

**STUDI KELARUTAN PROPAGERMANIUM DENGAN
METODE KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI**

**THE SOLUBILITY STUDY OF PROPAGERMANIUM BY HIGH
PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD**

Widyasari Putranti¹, Suwaldi Martodihardjo², Endang Lukitaningsih²

¹Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta
Jl. Prof. Dr. Soepomo, Janturan, Yogyakarta

²Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
Email: oryza_08@yahoo.com

ABSTRAK

Propagermanium merupakan salah satu senyawa sintetik organik germanium yang dikenal dengan β - atau *bis-carboxyethylgermanium sesquioxide* atau Ge-132 yang terdapat pada beberapa tanaman seperti *shelf fungus*, ginseng, bawang putih, dan *Aloe vera*. Ge-132 memiliki peranan penting dalam efek farmakologi pada tanaman tersebut. Propagermanium merupakan senyawa baru yang belum diketahui secara pasti profil kelarutannya pada pH tertentu. Metode analisis propagermanium masih perlu disempurnakan karena beberapa metode yang ada hanya mampu mengukur sebatas penetapan logam germanium dan belum dapat melaporkan secara spesifik keberadaan logam Ge sebagai propagermanium. Oleh karena itu, metode ini perlu dikembangkan untuk menentukan kelarutan propagermanium. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perubahan pH terhadap kelarutan propagermanium dengan analisis menggunakan metode KCKT. Hasil validasi metode memberikan parameter uji akurasi, presisi dan linearitas yang memenuhi persyaratan metode analisis menggunakan KCKT. Peningkatan pH menyebabkan kelarutan propagermanium relatif meningkat dengan nilai kelarutan pada pH 3,0; 3,3; 3,6 berturut-turut adalah 9,8514; 10,4204; 12,5446 mg/mL.

Kata kunci : kelarutan, KCKT, propagermanium, pH, validasi

ABSTRACT

Propagermanium, a synthetic organic compound of germanium is known as β - or *bis-carboxyethylgermanium sesquioxide* or Ge-132. It is found in some plants such as *shelf fungus*, ginseng, garlic, and *Aloe vera*. Ge-132 plays an important role for the pharmacological effects of the plants. The solubility of propagermanium at a certain pH is not exactly known yet. Until now, the analytical methods for the analysis of Ge-132 so far have the shortcoming and the propagermanium as germanium metal in the sample, so that improvement for propagermanium analysis was necessary to be conducted, primarily to be used for solubility assay. This study aims to determine the effects of pH on the propagermanium solubility using HPLC method for analysis. The results showed that validation parameters for analysis by using HPLC method e.i accuracy, precision, and linearity, have met to the quantitative analysis requirements. Increasing the pH causes increasing the solubility of propagermanium in the pH range of 3.0-3.6. The solubility result was 9.8514; 10.4204; 12.5446 mg/mL on pH 3.0; 3.3; 3.6.

Keywords : solubility, HPLC, propagermanium, pH, validation

PENDAHULUAN

Propagermanium (organo-germanium) merupakan salah satu senyawa sintetik organik germanium yang dikenal dengan β - atau *bis*-karboksietil germanium sesquioxida atau Ge-132. Germanium adalah logam metaloid yang secara alami terdapat dalam tanah (Gerber dan Leonard, 1997).

Germanium ditemukan dalam beberapa tanaman seperti *shelf fungus*, ginseng, bawang putih, dan *Aloe vera*. Organo-germanium memiliki peranan penting dalam efek farmakologi pada tanaman tersebut. Efek organo-germanium telah banyak dipublikasikan dan memberikan efek terapeutik pada beberapa penyakit seperti hipertensi, kanker, dan AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) (Ishiwata dkk., 1990; Ikemoto dkk., 1996; Yokochi dkk., 2001; Tsutsumi dkk., 2004). Propagermanium memiliki efek yang baik pada sistem imun, sehingga pada tahun 1987 di Tokyo, sebuah konferensi *International AIDS Treatment* memilih organo-germanium menjadi salah satu obat yang dipelajari pada pengobatan AIDS (Kamen, 1997).

Proses formulasi sediaan obat harus diawali dengan suatu tahap preformulasi yang merupakan suatu tahapan yang menentukan keberhasilan suatu sediaan obat dalam memberikan efek terapi sesuai yang diharapkan oleh formulator. Karakteristik sifat fisikokimia bahan obat perlu diidentifikasi pada tahap preformulasi. Karakteristik sifat fisikokimia yang penting untuk diperhatikan antara lain suhu lebur, koefisien partisi, kelarutan, konstanta disosiasi, stabilitas, dan sifat kristal bahan obat (Martin, 2006).

Faktor kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia penting untuk diperhatikan oleh seorang farmasis dalam memformulasikan bahan obat menjadi sediaan, terutama jika sediaan itu dibuat dalam bentuk larutan (Banker and Rhodes, 2002).

Selain kelarutan, stabilitas obat juga merupakan bagian penting pada pengembangan sediaan obat, dibuktikan dengan mulai dicantulkannya aspek stabilitas pada GMP (*Good Manufacturing Practices*) sejak tahun 1972 (Swarbrick and Boylan, 1990).

Propagermanium merupakan senyawa baru yang belum diketahui secara pasti profil kelarutannya pada berbagai pH. Metode analisis propagermanium masih perlu disempurnakan, karena beberapa metode yang ada hanya mampu mengukur sebatas penetapan logam germanium dan belum dapat melaporkan secara spesifik keberadaan logam germanium sebagai propagermanium. Oleh karena itu, metode analisis untuk studi stabilitas perlu dikembangkan. Krystek dan Ritsema (2004) menggunakan metode ICP-MS (*Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*) untuk menganalisis produk germanium. Analisis Ge-132 pada formulasi sediaan oral obat antikanker menggunakan spektrofotometri Ultraviolet-Visibel (UV-Vis) pada panjang gelombang maksimum 212 nm telah dilakukan oleh Ogwapit (2011).

Kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) merupakan metode analisis yang dapat memberikan hasil analisis yang lebih baik daripada dengan spektrofotometri Ultraviolet Visibel karena mampu memisahkan molekul-molekul suatu campuran dan mempunyai kepekaan yang tinggi (Putra, 2007). Namun demikian, penelitian terhadap parameter validasi diperlukan untuk metode analisis KCKT, sehingga metode tersebut dapat digunakan dalam uji kelarutan propagermanium. Dengan mengetahui profil kelarutan propagermanium pada berbagai pH serta analisisnya menggunakan KCKT, maka hasilnya dapat digunakan sebagai dasar dalam membuat formulasi sediaan obat.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi Timbangan analitik dengan kepekaaan 0,0001mg (Sartorius BP310P, Jerman), pH meter (Hanna HI 8314, Romania), *magnetic stirrer*, waterbath Julabo SW U3, *sonikator ultrasonic* T 570, tabung ulir, *micropipette*, *blue tip*, *yellow tip*, vortex Labinco L46, membran filter 0,45 μ m, spuit injeksi, KCKT Shimadzu LC-20AT, dan seperangkat alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah propagermanium (laboratorium farmasetika UGM), asam fosfat (Merck, laboratorium farmasi fisik UAD), natrium dihidrogen fosfat (Merck, laboratorium farmasi fisik UAD), akua bebas CO₂, natrium klorida. Penyesuaian pH dilakukan dengan menggunakan larutan NaOH 1M atau dengan menggunakan HCl. Metode analisis HPLC dilakukan menggunakan *Methanol for HPLC* dan Aquabides WFI, anilin 1% b/v (Merck).

Jalannya Penelitian

1. Validasi Metode Analisis Propagermanium dengan KCKT

a. Pembuatan larutan dapar fosfat pH 3,0 konsentrasi 0,02 M dan kekuatan ionik 0,1

Larutan dapar fosfat pH 3,0 dengan konsentrasi 0,02 M dan kekuatan ionik 0,1 dengan mencampur 0,2912 mL asam fosfat 85% b/v dengan 2,4113 gram natrium dihidrogenfosfat dan 4,8228 gram natrium klorida, kemudian dilarutkan dengan akua bebas CO₂ di dalam labu ukur hingga mencapai volume 1000,0 mL.

b. Pembuatan larutan induk propagermanium

Propagermanium ditimbang secara seksama 10,0 mg kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 3,0 hingga tanda batas di dalam labu ukur 10,0 mL, sehingga diperoleh konsentrasi 1mg/mL.

c. Pembuatan fase gerak

Fase gerak dibuat dengan perbandingan 70 bagian metanol untuk HPLC dan 30 bagian akuabides yang telah disaring menggunakan penyaring vakum dengan membran berpori 0,45 μ m.

d. Uji kesesuaian sistem (*System Suitability*)

Sistem HPLC yang digunakan adalah sebagai berikut: Kolom Shim-pack (Shimadzu) VP-ODS (250 mm x 4,6 mm i.d; ukuran partikel 1,6 μ m). Fase gerak berupa campuran metanol:akuabides (70:30) dengan kecepatan alir fase gerak 1,4 mL/menit. *Run time* 28 menit. Detektor Ultraviolet pada panjang gelombang maksimum 254 nm.

Uji kesesuaian sistem dilakukan terhadap propagermanium dalam dapar fosfat pH 3,0 dengan konsentrasi 5 μ g/mL yang ditambah anilin 1% b/v dengan perbandingan 1,2:1,8 (v/v) selama 1,5 jam (*operating time*), dilakukan lima kali pengulangan (n=5) dengan volume injeksi 20 μ L pada kondisi optimum. Keterulangan penyuntikan larutan baku dinyatakan dengan koefisien variasi (KV), rasio waktu retensi, dan rasio luas puncak kromatogram. Keterulangan baik bila KV < 2 % (Harmita, 2004).

e. Validasi metode Analisis Propagermanium dengan KCKT

1) Uji linieritas

Membuat larutan propagermanium dalam dapar fosfat pH 3,0 dengan konsentrasi 5; 10; 20; 40; 80 μ g/mL, kemudian dicek luas puncak menggunakan KCKT seperti pada uji kesesuaian sistem dan dilakukan tiga kali pengulangan (n=3). Linieritas didapat dengan membandingkan nilai r hitung hasil regresi

dengan r tabel pada taraf kepercayaan 95%. Jika r hitung $> 0,99$, maka dikatakan bahwa linearitasnya baik dan dapat digunakan untuk perhitungan akurasi dan presisi (Miller and Miller, 2010).

2) Ketelitian

Larutan propagermanium dalam dapar fosfat pH 3,0 dengan konsentrasi 6; 50; 70 $\mu\text{g/mL}$, kemudian dicek luas puncaknya menggunakan KCKT seperti pada uji kesesuaian sistem dan dilakukan tiga kali pengulangan ($n=3$). Ketelitian ditentukan sebagai simpangan baku (*Standard Deviation*) atau koefisien variasi (KV).

3) Ketepatan

Larutan propagermanium dalam dapar fosfat pH 3,0 dengan konsentrasi 6; 50; 70 $\mu\text{g/mL}$ kemudian dicek luas areanya menggunakan KCKT seperti pada uji kesesuaian sistem dan dilakukan tiga kali pengulangan ($n=3$). Ketepatan diekspresikan dengan menghitung persentase *recovery* atau perolehan kembali.

2. Pengujian kelarutan propagermanium pada berbagai variasi pH dengan menggunakan dapar fosfat

a. Pembuatan dapar fosfat

Larutan dapar fosfat pH 3 konsentrasi 0,02 M dengan kekuatan ionik 0,1 dibuat dengan mencampur 0,2912 mL asam fosfat 85% b/v dengan 2,4113 gram natrium dihidrogen fosfat dan 4,8228 gram natrium klorida, kemudian dilarutkan dengan aqua bebas CO_2 di dalam labu ukur hingga 1000,0 mL. Untuk pembuatan larutan dapar fosfat pH 3,3 dan 3,6 mengikuti seperti pada pembuatan larutan dapar pH 3,0

b. Pembuatan kurva baku

Propagermanium ditimbang secara seksama seberat 10,0 mg, dilarutkan dalam larutan dapar fosfat sampai volume 10,0 mL.

Sejumlah volume tertentu larutan 1 mg/mL tersebut diambil dan dilarutkan dengan larutan dapar sampai volume 10,0 mL, sampel diambil 1,2 mL selanjutnya ke dalam sampel ditambahkan 1,8 mL larutan anilin 1% b/v hingga diperoleh konsentrasi berturut-turut 5; 10; 20; 40; 80 $\mu\text{g/mL}$. Larutan baku kerja dicek luas puncaknya menggunakan metode KCKT. Pembuatan kurva baku dilakukan pada masing-masing kondisi pH yaitu 3,0; 3,3; dan 3,6

c. Penentuan waktu kelarutan jenuh propagermanium

Larutan dapar pH 3,0 sebanyak 2,0 mL dan propagermanium dalam jumlah berlebih dimasukkan ke dalam tabung reaksi berulir, dan diletakkan dalam *shaking termostatic-waterbath* sampai suhu percobaan $37 \pm 1^\circ\text{C}$, pengadukan dilakukan pada kecepatan skala 140 rpm selama 1,0; 2,0; 3,0; dan 4,0 jam. Kemudian, sampel disaring menggunakan membran filter dengan ukuran pori membran 0,45 μm , filtrat diambil 50 μL dan dilarutkan dengan larutan dapar sampai batas di dalam labu ukur 5 mL. Sampel selanjutnya diambil 1,2 mL dan ditambahkan dengan larutan anilin 1% b/v sebanyak 1,8 mL, campuran ini didiamkan selama 1,5 jam. Sampel dianalisis dengan KCKT menggunakan sistem seperti pada uji kesesuaian sistem. Penentuan waktu kelarutan jenuh dilakukan pada semua kondisi pH yang diuji.

d. Pengujian kelarutan propagermanium

Pengujian kelarutan propagermanium dilakukan seperti pada penentuan waktu kelarutan jenuh, hanya saja pengambilan sampel dilakukan pada waktu kelarutan jenuh telah terjadi.

e. Analisis hasil uji kelarutan

Luas puncak yang diperoleh dari pengujian kelarutan pada berbagai kondisi pH dianalisis dengan menghitung konsentrasi

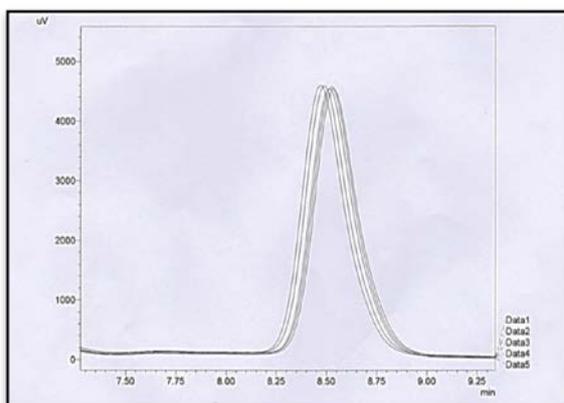
(mg/mL) dan fraksi molar propagermanium yang terlarut dalam dapar fosfat sehingga dapat dibuat suatu profil kelarutan terhadap pH.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Uji kesesuaian sistem KCKT

Pada uji kesesuaian sistem KCKT dengan kecepatan alir 1,4 mL/menit, senyawa propagermanium dengan konsentrasi 5 µg/mL menghasilkan kromatogram seperti ditunjukkan pada Gambar 1.

Dari data 5 replikasi injeksi, % KV menunjukkan bahwa hasil uji kesesuaian sistem memenuhi syarat yang dapat dilihat dari Tabel I.



Gambar 1. Profil kromatogram uji kesesuaian senyawa propagermanium dalam dapar fosfat pH 3,0

Tabel I. Data replikasi uji kesesuaian sistem KCKT senyawa propagermanium

Replikasi	t _R (menit)	Luas puncak
1	8,520	25617
2	8,509	26045
3	8,465	26034
4	8,484	26012
5	8,530	26020
Rata-rata	8,502	25945,6
% KV	0,31 %	0,71 %

*t_R = waktu retensi

Metode analisis propagermanium dengan uji kesesuaian sistem menggunakan KCKT memberikan % KV sebesar 0,71 % untuk luas puncak, dan 0,31 % untuk waktu retensi dan memenuhi persyaratan yaitu ≤ 2%.

2. Validasi metode analisis propagermanium dengan KCKT

Menurut Ermer dan Miller (2005) validasi metode analisis senyawa propagermanium dengan KCKT merupakan kategori pengujian metode analisis I, yang terdapat beberapa parameter analisis yang perlu dipertimbangkan antara lain:

a. Hasil uji linieritas (linearity)

Hubungan linier antara konsentrasi standar dengan luas puncak ditentukan dengan membuat suatu seri pengenceran propagermanium sehingga didapatkan konsentrasi 5,0; 10,0; 20,0; 40,0; 80,0 µg/mL, kemudian dianalisis dengan KCKT pada panjang gelombang 254 nm. Hasil yang diperoleh terlihat pada Tabel II.

Tabel II. Hasil uji linieritas propagermanium dalam pH 3,0

Konsentrasi (µg/ml)	Luas puncak	Persamaan regresi linier kurva baku
5,0	25844 (1,37)	Y = 76,60x + 25446,3 r = 0,9996
10,0	26156 (1,25)	
20,0	26982 (1,88)	
40,0	28604 (1,32)	
80,0	31534 (1,88)	

*) Data merupakan rerata tiga replikasi dan angka dalam kurung merupakan koefisien variasi (%)

Hasil persamaan regresi kurva baku propagermanium yang diperoleh pada pH 3,0 menunjukkan korelasi yang baik dilihat dari nilai r-nya. Nilai r pada persamaan regresi

memberikan nilai r hitung yang memenuhi persyaratan yang mana $r > 0,99$.

b. Hasil uji ketelitian (*precision*)

Penentuan nilai presisi yang dilakukan merupakan kategori keterulangan, yaitu dengan mengamati luas puncak larutan propagermanium dalam dapar fosfat pH 3,0 pada tiga konsentrasi yang berbeda (6,0; 50,0; 70,0 $\mu\text{g/mL}$) dan dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali. Uji ketelitian ini dilakukan pada hari pertama (*intraday*) dan kedua (*interday*). Hasil uji presisi *intraday* dapat dilihat pada Tabel III dan uji *interday* pada Tabel IV.

Ketelitian ditentukan berdasarkan nilai koefisien variasi (KV). Berdasarkan hasil hitungan pada Tabel III dan IV, dapat diketahui bahwa metode KCKT yang digunakan untuk penetapan kadar propagermanium dalam dapar fosfat pH 3,0 memiliki ketelitian yang memenuhi syarat dengan nilai $KV \leq 2\%$ (Ermer dan Miller, 2005) baik pada konsentrasi tinggi, sedang maupun rendah pada uji *intraday* dan *interday*.

Tabel III. Hasil uji ketelitian propagermanium dalam pH 3,0 hari pertama

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Luas puncak	Rata-rata	KV(%)
6,0	26068	26003,33	0,24
	25944		
	25998		
50,0	30115	30126,33	0,06
	30147		
	30117		
70,0	31959	31938,33	0,13
	31964		
	31892		

Tabel IV. Hasil uji ketelitian propagermanium dalam pH 3,0 hari kedua

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Luas puncak	Rata-rata	KV (%)
6,0	26070	26043,50	0,05
	26052		
	26035		
50,0	30208	30130,67	0,29
	30144		
	30040		
70,0	29384	29386,00	0,13
	29351		
	29423		

c. Hasil uji ketepatan (*accuracy*)

Uji ketepatan atau akurasi digunakan untuk menunjukkan kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Uji akurasi dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan akurasi baku. Dengan menggunakan persamaan regresi kurva baku pada pH 3,0 adalah $Y = 90,408x + 25471,750$ dengan $r = 0,9989$. Pengujian akurasi dilanjutkan dengan menggunakan sampel propagermanium pada konsentrasi rendah, sedang dan tinggi sehingga dapat diketahui ketepatan metode KCKT pada kadar yang berbeda. Akurasi dihitung pada besarnya rata-rata kadar yang diperoleh di serangkaian pengukuran dibandingkan dengan kadar sebenarnya dan dinyatakan sebagai persentase perolehan kembali (% *recovery*). Hasil uji akurasi dapat dilihat pada Tabel V.

Data pengujian akurasi menunjukkan bahwa rata-rata % *recovery* propagermanium dalam dapar fosfat pH 3,0 pada konsentrasi rendah, sedang dan tinggi memberikan hasil yang baik dan memenuhi persyaratan untuk uji akurasi yaitu 80 – 110% (Ermer dan Miller, 2005).

2. Pengujian Kelarutan Propagermanium dengan Variasi pH

Pengujian kelarutan propagermanium dalam dapar fosfat diawali dengan pembuatan dapar fosfat pada pH 3,0; 3,3; dan 3,6 dengan konsentrasi dapar 0,02 M serta kekuatan ionik 0,1. Pembuatan seri kurva baku propagermanium pada konsentrasi 5,0; 10,0; 20,0; 40,0; 80,0 µg/mL pada berbagai pH

dapar fosfat menggunakan metode analisis KCKT yang telah divalidasi sebelumnya.

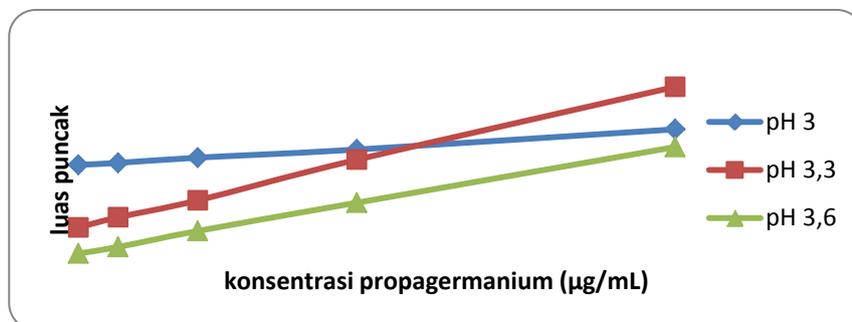
Hasil uji pembuatan kurva baku dapat dilihat pada Tabel VI dan Gambar 2 dalam bentuk persamaan regresi linier. Dari hasil kurva baku ketiga pH, dapat disimpulkan bahwa pH 3,3 memiliki sensitifitas paling baik, dan pH 3,6 memiliki kesalahan paling kecil yang terlihat dari nilai intersep pada kurva baku.

Tabel V. Hasil uji ketepatan (accuracy) propagermanium dalam pH 3,0

Konsentrasi (µg/mL)	Luas puncak	Kadar terhitung (µg/mL)	% recovery	Rata-rata % recovery
6,0	26068	6,595	109,92	98,00
	25944	5,224	87,06	
	25998	5,821	97,01	
50,0	30115	51,359	102,72	102,97
	30147	51,713	103,43	
	30117	51,381	102,76	
	31959	71,755	102,51	
70,0	31964	71,811	102,59	102,18
	31892	71,014	101,45	

Tabel VI. Persamaan regresi linier kurva baku propagermanium dalam dapar fosfat

pH	Persamaan regresi kurva baku
3,0	$Y = 90,408x + 25471,750$ $r = 0,9989$
3,3	$Y = 359,081x + 12278,875$ $r = 0,9998$
3,6	$Y = 271,806x + 7733,208$ $r = 0,9998$



Gambar 2. Persamaan regresi linier kurva baku propagermanium dalam dapar fosfat

3. Penentuan kelarutan jenuh

Pengujian kelarutan jenuh dilakukan pada semua kondisi pH dan diuji dengan menggunakan KCKT pada panjang gelombang 254 nm menggunakan kolom C₁₈, fase gerak metanol:aquabides (70:30) dengan *run time* 28 menit. Hasil pengujian menunjukkan waktu kelarutan jenuh propagermanium pada semua kondisi pH terjadi setelah dilakukan uji selama 3 jam.

4. Pengujian kelarutan propagermanium pada variasi pH dapar fosfat

Pengujian kelarutan propagermanium dengan variasi pH dilakukan pada pH 3,0; 3,3; dan 3,6 menggunakan alat *shaking thermostatic-waterbath* pada suhu percobaan $37 \pm 1^\circ\text{C}$ selama 3 jam. Hasil uji kelarutan dianalisis dengan menggunakan KCKT pada panjang gelombang 254 nm menggunakan kolom C₁₈, fase gerak metanol:aquabides (70:30) dengan *run time* 28 menit.

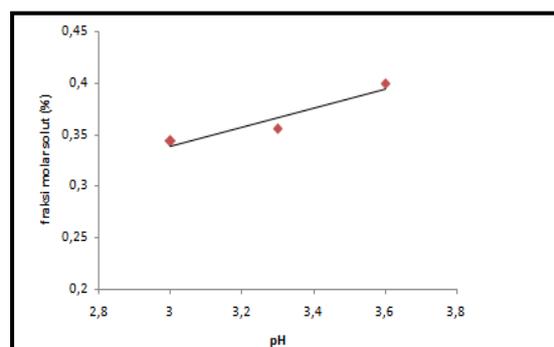
Tabel VII. Fraksi molar propagermanium terlarut dalam dapar fosfat dengan konsentrasi 0,02 M 0,1 μ pada berbagai pH

pH	Kelarutan* (mg/mL)	Fraksi molar terlarut *
3,0	9,8514 (0,08)	0,3432 (0,08)
3,3	10,4204 (0,07)	0,3559 (0,07)
3,6	12,5446 (0,07)	0,3995 (0,07)

*) Data merupakan rerata tiga replikasi dan angka dalam kurung merupakan simpangan baku

Hasil uji kelarutan propagermanium dalam larutan dapar fosfat pH 3,0; 3,3; dan 3,6 dapat dilihat pada Tabel VII. Hubungan antara pH dapar fosfat 3,0; 3,3; dan 3,6 dengan kelarutan propagermanium ditunjukkan dalam persamaan yang terlihat pada Gambar 3. Pada persamaan tersebut memberikan *slope* yang positif. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan pH akan menyebabkan peningkatan konsentrasi propagermanium yang terlarut. Peningkatan

kelarutan yang tinggi pada kondisi pH 3,6 dapat terjadi karena terionisasi menjadi bentuk anion yang lebih banyak. Diperlukan studi untuk rentang pH yang lebih luas untuk mengetahui pengaruh pH terhadap kelarutan propagermanium.



Gambar 3. Profil fraksi molar propagermanium terlarut dalam dapar fosfat pH 3,0; 3,3; dan 3,6 pada suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$ selama 3 jam

KESIMPULAN

Validasi metode analisis propagermanium menggunakan KCKT dengan detektor UV 254 nm memberikan hasil yang memenuhi persyaratan dengan linearitas r hitung $>0,99$, ketelitian pada uji *interday* dan *intraday* dengan nilai $KV \leq 2\%$, uji akurasi yaitu 80-110%, dan uji kesesuaian sistem memberikan nilai $KV \leq 2\%$, sehingga dapat digunakan pada penetapan kadar propagermanium dalam dapar pH 3,0; 3,3; dan 3,6. Kelarutan propagermanium dalam larutan dapar fosfat 0,02 M pada pH 3,0; 3,3; dan 3,6 dengan nilai berturut-turut 9,8514 mg/mL; 10,4204 mg/mL; 12,5446 mg/mL. Profil kelarutan propagermanium pada suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$ meningkat pada pH 3,0; 3,3; dan 3,6.

DAFTAR PUSTAKA

Aso, H., Suzuki, F., Yamaguchi, T., Hayashi, Y., Ebina, T., Ishida, N., 1985, "Induction Of Interferon And Activation Of NK Cells And

- Macrophages In Mice By Oral Administration Of Ge-132 Anorganic Germanium Compound, *Microbiology Immunology*, **29**: 65-74.
- Banker, G.S., and Rhodes, C.T., 2002, *Modern Pharmaceutics*, 4th Ed., Revised and Expanded, Marcel Dekker, Inc., New York, 174
- Ermer, J., Miller, J.H.Mcb., 2005, *Method Validation in Pharmaceutical Analysis*, Wiley_VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim.
- Ermer, J., Miller, J.H.Mcb., 2005, *Method Validation in Pharmaceutical Analysis*, Wiley_VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim.
- Gerber, G.B., Leonard, A., 1997, Mutagenecity, Carcinogenecity and Teratogenecity of Germanium compound, *Mutation Researcht*, **387**:141-146
- Harmita, 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya, *Majalah Ilmu Kefarmasiaan*, vol.1, no.3, 117-135
- Ikemoto, K., Kobayashi, M., Fukumoto, T., Morimatsu, M., Pollard, R.B., Suzuki, F., 1996, 2 Carboxyethylgermanium Sesquioxide, A Synthetic Organogermanium Compound, As An Inducer Of Contrasuppressor T Cells, *Experientia***52**: 159-166.
- Ishiwata, Y., Yokochi, S., Suzuki, E, 1990, Effects Of Proxigermanium On Interferon Production And 2',5'-Oligoadenylate Synthetase Activity In The Lung Of Influenza Virus-Infected Mice And In Virus-Infected Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Cultures. *Arznei-Forschung***40**:896-899.
- Kamen, B., 1997, *Germanium A New Approach To Immunity*, Nutrition Encounter California, 1-3.
- Krystek, P., Ritsema, R., 2004, Analytical Product of Germanium Containing Medicine by Different ICP-MS Applications, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology***18**(1): 9-16.
- Ogwapit, S., 2011, "Analysis of Ge-132 And Development Of A Simple Oral Anticancer Formulation", *Bioscience Horizons*, Vol.4., 2.: 128-139
- Putra, E.D.L., 2007, *Dasar-Dasar Kromatografi Gas Dan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi*, Fakultas Farmasi USU Medan.
- Swarbick, J. dan Boylan, J.C., 1990, "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Marcel Dekker Inc, New York, 375-384.
- Tsutsumi, Y., Tanaka, J., Kanamori, H., 2004, Effectiveness Of Propagermanium Treatment In Multiple Myeloma Patients, *European Journal Haematology*, **73**:397-401.
- Yokochi, S., Hashimoto, H., Ishiwata, Y., 2001, An Anti-Inflammatory Drug, Propagermanium, May Target GPI-Anchored Proteins Associated With An MCP-1 Receptor, CCR2, *Journal Interferon Cytokine Research*, **21**:389-398.