

OPTIMASI METODE EKSTRAKSI CAIR-CAIR SENYAWA-SENYAWA PADA TABLET EKSTASI DITENTUKAN DENGAN SPEKTROFOTODENSITOMETER

Ida Bagus Gde Agung Raditya Eka Putra^a, Ni Putu Linda Laksmiani^a, I.N.K. Widjaja^a
^aJurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana
radit.man_utd@yahoo.com

ABSTRACT

A research concerned on liquid-liquid extraction method optimization has been carried out. The optimization was held to choose the extraction solvent and variation of pH. The simulation solution which contained methylendioxy methamphetamine, methamphetamine, ketamine, and amitryptiline as the internal standard were analyzed by TLC-Spectrophotodensitometry. The extract was spotted on TLC Si 60 G F₂₅₄ chromatography plate, then eluted by TB mobile phase (cyclohexane : toluene : diethylamine = 75:15:10). The chromatography plate was scanned at 202 nm. The chromatogram was analyzed based on the ratio between the area under curve (AUC) of the analyte and the AUC of the internal standard. The concentration and the recovery of the extract was determined.

The simulation solution was extracted into chloroform and toluene solvent, the best solvent was selected. The selected solvent (chloroform) was used to extract the sample in pH range 10-12. The pH 11.5 was the best condition to extract the sample.

The result showed that the optimum liquid-liquid extraction of the compounds on ecstasy was chloroform as the solvent with pH 11.5. This optimum condition give recovery of MDMA (99.192%), MA (98.203%) and ketamine (88.114%).

Key words : liquid-liquid extraction, recovery, methylendioxy methamphetamine, methamphetamine, ketamine

PENDAHULUAN

Masalah penyalahgunaan dan peredaran gelap senyawa-senyawa narkotika khususnya tablet ekstasi merupakan masalah serius yang sedang dihadapi dunia sekarang ini. Pada tahun 2001 sampai 2008, tercatat terjadi kasus narkotika sebanyak 40.723 kasus atau 8.145 kasus per tahun [1]. Salah satu upaya Badan Narkotika Nasional (BNN) dalam pencegahan, pemberantasan, dan peredaran gelap narkotika (P4GN) adalah dengan mengungkap dan memutus jaringan perdagangan dan peredaran gelap narkoba baik secara nasional maupun internasional, sehingga perlu diketahui produsen narkoba tersebut untuk mengungkap jalur peredarannya [2]. Untuk melacak dan mengungkap jalur peredaran dari penyalahgunaan narkoba ini, diharapkan dengan analisis *drug profiling*, karakterisasi sifat kimia dan fisika dari senyawa yang terkandung dalam tablet ekstasi dapat ditetapkan. Dengan sistem kromatografi yang sesuai, senyawa tersebut dikarakterisasi dengan harga *hRf* dan bentuk spektrum UV yang spesifik untuk tiap-tiap senyawa. Komposisi zat aktif dalam tiap tablet ekstasi merupakan karakteristik dari masing-masing produsen. Data *drug profiling* dari masing-masing produk dapat memberikan informasi tentang komposisi bahan-bahan penyusun tablet ekstasi tersebut dan karakterisasi masing-masing

senyawa yang terkandung, sehingga diharapkan asal-usul obat yang diproduksi tersebut dapat diketahui [3].

Untuk melakukan karakterisasi senyawa dalam tablet ekstasi maka perlu dilakukan uji skrining dan konfirmasi. Uji skrining membutuhkan pemisahan senyawa-senyawa yang dianalisis (senyawa aktif, akseleran, dan pengotornya) dengan baik. Sebelum suatu sampel dianalisis dengan metode kromatografi lapis tipis, harus dilakukan proses ekstraksi terlebih dahulu. Proses ekstraksi senyawa-senyawa dalam tablet ekstasi di laboratorium, umumnya menggunakan ekstraksi cair-cair [4]. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi hasil ekstraksi cair-cair diantaranya pengaruh pH, jenis pelarut, kelarutan analit, kecepatan pengadukan, lama pengadukan, dan kestabilan obat [5].

Penelitian Makino *et al.* (2003), ekstraksi tablet ekstasi dilakukan dengan menggunakan pelarut kloroform pada pH 10,5. Pemilihan pelarut pengestrak berdasarkan kelarutannya menunjukkan bahwa kloroform cukup baik untuk mengekstraksi senyawa MDMA, MA, dan ketamin [6]. Selain itu, toluen juga dapat digunakan untuk mengekstraksi senyawa-senyawa tersebut [7]. Karena kedua pelarut

tersebut adalah pelarut organik non polar, maka untuk memperbesarkelarutan senyawa tersebut dalam pelarut organik perlu dikondisikan agar berada dalam bentuk bebasnya dengan mengatur pH larutan minimal 2 tingkat di atas pKa senyawa tersebut [5].

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan kimia yang digunakan pada penelitian ini mempunyai derajat kemurnian pro analisis dari Merck Germany, yaitu metanol, kloroform, toluen, sikloheksan, dietilamin, Na₂CO₃ dan air suling. Fase diam yang digunakan adalah plat Al-TLC Silika 60 G F₂₅₄ ukuran 10 x10 cm (Merck-Darmstadt-Germany). Senyawa standar yang digunakan adalah MA, ketamin, MDMA dan amitriptilin.

Alat

Alat yang digunakan meliputi alat-alat gelas yang umum dipakai dalam laboratorium analitik seperti pipet pipet ukur, pipet tetes, kertas saring, gelas beaker, tabung reaksi, tabung sentrifugasi, labu ukur, vial, bejana kromatografi vertikal ukuran 10x10cm (Camag-Muttenz-Switzerland), *ballfiller*, tabung *Eppendorf*, *mikro syringe* 100 μ L, pengaduk mekanik (Ika vibrax VXR basic), pH-meter (Oakton), alat sentrifus (PLC series), Linomat V dan *TLC-Scanner 3* (Camag-Muttenz-Switzerland).

Prosedur

1. Pembuatan stok larutan senyawa standar

Ditimbang masing-masing 10 mg senyawa metilendioksi metamfetamin, metamfetamin, ketamin, dan amitriptilin dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL yang berbeda, ditambahkan metanol sedikit demi sedikit sambil digoyang-goyangkan sampai larut semua, lalu volumenya digenapkan dengan metanol sampai tanda batas. Diperoleh larutan senyawa metilendioksi metamfetamin, metamfetamin, ketamin dan internal standar amitriptilin dengan konsentrasi 1 mg/mL

2. Pembuatan larutan standar kalibrasi

A. Larutan campuran standar pembandingan MDMA, MA dan ketamin

Dipipet masing-masing 0,5 mL larutan stok standar metilendioksi metamfetamin (MDMA), metamfetamin (MA) dan ketamin. Semuanya dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL lalu genapkan volumenya dengan metanol sampai tanda batas. Diperoleh larutan standar pembandingan dengan konsentrasi @ 50 ng/ μ L.

Untuk memperoleh kondisi ekstraksi cair-cair yang optimum maka pada penelitian ini perlu dilakukan pemilihan pelarut dan pH agar matriks yang terkandung dalam tablet ekstasi dapat terekstrak seluruhnya dengan baik.

B. Larutan internal standar amitriptilin HCl

Dipipet 0,5 mL larutan stok standar amitriptilin dimasukkan ke dalam labu ukur 5 mL lalu genapkan volumenya dengan metanol sampai tanda batas. Konsentrasi akhir larutan internal standar adalah 100 ng/ μ L.

3. Pembuatan larutan simulasi

Dipipet masing-masing 0,8 mL larutan stok standar MDMA, 0,1 mL MA, 0,3 mL ketamin dan 100 μ L amitriptilin, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan metanol sampai tanda batas, sehingga diperoleh larutan simulasi dengan konsentrasi metilendioksi metamfetamin (MDMA) 80 ng/ μ L, metamfetamin 10 ng/ μ L, ketamin 30 ng/ μ L dan internal standar amitriptilin 10 ng/ μ L.

4. Sistem kromatografi

A. Penyiapan fase diam

Plat Al-TLC Silika gel 60 F₂₅₄ dipotong sesuai dengan ukuran yang diperlukan. Sebelum digunakan plat dicuci atau dielusi dengan metanol, selanjutnya diaktifkan pada suhu 120 °C selama 30 menit di dalam oven.

B. Penyiapan larutan pengembang TB

Dibuat larutan pengembang sistem TB dengan mencampurkan sikloheksana: toluen : dietilamin (75:15:10), dimasukkan ke labu ukur dan dikocok sampai homogen.

5. Uji Validasi

A. Pemilihan panjang gelombang pengukuran

Pada plat Al-TLC Si gel 60 F₂₅₄ 6 x 10 cm, menggunakan alat Linomat ditotolkan larutan internal standar amitriptilin dan campuran larutan standar pembandingan. Plat dimasukkan ke dalam bejana kromatografi yang sudah dijenuhkan, dielusi dengan arah vertikal menggunakan fase gerak sistem TB hingga 10 mm dari tepi atas plat. Plat diangkat, dikeringkan di dalam oven pada suhu 60°C selama 10 menit. Selanjutnya plat dipindai pada satu panjang gelombang dan dibuat kromatogramnya dengan spektrofotodensitometer-TLC Scanner 3, lalu setiap noda dari senyawa yang sudah terpisah dibuat spektrumnya dari panjang gelombang 190-400 nm, ditentukan 1 panjang gelombang pengukuran yang paling sesuai untuk semua senyawa.

B. Penentuan rentang linearitas, batas deteksi (*Limit of Detection/ LOD*) dan batas kuantitasi (*Limit of Quantitation/ LOQ*)

Plat pada percobaan 5.a., luas area masing-masing senyawa dengan konsentrasi bervariasi diukur pada panjang gelombang pengukuran yang didapat. Perbandingan luas puncak analit dan luas puncak internal standar (PLP) masing-masing senyawa standar diplot dengan rentang konsentrasi senyawa yang ditotolkan sehingga diperoleh kurva kalibrasi dengan persamaan regresi dan harga koefisien korelasi tertentu. Dengan persamaan regresi tersebut, selanjutnya dihitung LOD, LOQ dan rentang linearitasnya.

5. Ekstraksi Cair-cair

A. Pemilihan pelarut pengeksrak

Disiapkan 2 kelompok tabung reaksi masing-masing 5 tabung. Setiap tabung diisi 50 μL campuran larutan simulasi dan ditambahkan 500 μL larutan dapar natrium karbonat pH 11 selanjutnya divortex dengan kecepatan 2000 rpm selama 30 menit. Setelah itu, ke dalam setiap tabung kelompok I ditambahkan 500 μL kloroform dan pada setiap tabung kelompok II ditambahkan 500 μL toluen, kemudian semua tabung divortex dengan kecepatan 2500 rpm selama 30 menit. Setelah terbentuk emulsi, disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Lapisan organik (fase kloroform dan fase toluen) diambil dan ditampung dalam *Eppendorf*. Fase kloroform dan fase toluen diuapkan hingga diperoleh ekstrak kering. Ekstrak direkonstitusi dengan 50 μL metanol untuk selanjutnya dilakukan pemisahan dengan metode KLT, diukur luas area di bawah puncak masing-masing senyawa. dan dilakukan penetapan kadar hasil ekstraksi. Berdasarkan nilai perolehan kembalinya, maka dipilih pelarut yang menghasilkan perolehan kembali yang terbesar.

B. Ekstraksi dengan pelarut terpilih pada pH 10,0; 11,0; dan 12,0

Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan pelarut terpilih yaitu kloroform pada pH 10,0; 11,0; dan 12,0. Disiapkan 3 kelompok tabung reaksi masing-masing 5 tabung, dimana setiap tabung diisi 100 μL campuran larutan simulasi. Kemudian ke dalam setiap tabung kelompok I ditambahkan 500 μL larutan dapar karbonat pH 10,0; kelompok II, ditambahkan 500 μL larutan dapar karbonat pH 11,0; dan kelompok III, ditambahkan 500 μL larutan dapar karbonat pH 12,0 selanjutnya divortex dengan kecepatan 2000 rpm selama 30 menit. Setelah itu, ke dalam setiap tabung ditambahkan 500 μL kloroform lalu divortex kembali dengan kecepatan 2500 rpm selama 30 menit. Setelah terbentuk emulsi, disentrifugasi dengan kecepatan

3000 rpm selama 10 menit. Lapisan organik (fase kloroform) diambil dan ditampung dalam *Eppendorf*. Fase kloroform diuapkan hingga diperoleh ekstrak kering. Ekstrak direkonstitusi dengan 50 μL metanol untuk selanjutnya dilakukan pemisahan dengan metode KLT, diukur luas area di bawah puncak masing-masing senyawa dan dilakukan penetapan kadar hasil ekstraksi. Dibuat

grafik hubungan antara pH terhadap perolehan kembali hasil ekstraksi.

C. Optimasi metode ekstraksi

Berdasarkan percobaan sebelumnya optimasi dilakukan dengan mempersempit rentang pH ekstraksi yaitu pada pH 11 dan 11,5 dengan menggunakan pelarut kloroform.

Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan pelarut pengeksrak kloroform pada pH 11,0 dan 11,5. Disiapkan 2 kelompok tabung reaksi masing-masing 5 tabung. Setiap tabung diisi 100 μL campuran larutan simulasi. Kemudian ke dalam setiap tabung kelompok I ditambahkan 500 μL larutan dapar karbonat pH 11,0 dan kelompok II, ditambahkan 500 μL larutan dapar karbonat pH 11,5 selanjutnya divortex dengan kecepatan 2000 rpm selama 30 menit. Setelah itu, ke dalam setiap tabung ditambahkan 500 μL kloroform lalu divortex dengan kecepatan 2500 rpm selama 30 menit. Setelah terbentuk emulsi, disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Lapisan organik (fase kloroform) diambil dan ditampung dalam *Eppendorf*. Fase kloroform diuapkan hingga diperoleh ekstrak kering. Ekstrak direkonstitusi dengan 50 μL metanol untuk selanjutnya dilakukan pemisahan dengan metode KLT, diukur luas area di bawah puncak masing-masing senyawa dan dilakukan penetapan kadar hasil ekstraksi. Ditetapkan kondisi optimum dengan melihat perolehan kembali hasil ekstraksi.

6. Pemisahan hasil ekstraksi dengan TLC

Pada 5 plat AL-TLC Si gel 60 F_{254} yang sudah diprewashing dan diaktifasi, ditotolkan larutan internal standar amitriptilin dan seri konsentrasi campuran larutan standar pembanding, serta 50 μL larutan rekonstruksi ekstrak. Kemudian plat dielusi dengan sistem TB sampai 10 mm dari tepi atas plat. Plat diangkat dan dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C selama 10 menit.

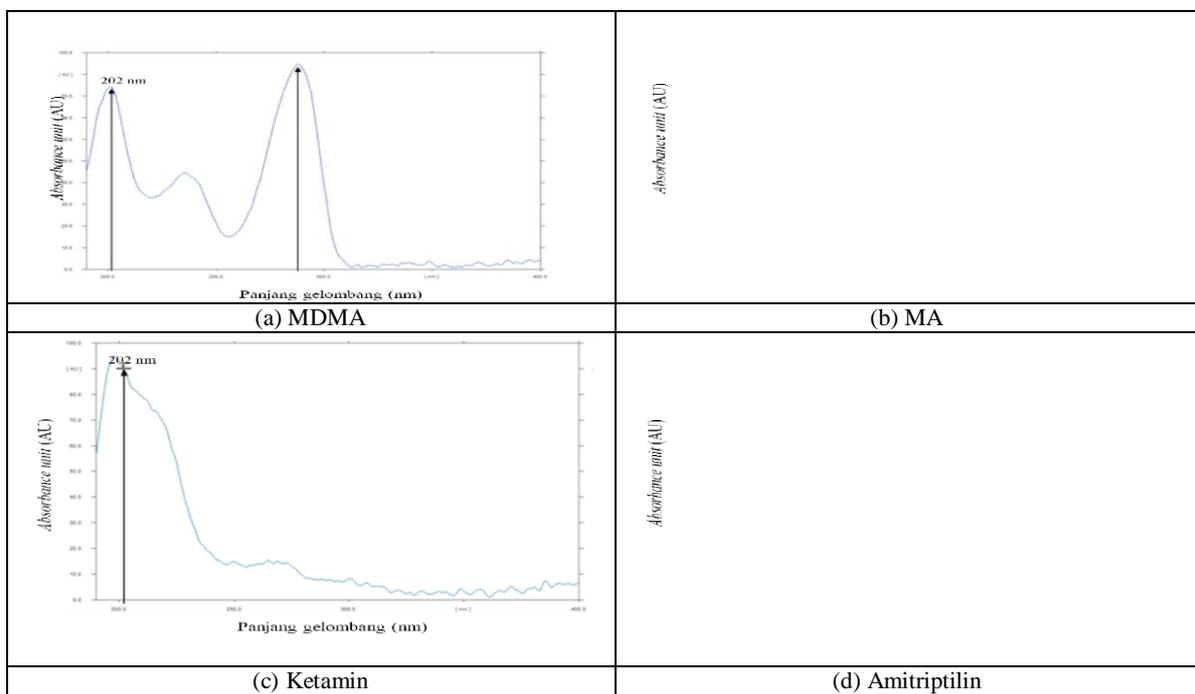
7. Deteksi dengan Spektrofotodensitometri dan Penetapan Konsentrasi Hasil Ekstraksi

Setelah plat dielusi dengan pengembang TB lalu dipindai dengan TLC Scanner (*Camag-Muttentz-Switzerland*) pada panjang gelombang pengukuran

sehingga diperoleh kromatogramnya lalu tiap noda dibuat spektrumnya dari panjang gelombang 190-400 nm. Dicocokkan harga hRf dan spektrum masing-masing senyawa yang terdeteksi. Dicatat AUC (*Area Under Curve*) dari tiap-tiap senyawa yang terdeteksi. Perbandingan luas puncak analit dan luas puncak internal standar diplot dengan konsentrasi yang ditotolkan sehingga diperoleh kurva kalibrasi dari masing-masing senyawa. Dari kurva kalibrasi tersebut diperoleh persamaan regresi $y = bx + a$, dari senyawa standar pembanding. Dengan menggunakan persamaan regresi tersebut, dapat dihitung konsentrasi (x) senyawa MDMA, MA, dan ketamin hasil ekstraksi dengan memasukkan data PLP (y) dari masing-masing senyawa.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil pengukuran *in situ* dengan metode spektrofotodensitometer pada panjang gelombang 190-400 nm, dipilih panjang gelombang 202 nm sebagai panjang gelombang pengukuran karena pada panjang gelombang tersebut senyawa MDMA, MA, ketamin dan amitriptilin memberikan serapan yang baik. Spektrum UV *in situ* hasil pengukuran dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Spektrum UV *in situ* senyawa MDMA, MA, ketamin dan amitriptilin

Pada penentuan rentang dan linearitas dilakukan dengan menotolkan standar pada berbagai rentang konsentrasi, yaitu dengan rentang konsentrasi MDMA, MA, dan ketamin masing-masing dari 100 ng sampai 4000 ng dan internal standar amitriptilin 1000 ng. Berdasarkan perhitungan yang dilakukan nilai LOD dan LOQ dari masing masing senyawa secara berurutan adalah: MDMA 342,896 ng dan 1142,988 ng; MA 472,0834 ng dan 1573,611 ng; serta ketamin 287,241 ng dan 957,470 ng.

Nilai koefisien korelasi untuk senyawa MDMA, MA dan ketamin secara berturut-turut 0,996; 0,993;

dan 0,997. Dari nilai koefisien korelasi tersebut, dapat dilihat bahwa senyawa MDMA, MA, dan ketamin pada rentang konsentrasi 100 ng - 4000 ng memiliki rentang linieritas yang baik dimana nilai koefisien korelasinya sama atau lebih besar dari 0,990. Ini berarti bahwa pada rentang konsentrasi 100 ng - 4000 ng ketiga senyawa tersebut masih memberikan respon detektor yang linier.

Pemilihan pelarut pengekstraksi

Hasil perhitungan perolehan kembali hasil ekstraksi senyawa MDMA, MA dan ketamin dengan pelarut kloroform dan toluen dapat dilihat di tabel 1.

Tabel 1. Tabel hasil persen perolehan kembali hasil ekstraksi senyawa MDMA, MA dan ketamin dengan pelarut kloroform dan toluen

Senyawa	% Perolehan kembali		SD		KV	
	Kloroform	Toluen	Kloroform	Toluen	Kloroform	Toluen
MDMA	91,320	52,051	8,064	9,706	8,8307	18,647
MA	75,782	51,938	11,780	9,276	15,545	17,860
Ketamin	58,199	19,582	7,230	11,709	12,423	59,795

Dari tabel 1. diketahui bahwa persen perolehan kembali hasil ekstraksi dengan pelarut kloroform lebih besar dibandingkan dengan toluen. Hal ini sesuai dengan kelarutan atau kepolaran analit yang lebih cocok dalam kloroform dibandingkan dengan toluen. Berdasarkan Moffat (2005), MA memiliki kelarutan yang baik dalam kloroform dan ketamin sedikit larut dalam kloroform. Kloroform memiliki sifat yang lebih polar dibandingkan dengan toluen, sehingga karena senyawa-senyawa yang diekstraksi bersifat sedikit polar sehingga senyawa tersebut lebih terdistribusi dalam kloroform.

Pemilihan pelarut pengekstrak selain mempertimbangkan pada nilai perolehan kembali hasil ekstraksi, juga diperhatikan kemudahan pelarut

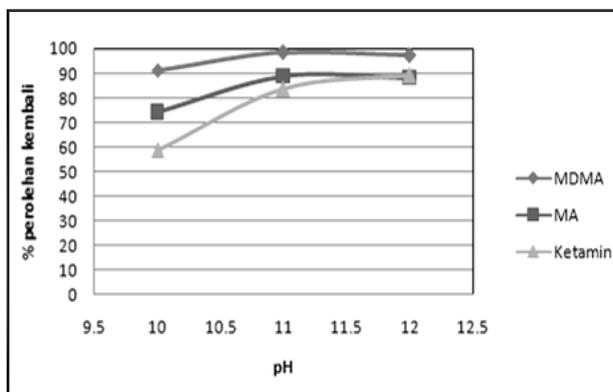
tersebut menguap. Dari hasil tersebut dipilih kloroform sebagai pelarut pengekstrak terbaik karena nilai perolehan kembali yang lebih tinggi dibandingkan dengan toluen. Kloroform juga memiliki kelebihan yaitu mudah diuapkan sehingga memudahkan penghilangan pelarut organik setelah dilakukan ekstraksi

Ekstraksi dengan pelarut terpilih dengan berbagai pH

Setelah ditentukan pelarut yang terbaik yaitu kloroform sebagai pelarut pengekstrak, kemudian dilakukan ekstraksi pada berbagai pH. Persen perolehan kembali hasil ekstraksi pada berbagai pH dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Persen hasil perolehan kembali dengan pelarut kloroform pada pH 10,0; 11,0; dan 12,0

Senyawa	% perolehan kembali			SD			KV		
	pH 10	pH 11	pH 12	pH 10	pH 11	pH 12	pH 10	pH 11	pH 12
MDMA	91,399	98,345	97,204	5,417	0,686	0,933	5,927	0,697	0,960
MA	74,126	88,934	88,039	1,718	3,334	0,972	18,073	6,425	3,017
Ketamin	58,420	83,345	89,096	2,318	3,749	1,104	30,936	7,708	3,386



Gambar 2. Grafik persen perolehan kembali hasil ekstraksi senyawa MDMA, MA dan ketamin pada beberapa pH

Dari data persen perolehan kembali pada berbagai pH, dapat dilihat bahwa perolehan kembali semua senyawa meningkat seiring dengan meningkatnya pH. Peningkatan yang signifikan terjadi dari pH 10,0 sampai 11,0 dan mulai stabil pada pH 11,0 sampai dengan pH 12,0. Hal ini disebabkan karena pada pH 11, analit sebagian besar

berada dalam bentuk tak terionkan sehingga kelarutan analit dalam pelarut organik meningkat. Dan pada pH 12 kondisi analit sudah jenuh sehingga perubahan pH tidak mempengaruhi jumlah analit dalam bentuk tak terionkan.

Berdasarkan persamaan Henderson-Hasselbalch untuk memperoleh bentuk yang tak terionkan, pH ekstraksi yang digunakan untuk senyawa yang bersifat basa kurang lebih 2 tingkat di atas dari pKa analit.

Optimasi metode ekstraksi

Selanjutnya, dilakukan optimasi metode ekstraksi dengan melakukan penyempitan rentang pH ekstraksi. Berdasarkan gambar 2. dipilih rentang pH 11,0 dan 11,5 karena terlihat pada rentang ini grafik perolehan kembali mulai landai dan mencapai titik optimumnya. Tahap selanjutnya dilakukan ekstraksi pada pH 11 dan 11,5. Hasil persen perolehan kembali ekstraksi senyawa MDMA, MA dan ketamin pada pH 11,0 dan 11,5 dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil persen perolehan kembali ekstraksi senyawa MDMA, MA dan ketamin pada pH 11,0 dan 11,5

Senyawa	% perolehan kembali		SD		KV	
	pH 11	pH 11,5	pH 11	pH 11,5	pH 11	pH 11,5
MDMA	98,388	99,192	0,881	0,460	0,895	0,464
MA	95,580	98,203	2,039	0,860	2,134	0,876
Ketamin	90,730	88,114	1,967	7,221	2,168	8,195

Dari data tersebut terlihat bahwa pada pH 11,5 MDMA dan MA memberikan hasil persen perolehan kembali yang lebih baik dibandingkan dengan pada pH 11,0 dengan koefisien variasi yang paling kecil sedangkan pada pH ini ketamin memberikan persen perolehan kembali yang lebih kecil (88,114 %) dibandingkan dengan pH 11,0 (90,730 %). Namun perbedaan perolehan kembali ketamin pada kedua kondisi pH tersebut tidak terlalu jauh berbeda sehingga kondisi ekstraksi yang paling optimum adalah dengan pelarut kloroform dengan pH 11,5.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa kondisi optimum ekstraksi cair-cair senyawa-senyawa pada tablet ekstasi adalah dengan menggunakan pelarut kloroform pada pH 11,5 dengan persen perolehan kembali yaitu MDMA (99,192%), MA (98,203%) dan ketamin (88,114%).

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Dr.rer.nat I Made Agus Gelgel Wirasuta, Apt., M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana yang telah membantu selama penelitian.
2. Bapak Drs. I Nyoman Kadjeng Widjaja, M.Si., Apt. dan Ibu Ni Putu Linda Laksmiani, S.Farm., Apt. yang telah membantu dengan segenap tenaga, pikiran, motivasi, dorongan, nasihat, saran dan waktu dari awal penelitian ini.

3. Kepada seluruh keluarga besar Farmasi Udayana yang telah membantu.
4. Kepada semua pihak yang namanya tidak bisa penulis sebutkan satu per satu, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Badan Narkotika Nasional. 2009. *Data Kasus Tindak Pidana Narkoba di Indonesia Tahun 2001-2008*. Jakarta : Badan Narkotika Nasional.
- [2] Badan Narkotika Nasional. 2008. *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium Narkotika, Psikotropika dan Obat Berbahaya*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- [5] Flanagan, R. J., Andrew T., Ian D. W., and Robin W. 2007. *Fundamentals of Analytical Toxicology*. New Delhi : John Wiley and Sons, Ltd.
- [6] Moffat, C,A., M.D. Osselton, and B. Widdop. 2005. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. London: Pharmaceutical Press.
- [7] Giri, M. R. K. *Optimasi Teknik Isolasi Ekstraksi Cair-Cair Penanda Pengotor "Impurity Marker" Metilendioksi Metamfetamin (MDMA)*. Bukit Jimbaran : Jurusan Farmasi FMIPA UNUD; 2009.
- Harmita. 2004. *Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya*. Jakarta: FMIPA Universitas Indonesia.
- Makino, Y., S. Kurobane, K. Miyasaka, and K. Negara. 2003. *Profiling of Ecstasy Tablet Seized in Japan*. Microgram Journal; 1 (3-4): 169-176.