



**PENETAPAN KADAR AMOKSISILIN DALAM SEDIAAN TABLET
DENGAN METODE *NEAR-INFRARED* DAN KEMOMETRIK**

SKRIPSI

Oleh
Aminah
NIM 092210101046

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**



**PENETAPAN KADAR AMOKSISILIN DALAM SEDIAAN TABLET
DENGAN METODE *NEAR-INFRARED* DAN KEMOMETRIK**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan pendidikan Strata I (SI) Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

Aminah

NIM 092210101046

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas segala Rizki, Rahmat, dan Hidayah yang diberikan.
2. Ibunda Salma Husein Al-Hamid dan Ayahanda Abdullah Ahmad Al-Muhdar tercinta, yang telah mendoakan dan memberi kasih sayang serta pengorbanan dan perjuangan yang tiada henti.
3. Saudaraku tersayang Rugayah (Yasmin), Muhammad Alwi, dan Fatimah (Amira) beserta keluarga yang telah memberikan semangat, doa serta dukungannya.
4. Pahlawan tanpa tanda jasa guru-guru TK AT-Taqwa Bondowoso, MI AT-Taqwa Bondowoso, SMPN 1 Bondowoso, SMAN 1 Bondowoso serta dosen-dosen Universitas Jember atas kesabarannya dalam membimbing dan menyalurkan ilmunya.
5. Teman-teman seperjuangan dan almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Dan Allah tidak menjadikan pemberian bala bantuan itu melainkan sebagai kabar gembira bagi kemenanganmu, dan agar tentram hatimu karenanya, dan kemenanganmu itu hanyalah dari Allah.

(QS. Al Isra: 36)

Hai orang-orang yang beriman, jadikanlah sabar dan shalatmu sebagai penolongmu, sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar.

(Q.S. Al-Baqarah: 153)

Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antara kamu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat.

(QS. Al-Mujadalah: 11)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aminah

NIM : 092210101046

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: “Penetapan Kadar Amoksisilin dalam Sediaan Tablet dengan Metode *Near-Infrared* dan Kemometrik” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 30 Juli 2013

Yang menyatakan,

Aminah

NIM 092210101046

SKRIPSI

**PENETAPAN KADAR AMOKSISILIN DALAM SEDIAAN TABLET
DENGAN METODE *NEAR-INFRARED* DAN KEMOMETRIK**

Oleh

Aminah

NIM 092210101046

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm.

Dosen Pembimbing Anggota : Yuni Retnaningtyas, S. Si., Apt., M. Si.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Penetapan Kadar Amoksisilin dalam Sediaan Tablet dengan Metode *Near-Infrared* dan Kemometrik” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Selasa

Tanggal : 30 Juli 2013

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Penguji

Dosen Pembimbing Utama

Dosen Pembimbing Anggota

Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm.
NIP 197604142002122001

Yuni Retnaningtyas, S. Si., Apt., M. Si.
NIP 197806092005012004

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Ayik Rosita P., S. Farm., Apt., M. Farm.
NIP 198102012006042001

Dwi Koko Pratoko, S.Farm., Apt.
NIP 198504282009121004

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm.
NIP 197604142002122001

Aminah

Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jember

ABSTRACT

Amoxicillin are widely used for both gram-positive and gram-negative bacteria. Precised level amoxicillin in dossage form should be guaranteed to maintain quality, so quality control need to be done. In this study, NIR and chemometrics are used to determine amoxicillin's level in the tablet dossage form as rapid and simple method. The chemometrics method which is used are Linear Discriminant Analysis (LDA) and Partial Least Square (PLS) for qualitative and quantitative analysis, respectively. Qualification model used LDA has 100% accuracy. Calibration model has r calibration and r validation 0,9900061 and 0,9888798, also RMSEC and RMSECV 0,4128753 and 0,4358638, respectively. Results predicted by the NIR method is then compared with the results of UV-Vis spectrophotometry method. After statistical analysis "Paired Samples T-Test" note that there are no significant differences in the levels of the samples were determined by both methods.

Keywords :amoxicillin, chemometric, near-infrared spectroscopy.

RINGKASAN

Penetapan Kadar Amoksisilin dalam Sediaan Tablet dengan Metode *Near-Infrared* dan Kemometrik; Aminah, 092210101046; 2013; 126 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Antibiotik adalah bahan obat yang memegang peranan penting dalam menanggulangi penyakit infeksi di Indonesia. Antibiotika yang strukturnya mengandung cincin β -Laktam banyak dikembangkan untuk pengobatan infeksi bakteri. Amoksisilin merupakan salah satu antibiotik yang memiliki struktur cincin β -Laktam yang aktif melawan bakteri gram-positif dan gram-negatif baik pada manusia atau pun hewan. Kadar amoksisilin dalam produk harus dijamin tepat untuk mempertahankan mutu sesuai yang diinginkan produsen sehingga pengawasan mutu perlu dilakukan. Terdapat berbagai metode yang dapat digunakan dalam penetapan kadar amoksisilin dalam sediaan tablet, namun metode yang sederhana dan cepat adalah metode NIR yang dikombinasikan dengan metode statistik multivariat (kemometrik). Metode kemometrik yang digunakan adalah *Linear Discriminant Analysis* (LDA) dan *Partial Least Square* (PLS).

Penelitian dilakukan dalam beberapa tahap secara berurutan. Tahap yang dilakukan adalah pengambilan sampel untuk *training set* dan *test set* yang kemudian dilakukan preparasi dengan ditimbang, digerus, diayak dengan ayakan B-60, lalu diletakkan pada pot berlabel. Sampel tersebut *discan* dengan NIR dan sebagai metode pembanding digunakan metode spektrofotometer UV-Vis. Pada metode spektrofotometer UV-Vis dilakukan validasi metode analisis meliputi linieritas, batas deteksi dan batas kuantitasi, presisi, serta akurasi, yang kemudian dilanjutkan dengan penetapan kadar amoksisilin dalam sediaan tablet. Tahap selanjutnya yaitu pembentukan model kualifikasi dengan LDA dan kalibrasi dengan PLS. Model kualifikasi dibentuk

dari 20 sampel tablet amoksisilin (paten dan generik), standar amoksisilin, dan amilum, laktosa, serta avicel. Persen akurasi yang diperoleh dari model LDA yaitu sebesar 100%. Model kalibrasi PLS dibentuk dari standar amoksisilin serta 20 macam tablet amoksisilin (paten dan generik). Pada model PLS ini terbentuk R^2 kalibrasi sebesar 0.9900061 dan R^2 validasi sebesar 0.9888798. Nilai galat yang ditampilkan adalah nilai RMSEC sebesar 0,4128753 dan RMSECV sebesar 0,4358638.

Model kualifikasi dan kalibrasi yang terbentuk tersebut, kemudian dilakukan validasi dengan *leave one out cross validation* (LOOCV) dan *2-fold cross validation*. Pada model klasifikasi parameter yang digunakan pada LOOCV dan *2-fold cross validation* adalah persen akurasi. Persen akurasi yang didapatkan dari penelitian ini mencapai 100% baik pada validasi LOOCV maupun *2-fold cross validation*, artinya model tersebut mampu mengklasifikasikan sampel ke dalam kelas yang benar. Pada model kalibrasi parameter yang digunakan pada LOOCV dan *2-fold cross validation* adalah nilai R^2 dan RMSEP. Pada validasi LOOCV didapatkan parameter R^2 sebesar 0.9960 dan nilai RMSEP sebesar 0,229. Sedangkan pada validasi *2-fold cross validation* didapatkan nilai R^2 sebesar 0,990 dan nilai RMSEP sebesar 0,907.

Tahap terakhir adalah pengaplikasian metode NIR pada sampel di pasaran. Seluruh sampel yang diuji pada model klasifikasi didapatkan % akurasi mencapai 100% yang berarti tak satu pun dari sampel yang terprediksi salah. Pada model kalibrasi menunjukkan bahwa % rekoverti sampel berada pada rentang 101,500-111,509. Hal tersebut berarti semua sampel yang dianalisis memenuhi rentang yang telah ditentukan oleh USP yaitu 90-120%. Hasil prediksi dengan metode NIR kemudian dibandingkan dengan hasil metode spektrofotometri UV-Vis. Setelah dilakukan analisis statistik “Uji T Dua Sampel Berpasangan” diketahui bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada kadar sampel yang ditetapkan dengan kedua metode tersebut.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Penetapan Kadar Amoksisilin dalam Sediaan Tablet dengan Metode Near-Infrared dan Kemometrik”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Lestyo Wulandari., S. Si., Apt., M. Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Dosen Pembimbing Akademik, serta Dosen Pembimbing Utama yang selalu membimbing penulis dengan penuh kasih sayang;
2. Yuni Retnaningtyas, S. Si., Apt., M. Si. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang selalu dengan sabar memberikan ilmu dan bimbingan kepada penulis;
3. Ayik Rosita P., S. Farm., Apt., M. Farm. dan Dwi Koko Pratoko, S.Farm.,Apt. selaku dosen penguji penulis yang memberikan banyak masukan dan perbaikan terhadap penulisan skripsi ini;
4. Bu Wayan dan Mbak Hany selaku teknisi Laboratorium Kimia Farmasi. Terima kasih atas bantuannya selama penelitian dan penyusunan skripsi ini;
5. Mamaku Salma Husein Al-Hamid dan Waledku Abdullah Ahmad Al-Muhdar, atas kasih sayang, perhatian serta ketulusan doa yang terus mengalir serta semua pengorbanan selama ini;
6. *My lovely aunty* Amma Lin Bin Ahmad Al-Muhdar, terima kasih atas semua doa yang tulus untukku.

7. Saudaraku, Rugayah, Alwi, dan Amira [YASANIA] Al-Muhdar, yang senantiasa memberi semangat selama ini, terima kasih atas semua perjuangan dan perhatian yang selalu tercurahkan untukku;
8. Partner sekaligus sahabat baikku Ika Wardatus dan Wenny irmalia serta segenap warga *Pukiest* (Lail, Asa, Shabrina, Mala, Iwud, Selly, Icha, dan Hesti), terima kasih atas kebersamaan dan kenangan tak terlupakan.
9. Teman-teman analisis: Anastasia, Charolina, Retno, Aang. Terima kasih telah membuat suasana nge-lab menyenangkan.
10. Untuk semua teman-teman *The Niners* yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang telah berjuang bersama untuk meraih gelar S.Farm, teman-teman Kosan Wisma Melati yang menemani dan berbagi cerita selama ini serta Nunu yang telah membantu dalam penyelesaian naskah.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga saran dan kritik dari semua pihak diterima dengan senang hati demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Jember, Juli 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL LUAR.....	i
SAMPUL DALAM.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
HALAMAN MOTTO.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
ABSTRAK.....	viii
RINGKASAN.....	ix
PRAKATA.....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Batasan Masalah.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6

2.1 Antibiotik	6
2.1.1 Antibiotik.....	6
2.1.2 Antibiotik Turunan Beta laktam.....	6
2.1.3 Penisilin.....	7
2.1.4 Amoksisilin.....	8
2.2 Bahan Pengisi dalam Sediaan Tablet.....	11
2.2.1 Avicel.....	12
2.2.2 Laktosa.....	12
2.2.3 Amilum	13
2.3 Spektroskopi <i>Near-Infrared</i> (NIR)	14
2.4 Analisis Kemometrik dengan <i>The Unscrambler</i>.....	19
2.5 Validasi silang.....	26
2.6 Spektrofotometer UV-Vis.....	28
2.7 Validasi Metode Spektrofotometer UV-Vis.....	31
2.7.1 Linieritas.....	32
2.7.2 Batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ).....	32
2.7.3 Presisi.....	32
2.7.4 Akurasi.....	33
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	36
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
3.2 Alur Penelitian.....	37
3.3 Rancangan penelitian.....	37
3.4 Alat dan Bahan.....	38
3.4.1 Alat.....	38
3.4.2 Bahan.....	39
3.5 Prosedur Penelitian.....	39
3.5.1 Pengambilan sampel untuk <i>training set</i> dan <i>test set</i> ...	39

3.5.2	Preparasi sampel untuk <i>training set</i> dan <i>test set</i>	39
3.5.3	Penentuan data NIR.....	40
3.5.4	Penentuan kadar dengan Spektrofotometer UV-Vis...	40
3.5.4.1	Validasi metode spektrofotometer UV-Vis.....	40
3.5.4.2	Penetapan kadar	42
3.5.5	Pembentukan model kualifikasi dan kalibrasi.....	43
3.5.6	Validasi model kalibrasi untuk PLS dan LDA.....	44
3.5.6.1	<i>Leave- One-Out-Cross-Validation</i> (LOOCV).	44
3.5.6.2	<i>2-Fold Cross-Validation</i> (<i>Test set</i>).....	45
3.5.7	Aplikasi pada sampel di pasaran.....	45
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	46
4.1	Pengumpulan dan preparasi sampel tablet amoksisilin untuk <i>Training set</i>	46
4.2	Validasi metode spektrofotometer UV-Vis.....	46
4.3	Pembentukan model klasifikasi dengan <i>training Set</i>	52
4.4	Pembentukan model kalibrasi dengan <i>training Set</i>	54
4.5	Validasi model klasifikasi dan kalibrasi.....	56
4.6	Aplikasi pada sampel amoksisilin yang beredar di pasaran.....	61
4.7	Uji Pembandingan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.	62
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN.....	65
5.1	Kesimpulan.....	65
5.2	Saran.....	66
DAFTAR PUSTAKA		67
LAMPIRAN		73

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur kimia amoksisilin.....	8
2.2 Struktur kimia avicel.....	12
2.3 Struktur kimia laktosa.....	13
2.4 Struktur kimia amilum.....	14
2.5 Komponen sistem dispersif.....	17
2.6 Konfigurasi dasar spektrometer NIR.....	18
2.7 Bagan proses kemometrik.....	21
2.8 Tahapan umum pada kemometrik.....	21
2.9 Prinsip PCA.....	24
2.10 Prinsip SVM.....	26
3.1 Diagram alur penelitian.....	37
4.1 Plot hasil klasifikasi LDA.....	53
4.2 Plot hasil pembentukan model kalibrasi dengan PLS.....	55
4.3 Plot hasil validasi LOOCV pada model klasifikasi.....	57
4.4 Plot hasil validasi LOOCV pada model kalibrasi.....	58
4.5 Plot hasil validasi <i>2-Fold Cross Validation</i> pada model klasifikasi..	59
4.6 Plot hasil validasi <i>2-Fold Cross Validation</i> pada model kalibrasi...	60

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Kriteria Penerimaan Studi Akurasi dan Presisi.....	35
3.1 Data <i>test set</i> yang digunakan dalam validasi model kalibrasi dan klasifikasi.....	45
4.1 Hasil Uji Linieritas dengan Korelasi antara konsentrasi (x) vs absorbansi (y).....	48
4.2 Data hasil perhitungan batas deteksi dan batas kuantitasi.....	49
4.3 Data hasil perhitungan presisi.....	50
4.4 Hasil akurasi amoksisilin dengan standar adisi 30%.....	51
4.5 Hasil akurasi amoksisilin dengan standar adisi 45%.....	51
4.6. Hasil akurasi amoksisilin dengan standar adisi 60%.....	51
4.7 Ringkasan hasil pengujian parameter-parameter validasi.....	52
4.8 Hasil dari analisis menggunakan LDA pada sampel.....	61
4.9 Hasil dari analisis menggunakan PLS pada sampel.....	62
4.10 Persen rekoverti metode NIR dibandingkan dengan metode spektrofotometer UV-Vis.....	63

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Linieritas.....	73
B. Batas deteksi dan batas kuantitasi.....	75
C. Presisi.....	76
D. Akurasi.....	77
D.1 Adisi 30%.....	77
D.2 Adisi 45%.....	78
D.3 Adisi 60%.....	79
E. Identitas sampel <i>training set</i>	80
F. Contoh perhitungan penetapan kadar <i>training set</i> dengan spektrofotometer UV-Vis.....	82
G. Penetapan Kadar <i>Training set</i> dengan Spektrofotometer UV-Vis	84
H. Identitas sampel <i>test set</i>	86
I. Penetapan Kadar <i>Test set</i> dengan Spektrofotometer UV-Vis.....	87
J. Identitas sampel nyata.....	88
K. Penetapan kadar sampel nyata dengan spektrofotometer UV-Vis	89
L. Perhitungan % b/b teoritis pada sampel.....	90
M. Perhitungan % b/b sampel dari data NIR dengan menggunakan PLS.....	91
N. Perbandingan % rekoverti dengan menggunakan NIR dan spektrofotometer UV-Vis.....	94
N.1 Perhitungan % rekoverti dengan menggunakan NIR.....	94
N.2 Perhitungan % rekoverti dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.....	95

O.	Hasil analisis statistik uji T dua sampel berpasangan dengan program <i>statistical product and service solutions (SPSS)</i>	96
P.	Data spektrum NIR dari sampel tablet amoksisilin, standar amoksisilin, dan bahan pengisi tablet.....	97
	P.1 Data spektrum NIR dari sampel tablet amoksisilin.....	97
	P.2 Data spektrum NIR dari standar amoksisilin.....	97
	P.3 Data spektrum bahan pengisi tablet.....	97
	P.4 Data spektrum sampel tablet amoksisilin, standar amoksisilin, dan bahan pengisi tablet.....	98
Q.	Model klasifikasi LDA.....	99
	Q.1 Bentuk plot.....	99
	Q.2 Bentuk tabel.....	99
R.	Model kalibrasi PLS.....	102
	R.1 Bentuk plot.....	102
	R.2 Bentuk tabel.....	103
S.	Validasi LOOCV pada model klasifikasi.....	106
	S.1 Bentuk plot.....	106
	S.2 Bentuk tabel.....	106
T.	Validasi LOOCV pada model kalibrasi.....	107
	T.1 Bentuk plot.....	107
	T.2 Bentuk tabel.....	107
U.	Validasi <i>2-fold cross validation</i> pada model klasifikasi.....	108
	U.1 Bentuk plot.....	108
	U.2 Bentuk tabel.....	108
V.	Validasi <i>2-fold cross validation</i> pada model kalibrasi.....	110
	V.1 Bentuk plot.....	110
	V.2 Bentuk tabel.....	110
W.	Aplikasi sampel nyata pada model klasifikasi.....	111

X.	Aplikasi sampel nyata pada model kalibrasi.....	112
X.1	Bentuk histogram.....	112
X.2	Bentuk tabel.....	112
Y.	Tahapan pengolahan data dengan Unscrambler X 10.2.....	113
Y.1	<i>Linear Discriminant Analysis (LDA)</i>	113
Y.2	<i>Partial Least Square (PLS)</i>	120