



FRS 206- KONTROL KUALITAS METODE ANALISIS

Pertemuan 3

**Dr. Sri Teguh Rahayu, M. Farm., Apt
Program Studi Farmasi FIKES**

www.esaunggul.ac.id

KEMAMPUAN AKHIR YANG DIHARAPKAN

- Mahasiswa mampu menjelaskan definisi dan perbedaan antara akurasi, presisi suatu data analisis.
- Mahasiswa mampu memahami pentingnya akurasi, presisi suatu data analisis.
- Mahasiswa mampu menentukan apakah suatu analisis hasilnya dapat diterima atau tidak.

- Standarisasi dari bahan kimia dan bentuk sediaan yang dibuat memiliki.

peran penting

agar pasien mendapatkan obat dalam batas potensi dan toleransi yang diperbolehkan

- (a) Standar tertinggi yang dapat dicapai berbasis luas,
- (B) Respon biologis terhadap kemurnian kimia, dan
- (c) Standar resmi terhadap standar pabrikan

Kemurnian beberapa bahan aktif

S.No.	Name of Substance	Standards of Purity* (%)
1.	Aspirin	99.5 - 100.5
2.	Atropine Sulphate	98.5 - 101.5
3.	Bendrofluazide	98.0 - 102.0
4.	Betamethasone	96.0 - 104.0
5.	Busulphan	98.0 - 100.5
6.	Caffeine	98.5 - 101.0
7.	Calcium Levulinate	97.5 - 100.5
8.	Carbamazepine	97.0 - 103.0
9.	Chloramphenicol	98.0 - 102.0
10.	Dexamethasone	96.0 - 104.0
11.	Diethyl toluamide	95.0 - 103.0
12.	Ethacrynic Acid	97.0 - 102.0
13.	Ferrous Sulphate	98.0 - 105.0
14.	Fluphenazine Hydrochloride	98.0 - 101.0
15.	Griseofulvin	97.0 - 102.0

- Kemurnian bahan kimia adalah hal penting, namun respons biologis suatu zat farmasi sama pentingnya. Variasi yang luas dari bahan aktif berkisar antara 90% dalam satu sampel dan 110% (batas \pm 10 persen) dalam sampel lain selalu dapat diamati.
- Oleh karena itu, menjadi sangat penting untuk menetapkan standar yang pasti untuk memastikan bahwa:
 - Laboratorium yang berbeda dapat menghasilkan produk yang dapat direproduksi secara wajar.
 - Perbedaan bahan aktif dalam berbagai lot dapat diminimalkan.
 - Retensi tingkat potensi yang dapat diterima.
 - tidak menimbulkan toksisitas selama penyimpanan sebelum digunakan

- Contoh:
- (i) Bahan yang harus disimpan dalam wadah yang tertutup rapat dan tahan cahaya, mis., isoniazid, asam nalidiksat, nandrolone phenylpropionate, nitrofurazone.
- (ii) Zat yang harus disimpan di bawah nitrogen dalam wadah tertutup rapat, tahan cahaya pada suhu antara 2 ° dan 10 ° C, mis., nandrolone decanoate, nystatin, methylergometrine maleate, immunoglobulin normal manusia.
- (iii) Zat yang harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, tahan cahaya di tempat yang dingin, mis., nitrofurantoin, pancreatin, oxyphenonium bromide.

- (iv) Zat yang harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, tahan cahaya di tempat yang dingin; untuk pemberian parenteral, wadah harus steril dan disegel untuk mengeluarkan mikroorganisme. mis., kanamisin sulfat, natrium nobiobiosin, benzilpenisilin, lincomycin hidroklorida, kloramfenikol.
- (v) Zat yang harus disimpan dalam wadah tertutup, pada suhu tidak melebihi 30°C , mis., procaine penicillin, pepsin, menthol, erythromycin

- Selama proses pembuatan : yang tidak dapat dihindari adalah hilangnya bahan aktif.
- Oleh karena itu, semua Standar Resmi untuk bahan kimia farmasi dan bentuk sediaan harus mengakomodasi kerugian yang disebabkan oleh kerugian dalam pembuatan, mencegah terjadinya dekomposisi bahan aktif dan penyimpanan dibawah kondisi normal yang ditentukan selama suatu periode.
- Standar resmi, secara umum, mengatur dan mengendalikan keberadaan pengotor beracun dengan 'tes batas' yang ditentukan dan juga dengan teknik analitik yang lebih canggih menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT), kromatografi lapis tipis kinerja tinggi (HPTLC), kromatografi gas-cair (GLC) dan cairan kinerja tinggi kromatografi (HPLC).

- Berbagai Compendia Resmi dari berbagai negara secara kategoris menentukan rincian deskriptif dan juga informatif berkenaan dengan zat-zat farmasi dan formulasi bentuk sediaan yang dihasilkan.
- semua bahan kimia farmasi dan produk jadi harus mematuhi standar yang ditetapkan di negara tertentu dan mengalami berbagai pemeriksaan di berbagai tingkat baik oleh laboratorium pengujian obat milik pemerintah atau oleh laboratorium pengujian obat yang disetujui pemerintah / negara.

Jenis sampel

- (a) Sampel Bruto: Sampel yang mewakili seluruh lot dan dapat bervariasi dari beberapa gram atau kurang hingga beberapa kilogram berdasarkan sifat bahan curah.
- (B) Sampel: Ukuran sampel yang cukup kecil secara eksklusif untuk tujuan analisis dan berasal dari sampel kotor yang representatif.
- (c) Sampel Analisis: Suatu alikuot atau bagian dari 'sampel' yang menjadi sasaran analisis aktual.
- (d) Grab Sample: Sampel tunggal biasanya diambil secara acak dan dianggap representatif. Ini dianggap sebagai cara yang paling tidak dapat diandalkan untuk mengambil sampel suatu bahan.

Compendia resmi untuk zat farmasi biasanya meliputi parameter berikut, yaitu:

- Deskripsi Obat atau Produk Jadi
- Identifikasi
- Konstanta Fisik
- Pengujian kadar zat aktif/kadar
- Pengujian bahan aktif utama dalam formula bentuk sediaan
- Tes Batas cemaran
- Kondisi penyimpanan

- Kesalahan yang disebabkan karena salah mengambil/menerapkan/memilih metode pengujian atau kesalahan pembaca oleh seorang analis disebut determinate errors yang bisa diperbaiki.

UJI IDENTIFIKASI

a. Identifikasi sifat fisik

1. Titik lebur = mengetahui kemurnian senyawa
2. Titik didih = mengetahui kemurnian senyawa
3. Berat jenis = mengetahui kemurnian senyawa
4. Kekentalan
5. Indek bias/Refractive index = Itu selalu digunakan sebagai standar untuk cairan yang termasuk dalam kategori minyak dan bahan kimia sintetis
6. Kelarutan
7. Bentuk polimorfisme ukuran partikel
8. Rotasi optik/kemampuan memutar bidang polarisasi cahaya senyawa kimia dan sediaan obat.

Uji Kromatografi

Termasuk uji spot spesifik dengan thin-layer chromatography (TLC) untuk mengetahui kemurnian obat atau adanya komponen lain.

S. No.	Pharmaceutical Substance	Boiling Point (°C)	
		From	To
1.	Chloroform	60	62
2.	Anaesthetic Ether	34	36

S. No.	Pharmaceutical Substance	Refractive Index	
		From	To
1.	Arachis Oil	1.4670	1.4700
2.	Castor Oil	1.4758	1.4798
3.	Shark Liver Oil	1.4590	1.4770
4.	Benzyl Alcohol	1.5360	1.5420
5.	Undecylenic Acid	1.4470	1.4500

S. No.	Pharmaceutical Substance	Melting Point (°C)	
		From	To
1.	Aspirin	141	144
2.	Caffeine	234	239
3.	Metronidazole	159	162
4.	Nicotinic Acid	234	237
5.	Isocarboxazid	105	108
6.	Mestranol	146	154

S. No.	Pharmaceutical Substance	Specific Rotation		Remarks
		From	To	
1.	Ergometrine Maleate	+ 50°	+ 56°	For a 1.0% Wv soln. in Water
2.	Ethambutol Hydrochloride	+ 6.0°	+ 6.6°	For a 10% Wv soln. in Water
3.	Noscipine	- 196°	- 201°	For a 4% Wv soln. in CHCl ₃ at 20° C
4.	Oestradiol Benzoate	+ 57°	+ 63°	For a 1% Wv soln. in dioxane
5.	Phenylephrine Hydrochloride	- 42°	- 47.5°	For a 2% Wv soln. in Water
6.	Morphine Hydrochloride	- 112°	- 115°	Calculated With reference to the dried substance in a 2% Wv soln. in Water.

S. No.	Pharmaceutical Substance	Wave Length (nm)	E _{1cm}	Remarks
1.	Dithranol	354	0.44	0.001% Wv soln. in CHCl ₃
2.	Ethacrynic Acid	270	0.55-0.60	0.005% Wv soln. in a mixture of 1N HCl & CH ₃ OH (1 : 99)
3.	Prednisone Acetate	240	0.365-0.395	0.001% Wv soln. in CH ₃ OH

S. No.	Pharmaceutical Substance (Mol. Wt.)	Temp. (°C)	Viscosity (CS*)	
			From	To
1.	Polyethylene Glycol (1500)	100	25	32
2.	Polyethylene Glycol (4000)	100	76	100
3.	Polyethylene Glycol (6000)	100	470	900
4.	Polysorbate – 20	25	240	350
5.	Polysorbate – 80	25	340	450

*Centistokes (Unit of Viscosity)

S. No.	Pharmaceutical Substance	Conc. (% w/v)	Solvent	Remarks
1.	Analgin	5.0	Water	Clear
2.	Digoxin	0.5	Chlorofom : Methanol (1:1)	Clear
3.	Glibenclamide	1.0	Alcohol	Clear and colourless
4.	Methadone Hydrochloride	2.5	Water	Clear and colourless

Kontrol dalam kesalahan analisis

- Suatu metode analisis kuantitatif tidak akan banyak digunakan kecuali jika ada perkiraan adalah seberapa rentan terhadap kesalahan prosedur analitis.
- Berdasarkan hasil analisis yang diperoleh dapat diketahui penolakan atau penerimaan suatu hasil atas dasar analisis.
- persyaratan paling mendasar dari suatu analisis adalah harus akurat dan tepat.

Jenis kesalahan :

1. **Kesalahan gamblang** : kesalahan yang sudah jelas melibatkan kesalahan yang besar, sehingga kita bs mengabaikan hasilnya, misal : salah sampel, sampel terkontamniasi, tumpahnya reagen saat analisis dan alat rusak.
 - Hasil percobaan harus ditolak dan tidak perlu uji statistika.

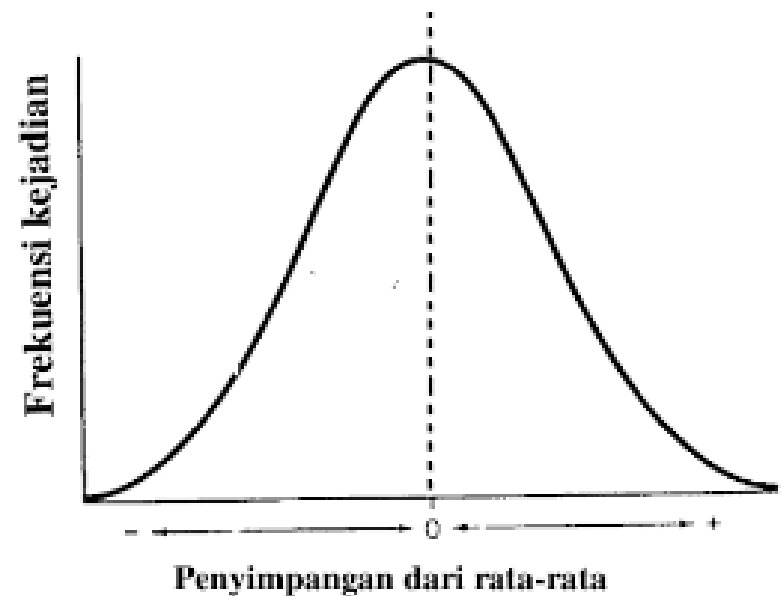
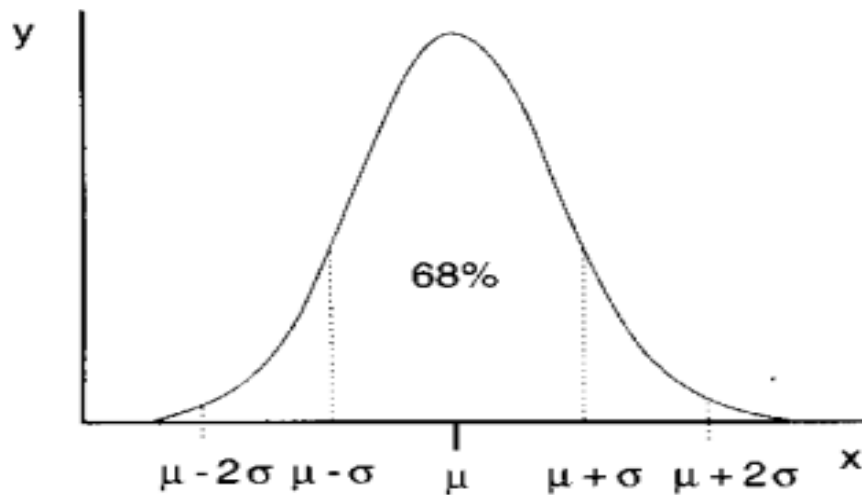
2. Kesalahan acak (random) adalah jenis kesalahan yang terjadi dalam analisis sebagai akibat adanya sedikit variasi yang tdk dapat ditentukan(kontrol) dalam pelaksanaan prosedur analisis.

Kesalahan yang tdk dapat diramalkan dan tidak ada yang mengaturnya.

Hasil analisis nya bisa kearah yang lebih besar atau lebih kecil dari nilai rata-ratanya

- Digambarkan sebagai kurva normal (kurva Gaussian) = kurva distribusi normal.

- diasumsikan, meskipun tidak dapat dibuktikan, bahwa serangkaian sarana (y) dari sampel yang sama akan terdistribusi secara normal jika rata-rata (μ) yang diperoleh berada ke dalam pola Gaussian



σ = simpangan baku

- Kurva distribusi normal bersifat simetris di sekitar μ (rata-rata).
- Semakin besar nilai σ = simpangan baku maka penyebaran kurva semakin besar.
- Kesalahan acak digunakan untuk mengetahui presisi suatu metode analisis, semakin presisi maka kesalahan acak semakin kecil.

Sifat-sifat penting distribusi normal adalah sebagai berikut:

- Sifat-sifat penting distribusi normal adalah sebagai berikut:
- 1. Grafiknya selalu berada di atas sumbu x
- 2. Bentuknya simetris pada $x = \mu$
- 3. Mempunyai satu buah modus, yaitu pada $x = \mu$
- 4. Luas grafiknya sama dengan satu unit persegi, dengan rincian :
 - a. Kira-kira 68% luasnya berada di antara daerah $\mu - \sigma$ dan $\mu + \sigma$
 - b. Kira-kira 95% luasnya berada di antara daerah $\mu - 2\sigma$ dan $\mu + 2\sigma$
 - c. Kira-kira 99% luasnya berada di antara daerah $\mu - 3\sigma$ dan $\mu + 3\sigma$

- Misalnya seorang analis menguji kadar parasetamol tablet 500 mg/tablet, kesalahan acak terjadi jika :
 - 1. muncul kadar 498 mg/tablet dan 502 mg/tablet (kesalahan acak kecil) --- menyimpang -2 dan +2 dari kadar sebenarnya.
 - 2. muncul 480 mg/tablet dan 515 mg/tablet (kesalahan besar) ---- menyimpang -20 dan +15

3. Kesalahan sistematis, yaitu kesalahan yang bersifat konstan/ajek terkait dengan hasil analisis dan kesalahan yang memiliki nilai definitif tertentu.

Mempengaruhi hasil rata-rata yang di diperoleh.

Penyebab :

- a. Kesalahan personal dan operasional,
- b. Kesalahan alat dan pereaksi : tidak murni, salah cara pakai alat
- c. Kesalahan metode, metode pengambilan sampel

- Sumber Kesalahan sistematis
- • **kesalahan Instrumental**
- – Examples:
 - • faulty calibration
 - • temperature effect on electronic equipment
- • **Kesalahan Metode**
- – Examples:
 - • use of a “bad” indicator for an acid-base titration
 - • presence of an interferent,
- • **Kesalahan Personal**
- – Example:
 - • Incorrect reading of a buret
 - • bias

- Dapat diminimalisasi :
 - a. Kalibrasi alat
 - b. Pelatihan operator/analisis (kompetensi)
 - c. Pelaksanaan pengujian blanko

Control dalam kesalahan analisis

- **Akurasi-presisi :**

untuk mengevaluasi **akurasi** dari suatu pengukuran, nilai pengukuran harus dibandingkan dengan nilai sebenarnya

Untuk mengevaluasi **presisi** dari suatu pengukuran, harus membandingkan nilai dari 2-3 kali pengulangan pengukuran (membandingkan 1 dengan yang lain).

- Akurasi : membandingkan antara nilai pengukuran dengan nilai sebenarnya.
- **Kedekatan nilai pengukuran dengan nilai sebenarnya**



AKURASI

- Persen kesalahan yang digunakan untuk memperkirakan akurasi dari nilai pengukuran.

$$\text{Percent Error} = \frac{|\text{Measured Value} - \text{Accepted Value}|}{\text{Accepted Value}} \times 100\%$$

- Persen kesalahan akan selalu bernilai positif
- Apakah persen kesalahan (akurasi), jika hsl pengukuran densitas titanium (Ti) is 4.45 g/cm³ dan nilai penerimaan/sebenarnya titanium (Ti) adalah 4.50 g/cm³?

$$\text{Percent Error} = \frac{|4.45 \text{ g/cm}^3 - 4.50 \text{ g/cm}^3|}{4.50 \text{ g/cm}^3} \times 100\% = 1\%$$

Contoh akurasi

- Siapa yang lebih akurat pengukuran menimbang tablet dengan berat sebenarnya 17.0 gram ?

Susan:

17.0 g, 16.0 g, 18.0 g, 15.0 g

Amy:

15.5 g, 15.0 g, 15.2 g, 15.3 g

PRESISI

- Presisi = menjelaskan kedekatan nilai pengukuran antara satu dengan yang lain dan bagaimana kehati-hatian melakukan pengukuran itu.
- Mana yang lebih presisi ?
 - a. 18.2 , 18.4 , 18.35
 - b. 17.9 , 18.3 , 18.85
 - c. 16.8 , 17.2 , 19.44

PRECISION

- Presisi adalah kedekatan antara nilai pengulangan pengukuran dari suatu sampel yang sama, digambarkan sebagai standar deviasi (SD).
- Presisi dari hasil pengukuran arsenic (As) yang diukur dari 7 larutan berbeda yang masing-masing larutan mengandung As 14.3 µg/L.

**Measured
Concentration
(µg/L)**

18.4

13.6

13.6

14.2

16.0

13.6

17.8

Average = 15.3 µg/L

Standard Deviation = 2.1 µg/L

Berapa nilai sebenarnya dari sampel As pada pengujian ini ?

14.3 µg/L

Akurasi dihitung dengan cara :

$$\text{Percent Error} = \frac{|15.3 \text{ µg/L} - 14.3 \text{ µg/L}|}{14.3 \text{ µg/L}} \times 100 = 7.0 \%$$

Bagaimana presisi nya ? **2.1 µg/L**

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{(n - 1)}}$$

s = standard deviation (SD)

n = jumlah sampel

x_i = nilai yang diperoleh untuk setiap kali pengukuran

\bar{x} = rata-rata pengukuran

Presisi suatu metode analisis dilambangkan dengan %RSD

$$\text{RSD} = \frac{s}{\bar{x}} \times 100\%$$

Untuk pekerjaan sederhana perhitungan s bisa menggunakan kalkulator, fungsi s sudah banyak dimiliki oleh kalkulator (kalkulator saintifik).

A batch of paracetamol tablets are stated to contain 500 mg of paracetamol per tablet; for the purpose of this example it is presumed that 100% of the stated content is the correct answer. Four students carry out a spectrophotometric analysis of an extract from the tablets and obtain the following percentages of stated content for the repeat analysis of paracetamol in the tablets:

Student 1: 99.5%, 99.9%, 100.2%, 99.4%, 100.5% ← 99,9%

Student 2: 95.6%, 96.1%, 95.2%, 95.1%, 96.1%

Student 3: 93.5%, 98.3%, 92.5%, 102.5%, 97.6%

Student 4: 94.4%, 100.2%, 104.5%, 97.4%, 102.1%

Nilai Rata-rata pengukuran dihitung menggunakan rumus : $\bar{x} = \sum_i \frac{x_i}{n}$

n = jumlah sampel

xi = nilai yang diperoleh untuk setiap kali pengukuran

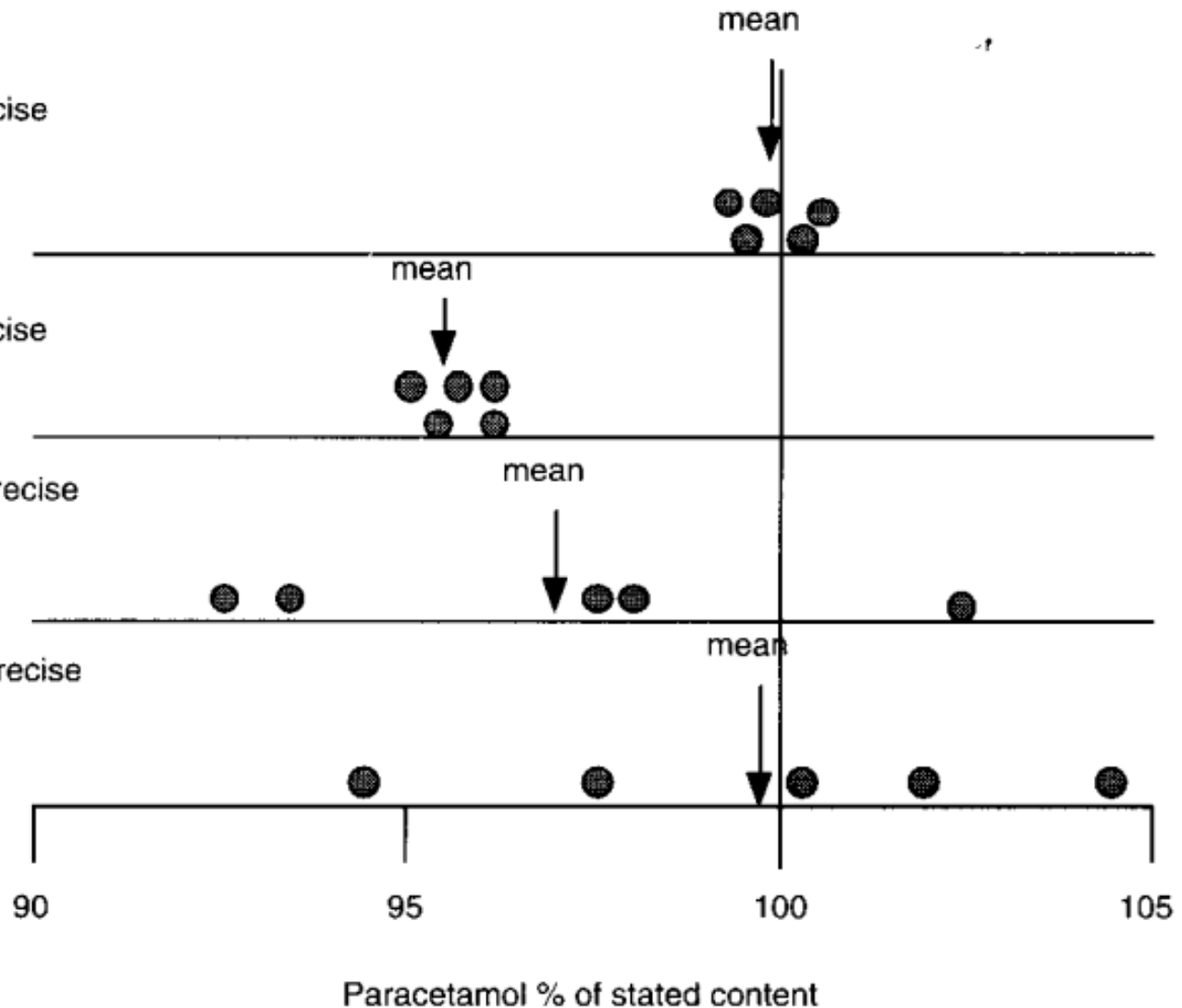
\bar{X} = rata-rata pengukuran

Student 1: Precise and accurate

Student 2: Precise and inaccurate

Student 3: Imprecise and inaccurate

Student 4: Imprecise and accurate



Tugas : Hitunglah SD untuk pelajar 2,3 dan 4 kemudian jelaskan jawabannya

Perhitungan Standar Deviasi pelajar 1 adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
 s &= \sqrt{\frac{\sum(99.5 - 99.9)^2 + (99.9 - 99.9)^2 + (100.2 - 99.9)^2 + (99.4 - 99.9)^2 + (100.5 - 99.9)^2}{(5 - 1)}} \\
 &= \sqrt{\frac{\sum(-0.4)^2 + (0)^2 + (0.3)^2 + (-0.5)^2 + (0.6)^2}{4}} \\
 &= \sqrt{\frac{0.16 + 0 + 0.09 + 0.25 + 0.36}{4}} = \sqrt{\frac{0.86}{4}} = \sqrt{0.215} = 0.46
 \end{aligned}$$

$S = 0,46$ % dari yang tertera pada label

Cara penulisan hasil adalah : hasil rata-rata pengukuran pelajar 1 adalah $99,9 \pm 0,46\%$

Four analysts obtain the following data for a spectrophotometric analysis of an injection containing the local anaesthetic bupivacaine. The stated content of the injection is 0.25% weight in volume (w/v).

Analyst 1: 0.245% w/v, 0.234% w/v, 0.263% w/v, 0.261% w/v, 0.233% w/v.

Analyst 2: 0.236% w/v, 0.268% w/v, 0.247% w/v, 0.275% w/v, 0.285% w/v.

Analyst 3: 0.248% w/v, 0.247% w/v, 0.248% w/v, 0.249% w/v, 0.253% w/v.

Analyst 4: 0.230% w/v, 0.233% w/v, 0.227% w/v, 0.230% w/v, 0.229% w/v.

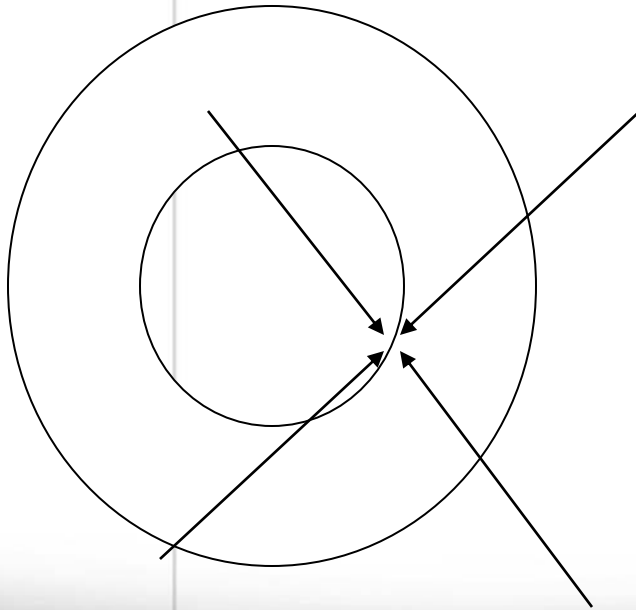
Tugas Hitung :

- a. Rata-rata
- b. SD
- c. %RSD
- d. jelaskan jawabannya

Akurasi VS Presisi

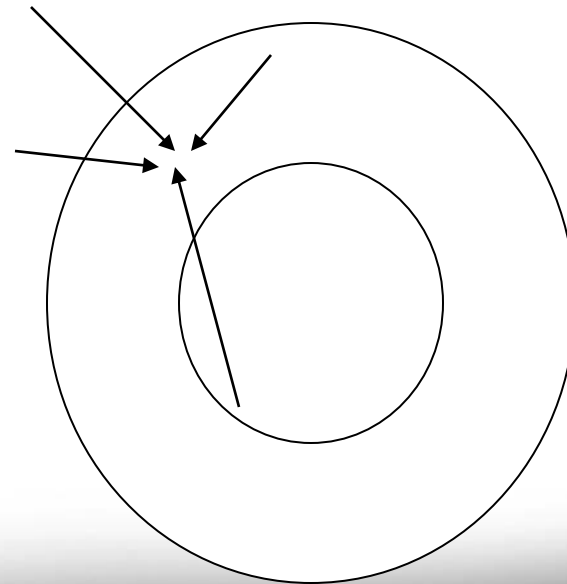
High Accuracy

High Precision



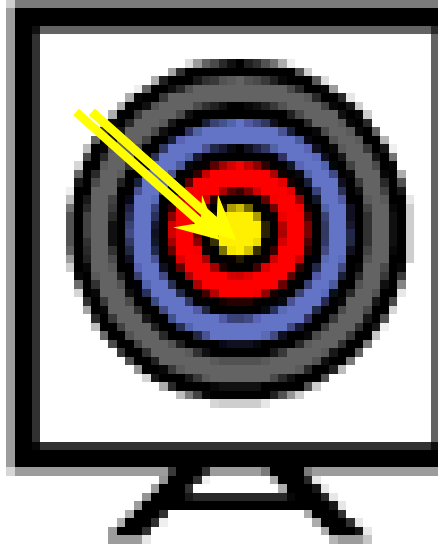
High Precision

Low Accuracy

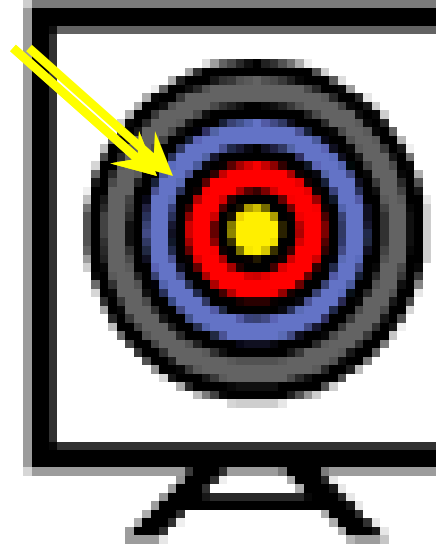


Ada 3 target dengan 3 anak panah

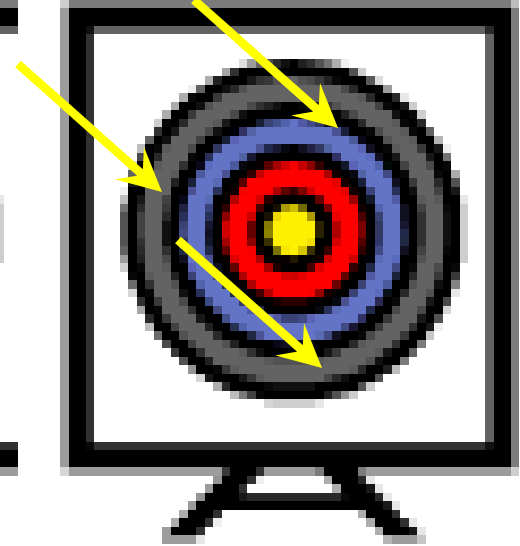
Bagaimana membandingkannya, jelaskan ?



Akurat dan presisi Both

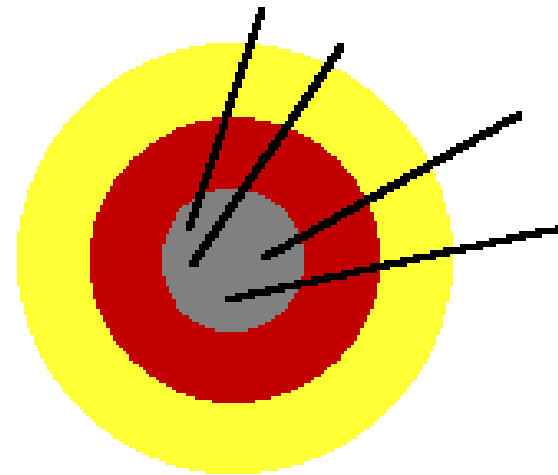
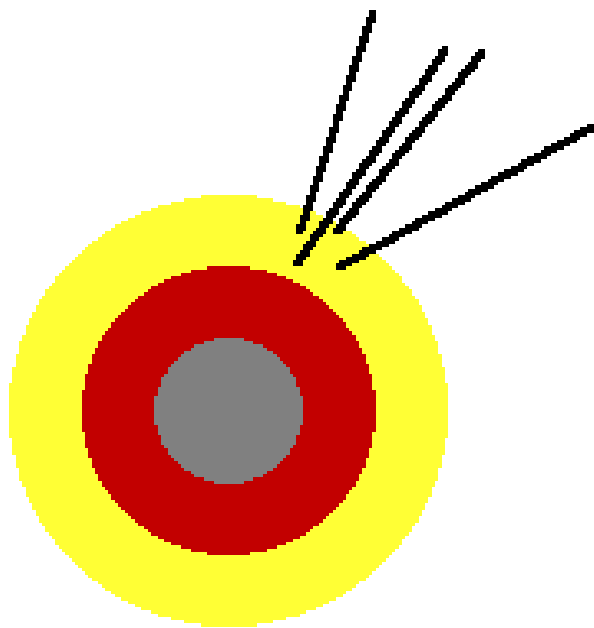
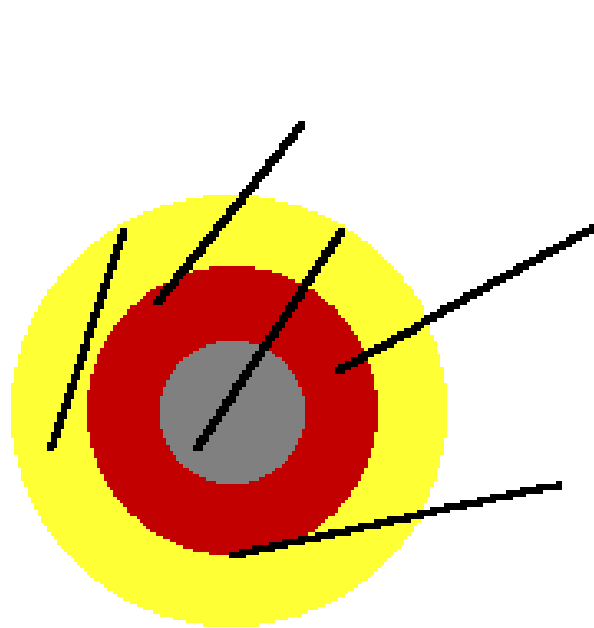


Presisi tp tidak akurat



Tidak akurat dan tidak presisi

????????





Accuracy & Precision



Accurate
but, not precise



Precise
but, not accurate

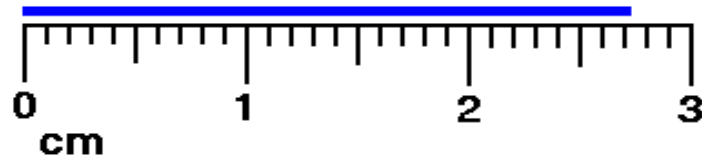


Accurate
and **Precise**

Dengan konvensi, maka pengukuran akan dicatat dengan menuliskan semua angka yang benar-benar diketahui dan 1 angka yang tidak pasti.

Semua angka yang ditulis dengan cara ini, termasuk digit yang tidak pasti, disebut angka signifikan.

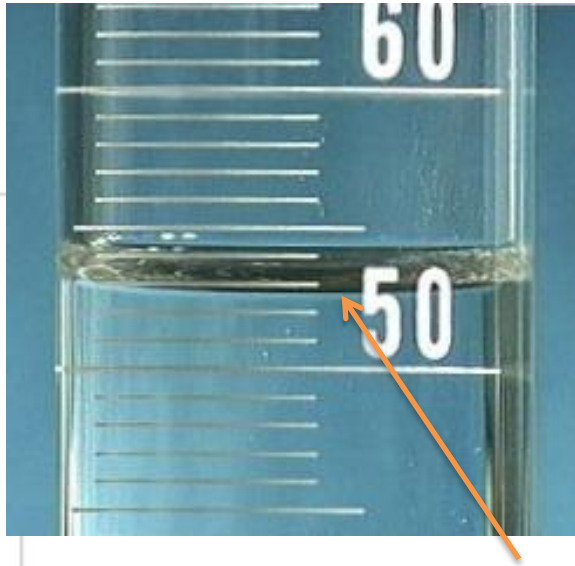
What is the length of the blue line?



Misalnya, garis biru panjangnya 2,73 cm. Pengukuran ini memiliki 3 angka signifikan. 2 digit pertama (2,7 cm) benar-benar diketahui. Digit ketiga (0,03 cm) tidak pasti karena diinterpolasi atau diperkirakan 1 digit ke atas.

INTERPOLATION DAN NILAI SIGNIFIKAN

- Berapa volume air dalam gelas ukur ini ? Selalu mengukur volume cairan di bagian bawah meniskus. Satuannya adalah mL



Volume air adalah 52,8 mL. 52 mL benar-benar diketahui, dan 0,8 mL tidak pasti karena diinterpolasi atau diperkirakan 1 digit di luar kelulusan terkecil.

NILAI SIGNIFIKANSI DAN ZEROS

- Nol antara angka bukan nol adalah signifikan. Artinya, 508 cm memiliki 3 angka signifikan. Nol terkemuka hanya menemukan titik desimal dan tidak pernah signifikan. Artinya, 0,0497 cm sama dengan $4,97 \times 10^{-2}$ cm dan memiliki 3 angka signifikan.
- Nol trailing signifikan sebagai berikut: 50,0 mL memiliki 3 angka signifikan, 50. mL memiliki 2 angka signifikan, dan 50 mL memiliki 1 angka signifikan.

Datum (grams)	Jumlah angka signifikan	Datum (milliliters)	Jumlah angka signifikan
10,034	5	150.	3
1.908	4	0.705	3
0.32	2	0.054	2
0.00046	2	5.86×10^{-7}	3
150	2	3040	3
0.0000160	3	0.0000730	3

$$\begin{array}{r}
 1.592 \\
 2.1 \\
 \hline
 129.4917 \\
 +0.29462 \\
 \hline
 133.47832 \quad \text{discard} \\
 \quad \quad \quad \text{round} \\
 \boxed{133.5} \quad \text{report}
 \end{array}$$

16.874

+2.6

19.474

discard
round

19.5

report

16.874

-2.6

14.274

discard
round

14.3

report

Terima kasih