

**ANALISIS KUALITATIF BEBERAPA SENYAWA GOLONGAN
ANTIHISTAMIN MELALUI REAKSI WARNA, MIKROKRISTAL DAN
KROMATOGRAFI LAPIS TIPIS**

**NETTY SEINE
0305250395**



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
DEPARTEMEN FARMASI
PROGRAM EKSTENSI
DEPOK
2008**

**ANALISIS KUALITATIF BEBERAPA SENYAWA GOLONGAN
ANTIHISTAMIN MELALUI REAKSI WARNA, MIKROKRISTAL DAN
KROMATOGRAFI LAPIS TIPIS**

**Skripsi diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi**

Oleh:

**NETTY SEINE
0305250395**



DEPOK

2008

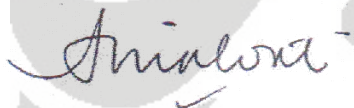
SKRIPSI : ANALISIS KUALITATIF BEBERAPA SENYAWA GOLONGAN
ANTI-HISTAMIN MELALUI REAKSI WARNA, MIKROKRISTAL DAN
KROMATOGRAFI LAPIS TIPS

NAMA : NETTY SEINE

NPM : 0305250395

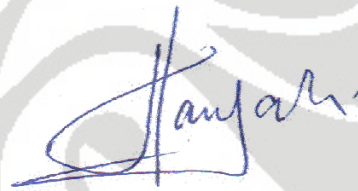
SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, JULI 2008



Dra. AZIZAHWATI, MS

PEMBIMBING I



Dra. MARYATI KURNIADI, MSi

PEMBIMBING II

Tanggal Lulus Ujian Sidang Sarjana:

Penguji I : Dr. Yahdiana Harahap, MS, Apt.

Penguji II : Santi Purna Sari, MSi.....

Penguji III : Sutriyo, MSi.....

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan karunia-Nya dan menuntun penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini, yaitu kepada:

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS, selaku Ketua Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.
2. Bapak Dr. Abdul Mun'im, MS, selaku Ketua Program S1 Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia
3. Ibu Dra. Azizahwati, MS, selaku pembimbing I yang sabar dan tulus memberikan bimbingan, saran dan bantuan selama penelitian berlangsung hingga skripsi ini tersusun.
4. Ibu Dra. Maryati, MSi, selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, saran dan bantuan selama penelitian berlangsung hingga skripsi ini tersusun.
5. Bapak Drs. Hayun,MSi selaku pembimbing akademis yang telah memberikan dukungan dan saran selama masa pendidikan.

6. Seluruh pengajar dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah dengan sabar memberikan bantuan kepada penulis.
7. PT. Kimia Farma, PT. Kalbe Farma, dan Indofarma yang telah memberikan banyak bantuan kepada penulis.
8. Keluargaku, Papa, Mama, kakak, adik yang selalu memberikan segala dukungan, cinta dan doa kepada penulis.
9. Teman-teman D III Farmasi Rumah Sakit angkatan 2002 (Voni, Neni, Titi, Muti, Anita, Sari) atas dukungan dan semangat yang diberikan.
10. Seluruh rekan-rekan Ekstensi Farmasi 2005 terima kasih atas dukungan dan kerja samanya. Rekan-rekan di laboratorium penelitian kimia kualitatif (Nida, Santi, Oki) dan kuantitatif (Ajeng, Nike, Eka, Yunita, Tisha, Ryeke, Dian) untuk menemani saat-saat lembur.
11. Semua pihak yang telah memberikan dukungan dan doa kepada penulis.

Penulis menyadari dalam penelitian dan penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna, namun kiranya skripsi ini bermanfaat bagi semua pihak yang membutuhkan.

Penulis

2008

ABSTRAK

Antihistamin merupakan obat penghambat reseptor histamin. Senyawa golongan ini bekerja dengan menghambat efek histamin yang dikeluarkan ke dalam darah. Obat-obat golongan antihistamin ini tidak memiliki struktur kimia yang dapat dijadikan sebagai acuan dalam melakukan analisis kualitatif senyawa-senyawa golongan ini. Keadaan inilah yang menyulitkan dalam melakukan analisis senyawa golongan antihistamin ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui analisis kualitatif beberapa senyawa golongan antihistamin melalui reaksi warna, mikrokristal, dan kromatografi lapis tipis. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dengan pereaksi Ehrlich ranitidin hidroklorida dapat diidentifikasi. Selain itu, dengan menggunakan reaksi mikrokristal yaitu dengan ammonium reineckat kelima senyawa golongan antihistamin yang diteliti dapat memberikan kristal yang berbeda-beda. Pada percobaan dengan kromatografi lapis tipis fase gerak metanol-butanol (70:30) dapat digunakan untuk menganalisis famotidin, simetidin, dan difenhidramin hidroklorida. Sedangkan dengan fase gerak metanol-amonia (100:1,5) dapat digunakan untuk menganalisis klorfeniramin maleat dan ranitidin hidroklorida.

Kata kunci: antihistamin, reaksi warna, reaksi mikrokristal, kromatografi lapis tipis-densitometri.

xii + 63 hlm.; gbr.; lamp.; tab.

Bibliografi: 30 (1958-2006)

ABSTRACT

Antihistamine is histamine's blocker drugs. This drugs act by inhibiting the activity of histamine . This group does not has a basic stucture that can make an analyse recognise it as an antihistamine drugs. This situation confuse an analyse to identify this group. Through this experiment, an analyase wants to find out how to identify an antihistamine drugs by doing a color test, microcrystal, and thin layer chromatography. The result of this experiments shows that ranitidine hidrochloride can be identified by color test with Ehrlich reagents. Beside that, microcrystal reaction can be specific for some antihistamine drugs, all of the antihistamine can be identified by ammonium reineckat reagents because its show a different crystal with this reagent. Thin layer chromatography, can identified the antihistamine by using two different mobile phase system. Methanol-buthanol (70:30) can be use as the first system and methanol-ammonia (100:1,5) is used as the second system. The first system can be used to identify famotidine, cimetidine, and diphenhidramine hidrochloride. Meanwhile, the second one is used to identify chlorpheniramine maleate and ranitidine hidrochloride.

Keyword: antihistamine, color test, microcrystal, Thin-layer chromatography – densitometry.

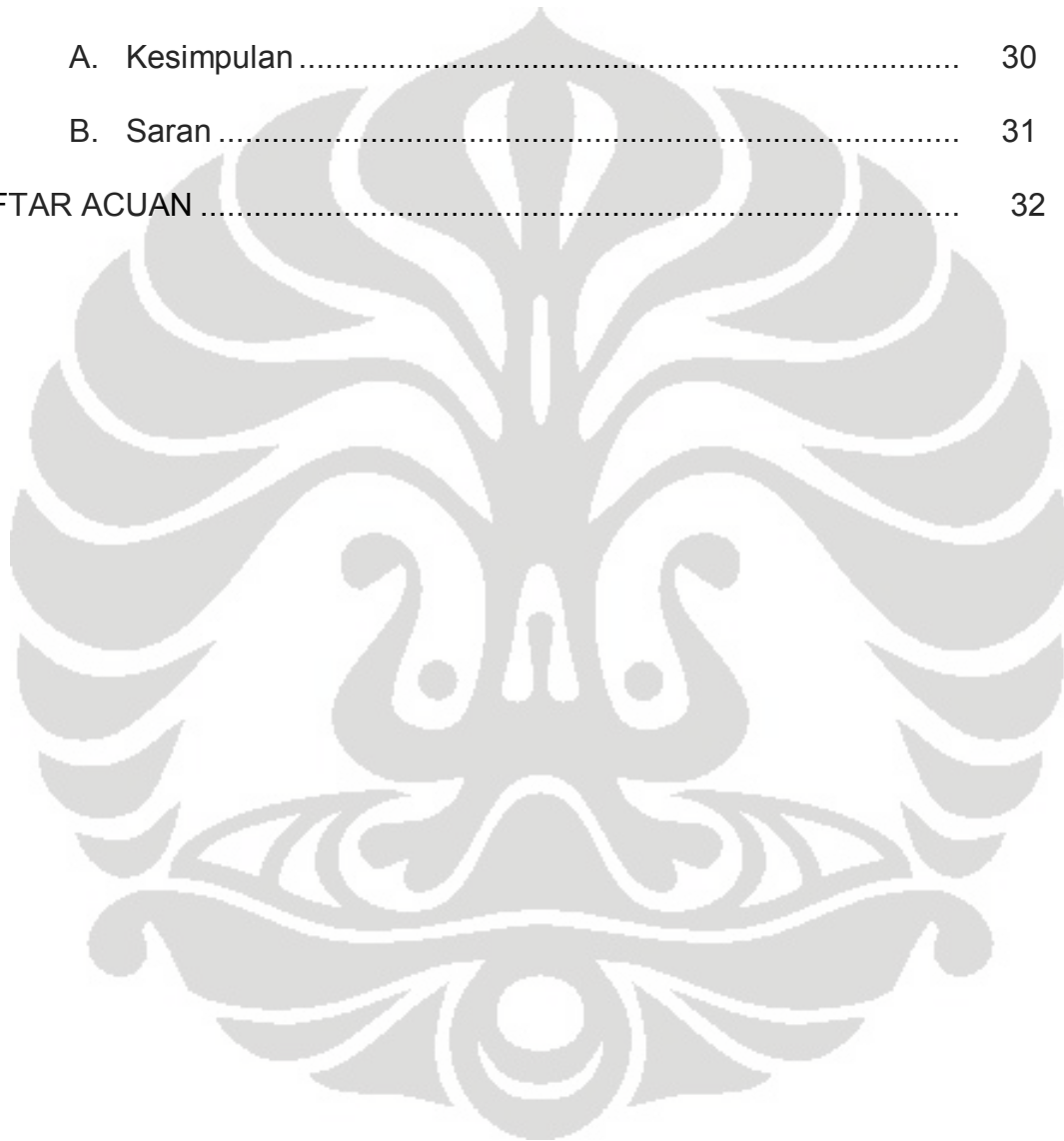
xii + 63 pages.; fig.; app.; tab.

Bibliography: 30 (1958-2006)

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Tujuan Penelitian.....	3
BAB II. TUNJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Antihistamin.....	4
B. Analisa Kualitatif.....	9
BAB III. BAHAN DAN CARA KERJA.....	15
A. Alat.....	15
B. Bahan.....	15
C. Cara Kerja.....	18

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	23
A. Hasil Penelitian.....	23
B. Pembahasan	23
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	30
A. Kesimpulan	30
B. Saran	31
DAFTAR ACUAN	32



DAFTAR GAMBAR

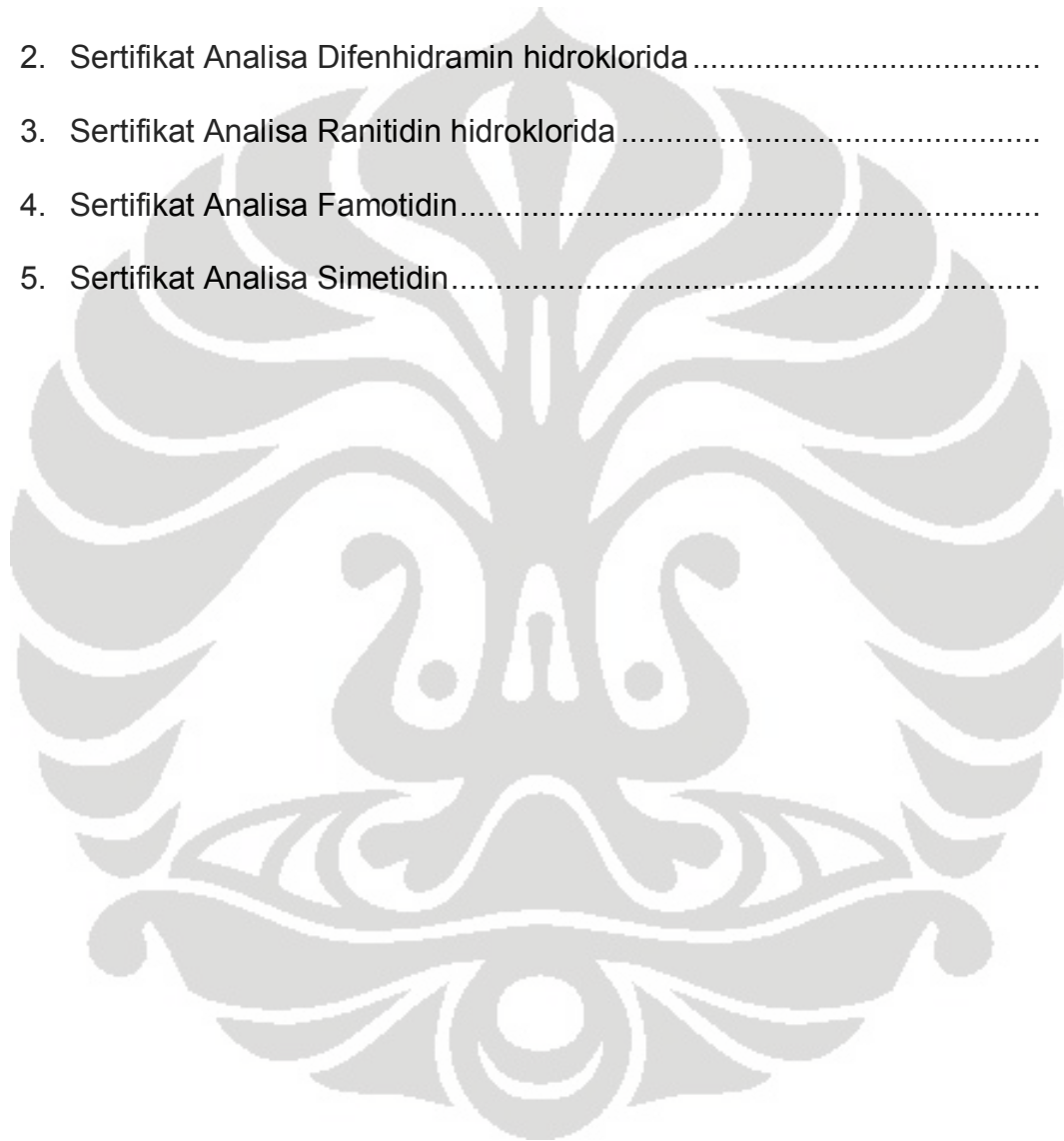
Gambar	Halaman
1. Rumus molekul difenhidramin hidroklorida klorfeniramin maleat	5
2. Rumus molekul klorfeniramin maleat.....	6
3. Rumus molekul simetidin.....	8
4. Rumus molekul famotidin	9
5. Rumus molekul ranitidin	9
6. Mikrokristal aseton-air	37
7. Mikrokristal asam pikrat.....	38
8. Kromatogram lapis tipis dengan fase gerak metanol-amonia (100:1,5).....	40
9. Kromatogram lapis tipis dengan fase gerak metanol-butanol (70:30).....	41
10. Densitogram puncak bercak dengan metanol – butanol (70:30) diukur dengan alat densitometer	42
11. Densitogram puncak bercak dengan fase gerak metanol – amonia (100:1,5) diukur dengan alat densitometer	44
12. Spektrum serapa bercak dengan fase gerak metanol – butanol (70:30) diukur dengan alat densitometer	46
13. Spektrum serapan setiap bercak dengan fase gerak metanol – amonia (100:1,5) diukur dengan alat densitometer.....	47

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Reaksi warna obat antihistamin dengan asam sulfat pekat, asam nitrat pekat dan asam klorida pekat.....	50
2. Reaksi warna obat antihistamin dengan pereaksi besi (III) klorida, perak nitrat	51
3. Reaksi warna obat antihistamin dengan pereaksi Nessler dan Diazo	52
4. Reaksi warna obat antihistamin dengan pereaksi Aqua brom dan Marquis.....	53
5. Reaksi warna obat antihistamin dengan pereaksi Ehrlich.....	54
6. Reaksi mikrokristal obat antihistamin dengan pereaksi aseton-air, asam pikrat, dan kalium ferisianida.....	55
7. Reaksi mikrokristal obat antihistamin dengan pereaksi Fe-komplek, ammonium reineckat dan krium ferosianida.....	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sertifikat Analisa Klorfeniramin maleat.....	58
2. Sertifikat Analisa Difenhidramin hidroklorida.....	59
3. Sertifikat Analisa Ranitidin hidroklorida.....	60
4. Sertifikat Analisa Famotidin.....	62
5. Sertifikat Analisa Simetidin.....	63



BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Seperti telah diketahui bahwa beberapa makanan, minuman, maupun obat-obatan yang dikonsumsi oleh masyarakat dapat menyebabkan timbulnya reaksi alergi. Reaksi alergi terjadi karena dilepaskannya histamin ke dalam darah. Alergi merupakan respon imun yang berlebihan setelah terpapar oleh suatu alergen. Alergen adalah protein, glikoprotein, polisakrida, atau makromolekul yang merangsang dilepaskannya antibodi. Reaksi alergi ini ditandai dengan timbulnya gejala-gejala seperti gatal, kulit terasa panas dan kemerahan, tekanan darah menurun, frekuensi jantung meningkat, timbul sakit kepala(1).

Sejak awal abad 20 histamin mulai diidentifikasi, dan pada tahun 1920 diketahui bahwa histamin merupakan penyebab utama terjadinya reaksi alergi. Kemudian pada tahun 1937 mulai diperkenalkan antagonis reseptor histamin, dan antara tahun 1942-1981 lebih dari 40 macam antihistamin mulai dikembangkan untuk kepentingan pengobatan(2).

Saat ini antihistamin (AH_1) yang beredar di pasaran adalah generasi pertama dan kedua. AH_1 generasi kedua sudah mulai menggeser generasi pertama karena memiliki banyak kelebihan. Perbedaan mencolok di antara keduanya terletak pada kemampuan menembus sawar darah otak dan

selektivitas maupun spesifisitas. AH₁ generasi kedua bersifat lipofobik sehingga kurang mampu menembus sawar darah otak, yang akhirnya mengakibatkan penurunan efek sedasi.

Berdasarkan pengawasan obat tradisional melalui sampling dan pengujian laboratorium yang dilakukan oleh Badan POM, ditemukan bahwa obat tradisional yang beredar dalam bentuk serbuk maupun tablet, dengan khasiat untuk mengobati gejala flu dan demam, ditarik dari peredaran karena diketahui bahwa ternyata kedalam obat herbal ditambahkan bahan kimia obat, yaitu klorfeniramin maleat dan parasetamol. Memproduksi, mengedarkan dan menjual obat tradisional dengan menambahkan bahan kimia obat melanggar Undang-Undang No 23 tahun 1992 tentang Kesehatan dan Undang-Undang No 8 tahun 1999 tentang Perlindungan Konsumen(3). Karena itu, untuk mencegah terjadinya hal tersebut perlu adanya analisis terhadap senyawa golongan antihistamin.

Analisis terhadap senyawa golongan antihistamin dapat dilakukan baik secara kualitatif, dengan reaksi warna, mikrokristal, dan kromatografi lapis tipis, maupun secara kuantitatif, yakni dengan kromatografi cair kinerja tinggi(4). Untuk mengetahui ada atau tidaknya pemalsuan ataupun penambahan bahan kimia obat kedalam sediaan obat tradisional analisis kualitatif merupakan cara identifikasi awal yang sederhana yang dapat dilakukan. Namun karena masih sedikitnya literatur yang dapat dijadikan

acuan dalam analisis senyawa golongan antihistamin, maka analisis kualitatif senyawa-senyawa golongan ini masih perlu dilakukan.

B. TUJUAN PENELITIAN

Untuk memperoleh kondisi analisis kualitatif beberapa senyawa golongan antihistamin melalui reaksi warna, mikrokristal, dan kromatografi lapis tipis.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Antihistamin

Antihistamin merupakan obat yang digunakan sebagai penghambat reseptor histamin, obat ini bekerja dengan menghambat efek histamin yang dilepaskan ke dalam darah dengan terikat pada "reseptive site" sel efektor(5).

Antihistamin H₁ bekerja sebagai antagonis kompetitif yang reversibel terhadap histamin pada reseptor H₁. Antihistamin yang pertama ditemukan adalah piperoxan oleh Jeff Forneau dan Daniel Bovet (1933)(2). Antihistamin ini bekerja pada reseptor H₁. Berdasarkan penemuan ini antihistamin H₁ generasi pertama mulai dikembangkan.

Antihistamin dikelompokkan sebagai berikut:

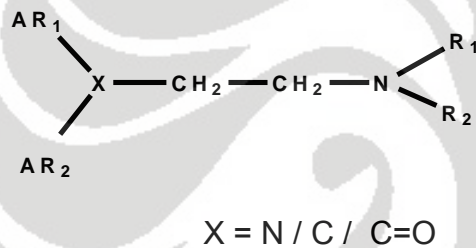
1. Antihistamin H₁, antihistamin golongan ini bekerja menghambat reseptor H₁ yang terdapat pada jaringan dan mencegah terjadinya reaksi alergi.
2. Antihistamin H₂, antihistamin golongan ini digunakan sebagai antagonis kompetitif reseptor H₂ yang terdapat di lambung, karena itu antihistamin ini digunakan terutama pada pengobatan ulkus peptikum(6).

Pengelompokkan antihistamin berdasarakan efek sedasi:

1. Antihistamin sedasi, beberapa antihistamin diketahui dapat menyebabkan efek sedasi.

2. Antihistamin non sedasi, antihistamin golongan ini tidak menyebabkan efek sedasi(2).



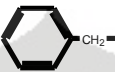

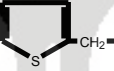



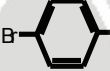

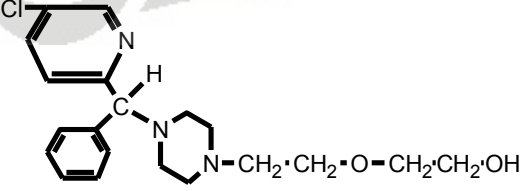
Hampir semua antihistamin H₁ dapat dikelompokkan kedalam struktur umum diaril amino alkil. Secara kimia, AH₁ dibedakan berdasarkan beberapa golongan berdasarkan rumus strukturnya, yaitu golongan etanolamin, etilendiamin, piperazin, dan alkilamin. Antihistamin H₁ merupakan antihistamin yang efektif mengobati gejala alergi, seperti gatal dan bersin. Disamping itu efek samping dari obat golongan ini juga berguna untuk pengobatan, misalnya pada sedasi dan antiemesis.

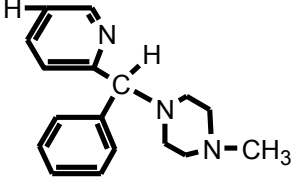
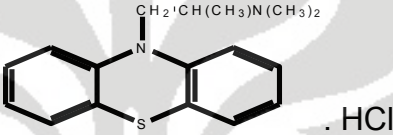
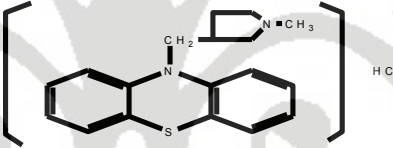
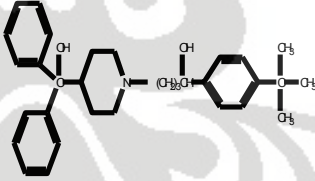
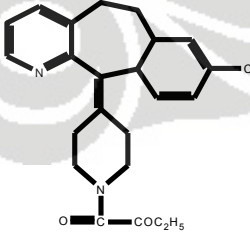


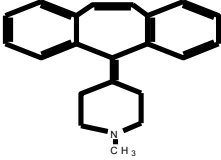
Gambar 1. Struktur umum AH₁(Difenhidramin, Karbinoksamin, Doksilamin, Tripelenamin, Metapirilin, Klorfeniramin, dan Bromfeniramin).

Tabel 1. Penggolongan antihistamin penghambat reseptor AH₁(2)

No.	Golongan	Rumus struktur				
		AR1	AR2	X	R1	R2
	Antihistamin H ₁ generasi pertama					
1.	Etanolamin					
	• Difenhidramin			O	CH ₃	CH ₃
	• Karbinoksamin			O	CH ₃	CH ₃

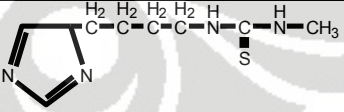
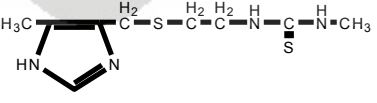
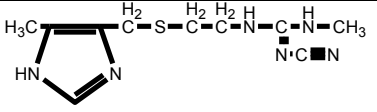
	<ul style="list-style-type: none"> Doksilamin 			O	CH ₃	CH ₃
2.	Etilendiamin					
	<ul style="list-style-type: none"> Tripelenamin 			N	CH ₃	CH ₃
	<ul style="list-style-type: none"> Metapirilin 			N	CH ₃	CH ₃
3.	Alkilamin					
	<ul style="list-style-type: none"> Klorfeniramin 			CH	CH ₃	CH ₃
	<ul style="list-style-type: none"> Bromfeniramin 			CH	CH ₃	CH ₃
4.	Piperazin					
	<ul style="list-style-type: none"> Hidroksizin 					

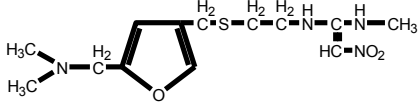
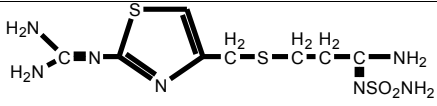
	<ul style="list-style-type: none"> • Siklizin 	
5.	<p>Fenotiazin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prometazin HCl • Metdilazin HCl 	 
6.	<p>Antihistamin H₁ generasi kedua(Nonsedatif)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terfenadin • Loratadin 	 

7.	Lain – Lain	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> <ul style="list-style-type: none"> • Siproheptadin </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="margin-left: 20px;"> <p>. HCl. 1½ H₂O</p> </div> </div>
----	-------------	--

Setelah tahun 1972, antihistamin lain mulai dikembangkan, yaitu antihistamin yang bekerja menghambat reseptor H₂. Reseptor H₂ hanya terdapat di lambung, karena itu penggunaan antihistamin H₂ terbatas pada pengobatan ulkus lambung. Penggunaan antihistamin H₂ pada pengobatan ulkus peptikum sangat efektif, namun antihistamin ini sama sekali tidak berefek terhadap reseptor H₁. Antihistamin ini bekerja dengan menghambat sekresi asam lambung akibat histamin. Histamin menstimulasi sekresi asam lambung dengan berikatan dengan reseptor H₂. Dengan menghambat terjadinya ikatan antara histamin dengan reseptor H₂, maka dapat mengurangi sekresi asam di lambung yang berlebihan.

Tabel 2. Antagonis reseptor H₂(2).

No.	Nama	Rumus Struktur
1.	Burimamid	
2.	Metiamid	
3.	Simetidin	

4.	Ranitidin	
5.	Famotidin	

Analisis Kualitatif

Analisis kualitatif dilakukan untuk menentukan unsur suatu senyawa kimia atau campuran kimia. Analisis kimia dibagi menjadi dua, yaitu analisis kualitatif dan analisis kuantitatif. Analisis kualitatif membicarakan tentang metode untuk menentukan sifat unsur dari suatu zat. Analisis kuantitatif membicarakan mengenai metode untuk menentukan bagian unsur dalam beberapa senyawa atau campuran senyawa tersebut. Pada uji kualitatif dapat diketahui unsur suatu zat dengan membandingkan hasil pengujian yang diperoleh dengan zat murni yang telah diketahui. Jadi tujuan dari analisis kualitatif adalah mendeteksi unsur yang terdapat dalam suatu zat(7).

Analisis kualitatif dapat dilakukan dalam berbagai macam skala. Pada skala makro jumlah zat relatif besar (50- 500 mg) atau volume larutan yang digunakan antara 10- 100 mL. Pada analisis semimikro, jumlah zat yang digunakan untuk analisis antara 0,05 g dan volume larutan yang digunakan 1mL. Sedangkan untuk skala mikro jumlah sampel yang digunakan untuk analisis seperseratus dari jumlah zat yang digunakan pada analisis skala makro atau hanya beberapa mg saja(8).

Analisis kualitatif menggunakan dua macam cara uji, reaksi kering dan reaksi basah. Reaksi kering dapat diterapkan untuk zat padat sedangkan pada reaksi basah semua uji dibuat dalam bentuk larutan(8).

Pada reaksi kering, pemeriksaan menyangkut pengamatan terhadap keadaan fisik zat uji pada temperatur ruangan, pemeriksaan bahan dengan pemijaran, dan dengan reaksi nyala api.

Pada reaksi basah, untuk tujuan kualitatif hanya reaksi yang tampak jelas oleh indera yang dapat dipakai. Reaksi yang bersifat karakteristik dalam analisis kualitatif biasanya terjadi dengan menambahkan suatu larutan yang mengandung zat yang disebut pereaksi kedalam larutan zat yang akan dianalisis. Suatu reaksi dikatakan berlangsung apabila terjadi pembentukan endapan, pembentukan warna, ataupun pembebasan gas(8).

a. Reaksi Warna

Banyak zat yang akan memberikan warna jika bereaksi dengan beberapa pereaksi kimia. Dalam beberapa keadaan, warna yang dihasilkan dengan suatu pereaksi khusus dapat memberikan hasil yang spesifik untuk suatu senyawa yang diteliti. Reaksi warna dapat digunakan pada kelompok senyawa yang ada pada golongan yang sama, bahkan terkadang senyawa yang tidak terdapat dalam golongan yang tersebut (8).

b. Reaksi Mikrokristal

Reaksi mikrokristal dilakukan dengan melihat kristal yang terbentuk dibawah mikroskop. Reaksi ini dilakukan sebagai reaksi identifikasi akhir

untuk menguatkan kesimpulan yang didapat dari reaksi-reaksi identifikasi sebelumnya. Kristal terbentuk karena adanya reaksi antara zat dengan pereaksi, karena perbedaan kelarutan, ataupun karena terjadi proses sublimasi, dimana suatu zat akan membentuk fase gas tanpa melalui fase cair terlebih dahulu.

Reaksi mikrokristal dilakukan diatas kaca berukuran 75 x 25 mm, kemudian kristal yang terbentuk diamati dibawah mikroskop pada perbesaran tertentu. Reaksi mikrokristal sangat sensitif pada beberapa keadaan.

Sedangkan pada reaksi mikrosublimasi dilakukan dengan cara meletakkan zat uji didalam cincin kaca yang diletakkan diantara dua kaca berukuran 75 x 25 mm. Kemudian setelah proses sublimasi terjadi, kristal yang terbentuk diamati dibawah mikroskop.

c. Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi lapis tipis dilakukan untuk pemisahan senyawa secara cepat, mudah, dan murah dengan menggunakan zat penjerap. Zat penjerap berupa serbuk halus yang dilapiskan secara merata pada lempeng kaca. Kromatografi lapis tipis merupakan salah satu kromatografi padat cair yang terdiri atas dua fase, yaitu fase diam yang berupa padatan dan fase gerak yang berupa cairan. Kromatogramnya berupa noda-noda yang terpisah setelah divisualisasikan dengan cara fisika maupun kimia dan memiliki faktor retensi (R_f)(10).

a. Fase Diam

Fase diam umumnya berupa materi anorganik dengan struktur berpori dengan luas permukaan yang tinggi. Lempeng kromatografi lapis tipis disiapkan dari materi ini dengan mengikatnya pada sebuah penyangga dengan bantuan pengikat organik maupun anorganik. Penyangga yang biasa digunakan berupa gelas, aluminium foil, atau plastik. Pengikat organik yang biasa digunakan adalah polivinilalkohol dengan berat molekul yang bervariasi, sedangkan contoh pengikat anorganik digunakan gipsium. Bahan yang dapat digunakan sebagai penjerap adalah silika gel, oksida aluminium, magnesium silikat, atau selulosa. Penjerap yang banyak digunakan adalah silika gel dan alumina yang telah dimodifikasi permukaannya(10).

b. Fase Gerak

Fase gerak adalah medium pembawa yang terdiri dari satu atau beberapa pelarut yang bergerak didalam fase diam karena adanya kerja kapiler. Campuran pelarut yang memiliki kepolaran yang berbeda akan memberikan daya pemisahan yang baik(11).

c. Parameter Retensi

Posisi tiap bercak zat pada lempeng kromatografi lapis tipis dikarakteristikan oleh R_f . Istilah R_f didefinisikan sebagai jarak yang ditempuh bercak dari titik awal penotolan bercak(z_s), dibagi dengan jarak yang ditempuh fase gerak dari garis awal (z_f). $R_f = z_s/z_f$, sedangkan $H R_f$ merupakan seratus kali angka R_f .

d. Penyiapan dan penotolan sampel

Metode penyiapan sampel dilakukan untuk analisis kromatografi yaitu dengan cara melarutkan sampel, ekstraksi, sentrifugasi, dan penguapan. Sampel dapat ditotolkan pada lempeng KLT dalam bentuk noda dan pita. Bentuk pita umumnya digunakan untuk KLT preparatif. Bentuk bercak yang kecil, umumnya berdiameter 3 mm akan meningkatkan efisiensi pemisahan. Noda yang ditotolkan dengan konsentrasi yang terlalu pekat akan memberikan pemisahan yang kurang baik dan akan menghasilkan bercak yang tidak simetris. Bercak yang ditotolkan secara tepat akan menghasilkan bentuk bercak yang simetris dan kompak(10).

e. Elusi

Hampir semua KLT dielusi dengan cara menaik linear. Bejana yang umum digunakan adalah bejana kaca. Sebelum elusi dilakukan, bejana dijenuhkan terlebih dahulu dengan eluen terpilih. Pemilihan eluen dapat dilakukan dengan cara mencoba-coba untuk mendapatkan hasil yang diinginkan ataupun dengan menggunakan literatur yang ada. Penjenuhan yang sempurna akan memperkecil penguapan pelarut dan bercak yang dihasilkan akan lebih baik(10).

f. Deteksi

Pengamatan dapat dilakukan secara visual apabila bercak yang dihasilkan berwarna. Sedangkan apabila bercak tidak berwarna pengamatan dapat dilakukan pada cahaya UV 254 nm dan cahaya UV 366 nm.

d. Densitometri

Densitometri merupakan metode analisis kuantitatif hasil kromatografi lapis tipis berdasarkan pengukuran serapan atau fluoresensi dari bercak pada lempeng KLT menggunakan densitometer. Pada umumnya densitometer mempunyai sumber cahaya, kondensor, sistem pemfokus, dan detektor peka cahaya. Metode pengukuran didasarkan atas proses transmisi ataupun proses pemantulan. Pada proses transmisi, lempeng dilewati seberkas sinar dan besarnya energi yang ditransmisikan diukur. Sedangkan pada proses pemantulan, sinar diarahkan pada lempeng dan berkas sinar yang dipantulkan diukur besarnya. Energi yang ditransmisikan maupun yang dipantulkan dideteksi oleh densitometer dan dikonversikan dalam bentuk puncak-puncak(12).

BAB III

BAHAN DAN CARA KERJA

A. Alat

Bejana kromatografi (CAMAG); CAMAG TLC Scanner 3; Lampu UV; Lempeng tetes; Lempeng silika gel 60F 254 (Merck) ; Mikroskop dan perlengkapannya(Nikon); Neraca analitik (Acculab); Pipa kapiler ; Standar warna Pantone; Alat – alat gelas.

B. Bahan

1. Bahan uji

- Ranitidin hidroklorida (UnionQuimico Farmaceutica)
- Simetidin(Changzhou Longcheng Medicine Raw Material CO)
- Famotidin(Tonira Pharma Limited)
- Klorfeniramin maleat (Supriya Chemical)
- Difenhidramin hidroklorida (Brataco Chemica)
- Tablet Ranitidin hidroklorida (Sanbe Farma)
- Tablet Famotidin (Sanbe Farma)
- Tablet Simetidin (Kalbe Farma)
- Tablet c.t.m (Ciubros Farma)
- Tablet Otede(Sanbe Farma)

2. Pereaksi

Asam sulfat pa (*Merck*), asam klorida pa (*Merck*), asam nitrat pa (*Merck*), aseton pa (*Merck*), metanol pa (*Merck*), etanol pa (*Merck*), butanol pa (*Merck*) , besi (III) klorida, natrium hidroksida, aqua bromata, raksa (II) klorida pa (*Merck*), asam sulfanilat, natrium nitrit, formaldehid pa (*Merck*), kalium ferisianida, kalium ferosianida, dan asam pikrat.

3. Larutan pereaksi

a. Pereaksi Besi (III) klorida (9)

Ditimbang 4,5 g besi (III) klorida, lalu dilarutkan dalam 100 mL aquadest.

b. Pereaksi Diazo (9)

Diazo A : ditimbang 1 g asam sulfanilat, dilarutkan dalam 60 mL asam klorida 4N, lalu ditambahkan aquadest sampai volume 140 mL.

Diazo B : Ditimbang 0,9 g natrium nitrit, lalu dilarutkan dalam 100 mL aquadest.

c. Pereaksi para-Dimetilaminobenzoat (13)

Ditimbang 1 g para-Dimetilaminobenzoat, dilarutkan dalam 10 mL asam klorida 0,4N kemudian ditambahkan dengan aquadest hingga 100 mL .

d. Pereaksi asam pikrat (13)

Ditimbang 1 g asam pikrat, lalu dilarutkan dalam 100 mL aquadest.

e. Pereaksi Fe-kompleks (13)

Ditimbang 3 g kalium iodida, ditambahkan 3mL larutan besi (III) klorida 5% dan 1 mL asam klorida pekat, kemudian ditambahkan aquadest sampai volume 100 mL.

f. Pereaksi kalium ferisianida (13)

Ditimbang 1 g kalium ferisianida, lalu dilarutkan dalam 100 mL aquadest.

g. Pereaksi kalium ferosianida (13)

Ditimbang 5,3 g kalium ferosianida, lalu dilarutkan dalam 100 mL aquadest .

h. Pereaksi Perak nitrat (11)

Ditimbang 2 g perak nitrat, kemudian dilarutkan dalam 10 mL air.

i. Pereaksi Nessler(13)

Larutkan 50 g kalium iodida dalam 50 mL air. Tambahkan larutan 22 g raksa (II) klorida dalam 350 mL air. Hingga terbentuk endapan. Tambahkan 200 mL natrium hidroksida 5N. Tambahkan air hingga 1L. Biarkan semalam dan ambil larutan jernih.

j. Pereaksi Aqua bromata (14)

Larutan Brom jenuh dalam air.

C. Cara Kerja

1. Percobaan reaksi warna

a. Reaksi dengan aqua bromata (14)

Diambil 3-5 mg serbuk zat, dilarutkan dalam 1 mL air lalu ditambahkan 4 tetes aqua bromata. Diamati warna dan kemungkinan endapan yang terbentuk.

b. Reaksi dengan besi (III) klorida (9)

Diambil 3-5 mg serbuk zat, dilarutkan dalam 1 mL air ditambahkan 1-2 tetes pereaksi besi (III) klorida 4,5%. Diamati perubahan warna yang terjadi.

c. Reaksi dengan pereaksi Diazo (9)

Diambil 3-5 mg serbuk zat, dilarutkan dalam 1 mL air kemudian ditambahkan 1 mL pereaksi Diazo A dan Diazo B (4:1), lalu ditambahkan natrium hidroksida 2N hingga larutan bereaksi basa. Dipanaskan selama 10 menit dan diamati perubahan warna yang terjadi

d. Reaksi dengan pereaksi Marquis(9)

Diambil 3-5 mg serbuk zat, dimasukkan dalam tabung reaksi. Ditambahkan 1 tetes formalin dan 1 mL asam sulfat pekat. Diamati warna yang terjadi.

e. Reaksi dengan para-Dimetilaminobenzoat hidroklorida(13)

Diambil 3-5 mg serbuk zat, di tempatkan pada plat tetes, lalu

ditambahkan 4 tetes pereaksi para-Dimetilaminobenzoat hidroklorida, kemudian diamati warna yang terjadi.

f. Reaksi dengan pereaksi Nessler (9)

Diambil 3-5 mg serbuk zat, di tempatkan pada plat tetes, lalu di tambahkan 4 tetes pereaksi Nessler , kemudian diamati warna yang terjadi.

2. Percobaan mikrokristal

a. Asam pikrat (13)

Sebanyak 1-2 mg serbuk zat ditambahkan 1-2 tetes larutan pereaksi ditambahkan diatas kaca objek, dibiarkan beberapa menit hingga terbentuk kristal dan amati dibawah mikroskop.

b. Kalium ferisianida (13)

Sebanyak 1-2 mg serbuk zat ditambahkan 1-2 tetes larutan pereaksi ditambahkan diatas kaca objek, dibiarkan beberapa menit hingga terbentuk kristal dan amati dibawah mikroskop.

c. Fe-kompleks (13)

Sebanyak 1-2 mg serbuk zat ditambahkan 1-2 tetes larutan pereaksi ditambahkan diatas kaca objek, ditutup dengan kaca penutup dan dipanaskan diatas api selama beberapa menit. Setelah dingin, kristal yang terbentuk diamati dibawah mikroskop.

d. Kalium ferrosianida (13)

Sebanyak 1-2 mg serbuk zat ditambahkan 1-2 tetes larutan pereaksi ditambahkan diatas kaca objek, dibiarkan beberapa menit hingga terbentuk kristal dan amati dibawah mikroskop.

e. Amonium reineckat (15).

Sebanyak 1-2 mg serbuk zat ditambahkan 1-2 tetes asam klorida 2N di atas kaca objek. Pada tepi larutan zat tersebut ditaburkan serbuk amonium reineckat. Kemudian didiamkan beberapa menit hingga terbentuk kristal, lalu kristal yang terbentuk diamati dengan mikroskop.

3. Percobaan Kromatografi Lapis Tipis- Densitometri

A. Percobaan kromatografi lapis tipis – densitometri

Pada percobaan dengan kromatografi lapis tipis ini sebelumnya telah dilakukan percobaan pendahuluan untuk memilih fase gerak terpilih dan dalam percobaan ini fase gerak yang digunakan adalah dua jenis fase gerak. Adsorben yang digunakan pada percobaan ini adalah lempeng silika gel 60F 254 dengan ukuran 10 x 10 dan jarak elusi 8cm. Fase gerak yang digunakan pada percobaan ini adalah sebagai berikut :

- Metanol-amonia (100:1.5)
- Metanol-butanol (70:30)

Deteksi bercak:

- Sinar UV

Pembuatan larutan standar yang akan ditotolkan:

1. Ditimbang zat sebanyak 50 mg, kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 10 mL. Lalu ditambahkan metanol p a, setelah itu dikocok hingga larut.
2. Sebanyak 2,0 mL larutan tersebut diatas dipipet, kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 10 mL. Kemudian ditambahkan metanol pa hingga tanda batas pada labu ukur. Setelah itu dikocok hingga homogen.
- 3.

Pembuatan larutan sampel yang akan ditotolkan:

1. Ditimbang sebanyak 100 mg zat yang telah digerus, kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 10 mL. Lalu dilarutkan dalam metanol p a.
2. Setelah larut, ditambahkan methanol dan volume dicukupkan hingga tanda batas.
3. Larutan disaring dua kali dengan kertas saring.

Prosedur kerja:

1. Bejana kromatografi dijenuhkan dengan eluen yang akan digunakan.
2. Lempeng silika gel diaktifkan pada suhu 110°C di dalam oven selama 60 menit.
3. Sebanyak 1µl larutan zat dalam metanol dengan konsentrasi 1000 ppm ditotolkan pada lempeng silika gel.
4. Lempeng dimasukkan kedalam bejana kromatografi, kemudian dielusi. Lalu setelah dielusi lempeng diangkat dan keringkan.
5. Bercak kromatogram diamati dibawah sinar UV pada panjang gelombang 254 nm. Kemudian dimasukkan kedalam densitometer dan dicatat nilai hR_f zat.

Bab IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL PENELITIAN

1. Percobaan reaksi warna dan fluoresensi

Percobaan reaksi warna dan fluoresensi terhadap zat murni maupun dalam tablet hasilnya dapat dilihat pada Tabel 3-7.

2. Percobaan reaksi mikrokristal

Percobaan mikrokristal terhadap zat murni dan tablet hasilnya dapat dilihat pada Gambar 5-7.

3. Percobaan kromatografi lapis tipis- densitometri

Percobaan kromatografi lapis tipis–densitometri dapat dilihat pada Gambar 8-23.

B. PEMBAHASAN

Pada analisis kualitatif suatu zat, percobaan reaksi warna merupakan cara yang cukup sederhana untuk mengidentifikasi suatu zat. Dalam melakukan reaksi warna diperlukan suatu standar warna yang baku, sehingga pada penelitian ini digunakan standar warna yang diproduksi oleh *Pantone Inc.* Pada penelitian ini, hasil perubahan warna dan pembentukan endapan yang diamati stabil dalam waktu 10 menit. Reaksi warna pada penelitian ini dilakukan terhadap zat murni dan zat dalam sediaan tablet.

Pada reaksi terhadap zat dalam sediaan tablet, zat aktif dalam tablet dipisahkan dari bahan pengisi. Pemisahan ini dilakukan dengan cara menggerus sediaan tablet yang ada hingga halus kemudian tablet tersebut diekstraksi dengan cara melarutkannya dalam metanol, lalu disaring. Filtrat hasil penyaringan kemudian diuapkan. Hasil penguapan ini yang selanjutnya digunakan untuk reaksi warna maupun reaksi mikrokristal.

Pereaksi warna yang digunakan pada analisis senyawa golongan antihistamin ini antara lain adalah pereaksi Ehrlich, pereaksi Marquis, pereaksi Diazo, pereaksi Nessler, dan pereaksi warna lainnya. Dari lima senyawa golongan antihistamin yang diuji, baik bahan baku maupun sediaan dalam tablet, ternyata hanya beberapa senyawa saja yang memberikan warna yang berbeda. Tetapi ada juga yang dengan beberapa pereaksi warna kelima senyawa yang diuji tersebut memberikan hasil yang sama.

Pada reaksi warna dengan asam-asam pekat, dari lima senyawa antihistamin yang diuji empat diantaranya menunjukkan warna yang sama, hanya ranitidin hidroklorida saja yang menunjukkan warna yang berbeda, yaitu dengan asam sulfat pekat. Namun warna yang dihasilkan tidak stabil, warna yang terbentuk berubah setiap lima menit hingga mencapai menit ke 20. Pada menit ke 21 dihasilkan warna hijau yang stabil. Sementara dengan asam-asam pekat lainnya seperti asam nitrat dan asam klorida pekat kelima senyawa antihistamin tersebut menunjukkan warna yang sama. Reaksi

dengan asam pekat menunjukkan terjadinya reaksi hidrolisis terhadap zat uji.

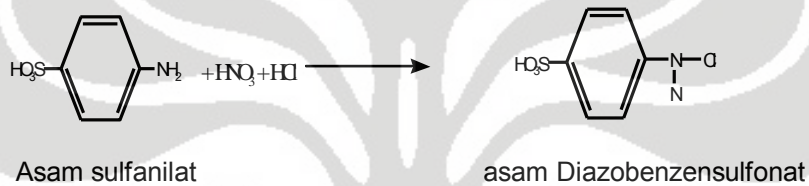
Pada reaksi warna dengan pereaksi Ehrlich, dari lima senyawa yang diuji, ketika direaksikan dengan pereaksi ini hanya ranitidin hidroklorida saja yang menghasilkan warna merah. Sedangkan empat senyawa yang lainnya menunjukkan warna yang sama dengan warna pereaksi tersebut. Warna merah yang ditunjukkan oleh ranitidin hidroklorida tersebut stabil untuk waktu yang lama dan warna yang dihasilkan oleh bahan baku maupun dari sediaan menunjukkan hasil yang sama.

Pada percobaan dengan pereaksi besi (III) klorida, kelima senyawa menunjukkan warna jingga dengan intensitas warna yang berbeda, selain itu pada simetidin dan famotidin menunjukkan adanya endapan berwarna merah bata. Dengan pereaksi Nessler, ranitidin hidroklorida yang direaksikan dengan pereaksi ini membentuk endapan berwarna kuning, sedangkan difenhidramin hidroklorida membentuk endapan putih. Hasil reaksi yang ditunjukkan oleh famotidin berupa endapan berwarna kuning. Reaksi dengan pereaksi nessler ini digunakan untuk mengidentifikasi adanya gugus amin.

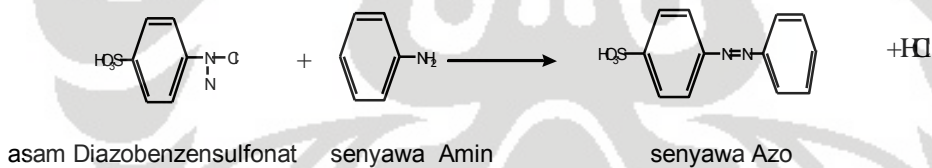


Gambar 2 . Reaksi antara amin dengan tetraiodomerkurat(II) (13)

Pada reaksi dengan pereaksi Diazo, kelima senyawa antihistamin yang diuji menghasilkan warna kuning hingga jingga. Antara bahan baku dengan tablet yang diuji warna yang dihasilkan sama. Pembentukan warna terjadi dalam waktu yang tidak bersamaan. Pada ranitidin hidroklorida, famotidin, dan simetidin warna terbentuk setelah dipanaskan selama tiga menit. Sedangkan klorfeniramin maleat dan difenhidramin hidroklorida memerlukan waktu pemanasan selama lima menit.



Gambar 3. Reaksi pembentukkan asam Diazobenzensulfonat (22)



Gambar 4. Reaksi pembentukkan senyawa Azo pada senyawa amin (22)

Selanjutnya dengan pereaksi Marquis, semua senyawa membentuk cincin dengan warna larutan yang hampir sama satu dengan yang lain. Zat uji memberikan warna jingga dengan intensitas yang berbeda satu dengan yang lain. Pereaksi ini digunakan untuk mengidentifikasi adanya cincin

aromatis dalam struktur zat uji. Dengan terbentuknya cincin, maka menandakan adanya gugus aromatis.

Pada reaksi dengan aqua brom, kelima senyawa antihistamin yang diuji memberikan hasil yang sama yaitu menghilangkan warna dari aqua brom. Aqua brom yang semula berwarna coklat ketika ditambahkan kedalam larutan zat dalam asam asetat berubah menjadi tidak berwarna. Aqua brom digunakan untuk mengidentifikasi adanya ikatan rangkap dalam struktur zat uji. Hilangnya warna aqua brom menandakan terjadinya pemutusan ikatan rangkap.

Reaksi dengan perak nitrat menunjukkan pembentukan endapan. Dari lima zat uji, yang menunjukkan terbentuknya endapan adalah ranitidin hidroklorida dan difenhidramin hidroklorida. Sedangkan klorfeniramin maleat, famotidin, dan simetidin tidak menunjukkan terbentuknya endapan. Reaksi dengan perak nitrat digunakan untuk mengidentifikasi adanya gugus klorida dalam struktur zat uji. Pada klorfeniramin maleat terdapat gugus klorida, seharusnya zat ini bereaksi membentuk endapan perak klorida dengan pereaksi perak nitrat, namun kenyataannya pada saat percobaan tidaklah demikian. Hal ini disebabkan karena gugus klorida terikat pada inti aromatis membentuk ikatan yang kuat.

Reaksi-reaksi warna yang dilakukan pada analisis senyawa golongan antihistamin ini dapat digunakan sebagai cara mengidentifikasi senyawa golongan ini, sebab ada beberapa reaksi warna yang menunjukkan warna

yang spesifik terhadap senyawa antihistamin, ketika direaksikan dengan pereaksi.

Pada percobaan mikrokristal, pereaksi yang digunakan adalah aseton-air, asam pikrat, kalium ferisianida, kalium ferosianida, dan garam ammonium reineckat. Pada percobaan mikrokristal dengan aseton – air, Kristal yang terbentuk didasarkan atas reaksi rekristalisasi. Dengan menggunakan pereaksi aseton–air hanya famotidin yang membentuk kristal. Famotidin dilarutkan dalam aseton hingga larut, kemudian diteteskan diatas kaca objek, yang telah diberi 1 tetes air. Kristal famotidin dalam aseton –air terbentuk dalam waktu 15 menit.

Pada percobaan mikrokristal dengan asam pikrat famotidin, simetidin, klorfeniramin maleat, dan difenhidramin hidroklorida membentuk kristal-kristal yang berbeda. Kristal yang terbentuk dengan asam pikrat terjadi dalam waktu 20-30 menit setelah direaksikan. Reaksi mikrokristal dengan garam reineckat menunjukkan bahwa kelima obat golongan antihistamin ini dapat membentuk kristal yang berbeda. Sedangkan reaksi mikrokristal dengan pereaksi kalium ferisianida, kalium ferosianida, dan mikrosublimasi tidak ada satu pun obat golongan antihistamin ini yang membentuk kristal.

Percobaan kromatografi lapis tipis pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan dua fase gerak. Pemilihan fase gerak ini berdasarkan atas literatur yang ada dan hasil orientasi peneliti. Lempeng yang digunakan berukuran 15x10 cm, volume fase gerak yang digunakan sebanyak 30 ml.

Sebelum digunakan, bejana kromatografi dienuhkan dengan fase gerak yang akan digunakan. Penenuhan bejana dilakukan selama 2 jam. Bercak yang ada selanjutnya dideteksi dengan lampu ultraviolet pada panjang gelombang 254nm, dan nilai hRf zat diperoleh dengan pengukuran menggunakan alat densitometri.

Fase gerak terpilih yang digunakan pada percobaan ini adalah metanol-butanol dengan perbandingan 70:30 dan metanol –amonia dengan perbandingan 100:1,5. Fase gerak pertama digunakan untuk mengidentifikasi famotidin, simetidin, dan difenhidramin hidroklorida. Sedangkan fase gerak kedua digunakan untuk mengidentifikasi klorfeniramin maleat dan ranitidin hidroklorida. Fase gerak pertama tidak digunakan untuk mengidentifikasi klorfeniramin maleat dan ranitidin hidroklorida sebab nilai hRf yang dihasilkan zat tersebut dengan fase gerak ini terlalu besar. Jika nilai hRf terlalu besar berarti zat terlalu cepat terelusi, bila terlalu cepat terelusi maka pemisahannya menjadi tidak baik. Begitu pula halnya dengan fase gerak kedua, fase gerak ini tidak digunakan untuk mengidentifikasi famotidin, ranitidin hidroklorida, serta difenhidramin hidroklorida karena nilai hRf zat tersebut dengan fase gerak ini tidak memuaskan.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Dari data data hasil percobaan yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan:

1. Dari percobaan reaksi warna ranitidin hidroklorida dapat diidentifikasi dengan asam sulfat pekat dan dengan pereaksi Ehrlich.
2. Dari hasil percobaan mikrokristal famotidin, simetidin, klorfeniramin maleat, dan difenhidramin hidroklorida dapat memberikan bentuk kristal yang berbeda dengan pereaksi asam pikrat dan garam ammonium Reineckat.
3. Kromatografi lapis tipis dengan fase gerak metanol-amonia (100:1.5) dapat digunakan untuk menganalisis famotidin, simetidin, dan difenhidramin hidroklorida. Sedangkan fase gerak metanol-butanol (70:30) dapat digunakan untuk menganalisis ranitidin hidroklorida dan klorfeniramin hidroklorida.
4. Dari hasil percobaan dengan densitometri dapat diketahui spektrum serapan dan panjang gelombang maksimum, difenhidramin hidroklorida pada 252 nm, Klorfeniramin maleat pada 225 nm,

famotidin pada 204 nm, Ranitidin hidroklorida pada 206 nm, dan Simetidin pada 348 nm.

B. SARAN

Perlu dilakukan analisis terhadap senyawa golongan antihistamin lainnya dalam sediaan.



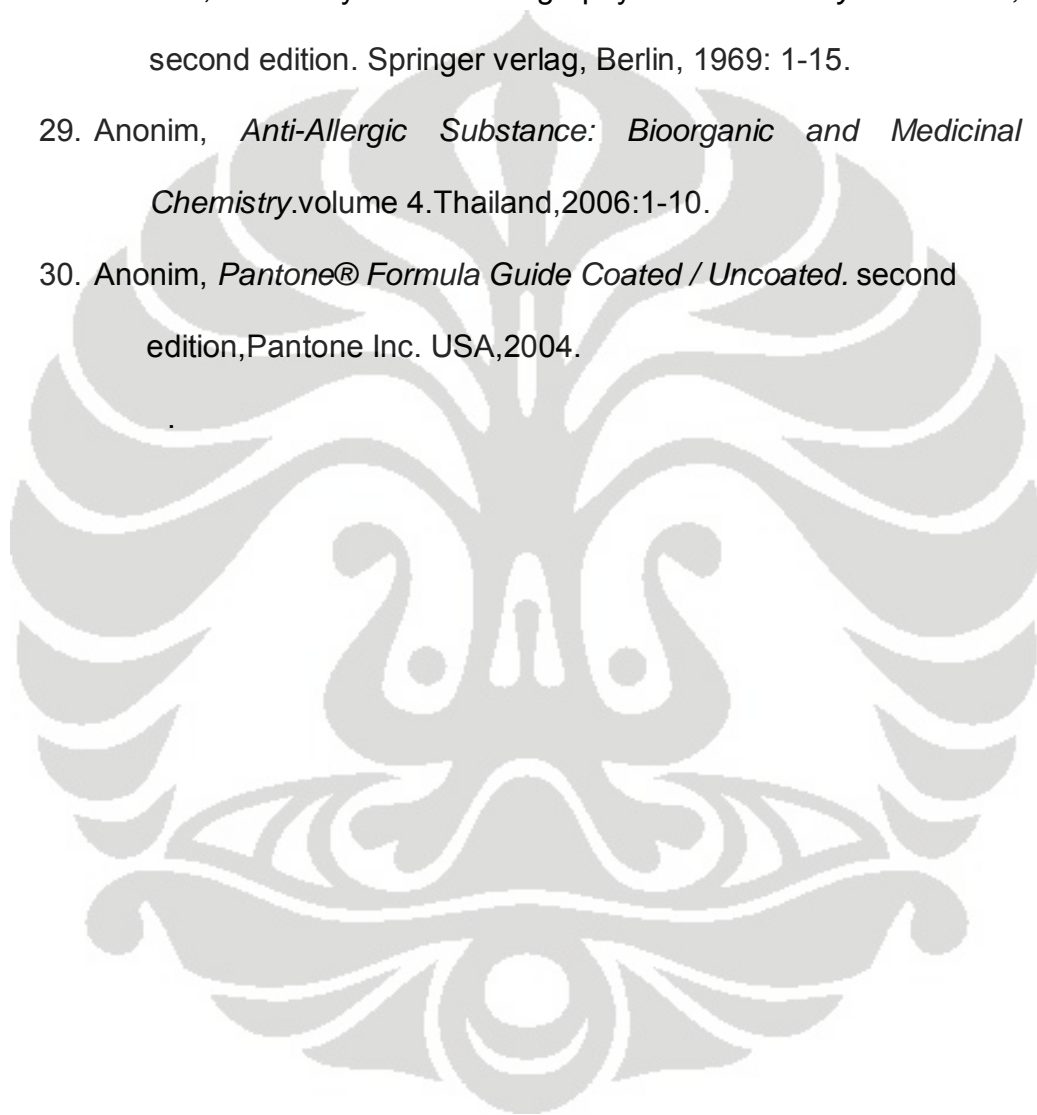
DAFTAR ACUAN

1. Burger, Alfred, *Burger' Medicinal Chemistry And Drug Discovery*, 5th ed, Vol 3.Wiley-VCH inc.USA, 1996: 512.
2. Gringauz, Alex, *Introduction to Medicinal Chemistry How Drugs Act and Why*, Wiley-VCH inc, USA, 1997: 621-639.
3. Anonim, *Peringatan nomor KB.01.001.2003,tentang Obat Tradisional Mengandung Bahan Kimia*. 2003.
4. Anonim, *Farmakope Indonesia*, edisi keempat, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta,1995.
5. Goodman S Louis, Alfred Gilman(ed), *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, fifth edition, 1975: 590- 613.
6. Anonim, *Farmakologi dan Terapi*, edisi keempat, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta,1995: 491.
7. Setiono L, Pudjaatmaka Hadyana, *Vogel Buku Teks Analisis Anorganik Kualitatif Makro dan Semimikro*, edisi kelima, PT. Kalman Media Pustaka, Jakarta, 1990: 144- 162.
8. Wiig, Edwin. O, Willard. E. Line, John.F. Flagg, *Semimicro Qualitative Analysis a Course in Applied Chemical Equilibrium*. D. Van Nostrand Company, Inc, USA, 1958: 1- 11 .
9. Moffat, AC, *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*, 2nd edition. The pharmaceutical Press, London, 1986: 129-147.

10. Touchstone JC, Murrell F. Dobbins, *Practise of Thin Layer Chromatography*, A. Wiley-Interscience Publication, USA, 1983: 1- 10.
11. Anonim, *Farmakope Indonesia*, edisi ketiga, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 1979: 153
12. Touchstone JC, Joseph Sherma, *Densitometry in Practise and Application*, A Wiley- Interscience and Publication. USA. 1983: 507- 519.
13. Moffat, AC, *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*, volume I. The pharmaceutical Press, London, 1978: 123-141, 797-809.
14. Anonim, *British Farmacopoeia*, The General Council of Medical and Registration of The United Kingdom, London, 1932.
15. Nobuhiko, Iritani, Miyahara Taketsune, Takahashi Ichiro, Chelatometric Determination of Pharmaceuticals. VII. : Determination of Organic Bases using Reinecke Salt, *Journal of The Pharmaceutical Society of Japan*, Vol 89.2000: 342.
16. Wenger PE, Duckert R (ed), *Reagents for Qualitative Inorganic Analysis*, Elsevier, New York, 1948: 346.
17. Block John M, Beale John M (ed), *Buku Teks Wilson dan Gisvald Kimia Farmasi dan Medisinal Organik*, edisi kedelapan, JB. Lippincott Company. Philadelphia, Toronto, 2001: 255- 263.

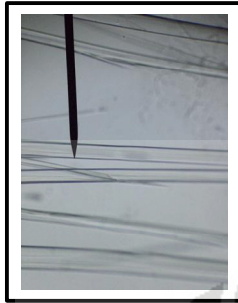
18. Anonim, *The Pharmacopoeia of The United State of America*, 16th revision, USP Convention, 1960:1552.
19. Anonim, *Farmakope Indonesia*, edisi pertama, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 1962:176.
20. Anonim, Thin layer chromatography,
[http://en.wikipedia.org/wiki/Thin layer chromatography](http://en.wikipedia.org/wiki/Thin_layer_chromatography): 23
agustus 2007, pukul 23.50 wib.
21. Hall WT, *Analytical Chemistry*. Volume I, Ninth edition, John Willey and son' Inc, New York, 1963: 1-5.
22. Reagent, <http://faculty.uccb.ns.ca/chowley/CSF/REAGENTPRES.htm>, tanggal 12 Oktober 2007, pukul 10.00.
23. Anonim.TLC, http://www.wellesley.edu/Chemistry/chem211lab/OrgoLab_Manual/Appendix/Techniques/TLC/thin_layer_chrom.html: 30
September 2007. pukul 23.00 wib.
24. Anonim.TLC, <http://orgchem.colorado.edu/hndbksupport/TLC/TLC.html>:
23 agustus 2007, pukul 22.10 wib.
25. Schenk, George H, *Qualitative Analysis and Equilibrium*, 2nd edition, Houghton Mifflin Company, Boston, 1983: 11-15.
26. Sorum, JJ.Lagowski CH, *Introduction to Semimicro Qualitative Analysis*, 7th edition, Prentice Hall, New Jersey, 1991: 1-11.

27. Heftman E, *Chromatography Fundamental and Application of Chromatographic and Electrophoretic Methods*, 1st edition, Elsevier Scientific Publishing Company, New York,1983: 1-5.
28. Stahl E, *Thin Layer Chromatography. A. Laboratory Handbook*, second edition. Springer verlag, Berlin, 1969: 1-15.
29. Anonim, *Anti-Allergic Substance: Bioorganic and Medicinal Chemistry*.volume 4.Thailand,2006:1-10.
30. Anonim, *Pantone® Formula Guide Coated / Uncoated*. second edition,Pantone Inc. USA,2004.

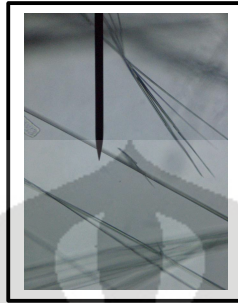




GAMBAR

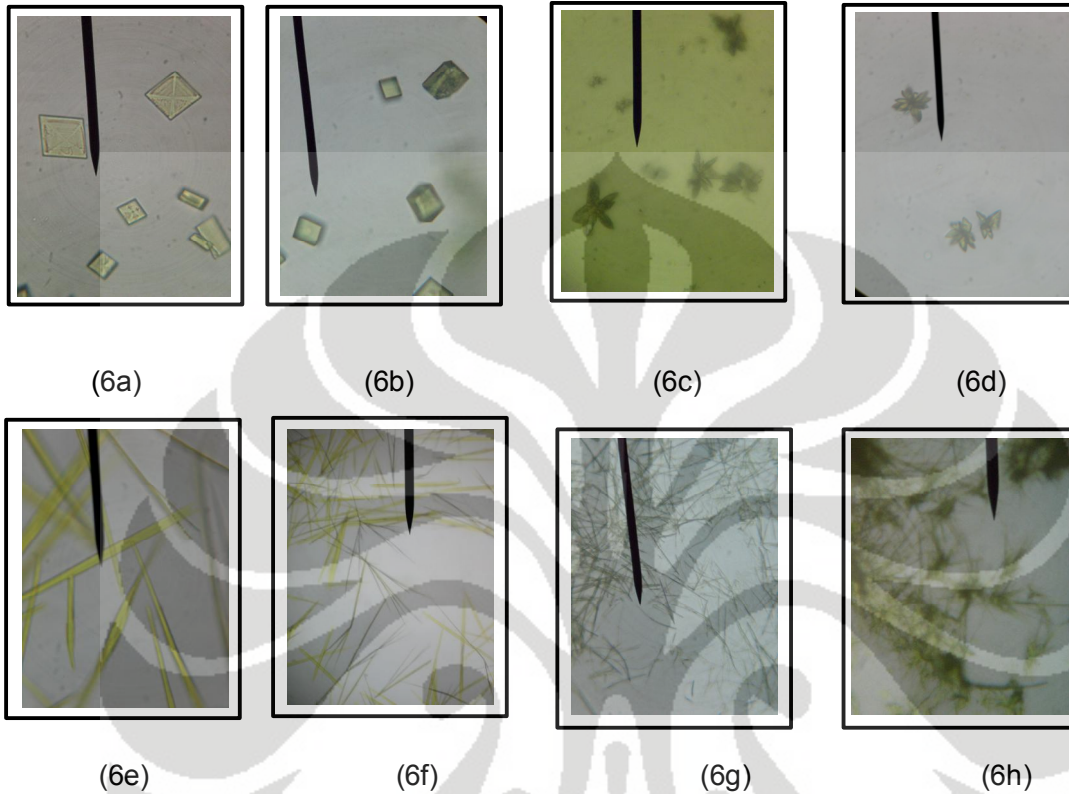


(5a)



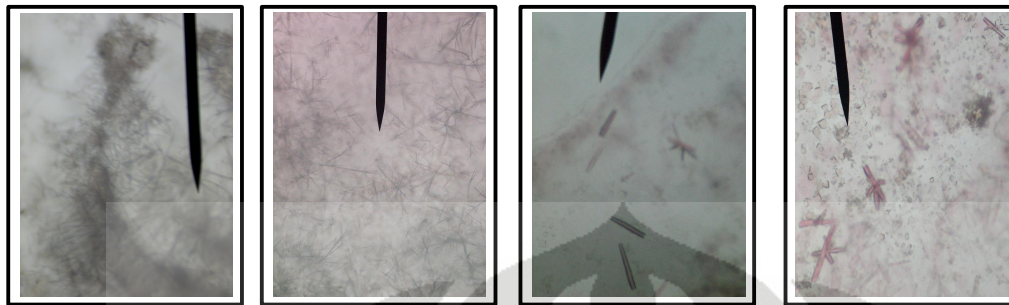
(5b)

Gambar 5. Mikrokristal Famotidin dengan aseton-air dengan perbesaran 10 kali (terbentuk dalam waktu 20 menit); (5a) tablet famotidin; (5b) bahan baku famotidin.



Gambar 6. Mikrokristal antihistamin dalam asam pikrat dengan perbesaran 40 kali

Keterangan : (6a) Difenhidramin hidroklorida (20 menit); (6b) Tablet Difenhidramin hidroklorida(20 menit); (6c)Klorfeniramin maleat (30 menit); (6d) Tablet Klorfeniramin maleat (30 menit); (6e)Simetidin(10 menit); (6f)Tablet Simetidin(10 menit) ; (6g) Famotidin(37 menit); (6h)Famotidin (37 menit).



(7a)

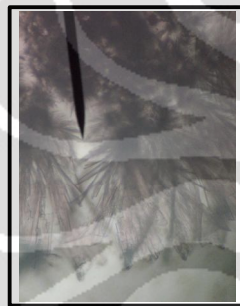
(7b)

(7c)

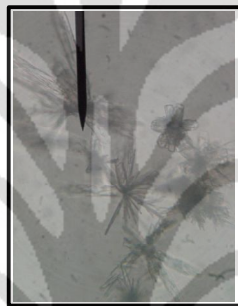
(7d)



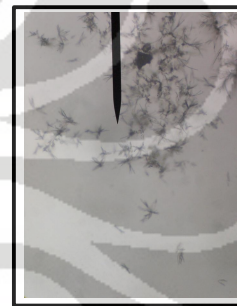
(7e)



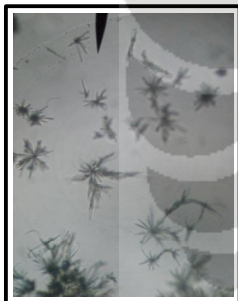
(7f)



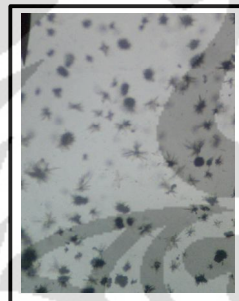
(7g)



(7h)



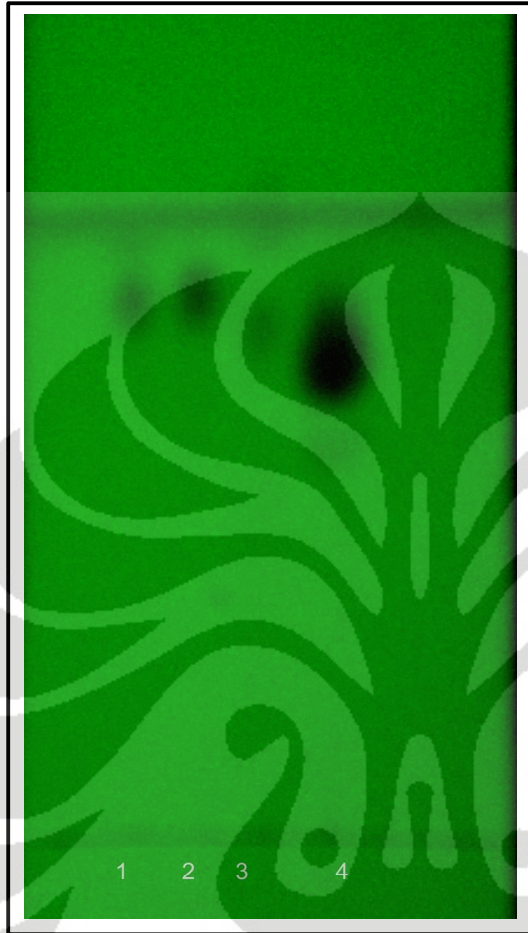
(7i)



(7j)

Gambar 7. Mikrokrystal dengan garam amonium reineckat perbesaran 40 kali

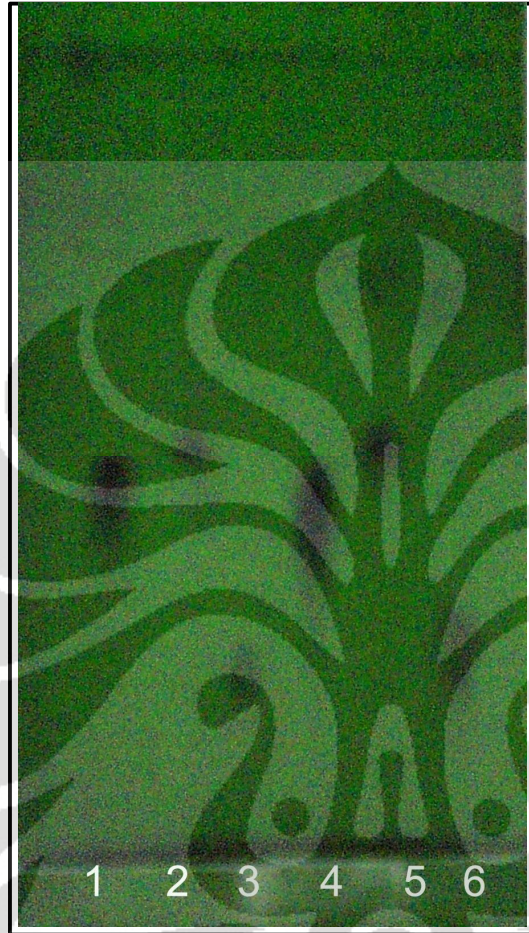
Keterangan : (7a) Difenhidramin hidroklorida (20 menit); (7b) Tablet Difenhidramin hidroklorida(20 menit); (7c)Klorfeniramin maleat (30 menit); (7d) Tablet Klorfeniramin maleat (30 menit); (7e)Simetidin(10 menit); (7f)Tablet Simetidin(10 menit) ; (7g) Famotidin(37 menit); (7h) Tablet Famotidin (37 menit); (7i) Ranitidin hidroklorida (15 menit); (7j) Tablet Ranitidin hidroklorida (15 menit)



Gambar 8. Kromatogram lapis tipis menggunakan fase gerak metanol – amonia (100:1,5).

Adsorben : silika gel 60 GF 254
Jarak elusi : 8 cm
Fase gerak : metanol – amonia (100:1,5)
Volume : 1 μ L
Deteksi : sinar UV 254 nm
Keterangan :

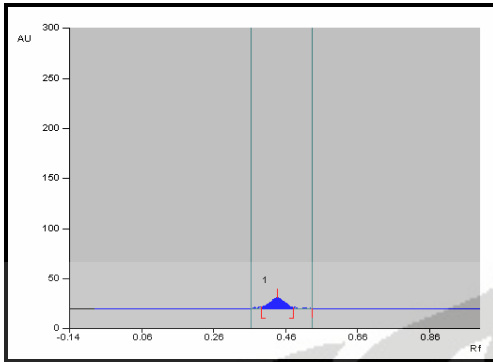
1. Klorfeniramin maleat 1000 ppm
2. Tablet Klorfeniramin maleat
3. Ranitidin hidroklorida 1000 ppm
4. Tablet Ranitidin hidroklorida



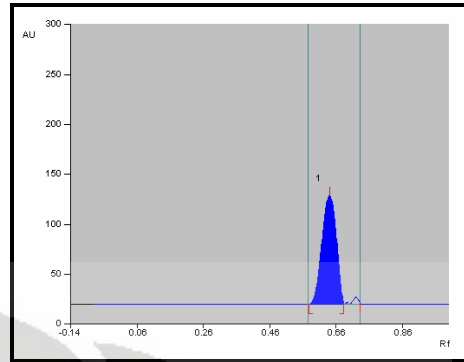
Gambar 9. Kromatogram lapis tipis menggunakan fase gerak metanol – butanol (70:30)

Adsorben : silika gel 60 GF 254
 Jarak elusi : 8 cm
 Fase gerak : metanol – butanol (70:30)
 Deteksi : sinar UV 254 nm
 Volume : 1 μ L
 Keterangan :

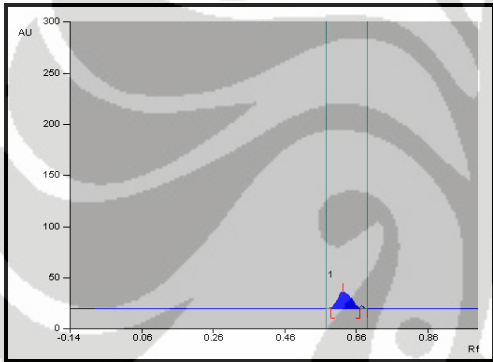
- | | |
|--|--------------------------------------|
| 1. Famotidin 1000 ppm | 4. Tablet Famotidin |
| 2. Simetidin 1000 ppm | 5. Tablet Simetidin |
| 3. Difenhidramin hidroklorida 1000 ppm | 6. Tablet Difenhidramin hidroklorida |



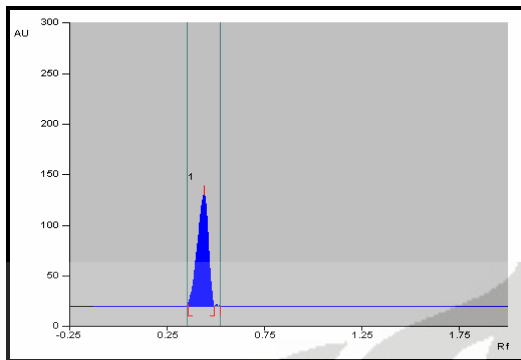
Gambar 10. Densitogram puncak Difenhidramin hidroklorida 1000 ppm dengan eluen metanol-butanol (70:30)



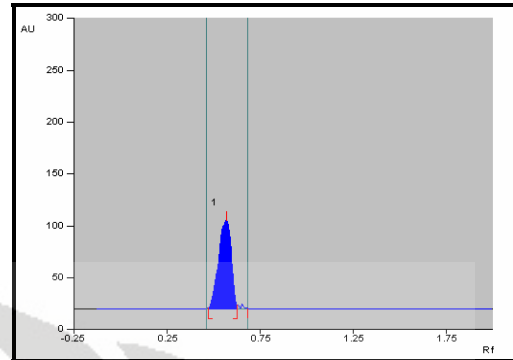
Gambar 11. Densitogram puncak Famotidin 1000 ppm dengan eluen metanol-butanol (70:30).



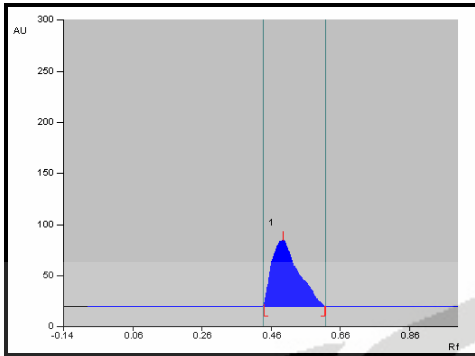
Gambar 12. Densitogram puncak Simetidin 1000 ppm dengan eluen metanol-butanol (70:30).



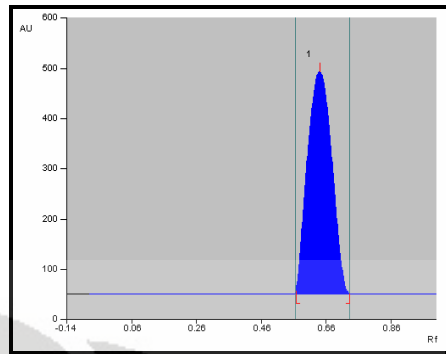
Gambar 13. Densitogram puncak Ranitidin hidroklorida 1000 ppm dengan eluen metanol-amonia (100:1,5)



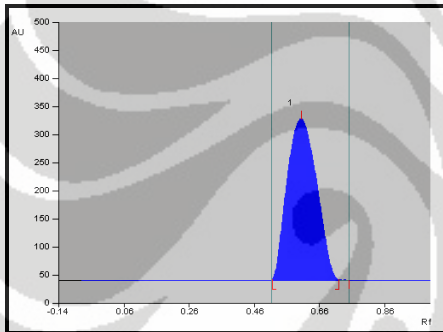
Gambar 14. Densitogram puncak Klorfeniramin maleat 1000 ppm dengan eluen metanol-amonia (100:1,5).



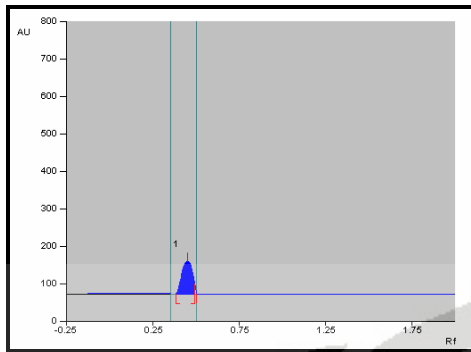
Gambar 15. Densitogram Difenhidramin hidroklorida 10000 ppm dalam sediaan tablet dengan eluen metanol-butanol (70:30).



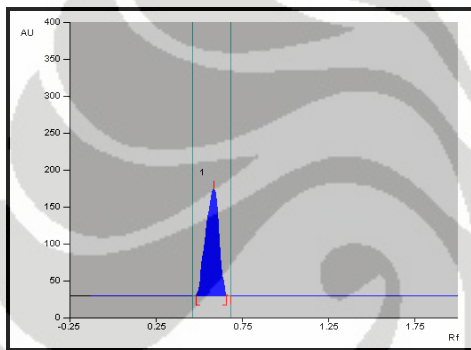
Gambar 16. Densitogram famotidin 10000 ppm dalam sediaan tablet dengan eluen metanol-butanol (70:30).



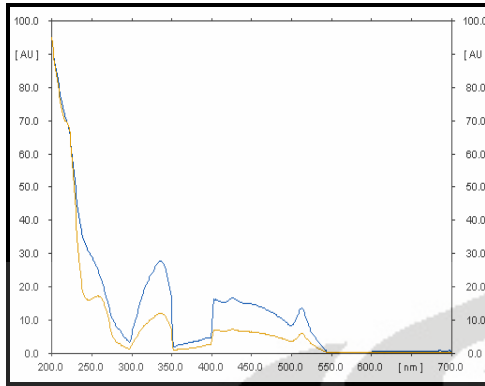
Gambar 17. Densitogram Simetidin 10000 ppm dalam sediaan tablet dengan eluen metanol-butanol (70:30)



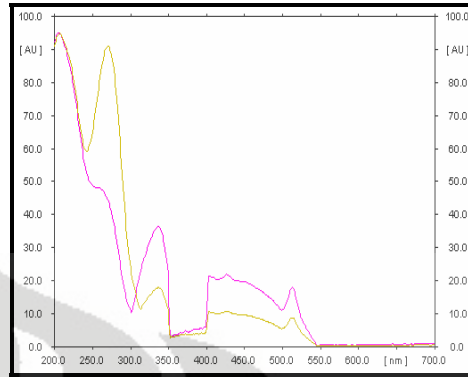
Gambar 18. Densitogram Ranitidin hidroklorida 10000 ppm dalam sediaan tablet dengan eluen metanol- amonia (100:1,5).



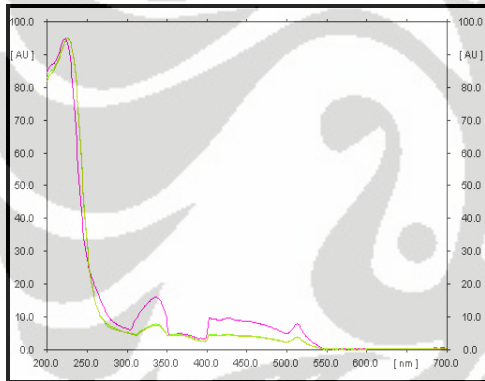
Gambar 19. Densitogram Klorfeniramin maleat 10000 ppm dalam sediaan tablet dengan eluen metanol- amonia (100:1,5).



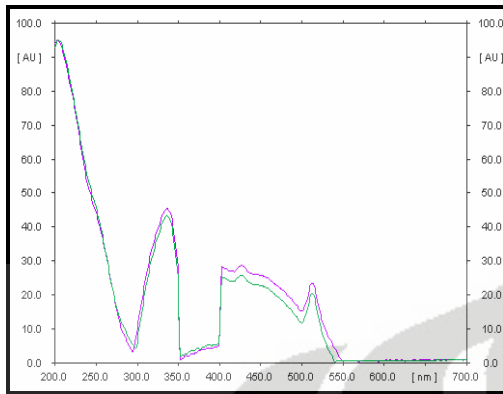
Gambar 20. Kurva serapan Difenhidramin hidroklorida (-) dalam sediaan tablet dibandingkan dengan bahan baku Difenhidramin hidroklorida (-).



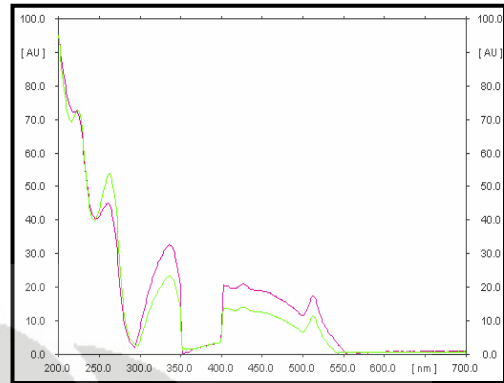
Gambar 21. Kurva serapan Famotidin (-) dibandingkan dengan bahan baku Famotidin (-).



Gambar 22. Kurva serapan Simetidin dalam sediaan tablet (-) dibandingkan dengan bahan baku Simetidin (-)



Gambar 23. Kurva serapan Ranitidin hidroklorida (-) dalam sediaan tablet dibandingkan dengan bahan baku ranitidin hidroklorida (-)



Gambar 24. Kurva serapan klorfeniramin maleat (-) dalam sediaan tablet dibandingkan dengan bahan baku klorfeniramin maleat(-)





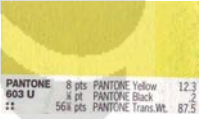

Tabel 3

Data hRf

	Eluen			
	Metanol-butanol(70:30)		Metanol-amonia (100:1,5)	
	hRf		hRf	
	Bahan baku	Tablet	Bahan baku	Tablet
Difenhidramin HCl	45	47	-	-
Klorfeniramin maleat	-	-	58	58
Famotidin	64	64	-	-
Ranitidin HCl	-	-	44	44
Simetidin	62	62	-	-

Tabel 4









Reaksi warna obat golongan antihistamin dengan asam sulfat pekat, asam klorida pekat, dan asam nitrat pekat

	H ₂ SO ₄ (p)	HCl(p)	HNO ₃ (p)
Difenhidramin HCl	-	-	-
Tablet Difenhidramin HCl	-	-	-
Klorfeniramin maleat	-	-	-
Tablet Klorfeniramin maleat	-	-	-
Famotidin	-	-	-
Tablet Famotidin	-	-	-
Ranitidin hidroklorida	 <p>PANTONE 54 pts PANTONE Yellow 32,5 7495 U 14 pts PANTONE Pro. Blue 7,0 14 pts PANTONE Black 7,0 84 pts PANTONE Trans. Wt. 53,5</p>	-	-
Tablet Ranitidin hidroklorida	 <p>PANTONE 54 pts PANTONE Yellow 32,5 7495 U 14 pts PANTONE Pro. Blue 7,0 14 pts PANTONE Black 7,0 84 pts PANTONE Trans. Wt. 53,5</p>	-	-
Simetidin	-	-	 <p>PANTONE 603 U 8 pts PANTONE Yellow 12,3 11 pts PANTONE Black 7 561 pts PANTONE Trans. Wt. 87,5</p>
Tablet Simetidin	-	-	 <p>PANTONE 603 U 8 pts PANTONE Yellow 12,3 11 pts PANTONE Black 7 561 pts PANTONE Trans. Wt. 87,5</p>

Keterangan: (-) = tidak terbentuk warna

Tabel 5







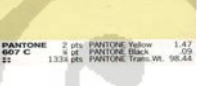



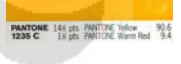



Reaksi warna obat golongan antihistamin dengan Besi(III)klorida dan perak nitrat

	Besi(III)klorida	Perak nitrat
Difenhidramin hidroklorida	-	endapan putih
Tablet Difenhidramin hidroklorida	-	endapan putih
Klorfeniramin maleat		-
Tablet Klorfeniramin maleat		-
Famotidin		-
Tablet Famotidin		-
Ranitidin hidroklorida		endapan putih
Tablet Ranitidin hidroklorida		endapan putih
Simetidin		-
Tablet Simetidin		-

Keterangan: (-) = tidak terbentuk warna

Tabel 6



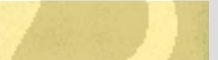

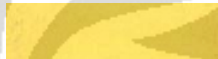









Reaksi warna obat golongan antihistamin dengan pereaksi Nessler dan pereaksi Diazo

	Nessler	Diazo
Difenhidramin hidroklorida	endapan putih	
Tablet Difenhidramin hidroklorida	endapan putih	
Klorfeniramin maleat		
Tablet Klorfeniramin maleat		
Famotidin		
Tablet Famotidin		
Ranitidin hidroklorida	endapan kuning	
Tablet Ranitidin hidroklorida	endapan kuning	
Simetidin	-	
Tablet Simetidin	-	

Keterangan: (-) = tidak terbentuk warna

Tabel 7



Reaksi warna obat golongan antihistamin dengan Aqua brom dan pereaksi Marquis

	Aqua brom	Marquis
Difenhidramin hidroklorida	 PANTONE 601 U 8 pts PANTONE Yellow 3.08 11 2514 pts PANTONE Black .05 PANTONE Trans.Wt. 96.87	 PANTONE 483 C 8 pts PANTONE Yellow 40.0 8 pts PANTONE Rub. Red 40.0 11 4 pts PANTONE Black 20.0
Tablet Difenhidramin hidroklorida	 PANTONE 601 U 8 pts PANTONE Yellow 3.08 11 2514 pts PANTONE Black .05 PANTONE Trans.Wt. 96.87	 PANTONE 483 C 8 pts PANTONE Yellow 40.0 8 pts PANTONE Rub. Red 40.0 11 4 pts PANTONE Black 20.0
Klorfeniramin maleat	 PANTONE 113 U 4 pts PANTONE Yellow 12.4 1 pt PANTONE Warm Red 4 28 pts PANTONE Trans.Wt. 87.2	 PANTONE 168 C 4 pts PANTONE Yellow 25.0 8 pts PANTONE Warm Red 25.0 8 pts PANTONE Trans.Wt. 50.0
Tablet Klorfeniramin maleat	 PANTONE 113 U 4 pts PANTONE Yellow 12.4 1 pt PANTONE Warm Red 4 28 pts PANTONE Trans.Wt. 87.2	 PANTONE 168 C 4 pts PANTONE Yellow 25.0 8 pts PANTONE Warm Red 25.0 8 pts PANTONE Trans.Wt. 50.0
Famotidin	-	 PANTONE 158 C 12 pts PANTONE Yellow 75.0 4 pts PANTONE Rub. Red 25.0
Tablet Famotidin	-	 PANTONE 158 C 12 pts PANTONE Yellow 75.0 4 pts PANTONE Rub. Red 25.0
Ranitidin hidroklorida	-	 PANTONE 1505 C 8 pts PANTONE Or. 021 50.0 8 pts PANTONE Trans.Wt. 50.0
Tablet Ranitidin hidroklorida	-	 PANTONE 1505 C 8 pts PANTONE Or. 021 50.0 8 pts PANTONE Trans.Wt. 50.0
Simetidin	-	 PANTONE 3945 C 16 pts PANTONE Yellow 34.7 3 pts PANTONE Pro. Blue 3 30 pts PANTONE Trans.Wt. 65.0
Tablet Simetidin	-	 PANTONE 3945 C 16 pts PANTONE Yellow 34.7 3 pts PANTONE Pro. Blue 3 30 pts PANTONE Trans.Wt. 65.0

Keterangan: (-) = tidak terbentuk warna

Tabel 8

Reaksi warna obat golongan antihistamin dengan pereaksi Ehrlich

	Ehrlich
Difenhidramin hidroklorida	-
Tablet Difenhidramin HCl hidroklorida	-
Klorfeniramin maleat	-
Tablet Klorfeniramin maleat	-
Famotidin	-
Tablet Famotidin	-
Ranitidin hidroklorida	
Tablet Ranitidin hidroklorida	
Simetidin	-
Tablet Simetidin	-

Keterangan: (-) = tidak terbentuk warna

Tabel 9

Reaksi mikrokristal obat golongan antihistamin dengan Aseton- air, Asam pikrat, dan Kalium ferisianida

	Aseton-air	Asam pikrat	kalium ferisianida
Difenhidramin HCl	-	+	-
Tablet Difenhidramin HCl	-	+	-
Klorfeniramin maleat	-	+	-
Tablet Klorfeniramin maleat	-	+	-
Famotidin	+	-	-
Tablet Famotidin	+	-	-
Ranitidin	-	-	-
Tablet Ranitidin	-	-	-
Simetidin	-	+	-
Tablet Simetidin	-	+	-

Keterangan: (+) = terbentuk Kristal

(-) = tidak terbentuk kristal

Tabel 10

Reaksi mikrokrystal obat golongan antihistamin dengan Amonium reineckat, Fe-kompleks, dan Kalium ferosianida

	Amonium reineckat	Fe-kompleks	kalium ferosianida
Difenhidramin HCl	+	-	-
Tablet Difenhidramin HCl	+	-	-
Klorfeniramin maleat	+	-	-
Tablet Klorfeniramin maleat	+	-	-
Famotidin	+	-	-
Tablet Famotidin	+	-	-
Ranitidin	+	-	-
Tablet Ranitidin	+	-	-
Simetidin	+	-	-
Tablet Simetidin	+	-	-

Keterangan: (+) = terbentuk Kristal



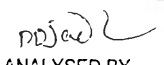
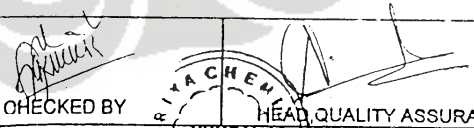
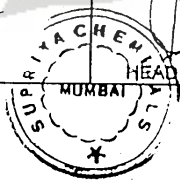

(-) = tidak terbentuk kristal



LAMPIRAN

Lampiran 1

Sertifikat Analisa Klorfeniramin Maleat

 Supriya Chemicals MANUFACTURERS & EXPORTERS OF BULK DRUGS & INTERMEDIATES			
Corporate Office : 207 / 208, L'DYOG BHAVAN, SONAWALA ROAD, GOREGAON (EAST), MUMBAI - 400 063, INDIA TEL.: 91-22-26860012 / 56942507 / 56942508 / 56942509 • FAX : 91-22-26860011 Web-Site : www.supriyachemicals.com • E-mail : supriyac@bom5.vsnl.net.in / supriyac@bol.net.in			
		QCA-F-02 Rev. No. 01	
CERTIFICATE OF ANALYSIS			
PRODUCT :		CHLORPHENIRAMINE MALEATE BP (CHLORPHENAMINE MALEATE)	
MANUFACTURER :		SUPRIYA CHEMICALS	
BATCH NUMBER	BL/SC/C/1006106	A.R. NUMBER	CPM/S/106/06-07
DATE OF MANUFACTURING	OCT.2006	DATE OF EXPIRY	SEPT. 2011
TOTAL QUANTITY MANUFACTURED	500.00KG	DRUG LIC. NUMBER	KD-129
DATE OF SAMPLING	14/10/2006	DATE OF RELEASE	14/10/2006
QUANTITY SAMPLED	50G	SAMPLED BY	DDJ
TESTS	RESULTS	SPECIFICATIONS & LIMITS	
Appearance	White crystalline powder	White or almost white crystalline powder.	
Solubility	Complies	Freely soluble in water soluble in ethanol(96%).	
Identification			
A) Melting point	134°c	130°c to 135° c	
B)IR Absorption	Concordent	Concordent with std.	
C)Optical rotation	0.00°	-0.10° to +0.10°	
Appearance of solution	Complies	Solution clear, not more coloured thanBY6	
Optical rotation	0.00°	-0.10° to +0.10°	
Related substances:			
1) Impurity A	Nil	Not more than 0.2%	
2) Impurity B	0.09%	Not more than 0.1%	
3) Impurity C	Nil	Not more than 0.1%	
4) Impurity D	Nil	Not more than 0.1%	
5) Any other impurity	0.05%	Not more than 0.1%	
6) Total impurity	0.20%	Not more than 0.5%	
Heavy metals	Less than 20ppm	Not more than 20ppm	
Loss on drying	0.20%	Not more than 0.5%	
Sulphated ash	0.04%	Not more than 0.1%	
Assay (on dried basis)	99.80%	98.0% to 101.0%	
REMARKS :		THE BATCH COMPLIES WITH BP 2005 SPECIFICATIONS	
ANALYSED BY 		CHECKED BY  HEAD, QUALITY ASSURANCE	
		 	

Lampiran 2

Sertifikat Analisa Difenhidramin hidroklorida




HASIL PEMERIKSAAN

Nama Bahan : Diphendramin HCl
 Batch : J 1146/07 (C7100110)
 Ex : Italia
 E.D : 02-2012

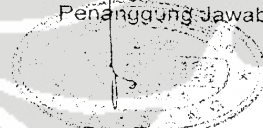
Jenis pemeriksaan	Persyaratan	Hasil
Pemerian	Serbuk hablur, putih, tidak berbau, jika terkena cahaya warnanya perlahan menjadi gelap	hablur putih, rasa pahit dingin, tebal di lidah
Kelarutan	Mudan larut dalam air, dalam kloroform dan dalam alkohol, larut agak sukar larut dalam aseton, sangat sukar larut dalam eter	sesuai
Identifikasi	positif	sesuai
Jarak lebur	167 – 172 °C	168.9
Susut pengeringan	≤ 0.5%	0.08%
Sisa pemijaran	≤ 0.1%	≤ 0.1%
Kadar	Tidak kurang dari 98.0% -102.0	100.5%

Kesimpulan : *Memenuhi syarat*

Pemeriksa


Nur Komarawati, S.Si
 Analis

Cikarang, 25 Juli 2007
 Penanggung Jawab


Dra. Tri Hartati
 Apoteker
 S.I.K. 3836/B

KANTOR PUSAT : Jl. Cideng Barat No. 78 Jakarta Pusat 10150, Telp. : (021) 3522733 (Hunting 5 Lines)
 Fax. : (021) 3452825, E-mail : brataco@jocia.net.id


KANTOR CABANG :

- JAKARTA : Jl. Mangga Besar V No. 5, Jakarta 11150
 Telp. : (021) 6120312 (Hunting 3 Lines), (021) 6260113 (Hunting 3 Lines) Fax. : (021) 6262430
- SURABAYA : Jl. Tidar No. 89 Telp. (031) 5322677, 5467667, 5325037 Fax (031) 5310466
- SEMARANG : Jl. Pelerongan Timur No. 4 Telp. (024) 414380, 412300 Fax. (024) 412300
- BANDUNG : Jl. Klenteng No. 8 Telp. (022) 677126, 630807, 630808 Fax. (022) 631979
- MEDAN : Jl. Terusan Jakaria No. 77 G Telp. : (022) 7101277, 7210308-310 Fax. : (022) 7101277

KANTOR PERWAKILAN :
 PALEMBANG PADANG, LAMPUNG, BALIKPAPAN, UJUNG PANDANG, BANJAR, MASIN, MENADO dan DENPASAR

Lampiran 3

Sertifikat Analisa Ranitidin hidroklorida



UNION QUIMICO FARMACEUTICA, S.A.

QUALITY CONTROL LABORATORY CERTIFICATE OF ANALYSIS	RANITIDINE HCl
---	-----------------------


Batch No:	12000718001	Manufacturing date:	05/02/2007
Certificate number:	34675	Retest date:	February - 2010

TEST	REQUIREMENTS	RESULTS
Description	Off-white powder, sensitive to light and moisture	Complies
Identification IR	Passes test	Passes test
Identification UV	Passes test	Passes test
Identification C	Passes test	Passes test
pH (1% in water)	4,5-6,0	5,3
Loss on drying	max. 0,75%	0,04%
Residue on ignition	max. 0,1%	0,01%
Assay	97,5 - 102,0%	100,1%
RESIDUAL SOLVENTS:		
Ethyl alcohol	max. 3500ppm	750 ppm
Acetone	max. 500ppm	<16ppm
Ethyl acetate	max. 500ppm	19 ppm
Chloroform	max. 50ppm	3 ppm
There is no potential for other listed class 1 solvents to be present and that the material tested, will comply with the established standards.		


Complies USP29

DATE OF RELEASE: 16/03/07

APPROVED



QUALITY CONTROL MANAGER
 R. Lalueza

Page 1 of 2



Compromiso de Progreso de la Industria Química
 C.I.Q. - C.I.P. - C.I.P.A. - C.I.P.E. - C.I.P.F. - C.I.P.G. - C.I.P.H. - C.I.P.I. - C.I.P.J. - C.I.P.K. - C.I.P.L. - C.I.P.M. - C.I.P.N. - C.I.P.O. - C.I.P.P. - C.I.P.Q. - C.I.P.R. - C.I.P.S. - C.I.P.T. - C.I.P.U. - C.I.P.V. - C.I.P.W. - C.I.P.X. - C.I.P.Y. - C.I.P.Z.

lanjutan




UNION QUIMICO FARMACEUTICA, S.A.

QUALITY CONTROL LABORATORY CERTIFICATE OF ANALYSIS	RANITIDINE HCl
---	-----------------------


Batch No: 12000718001 Manufacturing date: 05/02/2007
Certificate number: 34675 Retest date: February - 2010

TEST	REQUIREMENTS	RESULTS
RELATED SUBSTANCES (HPLC):		
Ranitidine simple nitroacetamide	max 0.1%	<0.01%
Ranitidine oxime	max 0.1%	0.02%
Ranitidine amine alcohol	max 0.1%	<0.01%
Impurity A-Ranitidine diamine	max 0.1%	0.01%
Impurity C-Ranitidine S-oxide	max 0.1%	0.01%
Ranitidine N-oxide	max 0.1%	0.01%
Ranitidine complex nitroacetamide	max 0.1%	<0.01%
Ranitidine formaldehyde adduct	max 0.1%	<0.01%
Impurity B-Ranitidine bisulphite	max 0.3%	0.05%
Max. unknown	max 0.1%	0.17%
Total impurities	max 0.5%	0.17%

Complies USP29
DATE OF RELEASE: 10/03/07

APPROVED

QUALITY CONTROL MANAGER
R. Lalueza

Page 2 of 2




Comaroinfo de Progreso

Lampiran 4

Sertifikat Analisa Famotidin

PT. LAKSANAJAN LARAS FAX NO. : 0265 21 5205755 Hari, 20 03 2007 08:59AM



tonira PHARMA LIMITED

Plot No.4722, P.B.No.21, GIDC, ANKLESHWAR -393 002, Gujarat , INDIA
Phone : 0091 - 02646 - 220594 / 221962 , Fax : 0091 - 02646 - 250435


QUALITY ASSURANCE DEPARTMENT


CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product : FAMOTIDINE USP 28	Control No. : FTE/QA/040/07
Batch No : FTE-0400207	Date of Analysis : 10.03.2007
Mfg Date : FEBRUARY' 2007	Analysed as per : USP 28
Exp Date : JANUARY' 2011	Specification No : FP/SP/FTE/001/04
Batch Size : 100 kgs	Date of Report : 16.03.2007
Qty dispatched : 100.0 kgs	

Sr.No	TEST	OBSERVATION	SPECIFICATION
1.	Description	White crystalline powder.	White to pale yellowish - crystalline powder.
2.	Solubility	Freely soluble in dimethyl - formamide and in glacial acetic acid, slightly soluble in methanol, very slightly soluble in water, practically insoluble acetone, in alcohol, in ether, in chloroform and in ethyl acetate.	Freely soluble in dimethyl - formamide and in glacial acetic acid, slightly soluble in methanol, very slightly soluble in water, practically insoluble acetone, in alcohol, in ether, in chloroform and in ethyl acetate.
3.	Identification	Test A&B Complies	To comply the Test A&B
4.	Loss on Drying	0.26 %	Not more than 0.5 %w/w
5.	Residue on Ignition	0.066 %	Not more than 0.1 % w/w
6.	Heavy Metals	< 0.001 %	Not more than 0.001 %
7.	Chromatographic Purity	Single major Imp. 0.14 % Total Imp. 0.41 %	Single major Imp.0.3 %Maxi. Total Imp. 1.0 % Maxi.
8.	Organic Volatile Impurities	Complies	To comply the test.
9.	Assay	99.60 %	Between 98.5 %&101%w/w ODB.

Remarks : Conforms to USP 28 Specification No. FP/SP/FTE/001/04

Analyst/ 



Approved by
J. M. Patel
Manager Q.C.

Corporate Office:301, Yogi Complex , 44, Sampatrao Colony, Baroda - 390007, Gujarat, INDIA
PHONE : 0091 - 0265 - 2343263 , 2358266 , FAX : 0091 -0265 -2341594
E-MAIL : tonira@tonira.com

Lampiran 5

Sertifikat Analisa Simetidin

CHANGZHOU LONGCHENG MEDICINE RAW MATERIAL CO.,LTD		
Certificate of Analysis		
Product Name: Cimetidine A Type		Batch No: 20070129
Analysis in Accordance: USP26		Package: 25/drum
Quantity: 1000kgs		Date of Expiry: Jan.28, 2011
Date of Manufacturing: Jan.29, 2007		
Item	Standard	Result
Appearance:	White or Off-white Crystalline Powder Odorless, Bitter Taste	Conforms
Identification:		
IR Absorption:	Consist with the spectra obtained with Cimetidine CRS.	Conforms
UV Absorption:	Should conform	Conforms
Melting Point:	139~144°C	140.5~141.5°C
Heavy Metal:	≤20ppm	<20ppm
Residue on Ignition:	≤0.2%	0.02%
Related Substances:	Single Impurity ≤0.2%	0.15%
	Total Impurity ≤1.0%	0.61%
Loss on Drying:	≤1.0%	0.09%
Organic Volatile Impurities:	≤0.5%	0.08%
Assay (Calculated with reference on dried substance):	98.0~102.0%	99.6%
Conclusion: Conforming to the standard of USP26		
Analyst: 柴岭	Checker: 程明	Signature: 程明