

Optimasi Metode KCKT untuk Penetapan Kadar 4-Isobutilasetofenon dan 2-(4-Isobutirilfenil) Asam Propanoat dalam Tablet Ibuprofen

Rara Dyah Chrissanti¹, Asri Darmawati², Mochammad Yuwono^{2*}

¹Balai Besar Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Surabaya, Surabaya, Indonesia

²Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

*Corresponding author: yuwono05@yahoo.com

Submitted: 17 Januari 2020

Accepted: 17 Februari 2020

Published: 25 Juni 2020

Abstract

Background: *Ibuprofen (IBP) is widely used as an antipyretic and pain reliever drug, the drug is sensitive to oxidation and thermal decomposition. The 4-isobutylacetophenone (IBP related compound C) and 2-(4-isobutyrilphenyl) propanoic acid (IBP related compound J) are the IBP organic impurities and their presence in tablet must be fulfilled the limit test requirement. The standard procedure for the impurities analysis need to optimize because of the variation of the tablet matrix could influence the compendia chromatographic performance. Objective:* To obtain a column and HPLC operational condition which are selective, efficient and fulfilled the compendia requirement for IBP and its impurities. **Methods:** *This study was designed to compare the chromatographic performance (resolution, tailing factor and theoretical plate) of several C₁₈ HPLC columns based on the United States Pharmacopoeia (USP) method and requirement for organic impurities determination of ibuprofen tablet. The instrument was Shimadzu Prominence with Photo Diode Array (DAD). Optimum analysis conditions were applied for analysis of 3 different IBP tablet brands. Results:* The optimum condition was achieved through C₁₈-C column of 4.6 x 250 mm, 5 μm using a mobile phase of 1% chloroacetic acid pH 3.0: acetonitrile (45:55, v/v), flow rate of 1.5 mL/min, ambient column temperature, the DAD was set at 254 nm, 10 μL injection volume with analysis time of 11 minutes. Symmetrical peaks were obtained and chromatographic performances met the USP requirement. **Conclusion:** *The optimized method was successfully applied to 3 different marketed tablets dosage form and can be applied for routine testing for monitoring the ibuprofen tablets quality.*

Keywords: *ibuprofen, high performance liquid chromatography, impurities*

Abstrak

Pendahuluan: Ibuprofen (IBP) banyak digunakan sebagai obat anti piretik dan pereda nyeri, obat ini sensitif terhadap oksidasi dan suhu. Cemaran IBP yang keberadaannya dalam tablet harus memenuhi syarat uji batas adalah 4-isobutilasetofenon (IBP RC C) dan 2-(4-isobutirilfenil) asam propanoat (IBP RC J). Variasi matriks tablet seringkali membuat prosedur standar untuk analisis cemaran perlu dioptimasi karena dapat menyebabkan kinerja kromatografi yang tidak memenuhi syarat kompendia. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh kolom dan kondisi operasional KCKT yang selektif, efisien dan memenuhi persyaratan kompendia untuk pengujian IBP dan cemarannya. **Metode:** Penelitian ini dirancang untuk membandingkan kinerja kromatografi (resolusi, faktor ikutan dan jumlah lempeng teoritis) beberapa kolom KCKT C₁₈ yang sesuai persyaratan United States Pharmacopoeia (USP) untuk penetapan cemaran organik dalam tablet ibuprofen. Instrumen KCKT yang digunakan adalah Shimadzu Prominence dengan detektor Photo Diode Array (PDA). Kondisi analisis optimum yang diperoleh diaplikasikan untuk analisis 3 macam sediaan tablet IBP. **Hasil:** Kondisi optimum diperoleh melalui kolom C₁₈-C 4,6 x 250 mm, 5 μm, menggunakan fase gerak larutan asam kloroasetat 1% pH 3,0 : asetonitril (45:55, v/v), laju alir 1,5 mL/menit, suhu kolom ambient, detektor PDA 254 nm, volume injeksi 10 μL dengan waktu analisis 11 menit. Diperoleh puncak-puncak yang simetris dengan kinerja kromatografi yang memenuhi persyaratan USP. **Kesimpulan:** Metode yang telah dioptimasi berhasil

diaplikasikan pada 3 sediaan tablet yang beredar di pasaran dan dapat digunakan untuk pengujian rutin dalam rangka pengawasan kualitas produk obat tablet ibuprofen.

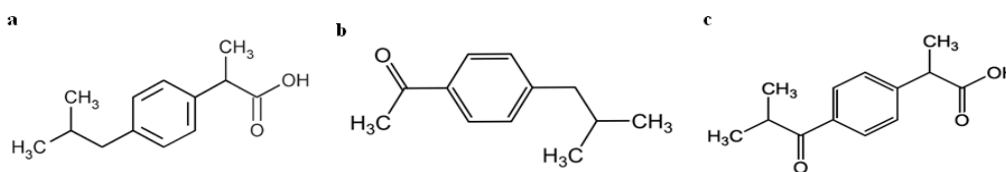
Kata kunci: ibuprofen, kromatografi cair kinerja tinggi, cemaran

PENDAHULUAN

Kualitas, keamanan dan efektivitas adalah faktor yang paling penting untuk produk farmasi (Maggio dkk., 2013). Bahan baku farmasi dihasilkan dari proses sintesis yang berbeda-beda, sehingga bisa memberikan profil cemaran yang tidak sama (Huidobro dkk., 2006). Jaminan atas kualitas dan keamanan obat umumnya dilakukan melalui pengawasan dan pengendalian cemaran secara efektif. (Melo dkk., 2014; Nageswara & Nagaraju, 2003; United States Pharmacopeia, 2019). Produk obat harus memenuhi persyaratan yang berlaku.

Ibuprofen (IBP) sebagai obat anti inflamasi non steroid, banyak digunakan sebagai obat analgesik, anti

piretik dan anti inflamasi karena sifatnya yang efektif, aman dan relatif terjangkau harganya. Ibuprofen merupakan obat yang paling banyak digunakan setelah parasetamol (Hersh & Dionne, 2017). Ibuprofen (Gambar 1a) sensitif terhadap oksidasi dan suhu, dapat terdegradasi menjadi 4-isobutilasetofenon (IBP RC C, Gambar 1b) dan 2-(4-isobutirilfenil) asam propanoat (IBP RC J, Gambar 1c) (Persson Stubberud & Åström, 1998). Penelitian terhadap IBP RC C secara *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa ini toksik terhadap fibroblast yang dikultur (*connective tissue cells*) serta pada sel darah merah (Castell dkk., 1987; Caviglioli dkk., 2002; Cory, dkk., 2010).



Gambar 1. Struktur molekul dari: a) ibuprofen (IBP); b) 4-isobutilasetofenon (senyawa sejenis C IBP); dan c) 2-(4-isobutirilfenil) asam propanoat (senyawa sejenis J IBP)

Ibuprofen diproduksi dalam berbagai bentuk sediaan dengan berbagai jenis eksipien sesuai formulasinya. Sebagian besar bahan obat diformulasi dalam bentuk tablet, karena mudah dikonsumsi sehingga tingkat kepatuhannya tinggi, formulasinya cepat, ekonomis dan secara umum memiliki stabilitas yang baik (Anderson, 2012). Penyimpanan obat di luar kondisi yang disarankan dapat memicu terjadinya degradasi (Cory dkk., 2010). Secara berturut-turut, kriteria lolos uji batas IBP RC C dan IBP RC J untuk uji cemaran organik pada sediaan tablet IBP menurut USP adalah tidak lebih dari 0,25% dan 0,2% menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) (United States Pharmacopeia, 2018).

Penggunaan KCKT lebih populer daripada kromatografi gas, karena dapat diaplikasikan untuk analisis senyawa non volatile dan termolabil (Skoog dkk., 2014). Kolom sebagai tempat terjadinya pemisahan, memegang peranan penting, karena jenis kolom yang sama dari produsen yang berbeda atau bahkan dari produsen yang sama namun berbeda *batch*

dapat menunjukkan profil kromatografi yang berbeda, (Lembke dkk., 2001).

Variasi matriks tablet seringkali menyebabkan prosedur standar untuk analisis cemaran harus dioptimasi guna memberikan profil dan kinerja kromatografi yang memenuhi persyaratan. Beberapa penelitian untuk penetapan cemaran dalam sediaan tablet IBP tunggal menggunakan kolom silika C₁₈ Spherisorb (Merck) dan Zorbax (Agilent) telah dilakukan (Caviglioli dkk., 2002; Cory dkk., 2010; Farmer dkk., 2002). Kebanyakan metode tersebut membutuhkan waktu analisis yang panjang, sehingga tidak sesuai untuk analisis rutin. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang profil kromatografi IBP dan cemarannya dari beberapa kolom C₁₈ yang banyak digunakan di laboratorium pengujian berdasarkan persyaratan USP serta mengoptimasi kondisi pemisahannya menggunakan kolom yang terpilih. Tujuan studi ini adalah untuk memilih kolom yang cocok, cara preparasi sampel yang sederhana serta metode analisis yang sensitif dan akurat untuk penetapan cemaran ibuprofen yang dipersyaratkan

dalam ibuprofen tablet, yaitu IBP RC C dan IBP RC J. Metode yang digunakan adalah KCKT dengan detektor PDA. Kondisi optimum yang diperoleh diterapkan untuk analisis IBP RC C dan IBP RC J dalam 3 sediaan tablet yang beredar di pasaran.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Certified Reference Material IBP RC C (CAS # 38861-78-8) (Sigma-Aldrich) dan IBP RC J (CAS # 65813-55-0), ibuprofen BPFI (Badan POM), asetonitril (ACN) HPLC grade (J.T. Baker), asam kloroasetat (Merck), amonium hidroksida pro analisis (Merck), *ultra pure water* diproduksi di laboratorium menggunakan Ultra Clear® TP (Evoqua). Tablet ibuprofen dari 3 industri obat yang berbeda (diperoleh dari industri obat dan apotek).

Alat

Sistem KCKT elusi isokratik dari Shimadzu Prominence dengan *software* LC Solution yang dilengkapi pompa (LC 20 AD), detektor PDA (SPD-M 20A), CBM 20A, kolom oven (CTO 20AC), sistem degasser (DGU 20A) dan autosampler (SIL 20A HT). Kolom KCKT yang akan dibandingkan adalah kolom C₁₈ dengan kode A; B dan C (3 merk yang berbeda dari 2 pabrikan) dengan dimensi 4,6 x 250 mm, 5 µm, pH meter Mettler Toledo-Seven Compact, neraca analitik Sartorius CP 224S dan *micro balance* Sartorius MSA 6 GS. Membran filter MF-Millipore™ GVWP 0,22 µm.

Metode

Pembuatan fase gerak dan pelarut

Fase gerak untuk optimasi dibuat dari campuran asetonitril dengan larutan asam kloroasetat 1% (pH 2,8; 3,0; 3,2) pada beberapa perbandingan (55:45; 60:40; 65:35, v/v). Setelah larutan disaring dengan membran filter 0,22 µm, kemudian digetarkan dengan ultrasonik selama 15 menit. Larutan asam kloroasetat 1% dibuat dengan melarutkan 10 g asam kloroasetat dalam 1000 mL *ultra pure water*, pH larutan diatur dengan larutan amonium hidroksida. Laju alir yang digunakan untuk optimasi metode adalah 1,5 mL/menit, 1,75 mL/menit dan 2,0 mL/menit.

Pembuatan larutan baku pembanding

Larutan stok baku pembanding IBP RC C dan IBP RC J dibuat dengan mencampur baku pembanding IBP RC C dan IBP RC J berturut-turut 200 µg/mL dan 50 µg/mL (tidak ditambahkan dengan baku pembanding IBP BPFI, karena selanjutnya akan digunakan dalam pembuatan kurva kalibrasi untuk perhitungan kadar) kemudian dilarutkan dengan pelarut

sesuai fasa gerak dalam labu ukur yang sesuai. Setelah digetarkan dengan ultrasonik selama 15 menit, ditambahkan pelarut sampai tanda. Larutan baku pembanding campuran (IBP, IBP RC C dan IBP RC J) untuk uji kesesuaian sistem (UKS) dipreparasi dalam labu ukur yang sesuai dengan membuat campuran yang mengandung 10.000 µg/mL IBP BPFI dan masing-masing 10 µg/mL baku pembanding IBP RC C dan IBP RC J yang dipipet dari larutan stok baku pembanding. Larutan di injeksikan 10 µL ke dalam sistem kromatografi dengan replikasi 6 kali. Larutan ini digunakan untuk optimasi metode dan UKS.

Larutan baku campur IBP RC C dan IBP RC J untuk pembuatan kurva kalibrasi dipreparasi dengan melakukan pengenceran larutan stok baku pembanding dalam labu ukur yang sesuai dengan pelarut yang sama sampai diperoleh rentang konsentrasi 0,1 - 13 µg/mL. Kurva kalibrasi merupakan hubungan antara konsentrasi (x) dan rata-rata area puncak (y). Larutan disaring dengan membran filter *milipore* GVWP 0,22 µm sebelum diinjeksikan sebanyak 10 µL dalam sistem kromatografi.

Pembuatan larutan sampel

Preparasi sampel dilakukan dengan menimbang 20 tablet dan menghitung bobot rata-rata tablet. Setelah tablet dihaluskan, ditimbang teliti sejumlah serbuk tablet setara dengan berat IBP untuk konsentrasi 10.000 µg/mL IBP dalam labu ukur 25,0 mL. Setelah ditambah dengan lebih kurang 15 mL pelarut, digetarkan dengan ultrasonik selama 15 menit, dibiarkan mendingin sampai suhu kamar dan ditambah pelarut sampai tanda. Pada penelitian ini dilakukan pengujian terhadap tiga macam tablet ibuprofen dari produsen yang berbeda. Masing-masing sampel dipreparasi dengan replikasi 3 kali. Setiap larutan disaring dengan membran filter GVWP 0,22 µm sebelum diinjeksikan sebanyak 10 µL.

Sistem kromatografi

Kondisi analisis diadopsi dari USP untuk penetapan IBP RC C dan IBP RC J dalam sediaan tablet ibuprofen. Persyaratan USP untuk UKS adalah simpangan baku relatif (RSD) IBP RC C dan IBP RC J serta IBP tidak lebih dari 6,0%, resolusi (Rs) IBP RC J – IBP dan IBP – IBP RC C adalah tidak kurang dari 2,5 dan waktu retensi relatif (RRT) IBP RC J, IBP dan IBP RC C berturut-turut adalah 0,47; 1,0 dan 1,62. Kondisi kromatografi untuk pemilihan kolom (selektifitas) dan kondisi terpilih setelah dioptimasi ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Sistem kromatografi

Parameter	Metode Selektivitas Kolom (USP)	Metode Hasil Optimasi
Kolom	C ₁₈ (250 mm x 4,60 mm, 5 µm).	C ₁₈ - C (250 mm x 4,60 mm, 5 µm).
Fase gerak	Larutan asam kloroasetat 1% pH 3.0 : asetonitril (40:60, v/v)	Larutan asam kloroasetat 1% pH 3.0 : asetonitril (45:55, v/v)
Detektor (panjang gelombang)	PDA, 254 nm	PDA, 254 nm
Laju alir	2,0 mL/menit	1,5 mL/menit
Volume injeksi	10 µL	10 µL
Waktu analisis	5 menit	11 menit

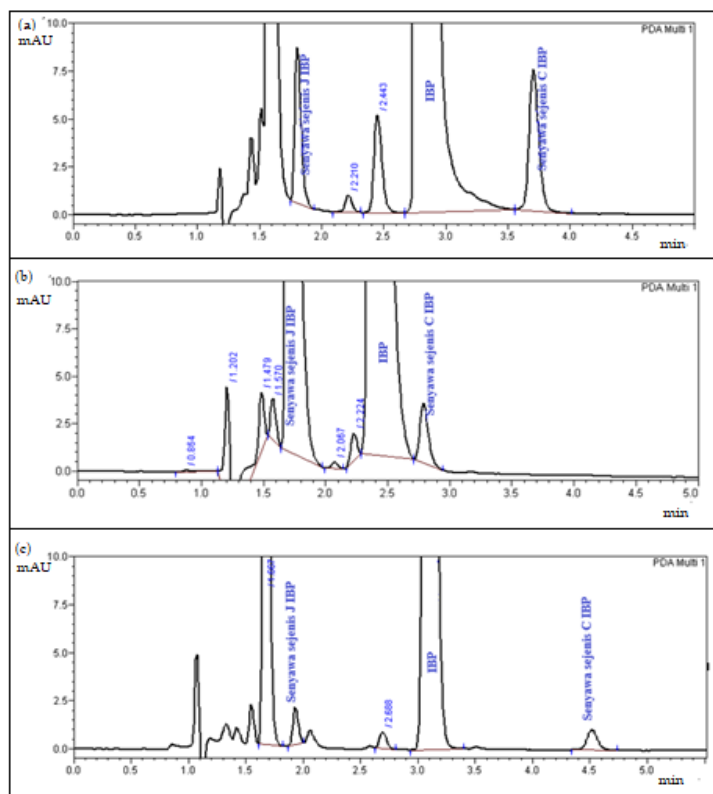
HASIL DAN PEMBAHASAN

Beberapa penelitian untuk penetapan cemaran dalam ibuprofen telah dilakukan. Metode KCKT elusi gradien digunakan pada penelitian Caviglioli dkk. (2002) dengan waktu analisis selama 70 menit. Lamanya waktu analisis menyebabkan metode ini kurang sesuai diterapkan untuk analisis rutin. Penelitian Cory dkk. (2010) menggunakan kolom C₁₈ dengan panjang kolom 15 cm dan waktu analisis 20 menit. Dimensi kolom tersebut tidak sesuai dengan metode standar kompendia, demikian pula dengan fase gerak dan pelarut yang digunakan sehingga validasi metode diperlukan untuk metode tersebut. Sedangkan data validasi metode tidak terdapat dalam penelitian tersebut. Kolom C₁₈ dengan dimensi yang sama seperti penelitian Cory dkk. (2010) digunakan pada penelitian Jahan dkk. (2014) dengan fase gerak yang berbeda, namun penelitian ini lebih fokus pada analisis famotidin dan ibuprofen dalam sediaan tablet dan bukan cemaran ibuprofen (IBP RC C dan IBP RC J) (Jahan dkk., 2014).

Monografi pengujian cemaran organik ibuprofen (IBP RC C dan IBP RC J) dalam sediaan tablet menurut USP 41 digunakan sebagai acuan dalam penelitian ini dengan beberapa perubahan untuk mengoptimasi kinerja kromatografi. Dalam metode USP, valerofenon digunakan sebagai baku internal namun pada penelitian ini valerofenon tidak digunakan sebagai baku internal. Selektifitas kolom dilakukan dengan membandingkan profil kromatogram dan pemisahan IBP dari cemarannya (IBP RC C dan IBP RC J) menggunakan sistem kromatografi seperti tertera dalam Tabel 1. Kolom yang digunakan adalah kolom C₁₈ dengan dimensi yang sama yaitu kolom dengan kode A, B dan C. Hasil uji selektifitas kolom tersaji pada Gambar 2 dan Tabel 2. Data tersebut menunjukkan bahwa kesamaan dimensi dan jenis fase diam (C₁₈) kolom dapat memberikan profil kinerja dan kromatogram puncak yang berbeda. Hal ini dapat dipengaruhi oleh matriks sampel yang bervariasi, sehingga optimasi perlu dilakukan untuk memperoleh profil dan kinerja kromatografi yang memenuhi persyaratan.

Tabel 2. Profil kinerja KCKT menggunakan kolom A, B, C dan sistem kromatografi sesuai USP

Parameter	Kolom			Kriteria Keberterimaan	
	A	B	C		
<i>RRT</i>	Senyawa sejenis J IBP	0,64	0,71	0,62	0,47
	IBP	1,00	1,00	1,00	1,00
	Senyawa sejenis C IBP	1,32	1,16	1,46	1,62
<i>Rs</i>	Senyawa sejenis J IBP	-	1,3	2,4	
	IBP	2,5	1,4	2,9	≥ 2,5
	Senyawa sejenis C IBP	1,3	2,7	8,6	
<i>N</i>	Senyawa sejenis J IBP	4565	3112	4096	
	IBP	5904	4043	6668	≥ 2000
	Senyawa sejenis C IBP	9599	6749	9768	

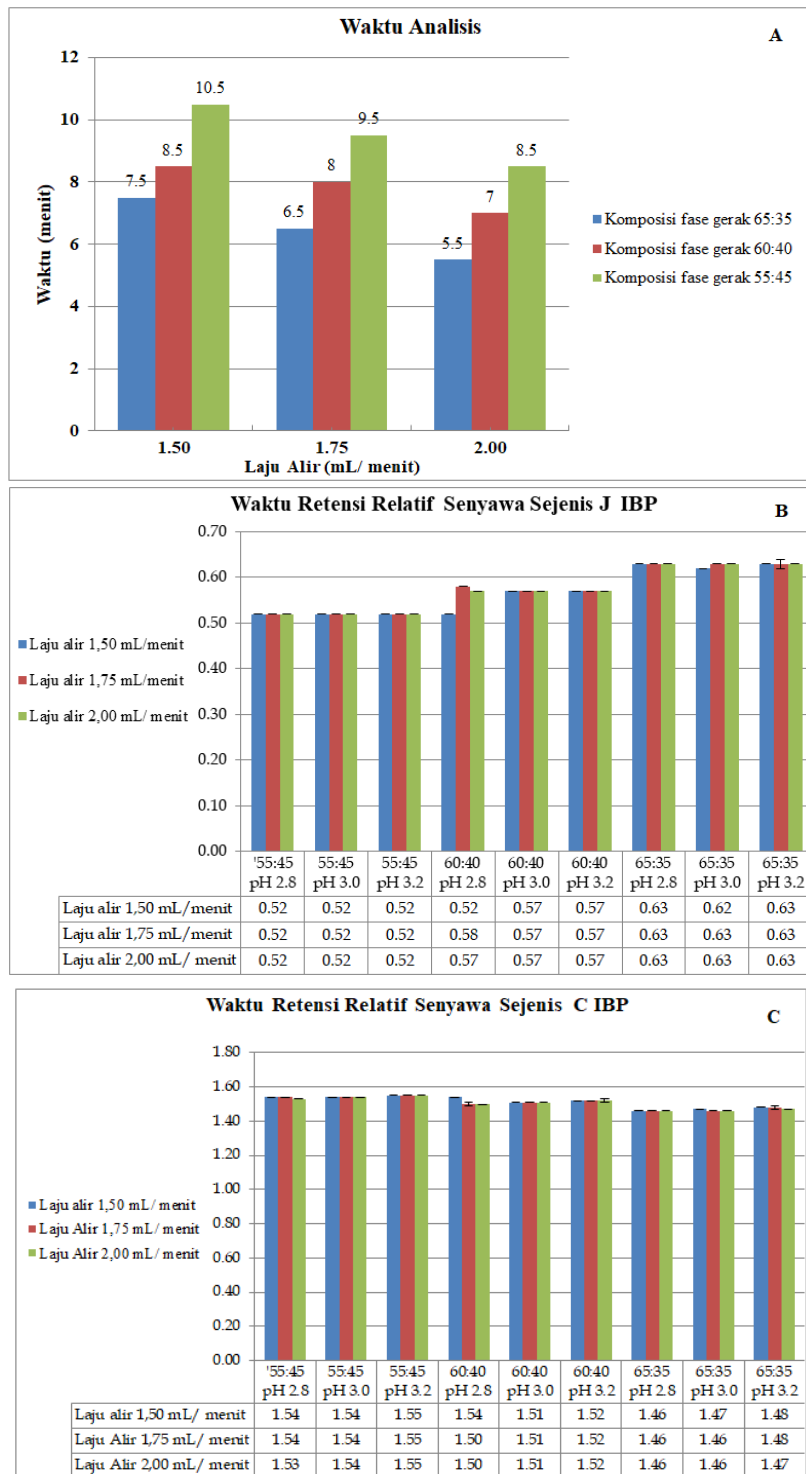


Gambar 2. Kromatogram senyawa sejenis J IBP, IBP, dan senyawa sejenis C IBP dari sampel tablet menggunakan sistem kromatografi sesuai USP. (a) Kolom C₁₈-A; (b) Kolom C₁₈-B; (c) Kolom C₁₈-C

Beberapa faktor dapat mempengaruhi performa kolom, yaitu pada pH tinggi (di atas pH 8) silika dapat terlarut sedangkan pada pH < 2 menyebabkan hidrolisis ikatan siloksan meskipun modifikasi kimia sudah dilakukan untuk meningkatkan stabilitasnya sampai dengan pH 10 (Kazakevich & LoBrutto, 2007; Moldoveanu & David, 2017). Gambar 2a dan 2b menunjukkan pemisahan puncak-puncak target yang belum sempurna, sedangkan dari Tabel 2 dapat di amati bahwa performa KCKT (resolusi dan jumlah lempeng teoritis) terbaik diperoleh dari penggunaan kolom C dimana RRT puncak target pada kolom tersebut paling mendekati persyaratan USP. Sehingga kolom terpilih adalah kolom C, namun dari profil puncak target menunjukkan optimasi masih diperlukan.

Optimasi metode dilakukan pada sistem kromatografi meliputi perubahan pada rasio komposisi fase gerak, pH larutan asam kloroasetat dan laju alir fase gerak dengan menginjeksikan larutan baku campur UKS sebanyak 10 µL. Hasil optimasi metode yang tersaji pada Gambar 3 menunjukkan bahwa waktu analisis tidak dipengaruhi oleh perubahan pH pada

komposisi dan laju alir fase gerak yang sama. Semakin rendah komposisi fase organik dari fase gerak, maka RRT analit semakin mendekati persyaratan kompendia. Fase gerak yang paling optimum untuk analisis adalah 55% asetonitril : 45% larutan asam kloroasetat pH 3,0 dengan laju alir 1,5 mL/menit. Perubahan tersebut masih memenuhi persyaratan *method adjustment* dalam USP. Fase gerak tersebut menghasilkan bentuk puncak analit simetris, pemisahan memuaskan serta RRT mendekati kriteria USP. Meskipun, waktu analisis menjadi lebih lama. Metode tersebut diaplikasikan untuk pengujian IBP RC C dan IBP RC J dalam sediaan ibuprofen tablet. UKS dilakukan terlebih dahulu untuk memastikan bahwa sistem telah siap sebelum pelaksanaan pengujian, dengan menginjeksikan larutan UKS yang baru dipreparasi. Hasil UKS dapat diamati pada Tabel 3, sedangkan profil salah satu kromatogram dari baku UKS dan sampel ditunjukkan pada Gambar 4. Hasil UKS memenuhi kriteria keberterimaan yang menunjukkan bahwa sistem sudah siap untuk digunakan.

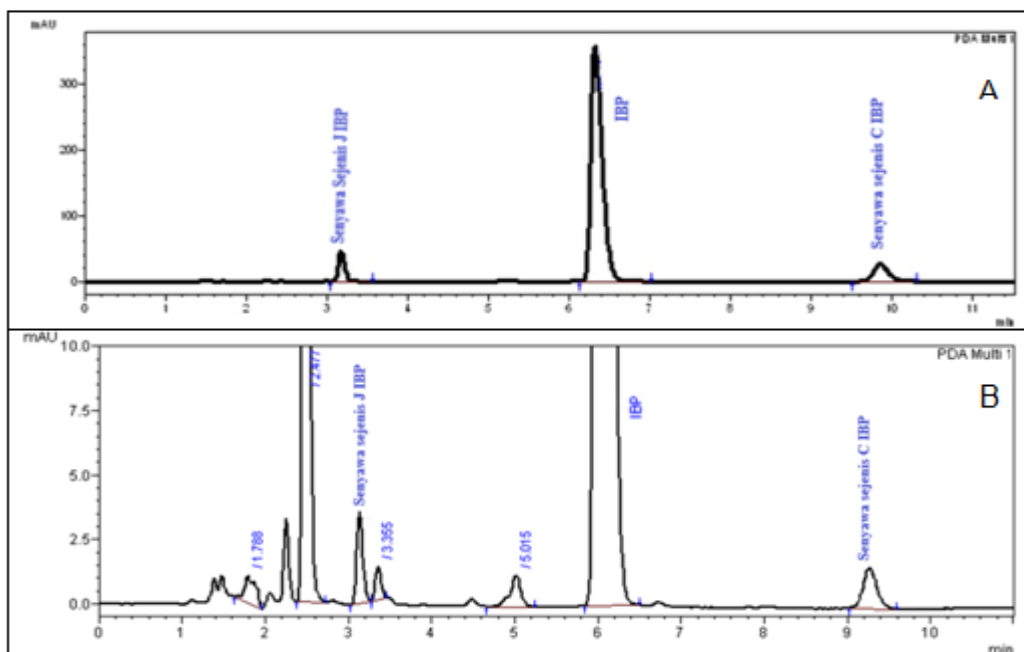


Gambar 3. Profil kondisi optimasi pada komposisi fase gerak dan laju alir yang berbeda. (A) waktu analisis; (B) *relative RT* dari senyawa sejenis J IBP; (C) *Relative RT* dari senyawa sejenis C IBP

Tabel 3. Hasil uji kesesuaian sistem

Parameter	Hasil*			Kriteria keberterimaan		
	Senyawa sejenis J IBP	IBP	Senyawa sejenis C IBP	Senyawa sejenis J IBP	IBP	Senyawa sejenis C IBP
t _R (menit)	3,187	6,217	9,601	-	-	-
RSD t _R (%)	0,25	0,17	0,15	≤ 6,0%	≤ 6,0%	≤ 6,0%
Area	274054	3743113	356678	-	-	-
RSD area (%)	0,35	0,15	0,29	≤ 6,0%	≤ 6,0%	≤ 6,0%
Tf	1,31	1,72	1,22	≥ 2,5	≥ 2,5	≥ 2,5
Rs	14,43		11,47	≥ 2,5		≥ 2,5
N	6689	8864	13879	Makin tinggi nilainya, efisiensi pemisahan semakin baik		

*Merupakan rata-rata dari 6 replikasi injeksi; RSD adalah *Relative Standard Deviation*; Rs merupakan resolusi puncak senyawa sejenis J IBP dengan IBP dan IBP dengan senyawa sejenis C IBP



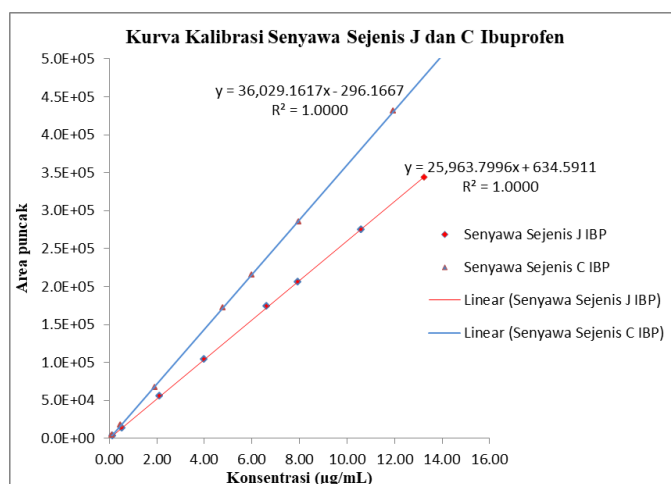
Gambar 4. Profil kromatogram larutan baku UKS (A) dan sampel (B) dengan metode yang optimum

Kurva kalibrasi dari larutan baku campur IBP RC C dan IBP RC J dipreparasi pada rentang konsentrasi untuk IBP RC C adalah 0,12 - 13,94 µg/mL dan IBP RC J adalah 0,13 - 13,24 µg/mL, seperti yang dapat diamati pada Tabel 4 dan Gambar 5. Kurva kalibrasi menunjukkan adanya hubungan yang linier antara

konsentrasi dengan area puncak dari IBP RC C dan IBP RC J yang ditunjukkan dengan kedekatan nilai koefisien korelasi (R²) dengan 1,0000. Persamaan linier untuk IBP RC C adalah 36.029,1617x - 296,1667 dengan R² = 1,0000 sedangkan IBP RC J adalah 25.963,7996x + 634,5911 dengan R² = 1,0000.

Tabel 4. Kurva kalibrasi senyawa sejenis J IBP dan senyawa sejenis C IBP

Senyawa sejenis J IBP		Senyawa sejenis C IBP	
Konsentrasi (µg/mL)	Area puncak	Konsentrasi (µg/mL)	Area puncak
0,1324	3513	0,1195	4621
0,5295	14046	0,4781	17530
2,1180	55764	1,9123	67807
3,9712	104202	4,7808	172042
6,6187	173860	5,9760	215226
7,9424	206554	7,9680	285002
10,5899	274919	11,9520	430913
13,2374	344209	13,9440	502570
y = 25.963,7996x + 634,5911; R ² = 1,0000		y = 36.029,1617x - 296,1667; R ² = 1,0000	



Gambar 5. Kurva kalibrasi senyawa sejenis J dan C IBP (konsentrasi vs area puncak)

Metode yang telah dioptimasi ini diaplikasikan pada pengujian sampel tablet ibuprofen dari tiga produsen yang berbeda, masing-masing dengan replikasi 3 kali. Prosedur USP pada preparasi sampel meliputi proses sentrifugasi 3000 rpm selama 10 menit, namun dalam penelitian ini sentrifugasi tidak dilakukan, sebab cairan sampel dapat dengan mudah di filtrasi menggunakan membran berpori 0,22 µm. Penelitian yang dilakukan oleh Massad dkk. (2002) menyatakan bahwa tidak ada perbedaan hasil analisis antara sampel yang disentrifugasi dengan yang langsung difiltrasi melalui membran filter untuk

memisahkan padatan dari larutan sampel (Massad dkk., 2002). Kuantisasi IBP RC C dan IBP RC J dilakukan dengan membandingkan area puncak dari target dengan baku pembanding. Syarat keberterimaan menurut USP 41 untuk IBP RC C adalah tidak lebih dari 0,25% dan IBP RC J adalah tidak lebih dari 0,2%. Monografi Farmakope Indonesia edisi V untuk sediaan tablet IBP, hanya mencantumkan persyaratan untuk IBP RC C yaitu tidak lebih dari 0,1% (Farmakope Indonesia, 2014). Hasil analisis semua sampel tablet adalah memenuhi syarat dan dapat diamati pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil pengujian sampel tablet ibuprofen

Sampel	Senyawa sejenis J IBP		Senyawa sejenis C IBP	
	Kadar (%)	Syarat (%)	Kadar (%)	Syarat (%)
SPL tablet A	5,68E-04		-	
SPL tablet B	5,85E-02	≤ 0,20E+01	6,16E-03	≤ 0,25E+01
SPL tablet C	-		-	

KESIMPULAN

Tidak semua kolom KCKT mampu memberikan performa yang baik sesuai dengan persyaratan metode standar kompendia untuk analisis cemaran obat. Metode KCKT yang selektif dan *repeatable* dengan detektor PDA untuk pengujian cemaran organik ibuprofen (IBP RC C dan IBP RC J) dalam sediaan tablet telah diperoleh dalam penelitian ini. Profil kromatografi yang memuaskan dapat dicapai, meliputi bentuk puncak yang simetris, pemisahan (resolusi), jumlah lempeng teoritis dan faktor ikutan dengan waktu analisis 11 menit. Metode tersebut telah berhasil diaplikasikan untuk menganalisis beberapa produk obat ibuprofen dalam sediaan tablet yang berada di pasaran, sehingga metode ini dapat digunakan secara efektif untuk analisis rutin.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah banyak membantu dalam penelitian ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan penulis kepada Badan POM RI dan khususnya Balai Besar POM di Surabaya atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

Anderson, N. G. (2012). Final Product Form and Impurities. In: Anderson NG (ed.). *Practical Process Research and Development*; 365–395. Jacksonville: Elsevier.

Castell, J. V., Gomez-L., M. J., Miranda, M. A. & Morera, I. M. (1987). Photolytic degradation of Ibuprofen. Toxicity of the Isolated Photoproducts on Fibroblast and Erythrocytes.

- Photochemistry and Photobiology*; 46; 991–996.
- Caviglioli, G., Valeria, P., Brunella, P., Sergio, C., Attilia, A. & Gaetano, B. (2002). Identification of Degradation Products of Ibuprofen Arising from Oxidative and Thermal Treatments. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*; 30; 499–509.
- Cory, W. C., Harris, C. & Martinez, S. (2010). Accelerated Degradation of Ibuprofen in Tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*; 15; 636–643.
- Farmakope Indonesia. (2014). Tablet Ibuprofen (Edisi 5). Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Farmer, S., Anderson, P., Burns, P. & Velagaleti, R. (2002). Forced Degradation of Ibuprofen in Bulk Drug and Tablets: Determination of Specificity, Selectivity, and the Stability-Indicating Nature of the USP Ibuprofen Assay Method. *Pharmaceutical Technology North America*; 26; 28–42.
- Hersh, E. V & Dionne, R. A. (2017). Nonopioid Analgesics. In: Hersh EV, Dionne RA (ed.). *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*; 257–275. St. Louis: Elsevier.
- Huidobro, A. L., Rupérez, F. J. & Barbas, C. (2006). Tandem Column for the Simultaneous Determination of Arginine, Ibuprofen and Related Impurities by Liquid Chromatography. *Journal of Chromatography A*; 1119; 238–245.
- Jahan, M. S., Islam, M. J., Begum, R., Kayesh, R. & Rahman, A. (2014). A Study of Method Development, Validation, and Forced Degradation for Simultaneous Quantification of Paracetamol and Ibuprofen in Pharmaceutical Dosage form by RP-HPLC Method. *Analytical Chemistry Insights*; 9; 75–81.
- Kazakevich, Y. & LoBrutto, R. (2007). Stationary Phases. In: Kazakevich Y, LoBrutto R (ed.). *HPLC for Pharmaceutical Scientists*; 75–132. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.
- Lembke, P., Günter, H., Cabrera, K., Brunner, W. & Muller, E. (2001). Handbook of Analytical Techniques. In: Gunzler H. & Williams A. (ed.). *Handbook of Analytical Techniques*; 261–326. Weinheim: Wiley-VCH.
- Maggio, R. M., Vignaduzzo, S. E. & Kaufman, T. S. (2013). Practical and Regulatory Considerations for Stability-indicating Methods for the Assay of Bulk Drugs and Drug Formulations. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*; 49; 57–70.
- Massad, L., Anderson, P., Ward, J., Burns, P. & Velagaleti, R. (2002). Validation of Changes to the USP Assay Method for Ibuprofen Tablets: Extraction and Filtration Techniques. *Pharmaceutical Technology*; 26; 90–100.
- Melo, S. R. D. O., Homem-De-Mello, M., Silveira, D. & Simeoni, L. A. (2014). Advice on Degradation Products in Pharmaceuticals: A Toxicological Evaluation. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*; 68; 221–238.
- Moldoveanu, S. C. & David, V. (2017). RP-HPLC Analytical Columns. In: Moldoveanu SC, David V (eds.). *Selection of the HPLC Method in Chemical Analysis*; 279–328. Amsterdam: Elsevier.
- Nageswara, R. R. & Nagaraju, V. (2003). An Overview of the Recent Trends in Development of HPLC Methods for Determination of Impurities in Drugs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*; 33; 335–377.
- Persson, S., K. & Åström, O. (1998). Separation of Ibuprofen, Codeine Phosphate, Their Degradation Products and Impurities by Capillary Electrophoresis II. Validation. *Journal of Chromatography A*; 826; 95–102.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler F. J. & Crouch, S. R. (2014). Fundamentals of Analytical Chemistry. Belmont-USA: Mary Finch.
- United States Pharmacopeia. (2018). Ibuprofen Tablets Monographs (USP 41-NF). Rockville: United States Pharmacopeia.
- United States Pharmacopeia. (2019). Impurities in Drug Substances and Drugs Products (USP 42-NF). Rockville: United States Pharmacopeia.