (r^2) diperoleh dari persamaan regresi linier. Koefisien korelasi sama dengan 1, hasil tersebut telah memenuhi syarat. Gambar.1 menunjukkan kurva linieritas antara penimbangan sampel dan volume titran.



Gambar 1. Grafik linearitas

Dari hasil tabel 1 dan gambar 1 terlihat bahwa semakin besar penimbangan maka volume titran yang dibutuhkan semakin banyak. Dari hasil analisa tersebut diperoleh persamaan linier $y = 0,1865x + 0,17$ dengan koefisien korelasi sebesar 1. Adapun kriteria penerimaan linieritas adalah koefisien korelasi $r^2 > 0,98$. Hasil ini menunjukkan bahwa metode analisis penetapan kadar bahan baku amonium klorida memberikan respon hasil yang linier antara penimbangan dan volume titran.

3.3 Penentuan Akurasi

Akurasi adalah metrik yang menunjukkan seberapa dekat hasil analisis (nilai terukur) dengan analit yang sebenarnya (nilai nyata yang dapat diterima), dan biasanya dinyatakan dengan persen perolehan kembali (*recovery percentage*). Penentuan akurasi dapat dilakukan dengan membandingkan hasil pengukuran dengan syarat *%recovery*. Pada tahap ini diperoleh nilai *% recovery* rata-rata 100,12% dan RSD 0,1 %. Hasil ini memenuhi persyaratan *%recovery* yang ditetapkan yaitu antara 98%-102% dengan *% RSD* tidak lebih dari 2%. Oleh karena itu metode analisis penetapan kadar amonium klorida metode argentometri mampu memperoleh kembali sejumlah zat aktif amonium klorida dengan akurat.

Table 2. Hasil pengujian akurasi

No.	Konsentrasi (%)	Volume titran (ml)	Penimbangan yang didapat (mg)	Penimbangan teoritis (mg)	%Recovery
1	80	15.10	80.05	80.00	100.07
		15.15	80.32	80.00	100.40
		15.15	80.32	80.00	100.40
		18.80	99.89	100.00	99.89
2	100	18.85	100.16	100.00	100.16
		18.85	100.16	100.00	100.16
		22.55	120.00	120.00	100.00
		22.55	120.00	120.00	100.00
3	120	22.55	120.00	120.00	100.00
		22.55	120.00	120.00	100.00
		22.55	120.00	120.00	100.00
		Rata-rata % Recovery			100.12
		% RSD			0.1

3.4 Penentuan Presisi

Ketelitian metode perlu dilakukan untuk mengetahui apakah respon alat terhadap suatu analit bersifat tetap atau keterulangan dari waktu ke waktu. Dalam analisa ini, reproductibility dan presisi antara digunakan sebagai dua kriteria untuk menentukan presisi. Hasil yang diperoleh dari uji reproductibility dapat dilihat pada Tabel 3.

Table 3. Hasil pengujian reproductibility

No.	Konsentrasi	Volume titran	% RSD
1.	80 %	15,10	0,19
		15,15	
		15,15	
		18,80	
2.	100 %	18,85	0,15
		18,85	
		22,55	
		22,55	
3.	120 %	22,55	0,00
		22,55	

Hasil %RSD dari ketiga konsentrasi tersebut masing-masing 0,19%, 0,15% dan 0,0%. Hasil ini memenuhi kriteria penerimaan parameter reproductibility, yaitu %RSD \leq 2%. Sehingga dapat disimpulkan bahwa metode ini memiliki reproductibility yang baik.

Sementara hasil dari uji presisi dapat dilihat pada Tabel 4.

Table 4. Hasil pengujian presisi

Replikasi	Kadar (Analisis I)
1	99,64
2	99,91
3	99,91
4	99,90
5	100,17
Rata-Rata	99,91
%RSD	0,19

Menurut (Riyanto,2014) kriteria penerimaan parameter presisi antara adalah %RSD yang tidak lebih dari 5%. Dari hasil analisis didapatkan %RSD yang memenuhi persyaratan. Sehingga bisa disimpulkan Metode penetapan kadar bahan baku Ammonium klorida telah memenuhi kriteria presisi antara.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisa dan pembahasan yang telah dikemukakan pada bab sebelumnya maka dapat disimpulkan bahwa : Hasil pengujian akurasi memberikan nilai perolehan kembali 100 %. Hasil tersebut masih memenuhi syarat %Recovery 98 – 102 %. Pengujian parameter presisi selalu menghasilkan RSD \leq 5,0%, baik pengujian reproductibility maupun pada presisi antara. Pengujian linieritas dan rentang diketahui bahwa metode analisis Ammonium klorida memberikan respon hasil yang linier antara penimbangan dan volume titran.

DAFTAR PUSTAKA

Cahyadi, D., Hadiwijaya, I., & Arsyansyah, M. (2019). Verifikasi Pengujian Kandungan Perak Nitrat Dalam Tinta Pemilu Dengan Titration Argentometri Metode Volhard. 75-82.

- [https://ppis.bsn.go.id/downloads/2019/Verifikasi Pengujian Kandungan Perak Nitrat dalam Tinta Pemilu dengan Titration Argentometri Metode Volhard.pdf](https://ppis.bsn.go.id/downloads/2019/Verifikasi%20Pengujian%20Kandungan%20Perak%20Nitrat%20dalam%20Tinta%20Pemilu%20dengan%20Titration%20Argentometri%20Metode%20Volhard.pdf)
- Harmita, H. (2004). Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1(3), 1.
- Haron, H. D. (2020). Validasi Metode Analisis Logam Merkuri (Hg) Terlarut pada Air Permukaan dengan Automatic Mercury Analyzer. 11-16.
<https://journal.ugm.ac.id/ijl/article/view/57047/28489>
- Kuntari, Aprianto, T., Baruji, & Noor, R. H. (2018). Validasi Metode Penentuan Amonium Klorida dalam Obat Batuk Hitam secara Titrimetri. 35-41.
<https://journal.uui.ac.id/IJCA/article/view/11341>
- Magnusson, B. and Ornemark, U. (2014). Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods - A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, eurachem. EURACHEM. Available at: <http://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/valid.pdf>.
- Riyanto, P. D. (2014). Validasi & Verifikasi Metode Uji Sesuai dengan ISO/IEC 17025 Laboratorium Pengujian dan Kalibrasi.
- Utami, A. R. (2017). Verifikasi Metode Pengujian Sulfat Dalam Air dan Air Limbah Sesuai SNI 6989.20: 2009. *Jurnal Teknologi Proses dan Inovasi Industri*, 2(1), 19-25.
<https://core.ac.uk/download/pdf/230032794.pdf>