

 [Dashboard](#)

 [Explore SINTA](#)

 [Mutation History](#)

 [List Verificator PT](#)

 [My SINTA](#)

 [Covid-19](#)

DETAIL DOCUMENT

Research

Detail Research

Verified by Maria Dwi Budi Jumpowati at 2022-08-15 21:38:18

NIDN Leader 0520077201		Leader Name SRI HARTATI YULIANI	
PDDIKTI Code PT (Leader) 051012		Institution (Leader) UNIVERSITAS SANATA DHARMA	
Title UJI STABILITAS RACIKAN KAPSUL YANG MENGANDUNG AMINOFILIN, CTM, DAN PREDNISON			
Skema Abbreviation MAGISTER DOKTOR		Skema Name MAGISTER DOKTOR	
The First year of the proposal <i>Tahun Pertama Usulan</i> 2021		Proposed Year of Activities <i>Tahun Usulan Kegiatan</i> 2021	The Year of The Activity <i>Tahun Pelaksanaan Kegiatan</i> 2021
			Duration of activity <i>Lama Kegiatan</i> 1 Year
Proposal Status DIDANAI		Funds are approved Rp. 20.000.000,-	
SINTA Afiliasi ID 422		Funds Institution UNIVERSITAS SANATA DHARMA ✔ in sync with Sinta Affiliation	
Target TKT TKT 3		Hibah Program PENELITIAN INTERNAL	
Focus Area FARMASI			
Fund Source Category INSTITUSI INTERNAL		Fund Source INTERNAL PT	
Country Fund Source ID			
Research Member SRI HARTATI YULIANI <i>Registered in Sinta using SRI HARTATI YULIANI (Sinta ID : 5977336)</i> Status : Leader (Leader) Universitas Sanata Dharma			



UNIVERSITAS

SANATA DHARMA

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

SURAT TUGAS PENELITIAN

No. 009/LPPM USD/II/2021

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma Yogyakarta dengan ini memberikan tugas kepada:

Nama	: Dr. apt. Sri Hartati Yuliani.
Pekerjaan	: Dosen
NIP/NIDN	: P.1828 / '0520077201
Jabatan Fungsional	: Lektor Kepala
Program Studi	: S2 Farmasi
Fakultas	: Farmasi
Status	: Ketua Peneliti

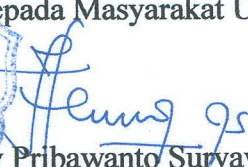
Untuk melaksanakan Hibah Penelitian Magister Doktorat yang didanai oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma dengan:

Judul Penelitian	: Uji Stabilitas Racikan Kapsul yang Mengandung Aminofilin, CTM, dan Prednison
Skema Penelitian	: Magister Doktorat.
Waktu Penelitian	: Februari – November 2021

Penerima tugas penelitian wajib mematuhi ketentuan-ketentuan penelitian sebagaimana diatur oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma.

Demikian surat tugas penelitian ini dibuat, mohon dilaksanakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 23 Februari 2021
Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat USD


Dr. rer. nat. Herry Priyawanto Suryawan
Ketua

Tembusan:

1. Yth. Wakil Rektor I
2. Yth. Dekan
3. Yth. Ketua Program Studi
4. Arsip



Skema Penelitian: Magister Doktor

LAPORAN PENELITIAN

Uji Stabilitas Racikan Kapsul yang Mengandung Aminofilin, CTM, dan Prednison

**Diajukan Kepada
Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat
Universitas Sanata Dharma**



Oleh:

Dr. apt. Sri Hartati Yuliani, M.Si. (NIDN: 0520077201)
apt. Ratnaningsih Sri Hariyati, S.Si (NIM: 198122212)

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SANATA DHARMA
YOGYAKARTA**

2021

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN AKHIR PENELITIAN

1	Penelitian	
a	Judul Penelitian	Uji Stabilitas Racikan Kapsul yang Mengandung Aminofilin, CTM, dan Prednison
b	Bidang Ilmu	Farmasetika dan Teknologi Farmasi
c	Jenis Penelitian	Penelitian Magister
2	Ketua Peneliti	
a	Nama Lengkap	Dr. apt. Sri Hartati Yuliani, M.Si.
b	Jenis Kelamin	Perempuan
c	NPP/NIDN	NPP.1828/0520077201
d	Pangkat/Golongan	Pembina/IVA
e	Jabatan Fungsional	Lektor Kepala
f	Program Studi/Fakultas	Farmasi
3	Anggota Peneliti I	
a	Nama Lengkap	Ratnaningsih Sri Hariyati
b	Program Studi/Fakultas	Program Studi Magister Farmasi / Fakultas Farmasi
	Anggota Peneliti II	
a	Nama Lengkap	
b	Program Studi/Fakultas	
4	Lokasi Penelitian	Fakultas Farmasi USD
5	Institusi Mitra	-
6	Jangka Waktu Penelitian	10 bulan
7	Biaya yang diusulkan	
a	Sumber dari USD	Rp. 20.000.000
b	Sumber lain (mandiri)	Rp. 6.150.000
c	J u m l a h	Rp. 26.150.000

Yogyakarta, 3 November 2021

Mengetahui:

Kaprodi Magister Farmasi

apt. Aris Widayati, M.Si., Ph.D

Ketua Peneliti

Dr. apt. Sri Hartati Yuliani

Mengetahui dan Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi



Dr. apt. Yustina Sri Hartini

Ketua LPPM-USD



Dr. rer. nat. Herry Pribawanto
Suryawan

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena kasih karunia-Nya maka penelitian ini boleh selesai dengan tepat waktu. Banyak sekali hambatan yang dialami selama penelitian terutama pemesanan bahan yang cukup lama. Tetapi karena kasih karunia Tuhan semua dapat diatasi dengan baik.

Penelitian ini diharapkan akan dapat memberikan informasi mengenai stabilitas sediaan racikan, terutama racikan kapsul yang mengandung aminofilin, CTM, dan prednison. Dengan informasi ini menambah data mengenai stabilitas sediaan racikan di Indonesia. Harapan ke depan kualitas sediaan yang dihasilkan akan menjadi lebih baik.

Akhir kata, tiada gading yang tak retak, ada kelemahan dalam penelitian ini saran untuk kebaikan dan pengembangan penelitian ini sangat diharapkan.

Yogyakarta, 5 November 2021
Peneliti,

Dr. Sri Hartati Yuliani, Apt

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas sediaan racikan kapsul yang berisi aminofilin, CTM dan Prednison selama penggunaan. Penelitian ini merupakan penelitian non-experimental deskriptif. Sampel racikan kapsul diambil dari Apotek Binangun. Sampel tersebut diuji waktu hancur dan keseragaman kadar sesuai dengan Farmakope Indonesia pada hari 0, 7, 14, 21, 28 dan 35 hari setelah kapsul tersebut diracik. Kriteria penerimaan sesuai dengan FI VI.

Sampai laporan ini dibuat penelitian baru menyelesaikan validasi metode analisis yang digunakan. Metode analisis yang digunakan adalah spektrofometer dengan menggunakan teknik kemometri. Hasil menyatakan bahwa model yang digunakan akan dapat memprediksi kadar aminofilin, CTM dan prednison dengan baik.

Kata kunci: aminofilin, CTM, prednison, sediaan racikan, kapsul

ABSTRACT

This study aims to determine the stability of the capsule formulation containing aminophylline, CTM and Prednisone during use. This research is a descriptive non-experimental research. The capsule mixture sample was taken from the Binangun Pharmacy. The samples were tested for disintegration time and content uniformity according to the Indonesian Pharmacopoeia on days 0, 7, 14, 21, 28 and 35 days after the capsules were mixed. Acceptance criteria in accordance with FI VI.

Until this report is made, new research has completed the validation of the analytical method used. The analytical method used is a spectrophotometer using chemometric techniques. The results stated that the model used would be able to predict the levels of aminophylline, CTM and prednisone well.

Keywords: aminophylline, CTM, prednisone, compound preparation, capsule

Bab I. Pendahuluan

Peracikan obat adalah praktik pencampuran obat yang sudah berlangsung lama di apotek, dengan menggabungkan atau mengubah bahan untuk membuat obat yang disesuaikan dengan kebutuhan masing-masing pasien(1-2). Peracikan menggunakan mortar dan stamper masih menjadi kegiatan yang rutin di lakukan di apotek(2). Meskipun sudah jarang dokter menuliskan resep racikan, tapi di beberapa tempat masih di temukan penulisan resep racikan dengan alasan tidak ada sediaan jadi untuk orang dewasa dengan komposisi dan dosis tertentu, sehingga dengan tujuan untuk mempermudah pasien maka di persiapkan dalam bentuk racikan kapsul(3-4).

Pasien yang datang ke apotek dengan membawa resep racikan berhak mendapatkan obat dengan standart yang sama dengan obat jadi yang dibuat pabrik(5), sehingga proses peracikan sangat menentukan dalam menjamin kualitas obat racikan tersebut. Keterbatasan waktu dan sumber daya menyebabkan proses skrening resep tidak optimal sehingga berpotensi menyebabkan *medication error*(6).

Kesalahan bisa terjadi pada saat penimbangan, menghitung dosis, tertinggalnya obat di mortar, kemampuan dalam membagi serbuk secara merata(7). Racikan dalam jumlah banyak dan dosis kecil yang berpotensi untuk terjadinya ketidakseragaman bobot/kadar obat, dan instabilitas obat selama penyimpanan dan penggunaan. Ketidakseragaman bobot dapat berakibat ketidakseragaman dosis baik *underdose* maupun *overdose*(8).

Efek tidak diinginkan yang potensial terjadi dari ketidakstabilan sediaan Farmasi diantaranya terjadi perubahan konsentrasi zat aktif, pembentukan hasil urai yang toksik, hilangnya keseragaman kandungan, dan dapat terjadi perubahan penampilan fisik(1). Dari penelitian yang pernah dilakukan di apotek “x” Surabaya menyatakan bahwa selama proses peracikan obat akan berinteraksi dengan udara, sehingga semakin banyak kapsul yang diracik perlu diperhatikan stabilitas dari masing masing obat yang ada dalam sediaan kapsul tersebut(3). Elda(9) menyatakan bahwa peningkatan suhu pada penyimpanan akan berpengaruh pada penurunan kadar nifedipine(9).

Aminophillin mempunyai rentang terapi yang sempit, padahal data tentang keamanan penggunaan aminofilin masih kurang(10). Pemakaian prednison jangka panjang dapat mengakibatkan ulkus peptikus di saluran pencernaan atas, dan juga dapat menghambat fungsi osteoblast dan mengurangi pembentukan tulang baru menyebabkan terjadinya osteopenia(11).

Penelitian ini sesuai dengan Peta Jalan Penelitian Fakultas Farmasi 2021-2025 dari

KK Farmasetika dan Teknologi Farmasi yaitu “kajian inkompatibilitas dan stabilitas dalam praktek *compounding*”

Bab II. Kajian Teori

1. Tinjauan Resep Racikan Kapsul

Kapsul adalah bentuk sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau cangkang lunak yang dapat larut. Kapsul cangkang keras diisi dengan serbuk atau granul(14). Kapsul bisa berupa gelatin lunak atau gelatin keras tergantung komposisi gelatinnya. Kapsul gelatin keras di gunakan untuk isian serbuk, sedangkan gelatin lunak di gunakan untuk isian semi padat atau cairan(15). Dalam pelayanan resep di apotek kapsul cangkang keras dapat diisi dengan tangan, memilih obat tunggal atau campuran dengan dosis tepat yang paling baik bagi setiap pasien (14).

Hasil penelitian Wiedyaningsih C, dan Oetari menunjukkan bahwa bentuk sediaan padat (serbuk/serbuk dalam kapsul) mendominasi resep racikan (71%) (16). Peracikan adalah pembuatan sediaan farmasi yang dilakukan oleh apoteker yang berlisensi untuk memenuhi kebutuhan unik pasien ketika obat yang tidak tersedia secara komersial(17). Apoteker harus mempertimbangkan sifat bahan aktif dan tidak aktif dalam proses peracikan untuk mendapatkan obat yang efektif dan aman dengan rasa warna, bau, keseragaman, tekstur dan stabilitas yang diinginkan(17). Naiknya efek samping atau bahkan toksisitas dapat terjadi bila melakukan penggerusan / perubahan bentuk sediaan suatu obat(16). Pulveres dimasukkan dalam kapsul selain untuk menyesuaikan dosis juga bertujuan untuk melindungi campuran obat dari pengaruh suhu, oxygen dan cahaya selama dalam penyimpanan(18).

Dokter memberikan resep kombinasi Aminofilin, CTM dan Prednison dengan tujuan menyesuaikan dosis untuk kebutuhan pasien. Dari hasil penelitian CTM merupakan obat generik yang paling sering ditambahkan dalam resep racikan mayoritas diindikasikan untuk pengobatan asma(16). Hasil penelitian yang dilakukan Suryoputri dkk menyatakan jumlah terbanyak pasien yang mendapatkan Aminofilin, merupakan pasien berusia 56–65 tahun dengan diagnosis penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dan asma(19).

2. Faktor Resiko Sediaan Racikan Kapsul

Membicarakan kapsul, berkaitan dengan cangkang kapsul. Cangkang kapsul gelatin bersifat stabil di udara dalam keadaan kering, tetapi mudah mengalami peruraian dari mikroba bila menjadi lembab atau bila disimpan dalam larutan berair. Cangkang kapsul gelatin yang lunak mengandung lebih banyak uap air daripada kapsul keras(15).

Cangkang gelatin keras disimpan pada tempat yang kelembabannya tinggi, maka uap

air akan terabsorpsi. Dalam kondisi lingkungan yang sangat kering cangkang gelatin keras akan kehilangan bentuk yang kaku, kelembaban yang ada dalam kapsul akan hilang dan kapsul menjadi rapuh sehingga apabila kapsul tersebut dipegang akan mudah hancur. Oleh karena itu, kapsul gelatin yang keras harus selalu dijaga pada lingkungan yang bebas dari kelembaban atau kekeringan yang berlebihan(15).

Kapsul HPMC (*Hydroxypropyl methylcellulose*) menawarkan alternatif yang menarik sebagai pengganti kapsul gelatin karena sumber nabatinya. Kelembaban cangkang kapsul HPMC sepertiga dari kapsul gelatin keras. Cangkang kapsul HPMC kompatibel dengan bahan higroskopis. Kekuatan fisik cangkang HPMC bisa digunakan berbagai kondisi lingkungan(20).

Sediaan racikan dalam kapsul mempunyai keuntungan diantaranya dapat menutupi rasa yang tidak enak, bentuknya menarik, dan cepat hancur dalam usus sehingga absorpsinya cepat, karakteristik pelepasan obat dapat di kontrol, dosisnya dapat di sesuaikan(15). Kekurangan sediaan kapsul beberapa orang-orang keberatan terhadap penggunaan kapsul gelatin hewan, dan kesulitan menelan kapsul(13-7).

3. Tinjauan Kontrol Kualitas dan Stabilitas Sediaan Racikan Kapsul

Pengujian stabilitas sediaan merupakan salah satu pengujian mutu obat yang bertujuan untuk menjamin kualitas produk sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan. Parameter dari pengujian stabilitas terbagi menjadi dua, yakni sifat fisik dan sifat kimia. Sifat fisik meliputi pemerian, keseragaman ukuran, kekerasan, waktu hancur, keseragaman bobot, dan kerapuhan, sedangkan sifat kimia meliputi, keseragaman sediaan, kadar zat aktif, dan disolusi(21).

Peracikan obat menjadi perhatian karena dapat memunculkan kejadian yang tidak di kehendaki, yang dapat mengganggu *outcome* klinis yang optimal(7). Semakin banyak jumlah zat aktif yang terkandung dalam sediaan racikan maka potensi terjadinya inkompatibilitas maupun interaksi obat akan semakin besar yang dan tentunya dapat mempengaruhi stabilitas obat(22).

Penampilan merupakan salah satu faktor adanya perubahan kualitas produk farmasi(18). Perubahan stabilitas kimia sediaan disebabkan terjadinya reaksi hidrolisis, oksidasi, isomerisasi, atau fotolisis/fotokimia. Perubahan tersebut yang berpotensi menimbulkan efek merugikan berupa hilangnya aktifitas, peningkatan konsentrasi zat aktif, perubahan ketersediaan hayati, perubahan keseragaman bobot, perubahan estetika sediaan serta pembentukan prodrug degradasi beracun(23).

Jenis uji stabilitas sediaan racikan kapsul adalah sebagai berikut(24) :

- a. Uji stabilitas di percepat (*accelerated stability testing*)
- b. Uji stabilitas jangka panjang (*long term or realtime*)
- c. Uji stabilitas ketika obat di gunakan (*in use stability testing*)
- d. Uji stabilitas berkelanjutan (*on going stability testing*)

Uji stabilitas di percepat di lakukan berdasarkan pedoman ICH, digunakan untuk mambatasi waktu tunggu reaksi degradasi dengan cara meningkatkan suhu penyimpanan. Pengujian stabilas jangka panjang di gunakan untuk menentukan umur simpan obatnya (*shelf life*). Pelaksanaanya berpedoman pada ICH(WHO) dan CPMP(Eropa). *In use stability testing* uji stabilitas ketika obat di gunakan oleh pasien, di lakukan untuk obat yang di bagikan dalam kemasan untuk beberapa kali pemakaian, dan juga obat yang membutuhkan pengenceran sebelum di gunakan. *In use stability testing* juga di gunakan untuk obat yang sensitive terhadap (photo)-oxydasi dan kontaminasi mikrobiologi. Ongoing stability testing di lakukan untuk menganalisis zat aktif di akhir umur simpan(24). Uji stabilitas bertujuan untuk memberikan bukti bagaimana kualitas bahan aktif farmasi (API) atau produk jadi farmasi (FPP) pada waktu tertentu karena pengaruh lingkungan seperti suhu ,kelembaban dan cahaya(25).

Uji stabilitas kapsul dilakukan untuk mengetahui kestabilan fisikokimia bahan obat dalam produk jadi di bawah kemasan yang ditentukan dan kondisi penyimpanan yang direkomendasikan, kestabilan intrisik dari molekul obat aktif dari pengaruh faktor lingkungan (suhu, kelembaban, cahaya), pada komponen formulasi dan pada wadah. Uji stabilitas akan membantu menentukan kondisi penyimpanan yang sesuai dan masa simpan yang bisa diantisipasi(18).

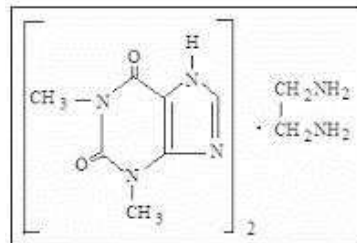
4. Sifat Fisika Kimia Aminofilin, CTM, dan Prednison

Pengetahuan dan pemahaman mengenai sifat fisika dan kimia molekul obat di perlukan untuk dapat melihat potensi instabilitas dan inkompatibilitas.

4.1. Stabilitas Aminofilin

Aminopfilin merupakan obat yang umum digunakan untuk pengobatan asma dengan *index* terapi yang sempit, meskipun demikian data tentang keamanan penggunaan amonofillin masih kurang(10-19). Aminofilin merupakan komplek teofilin dan etilendiamin 2:1(26). Tablet aminofilin yang disimpan dalam wadah tertutup rapat, bila di buka akan memberikan bau ammonia yang kuat, disebabkan terbentuknya uap dari etilendiamin(14). Dosis tablet aminofilin 100 mg (78,9 mg teofilin anhidrat, tablet

aminofilin 200 mg (157,8 mg teofilin anhidrat)(26).



Gambar 1. Struktur kimia Aminofilin

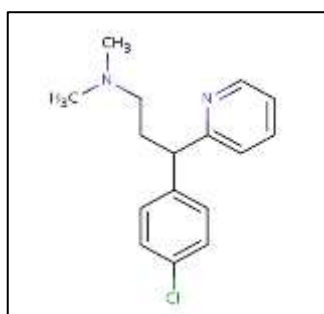
Hasil penelitian evaluasi stabilitas aminofilin dalam suspensi oral dengan adanya 4 eksipien tablet (pati, selulosa, glukosa, dan laktosa) menyatakan degradasi obat meningkat dengan adanya kenaikan suhu dan paparan sinar matahari. Degradasi sangat intens dengan adanya glukosa dan laktosa, dan terjadi perubahan warna pada campuran tersebut dari putih menjadi kuning. Terjadi perubahan warna pada obat atau campurannya selama periode penyimpanan pada suhu 45°C dan di bawah sinar matahari (27).

Tabel 1. Sifat Fisika Kimia Aminofilin, CTM, dan Prednison(21)

Parameter	Aminofilin	CTM	Prednison
Sinonim	Teofilin Etilendiamin Aminophylline	Klorfenamin Maleat Chlorphenamine Maleat Chlorpheniramine Maleat	Prednisone
Rumus molekul	$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$ $C_{16}H_{24}N_{10}O_4 \cdot 2H_2O$ (5897-66-5)	$C_{16}H_{19}ClN_2$, $C_4H_4O_4$	$C_{21}H_{26}O_5$
Bobot molekul	420,43 456,46	390,86	358,44
Organoleptis	Butir atau serbuk, putih atau agak kekuningan, bau amonia lemah, rasa pahit.	Serbuk hablur putih, tidak berbau	Serbuk hablur, putih, praktis putih, tidak berbau

Kelarutan	Tidak larut dalam etanol dalam eter.	Mudah larut dalam air, etanol, dan kloroform, sukar larut dalam eter dan dalam benzen	Sangat sukar larut dalam air, sukar larut dalam etanol, kloroform, dioksan dan dalam metanol
Titik lebur		130° dan 135°	230°
pH larutan	8,6-9,0	4-6	

4.2. Stabilitas CTM



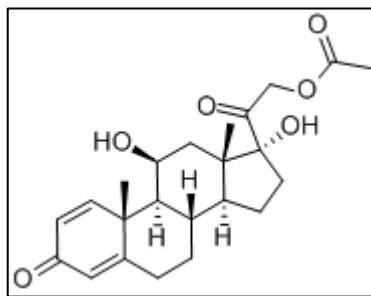
Gambar 2. Struktur kimia Klorfeniramin Maleat

Klorfeniramin maleat adalah turunan alkilamin yang merupakan antihistamin dengan indeks terapi yang cukup besar dan toksisitas dan efek samping yang relatif sangat rendah

Hasil penelitian uji stabilitas CTM pada sediaan sirup menyatakan setelah dilakukan penyimpanan satu minggu tidak terjadi perubahan warna, bau dan rasa. Uji menggunakan pH meter juga menunjukkan hasil sesuai dengan spesifikasi awal (28).

4.3. Stabilitas Prednison

Prednison merupakan *prodrug*, di dalam hepar akan diubah menjadi prednisolone (23). Hasil penelitian menyebutkan terjadi degradasi prednison, disebabkan oleh hidrolisis asam dan basa serta reaksi oksidasi sinar UV dan pengaruh suhu (23).



Gambar 3. Struktur Kimia Prednison

5. Analisis Kadar Aminophyllin, CTM, dan Prednison

Teknik kromatografi dan spektrometri modern menyediakan banyak data yang sangat berguna dalam kimia analitik(29). Metode Spectrofotometri di gunakan menghilangkan pengaruh absorpsi dari komponen yang mengganggu(27-29). Spektroskopi di gunakan analisis produk farmasi, di karenakan mengandung banyak informasi dan secara menguntungkan dapat di manfaatkan menggunakan metode statistic multivariat(*Chemometric*)(31).

Aktifitas antihistamin di pengaruhi oleh Pemasukan gugus klor pada posisi para cincin aromatik feniramin. Berdasarkan struktur molekulnya, memiliki gugus kromofor berupa cincin pirimidin, cincin benzen, dan ikatan $C=C$ - yang mengandung elektron pi (π) terkonjugasi yang dapat mengabsorpsi sinar pada panjang gelombang tertentu di daerah UV (200-400 nm), sehingga dapat memberikan nilai serapan(28).

Penelitian A.Ali dkk., *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)* fase balik di kembangkan untuk penentuan aminofilin dan CTM secara simultan dalam formulasi farmasi. Metode terbukti sederhana, akurat dan dapat di reproduksi (32). Farmakope Indonesia edisi enam menyebutkan penentuan kadar prednison menggunakan High Performance Liquid Chromatography (HPLC), tetapi dianggap berbiaya tinggi dan waktu analisis yang lama pada penelitian Primaharinastiti menggunakan spektrofotometri UV-Vis sebagai alternatif penentuan kadar prednisone(30).

6. Kemometri

Kemometri sebagai ilmu yang menghubungkan pengukuran yang dilakukan system kimia melalui penerapan metode matematika atau statistik. Kemometri dapat memberikan data dari campuran sediaan dengan cara pengenalan pola. Pengenalan pola tersupervisi digunakan untuk penelitian dengan pendekatan kuantitatif(33).

Pemeriksaan kualitas sediaan farmasi berdasarkan Teknik spektrofotometri di kombinasi dengan alat kemometri(31). Kandungan beberapa senyawa dalam suatu matrik campuran dapat di tentukan dengan salah satu teknik kemometri yaitu dengan menggunakan kalibrasi multivariat *Partial least squares* (PLS)(31).Kemometri analisis kalibri multivariat memberikan data dalam jumlah yang besar dengan kecepatan dan kualitas tinggi menggunakan kalkulasi computer software analisis kemometri(29).

Apoteker sebaiknya menetapkan dan mempertahankan kondisi yang dapat memastikan kestabilan obat untuk menjamin keberhasilan terapi(21), sehingga perlu dilakukan pengembangan metode analisis yang murah, cepat, sederhana dan efektif yang dapat dimanfaatkan di apotek atau fasilitas kesehatan lainnya(34).

Bab III. Metodologi

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Kimia Fisika, Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Padat, dan Laboratorium Kimia Analisis Instrumen Universitas Sanata Dharma. Penelitian yang berjudul “Uji Stabilitas Racikan Kapsul yang Mengandung Aminofilin (Amn), CTM, dan Prednison (Pred) ini termasuk penelitian non eksperimental dengan rancangan penelitian deskriptif.

1. Alat dan Bahan

Neraca analitik, *moisture analyzer* merek KERN MLS[®], seperangkat alat UV-Vis *Spectrofotometers* (Shimadzu[®], Kyoto, Japan) type UV 1240, mikropipet, *disintegration tester* merek Shanghai Develop Machinery BJ-2[®], labu ukur 50 ml, labu ukur 10 ml, mortir, stamper, laptop dan *R-based chemometric software*, Aminofilin (Erpha), CTM (PIM), Prednison (Nova), aquadest, sediaan racikan kapsul kombinasi Aminofilin, CTM, dan Prednison dari apotek Binangun, Pakem, Sleman.

2. Pengambilan Sampel

Sampel yang di gunakan dalam penilitian ini adalah sediaan racikan kapsul kombinasi Aminofilin, CTM, dan Prednison yang diracik di apotek Binangun dengan resep berikut:

R/ Aminofilin 100 mg
Prednison 5 mg $\frac{1}{2}$ tab
CTM 4 mg $\frac{1}{2}$ tab
mf pulv da in caps dtd no XC
S 3 dd 1 pc

Sampel diambil sebanyak 90 kapsul kemudian dilakukan beberapa pengujian.

3. Pengujian Stabilitas

In use stability testing bertujuan untuk mengetahui stabilitas sediaan pada saat obat tersebut di gunakan, dengan cara melakukan uji keseragam kandungan untuk setiap sediaan kapsul. Penentuan kandungan Amn, CTM dan Prednisone di tentukan dengan menggunakan spektrofotometri UV yang di kombinasi dengan *partial least square* (PLS). Sampel disimpan sesuai kondisi penyimpanan yang dilakukan pasien, dalam plastic klip dan di letakkan di suhu kamar. Pengujian di lakukan pada hari ke-0, ke-7 ke-14 ke-21 dan ke-30 setelah kapsul tersebut di racik.

3.a. Pembuatan larutan stok Aminofilin ,CTM, Prednison

Timbang seksama Aminofilin 100 mg, CTM 2 mg, Prednison 2,5 mg masing masing di encerkan dengan methanol ke dalam labu 50 ml secara terpisah.

3.b. Pembuatan set kalibrasi dan validasi

Penyiapan 50 sampel terdiri dari 35 kalibrasi dan 15 validasi di buat dengan cara mencampur larutan stok masing masing senyawa. 50 set campuran di ukur dengan panjang gelombang antara 230 – 400 nm. Di lakukan pencatatan absorpsi untuk setiap komposisi dengan interval 2 nm. Data absorpsi yang di peroleh di gunakan untuk model kalibrasi dan validasi.

3.c. Pembuatan sampel

Diambil 30 kapsul racikan, Diambil 50 mg serbuk untuk setiap dosis.di pindah ke dalam labu ukur 50 ml, diencerkan dengan metanol di saring untuk menghilangkan eksipien. 5 ml filtrat dipindahkan dalam labu 10 ml di ikuti dengan pengenceran.setiap sampel di pindai dengan spektrofotometer UV pada kisaran 230 - 400 nm. Di lakukan pencatatan absorpsi untuk setiap komposisi dengan interval 2 nm. Data absorpsi yang di peroleh di gunakan untuk menentukan kandungan Aminofilin , CTM, Prednison.

3.d. Analisis hasil spektroskopi

Pemrosesan data analisis statistik kemometri dan kalibrasi ,multivariat dengan PLS model di lakukan dengan menggunakan *R-based chemometric* software Hasil nilai absorpsi dari setiap panjang gelombang dari data kalibrasi dan validasi di analis secara statistic menggunakan perangkat lunak R studio yang sebelumnya sudah di unduh. Evaluasi kalibrasi dengan menghitung nilai RMSEC dan RMSECV. Hasil kalibrasi dan validasi dengan model PLS di evaluasi dengan menggunakan RMSEP, jika nilai RMSEP kecil di asumsikan model menghasilkan kesalahan prediksi yang minimal.

Penurunan kadar karena degradasi akan di bandingkan dengan kadar yang tertulis pada label.

4. Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan menghitung bobot tiap isi kapsul dengan cara mengurangkan bobot cangkang dari masing masing bobot bruto. Nilai penerimaan yang

mengacu pada literatur. Nilai penerimaan dikategorikan baik jika lebih kecil atau sama dengan nilai L1% sebesar 15,0(21).

Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur dilakukan dengan menggunakan alat *disintegration tester*. Sebanyak tiga kapsul diambil dan diletakkan pada masing-masing tabung dari keranjang, lalu cakram dimasukkan pada tiap tabung. Alat dijalankan selama 15 menit dalam media air bersuhu 37°C dan dilihat perubahan yang terjadi. Sediaan oral padat dikatakan memenuhi uji waktu hancur jika dalam kurun waktu kurang atau sama dengan 15 menit, hanya tersisa massa lunak tanpa inti pada kasa alat uji (21).

Bab IV. Hasil Penelitian dan Pembahasan

1. Validasi Metode analisis

Validasi model kalibrasi multivariat PLS (*Partial Least Square*)

Model kalibrasi kedua senyawa obat yang mampu memberikan prediksi yang baik selanjutnya dilakukan validasi silang dengan teknik *leave one out*. Hubungan antara nilai sebenarnya dengan nilai terhitung yang sudah divalidasi menggunakan metode PLS dengan teknik *leave one out* pada panjang gelombang 222-400 nm dapat dilihat pada tabel.

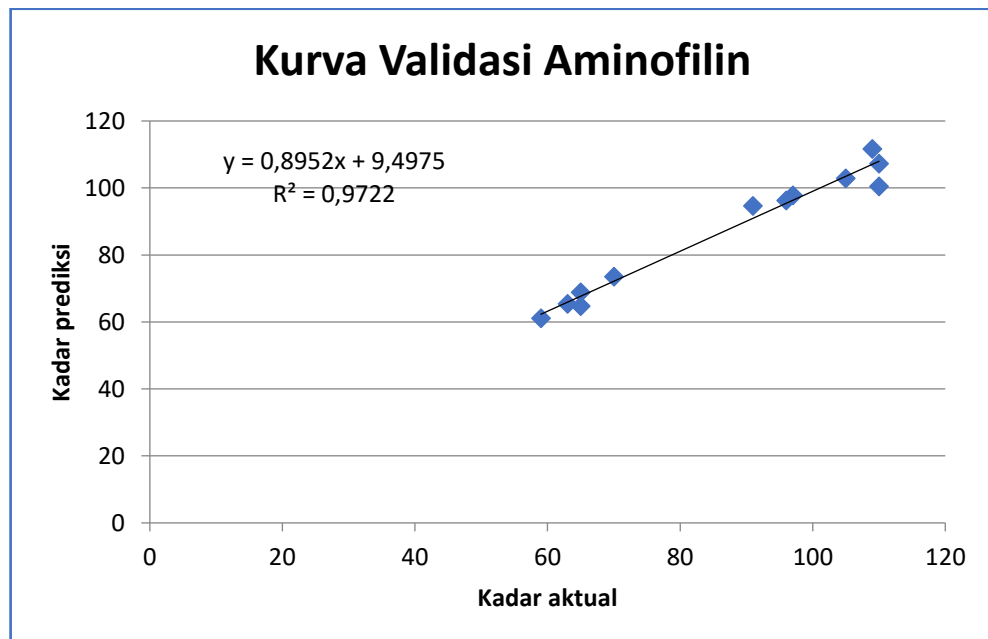
Tabel 1. Nilai sebenarnya dan nilai terhitung hasil kalibrasi PLS yang dilakukan validasi.

No	Konsentrasi					
	Aminofilin		Prednison		CTM	
	Aktual	Prediksi	Aktual	Prediksi	Aktual	Prediksi
1	65	68,84443	10	10,45605	6	6,08771
2	97	97,82328	12	12,35868	3	3,04483
3	91	94,67177	10	10,41899	5	4,54147
4	110	100,52372	2	1,94613	2	1,77073
5	105	102,85782	10	9,90142	6	5,61099
6	65	64,79154	4	3,73676	2	2,46549
7	96	96,30063	12	12,58509	4	3,52292
8	63	65,39945	10	10,03753	3	2,71656
9	109	111,64975	2	2,02360	2	1,62114
10	110	107,33930	12	12,21055	6	6,13836
11	70	73,60570	3	3,27167	6	5,80747
12	59	61,12524	7	6,97980	3	2,68786
Persamaan	$y = 0,8952x + 9,4975$		$y = 1,0364x - 0,1244$		$y = 0,8403x + 0,8936$	
R ²	0,9722		0,9973		0,9853	
RMSECV	3,06843		1,14255		0,67760	
PRESS	197,72		27,414		9,642	
RMSEP	3,661028		0,29678		0,32219	

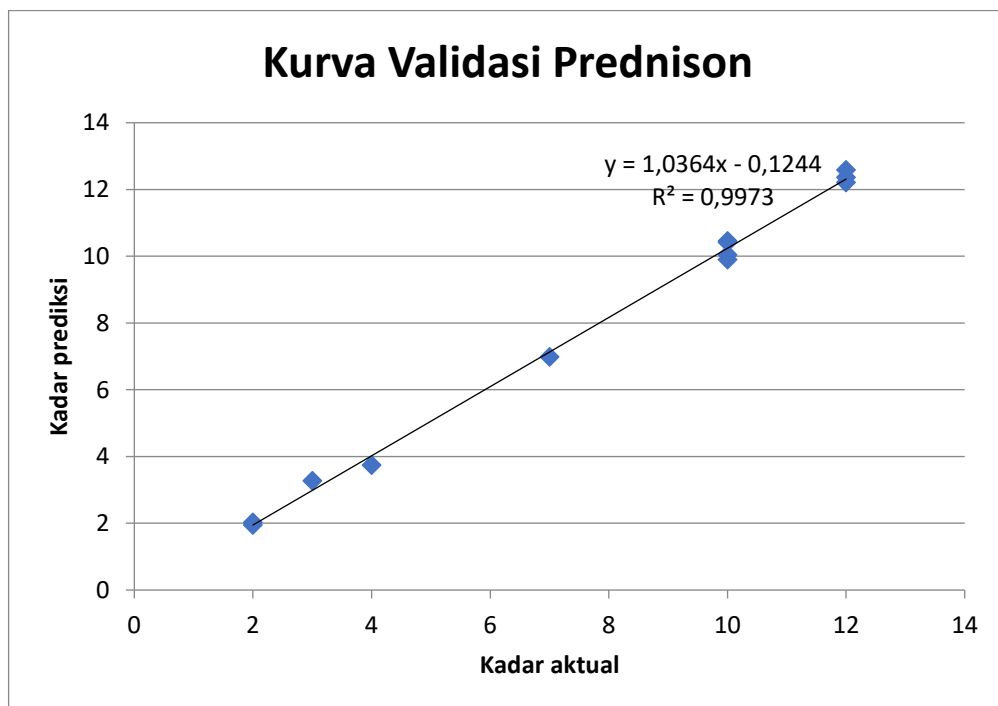
Dari tabel diatas, nilai R² diatas 0,91 dan nilai RMSECV serta nilai PRESS cukup rendah maka kemampuan model untuk memprediksi baik. Nilai RMSECV yang semakin rendah, kemampuan model untuk memprediksi semakin baik (Zou and Qu, 2016).

Kurva hubungan antara nilai kadar prediksi dengan nilai aktual aminofilin, prednison, dan CTM dengan validasi silang *leave one out* dapat dilihat pada

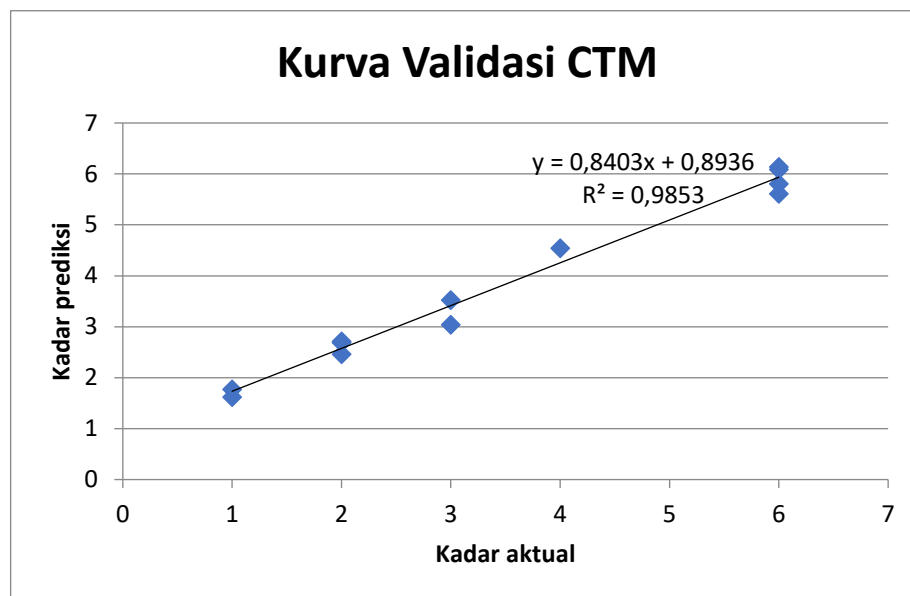
gambar berikut :



Gambar 1. Kurva hubungan antara kadar sebenarnya dengan kadar prediksi aminofilin hasil validasi silang *leave one out* pada panjang gelombang 222-400 nm



Gambar 2. Kurva hubungan antara kadar sebenarnya dengan kadar prediksi prednison hasil validasi silang *leave one out* pada panjang gelombang 222-400 nm



Gambar 3. Kurva hubungan antara kadar sebenarnya dengan kadar prediksi prednison hasil validasi silang *leave one out* pada panjang gelombang 222-400 nm

Akurasi dari metode ini dapat dilihat dari % recovery jika memenuhi syarat berada pada rentang 80-110 % maka akurasinya baik sedangkan presisi dari metode ini dapat dilihat dari % RSD yang didapatkan jika tidak lebih dari 7,3%, maka presisinya baik (AOAC International, 2019)

Perhitungan konsentrasi % analit aminofilin = $0,015 \text{ gram} : 5 \text{ mL (\%b/v)} = 0,003 \%$

Perhitungan konsentrasi % analit prednison dan CTM = $0,010 \text{ gram} : 5 \text{ mL (\%b/v)} = 0,002 \%$

Persyaratan $\rightarrow$ % RSD < 7,3% dan % Rata-rata recovery 80-110%

Berikut merupakan tabel yang menunjukkan akurasi dan presisi dari metode validasi yang digunakan.

Tabel 2. Hasil akurasi dan presisi kurva validasi aminofilin

No	Kadar aktual	Kadar prediksi	Error	% Recovery
1	65	68,84443	14,77962	105,9145 %
2	97	97,82328	0,67779	100,8487 %
3	91	94,67177	13,48186	104,0349 %
4	110	100,52372	89,79983	91,3852 %
5	105	102,85782	4,58895	97,9598 %
6	65	64,79154	0,04346	99,6793 %
7	96	96,30063	0,09038	100,3132 %
8	63	65,39945	5,75735	103,8086 %
9	109	111,64975	7,02118	102,4310 %
10	110	107,33930	7,07935	97,5812 %
11	70	73,60570	13,00110	105,1510 %
12	59	61,12524	4,51665	103,6021 %
Rata-rata % recovery = 101,05910 % SD (<i>Standart Deviation</i>) = 3,90377 RSD (<i>Relative Standart Deviation</i>) = 3,86286 %				

Hasil pengujian metode validasi aminofilin memenuhi persyaratan akurasi karena rata-rata % recovery yaitu 101,05910 % dan berada pada rentang 80-110%, serta memenuhi persyaratan presisi karena % RSD yang didapatkan yaitu 3,86286 % (kurang dari 7,3%).

Tabel 3. Hasil akurasi dan presisi kurva validasi prednison

No	Kadar aktual	Kadar prediksi	Error	% Recovery
1	10	10,45605	0,20799	104,56054 %
2	12	12,35868	0,12865	102,98898 %
3	10	10,41899	0,17555	104,18991 %
4	2	1,94613	0,00290	97,30665 %
5	10	9,90142	0,00972	99,01420 %
6	4	3,73676	0,06930	93,41890 %
7	12	12,58509	0,34233	104,87573 %
8	10	10,03753	0,00141	100,37528 %
9	2	2,02360	0,00056	101,17995 %
10	12	12,21055	0,04433	101,75457 %
11	3	3,27167	0,07380	109,05550 %
12	7	6,97980	0,00041	99,71141 %
Rata-rata % recovery = 101,53597 % SD (<i>Standart Deviation</i>) = 3,88355 RSD (<i>Relative Standart Deviation</i>) = 3,82481 %				

Hasil pengujian metode validasi prednison memenuhi persyaratan akurasi karena rata-rata % recovery yaitu 101,53597 % dan berada pada rentang 80-110%, serta memenuhi persyaratan presisi karena % RSD yang didapatkan yaitu 3,82481 % (kurang dari 7,3%).

Tabel 4. Hasil akurasi dan presisi kurva validasi CTM

No	Kadar aktual	Kadar prediksi	Error	% Recovery
1	6	6,08771	0,00769	101,46185 %
2	3	3,04483	0,00201	101,49443 %
3	5	4,54147	0,21025	90,82934 %
4	2	1,77073	0,05257	88,53630 %
5	6	5,61099	0,15133	93,51657 %
6	2	2,46549	0,21668	123,27455 %
7	4	3,52292	0,22761	88,07295 %
8	3	2,71656	0,08034	90,55190 %
9	2	1,62114	0,14354	81,05695 %
10	6	6,13836	0,01914	102,30597 %
11	6	5,80747	0,03707	96,79117 %
12	3	2,68786	0,09743	89,59547 %
Rata-rata % recovery = 95,62395 % SD (<i>Standart Deviation</i>) = 10,36042 RSD (<i>Relative Standart Deviation</i>) = 10,83454 %				

Hasil pengujian metode validasi CTM memenuhi persyaratan akurasi karena rata-rata % recovery yaitu 95,62395 % dan berada pada rentang 80-110%, sedangkan tidak memenuhi persyaratan presisi karena % RSD yang didapatkan lebih dari 7,3% yaitu 10,83454. Hal ini dapat disebabkan oleh kemungkinan ketidakteitian pada saat memasukkan baku ke dalam spektrofotometer UV-Vis, kontaminasi pengacau atau pengotor pada saat pencampuran baku dengan metanol sehingga mungkin dapat mempengaruhi pada saat pembacaan absorbansi dengan spektrofotometer UV-Vis.

2. Penetapan kadar dan perhitungan stabilitas

Data penetapan kadar masih belum selesai dan masih dilakukan di laboratorium. Keterlambatan ini dikarenakan pandemi sehingga laboratorium juga terbatas penggunaannya.

Bab V. Penutup

Kesimpulan:

Metode yang digunakan dalam penetapan kadar aminofilin, CTM, dan prednison menghasilkan model yang baik digunakan untuk memprediksi kadar tersebut.

Daftar Pustaka

1. Kristina SA, Wiedyaningsih C, Widyakusuma NN, Aditama H. Extemporaneous Compounding Practice By Pharmacists: a Systematic Review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017;9(2):42.
2. Boodoo JM. Compounding problems and compounding confusion: Federal regulation of compounded drug products and the FDAMA circuit split. *American Journal of Law and Medicine*. 2010;36(1):220–47.
3. Bernardus Richardo Kurniawan 2013. STABILITAS RESEP RACIKAN YANG BERPOTENSI MENGALAMI INKOMPATIBILITAS FARMASETIKA YANG DISIMPAN PADA WADAH TERTUTUP BAIK. 2013;2(2):1–16. Available from: <https://media.neliti.com/media/publications/197618-none.pdf>
4. McPherson TB, Fontane P. Patient-centered care in the community-based compounding practice setting. *Journal of the American Pharmacists Association* [Internet]. 2010;50(1):37–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1331/JAPhA.2010.09020>
5. Jackson and Lowey 2010. Handbook of Extemporaneous Preparation. *Journal of Pharmacy Technology* [Internet]. 2010;26(5):326–7. Available from: https://www.pharmpress.com/files/docs/HandbookExtemporaneousPreparation_Sample.pdf
6. Kasanah DA, Putri DCA, Yuliani SH, Dwiastuti R. Kajian Potensi Inkompabilitas dan Instabilitas: Studi Kasus Sediaan Racikan Mengandung Amitriptilin, Trifluoperazine Dihidroklorida dan Alprazolam. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research* [Internet]. 2019;4(2):120. Available from: <https://jurnal.uns.ac.id/jpscr/article/view/34187>
7. Rochjana AUH, Jufri M, Andrajati R, Sartika RAD. Masalah Farmasetika dan Interaksi Obat pada Resep Racikan Pasien Pediatri: Studi Retrospektif pada Salah Satu Rumah Sakit di Kabupaten Bogor. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 2019;8(1).
8. Andrian. Profil Peresepan Sediaan Kapsul Racikan Di Apotek “ X ” Di

- Surabaya. Jurnal Farmasi Komunitas [Internet]. 2014;1(2):41–4. Available from: <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-jfk940427ada02full.pdf>
9. Elda F. Luawo, Gayatri Citraningtyas NKP. PENGARUH SUHU TERHADAP STABILITAS BERBAGAI PRODUK TABLET NIFEDIPIN. 2012;3(1):1–6.
 10. Wahjuningsih E, Lorensia A. Keamanan Penggunaan Aminofilin pada Pengobatan Asma di Rumah Sakit Delta Surya Sidoarjo. Indonesian Journal of Clinical Pharmacy [Internet]. 2014;1(4):154–61. Available from: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijcp/article/view/12681/pdf>
 11. Azis AL. Penggunaan kortikosteroid di klinik (The use of corticosteroid in clinics). FK Unair/RSUD dr Soetomo Surabaya [Internet]. 2013; Available from: <http://blogs.unpad.ac.id/dzakia/files/2011/06/kortiko.pdf>
 12. 2009 P 51 tahun. PERATURAN PEMERINTAH REPUBLIK INDONESIA NOMOR 51 TAHUN 2009 TENTANG PEKERJAAN KEFARMASIAN. 2009. 255 p.
 13. Rios JM. Pharmaceutical Compounding and Dispensing. Journal of Pharmacy Technology. 2007;23(2):121–3.
 14. BPOM. Farmakope Indonesia (5Th Ed). Jakarta. 2014. 49,111-113.
 15. Murtini G. Teknologi sediaan solid. 2018.
 16. Wiedyaningsih C, Oetari. Tinjauan Terhadap Bentuk Sediaan Obat : Kajian Resep-Resep di Apotek Kotamadya Yogyakarta. Majalah Farmasi Indonesia. 2004;14(4):201–7.
 17. Burch J. Compounding Pharmacists Provide Customized Care. North Carolina medical journal. 2017;78(3):191–4.
 18. Daberte I, Barene I, Rubens J, Daugavietis M, Sazhenova N. Stability of Soft Gelatin Capsules Containing Thick Extract of Pine Needles. Medicina (Kaunas). 2011;47(Suppl 2):1–7.
 19. Suryoputri MW, Mustikaningtias I, Maharani L. Pemantauan Kadar Obat Indeks Terapi Sempit Melalui Estimasi Kadar Obat di Dalam Darah pada Pasien Rawat Inap di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto. Indonesian Journal of Clinical Pharmacy [Internet]. 2020;9(2):105. Available

from: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijcp/article/view/23679/pdf>

20. Al-Tabakha MM. HPMC capsules: Current status and future prospects. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2010;13(3):428–42.
21. BPOM. FARMAKOPE INDONESIA Ed VI. 2020. 37,43,53,699-701,1114-1115.
22. Widyaswari R, Wiedyaningsih C. Evaluasi Profil Peresepan Obat Racikan Dan Ketersediaan Formula Obat untuk Anak Di Puskesmas Propinsi DIY. *Majalah Farmaseutik* [Internet]. 2017;8(3):227–34. Available from: <https://journal.ugm.ac.id/majalahfarmaseutik/article/view/24079/15756>
23. Müller C, Godoy G, De Diego M. Chemical stability of prednisone oral suspension and drug substance. *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2011;56(3):741–5.
24. Bouwman-Boer Y. Practical Pharmaceutics. *Pharmaceutisch Weekblad*. 2015;150(14):37.
25. WHO. Q1F WHO-Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. ICH [Internet]. 2009;(February 2003):309–52. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/Q1F_Stability_Guideline_WHO_2018.pdf
26. CHEMM. Aminophylline - Medical Countermeasures Database. In. Available from: https://chemm.nlm.nih.gov/countermeasure_aminophylline.htm
27. Elaine Chong, B.Sc.(Pharm.)¹, Randall J. Dumont, B.Sc.(Pharm.), M.Sc.², Don P. Hamilton, B.Sc.(Pharm.)³, Paul M. Koke, B.Sc.(Pharm.)⁴, Mary H.H. Ensom, Pharm.D., FASHP F. Stability of Aminophylline in Extemporaneously-Prepared Oral Suspensions. *Inform Pharmacother* [Internet]. 2000;;(2)::100. Available from: http://www.informedpharmacotherapy.com/Issue2/OR/Ensom_Aminophylline.html
28. Fickri DZ. FORMULASI DAN UJI STABILITAS SEDIAAN SIRUP ANTI ALERGI DENGAN BAHAN AKTIF CHLORPHENIRAMIN MALEAT (CTM). *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika* [Internet].

- 2018;1(1):16–24. Available from:
urnalrsam.stikesrsanwarmedika.ac.id/index.php/jpcam/article/view/4/4
29. RÁCZ A, Bajusz D, Héberger K. Chemometrics in Analytical Chemistry. *Applied Chemoinformatics*. 2018. 471–499 p.
 30. Primaharinastiti R, Dalam D, Helwandi IR. Three-Wavelength Spectrophotometric Method Validation for Determination of Prednisone Tablet. 2016;39–42.
 31. Biancolillo A, Marini F. Chemometric methods for spectroscopy-based pharmaceutical analysis. *Frontiers in Chemistry*. 2018;6(NOV):1–14.
 32. Ali A, Ahmed M, Mahmud T, Qadir MA, Nadeem K, Saleem A. Stability-indicating High-performance liquid chromatography method for simultaneous determination of aminophylline and chlorpheniramine maleate in pharmaceutical formulations. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2015;77(5):515–21. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4700702/>
 33. Glavanović S, Glavanović M, Tomišić V. Simultaneous quantitative determination of paracetamol and tramadol in tablet formulation using UV spectrophotometry and chemometric methods. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* [Internet]. 2016;157:258–64. Available from: doi: 10.1016/j.saa.2015.12.020
 34. Christin D, Putri A, Gani MR, Octa FD. Chemometrics-Assisted UV Spectrophotometric Method for Simultaneous Determination of Paracetamol and Tramadol in Divided Powder Dosage Form. 2021;13(1):1901–7.

Lampiran