

LAPORAN PENELITIAN APLIKATIF BERSAMA MITRA DUDI

**UJI STABILITAS DAN INKOMPATIBILITAS FARMASETIS SEDIAAN RACIKAN
ANAK DI RS BETHESDA WONOSARI YOGYAKARTA**



Oleh :

apt. Michael Raharja Gani, M.Farm. (0511039102)

Dr. apt. Sri Hartati Yuliani (0520077201)

apt. Dina Christin Ayuning Putri, M.Sc. (0505039101)

Dr. Florentinus Dika Octa Riswanto, M.Sc. (0516108801)

PROGRAM KOMPETISI KAMPUS MERDEKA

PROGRAM STUDI FARMASI

UNIVERSITAS SANATA DHARMA

YOGYAKARTA

2021

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN AKHIR PENELITIAN

1	Penelitian		
	a	Judul Penelitian	Uji Stabilitas Dan Inkompatibilitas Farmasetis Sediaan Racikan Anak Di RS Bethesda Wonosari Yogyakarta
	b	Bidang Ilmu	Farmasetika dan Teknologi Farmasi dan Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal
	c	Jenis Penelitian	Penelitian Aplikatif
2	Ketua Peneliti		
	a	Nama Lengkap	apt. Michael Raharja Gani, M.Farm.
	b	Jenis Kelamin	Laki-laki
	c	NPP/NIDN	P.2482/0511039102
	d	Pangkat/Golongan	IIIB / Penata Muda
	e	Jabatan Fungsional	Asisten Ahli
	f	Program Studi/Fakultas	S1 Farmasi/Farmasi
3	Anggota Peneliti I		
	a	Nama Lengkap	1. Dr. apt. Sri Hartati Yuliani 2. apt. Dina Christin Ayuning Putri, M.Sc. 3. Dr. Florentinus Dika Octa Riswanto, M.Sc.
	b	Program Studi/Fakultas	1. S2 Farmasi/Farmasi 2. S1 Farmasi/Farmasi 3. S1 Farmasi/Farmasi
4	Lokasi Penelitian		Rumah Sakit Bethesda Wonosari, Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, dan Pendidikan Kimia Universitas Sanata Dharma
5	Jangka Waktu Penelitian		3 bulan
6	Biaya yang diusulkan		
	a	Sumber dari PKKM	150.000.000
	b	Sumber lain	-
	c	Jumlah	150.000.000

Yogyakarta, 20 November 2021

Mengetahui

Kaprodi S1 Farmasi

(Dr. apt. Christine patramurti)

Ketua Peneliti

(apt. Michael Raharja Gani, M.Farm.)

KATA PENGANTAR

Penelitian mengenai evaluasi kualitas racikan di Indonesia masih sangat terbatas. Padahal hasil kualitas racikan yang dihasilkan seharusnya memiliki kualitas yang sama seperti obat jadi yang dihasilkan oleh industri farmasi sehingga memiliki efikasi dan aman ketika dikonsumsi oleh masyarakat. Penelitian ini mengimplentasikan metode kemometrik dan spektroskopi FTIR untuk mengevaluasi racikan yang diperoleh dari instalasi farmasi suatu rumah sakit. Metode kemometrik digunakan untuk memprediksi kandungan senyawa dalam sediaan racikan serta untuk mengevaluasi data kandungan pada uji stabilitas yang dilakukan. Metode spektroskopi FTIR digunakan untuk mengevaluasi adanya inkompatibilitas atau interaksi yang terjadi antara campuran senyawa aktif atau antara senyawa aktif dengan bahan tambahan yang digunakan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu tinjauan untuk penelitian selanjutnya. Penelitian ini juga diharapkan mampu memberikan informasi kepada para tenaga kefarmasian untuk peningkatan pengetahuan dan keterampilan dalam proses meracik sediaan yang sering diresepkan sehingga akan meningkatkan kualitas sediaan racikan yang dihasilkan serta tentunya meningkatkan keamanan dan efikasi bagi masyarakat yang mengkonsumsi sediaan racikan tersebut.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR SINGKATAN	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vi
INTISARI	vii
ABSTRACT	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang Masalah	1
I.2 Rumusan Masalah	2
I.3 Tujuan Penelitian	2
I.4 Manfaat Penelitian	2
I.5 Luaran yang dijanjikan	2
BAB II KAJIAN TEORI	3
II.1 Kajian Teori	3
II.2 Landasan Teori	4
BAB III METODOLOGI	5
III.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	5
III.2 Bahan	5
III.3 Alat	5
III.4 Tata Cara Penelitian	6
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	7

IV.1 Uraian Hasil Penelitian	7
IV.2 Status Luaran	8
IV.3 Peran Mitra	8
IV.4 Kendala Pelaksanaan Penelitian	8
DAFTAR PUSTAKA	9
LAMPIRAN	11

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Parameter hasil pengujian yang didapatkan	7
--	---

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peta Jalan Penelitian	4
---------------------------------------	---

DAFTAR SINGKATAN

DSC	= Differential Scanning Calorimetry
FTIR	= Fourier Transform Infra Red
IST	= Isothermal Stress Testing
HCl	= Hidroklorida
KCKT	= Kromatografi Cair Kinerja Tinggi
PLS	= Partial Least Square
R_{val}^2	= Koefisien Determinasi model validasi
SG	= Savitzky-Golay
UV	= Ultraviolet

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Bukti Status Luaran Publikasi	11
---	----

INTISARI

Sediaan serbuk terbagi merupakan salah satu sediaan racikan yang umumnya diresepkan di Indonesia. Sejak aturan tentang *Good Pharmacy Practices* diterapkan, maka sangat penting untuk melakukan evaluasi terhadap parameter sediaan racikan yang dibuat. Penelitian ini bertujuan untuk menyampaikan data evaluasi secara komprehensif pada sediaan yang mengandung ambroksol HCl dan salbutamol sulfat yang meliputi uji inkompatibilitas, kemometrik dan uji stabilitas. Uji inkompatibilitas dilakukan dengan mengevaluasi data spektra dari gugus fungsi yang muncul karena adanya interaksi antara obat dengan bahan tambahan menggunakan spektroskopi FTIR. Kemometrik yang digunakan adalah analisis kalibrasi multivariat, model ini digunakan untuk memprediksi kandungan ambroksol HCl dan salbutamol sulfat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa model yang terpilih untuk ambroksol HCl adalah model spektra PLS turunan kedua dan PLS *Savitzky-Golay* untuk salbutamol sulfat. Persamaan kalibrasi multivariat untuk ambroksol HCl adalah $y = 0.975x - 0.089$ ($R_{val}^2 = 0.989$) dan $y = 0.970x - 0.119$ ($R_{val}^2 = 0.943$) untuk salbutamol sulfat. Kedua model kemudian dikembangkan dan digunakan untuk menetapkan kandungan kedua senyawa tersebut dalam uji stabilitas sampel racikan. Hasil uji stabilitas menunjukkan sampel stabil selama tujuh hari di kondisi penyimpanan.

ABSTRACT

Extemporaneous compounding preparations of divided powder were commonly prescribed in Indonesia. Since it was important to implement the Good Pharmacy Practices Guideline, the compounded preparations should be evaluated in several quality parameters. This study aimed to perform comprehensive evaluation on extemporaneous compounding preparation containing ambroxol HCl and salbutamol sulfate including compatibility, chemometrics, and stability study. Compatibility study was carried out by evaluating FTIR spectroscopy on functional group change during the interaction between drugs and excipients. Chemometrics approach of multivariate calibration was conducted to build predictive content determination for ambroxol HCl and salbutamol sulfate. It was found that the selected model for ambroxol HCl and salbutamol sulfate were partial least squares (PLS) on second derivative spectra and PLS on Savitzky-Golay (SG) spectra, respectively. The equation of multivariate calibration for ambroxol HCl was $y = 0.975x - 0.089$ ($R_{val}^2 = 0.989$), whereas the equation of multivariate calibration for salbutamol sulfate was $y = 0.970x - 0.119$ ($R_{val}^2 = 0.943$). These models were employed for content determination on stability study. Divided powder preparation (DPP) samples were stable during seven days of storage.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Resep racikan adalah resep yang mengandung obat atau bahan obat yang memerlukan manipulasi dengan teknik tradisional untuk menghasilkan sediaan yang sesuai apabila sediaan komersial tidak ada.¹ Resep racikan ini banyak diberikan kepada anak-anak, karena obat yang diberikan kepada anak-anak ini tidak ada di pasaran.² Banyak permasalahan yang ada dalam formulasi sediaan pediatrik.³ Data yang dibutuhkan dalam pengembangan sediaan pediatrik sangat terbatas. Data yang dibutuhkan tersebut diantaranya adalah data mengenai stabilitas, bioavailabilitas, farmakodinamika, farmakokinetika, khasiat dan keamanan.⁴ Hal tersebut mengakibatkan tidak adanya jaminan keamanan, khasiat, dan kualitas sediaan racikan yang dibuat di pelayanan kefarmasian.

Kualitas sediaan racikan dapat dilihat dari penampilan, keseragaman zat aktif, stabilitas zat aktif, dan kompatibilitas zat aktif-eksipien.^{5,6} Manipulasi sediaan yang dilakukan dalam proses peracikan mengubah semua spesifikasi obat berlisensi termasuk aspek stabilitas dari zat aktif yang terkandung.¹ Inkompatibilitas zat aktif dalam campuran juga tidak diketahui.⁷ Inkompatibilitas zat aktif – zat aktif dan zat aktif – eksipien akan berpengaruh pada kadar zat aktif yang pada akhirnya akan berpengaruh pada khasiat dan keamanan sediaan racikan.^{8,9} Oleh karena itu stabilitas dan inkompatibilitas sediaan racikan anak ini sangat penting untuk dilakukan.

Stabilitas suatu bahan obat dapat ditinjau dari jumlah atau kandungan senyawa tersebut berada dalam bentuk utuhnya. Penetapan kadar senyawa aktif dapat dijadikan sebagai salah satu dasar peninjauan stabilitas suatu sediaan racikan.⁶ Spektroskopi UV merupakan salah satu metode analisis yang dapat digunakan dalam penetapan kadar senyawa tunggal bahan obat yang memiliki serapan radiasi elektromagnetik pada daerah UV.¹⁰ Dalam beberapa kasus analisis obat campuran, metode spektroskopi UV ini dapat dikombinasikan dengan beberapa teknik kemometrika multivariat untuk analisis obat secara kuantitatif lebih lanjut.^{11,12}

Spektroskopi Fourier Transform Infrared (FTIR) merupakan salah satu teknik analisis yang dapat diaplikasikan untuk inkompatibilitas baik campuran bahan obat maupun bahan obat dengan eksipiennya.^{13,14} Spektroskopi FTIR dapat dimanfaatkan untuk mengidentifikasi gugus-gugus fungsi yang terdapat pada struktur senyawa kimia obat.¹⁵ Adanya ketidakstabilan dan inkompatibilitas yang dialami oleh suatu zat aktif secara kimia dapat berpengaruh terhadap gugus-gugus fungsi pada struktur senyawa kimia tersebut yang selanjutnya dapat berpengaruh

juga terhadap keamanan dan khasiatnya.¹⁶ Oleh sebab itu, pemilihan metode spektroskopi menjadi aplikatif dalam penelitian yang akan dilakukan. Metode spektroskopi FTIR juga memiliki keunggulan seperti cepat, cara kerjanya sederhana, dan merupakan metode non destruktif.¹⁷

I.2 Rumusan Masalah

Bagaimana potensi stabilitas dan inkompatibilitas sediaan racikan anak yang mengandung zat aktif berindeks terapi sempit?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui potensi stabilitas dan inkompatibilitas sediaan racikan anak dan mengandung zat aktif berindeks terapi sempit.

I.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini akan sangat membantu mitra dalam pelayanan kefarmasian. Mitra adalah rumah sakit tipe D dengan tenaga kefarmasian yang terbatas. Apabila diketahui stabilitas dan inkompatibilitas sediaan racikan maka dapat dibuat produksi skala kecil di rumah sakit. Hal tersebut akan meningkatkan efisiensi pelayanan mitra dan meningkatkan kualitas sediaan racikan yang dibuat sehingga kualitas pelayanan kefarmasian menjadi lebih baik.

I.5 Luaran yang dijanjikan

Luaran penelitian adalah publikasi di jurnal internasional bereputasi terindeks Scopus Q2: Journal of Applied Pharmaceutical Science (tahap *in review*).

BAB II KAJIAN TEORI

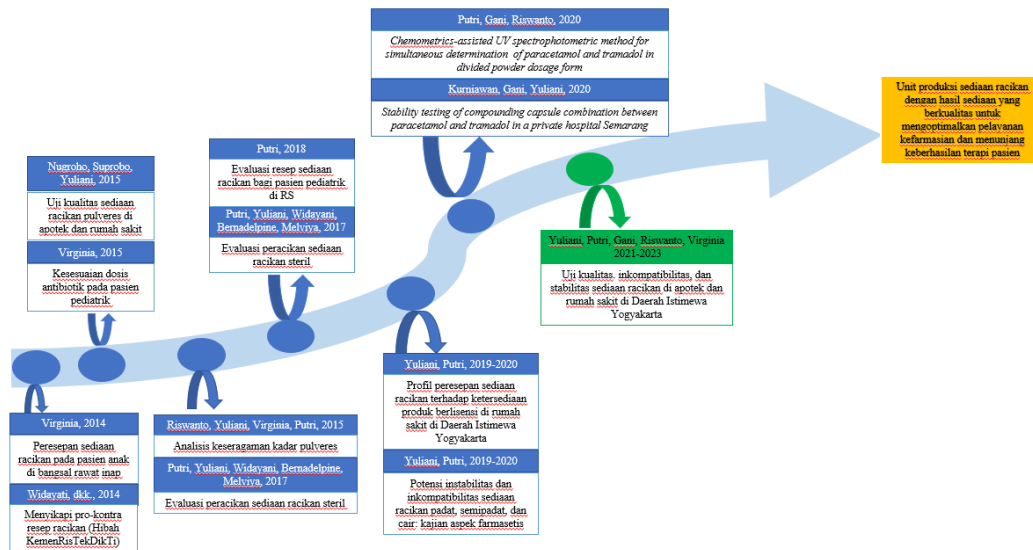
II.1 Kajian Teori

Praktek peracikan obat di Indonesia masih dilakukan dengan berbagai pertimbangan, seperti tidak adanya sediaan yang tidak sesuai (baik dosis maupun kombinasi zat aktif) bagi pasien atau untuk memperoleh obat kombinasi dengan harga yang lebih murah.¹ Peracikan obat dilakukan instalasi farmasi rumah sakit atau di apotek dengan Apoteker sebagai penanggungjawabnya. Proses peracikan dilakukan dengan mengkombinasikan, mencampur, atau mengubah bahan-bahan (baik *raw material* atau bahan berlisensi dalam bentuk tablet/kapsul) menjadi bentuk sediaan baru bagi pasien sesuai kebutuhan.¹⁸ Namun demikian, proses peracikan merupakan salah satu kegiatan yang berisiko, karena sifat dan stabilitas produk bisa berubah akibat penggerusan maupun akibat inkompatibilitas.²

Perubahan stabilitas dapat terjadi karena perbedaan bentuk sediaan, pencampuran dengan bahan lain, maupun kontak dengan lingkungan.¹⁹ Informasi tentang stabilitas dan inkompatibilitas sediaan racikan masih terbatas. Keterbatasan tersebut mempersulit apoteker dalam menentukan kualitas sediaan racikan yang dihasilkannya. Sehingga untuk mengetahui kemampuan sediaan racikan mempertahankan kualitas fisika, kimia, dan farmasertisnya, perlu dilakukan uji stabilitas.

Uji stabilitas sediaan racikan penting dilakukan khususnya untuk menyediakan informasi terkait ketahanan produk racikan yang dipersiapkan oleh apoteker. Pada pelayanan kefarmasian yang berorientasi terhadap pasien, informasi stabilitas sediaan racikan menjadi krusial karena hal ini terkait dengan keamanan, khasiat, dan kualitas terapi yang diberikan.¹ Salah satu aspek yang dapat ditinjau untuk mengetahui stabilitas suatu bahan aktif obat adalah dengan menentukan kadarnya. Senyawa aktif dinyatakan stabil secara kimia jika jumlahnya tetap utuh serta adanya degradasi obat dapat diminimalisir. Penetapan kadar senyawa obat pada sediaan racikan dapat dilakukan dengan berbagai metode analisis, salah satunya dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT).⁶ Meskipun dinyatakan sebagai metode yang paling sering digunakan dan reliabel, namun dalam praktiknya pengoperasian KCKT membutuhkan keahlian analisis yang mumpuni, pelarut dalam jumlah besar, dan membutuhkan waktu lama.¹¹ Oleh sebab itu, teknik spektroskopi UV dapat diaplikasikan dalam mengatasi permasalahan ini. Teknik spektroskopi UV konvensional dapat diaplikasikan untuk analisis senyawa obat tunggal.²⁰ Pada kasus senyawa obat campuran, metode spektroskopi UV dapat dikombinasikan dengan teknik-teknik kemometrika sehingga dapat digunakan untuk analisis kuantitatif masing-masing komponen.^{12,21}

Selain uji stabilitas, uji inkompatibilitas juga dilakukan pada penelitian ini. Potensi inkompatibilitas akibat pencampuran bahan obat menjadi hal penting yang harus juga diperhatikan guna memberikan terapi yang aman dan berkhasiat bagi pasien.²² Pengamatan perubahan karakteristik struktur kimia dapat ditujukan untuk evaluasi inkompatibilitas senyawa obat.¹⁶ Salah satu metode analisis yang dapat diaplikasikan yaitu spektroskopi FTIR. Keunggulan dari metode spektroskopi FTIR adalah dapat ditampilkannya karakteristik spektra yang menunjukkan daerah-daerah fingerprinting yang dihasilkan oleh gugus fungsi yang terdapat pada senyawa kimia.²³ Pada kasus pengamatan obat campuran baik senyawa lain maupun eksipien, baku obat diamati dan dibandingkan spektranya terhadap kondisi campuran sehingga kemungkinan pengaruh inkompatibilitas terhadap bahan aktif dapat dievaluasi dari sudut pandang struktur kimianya.¹³



Gambar 1. Peta Jalan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dasar yang akan mengeksplor pengembangan teknologi untuk uji stabilitas dan inkompatibilitas yang akan berfokus kepada sediaan racikan yang diracik di instalasi farmasi rumah sakit. Peta jalan penelitian tertuang pada Gambar 1.

II.2 Landasan Teori

Praktek peracikan obat di Indonesia masih dilakukan dengan berbagai pertimbangan, seperti tidak adanya sediaan yang tidak sesuai (baik dosis maupun kombinasi zat aktif) bagi pasien atau untuk memperoleh obat kombinasi dengan harga yang lebih murah. Praktek ini banyak dilakukan di apotek atau instalasi farmasi rumah sakit dengan apoteker sebagai penanggung jawabnya. Proses peracikan dilakukan dengan mengkombinasikan, mencampur, atau mengubah bahan-bahan (baik *raw material* atau bahan berlisensi dalam bentuk tablet/kapsul) menjadi bentuk sediaan baru bagi pasien sesuai kebutuhan. Namun demikian, proses peracikan merupakan salah satu kegiatan yang berisiko, karena sifat dan stabilitas produk bisa berubah akibat penggerusan maupun akibat inkompatibilitas. Informasi terkait stabilitas dan inkompatibilitas dari sediaan racikan masih sangat terbatas. Oleh karena itu uji stabilitas dan inkompatibilitas menjadi salah satu uji yang penting yang dapat digunakan untuk mengetahui kualitas baik secara farmasetis, fisika maupun kimia racikan yang dihasilkan.

Uji stabilitas racikan dapat dilakukan dengan menetapkan kandungan zat aktif dari sediaan racikan yang dihasilkan menggunakan metode analisis tertentu misalnya KCKT. Namun metode seperti KCKT memerlukan waktu pengujian yang relatif lama, keahlian khusus dalam pengoperasiannya serta pelarut yang banyak. Oleh karena itu dikembangkan kombinasi metode spektroskopi UV dengan teknik kemometrik untuk pengujian stabilitas ini.

Potensi inkompatibilitas akibat pencampuran bahan obat menjadi hal penting yang harus juga diperhatikan guna memberikan terapi yang aman dan berkehasiat bagi pasien. Uji inkompatibilitas dilakukan dengan mengamati perubahan karakteristik struktur kimia senyawa aktifnya dengan menggunakan metode FTIR. Hasil pembacaan spektra yang dihasilkan oleh instrumen FTIR dapat digunakan untuk mengevaluasi adanya interaksi gugus fungsi dari senyawa aktif dengan senyawa aktif lainnya atau antara senyawa aktif dengan bahan tambahan obat yang ada di dalam sediaan racikan.

BAB III METODOLOGI

III.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat kombinasi karena pada penelitian ini digunakan 2 model jenis rancangan penelitian. Pada uji stabilitas digunakan jenis rancangan eksperimental sedangkan untuk uji kualitas racikan dan uji inkompatibilitas menggunakan jenis rancangan non eksperimental deskriptif.

III.2 Bahan

WS ambroksol HCl yang didapat dari PT. IFARS, WS salbutamol sulfat yang diperoleh dari PT. Dexa Medica, metanol kualitas pa, tablet ambroksol yang mengandung 30 mg ambroksol HCl yang diproduksi oleh PT. Triman, tablet salbutamol yang mengandung 4 mg salbutamol sulfat yang diproduksi oleh PT. Mulia Farma, sampel sediaan racikan yang diracik oleh tenaga farmasi di instalasi farmasi rumah sakit mitra.

III.3 Alat

Instrument spektrofotometer UV-Vis tipe 1800 (Shimadzu) yang dilengkapi dengan kuvet berbahan kuarts dengan tebal 1 cm (Hellma), FTIR model IRSpirit-T (Shimadzu), *climatic chamber* (Memmert), neraca analitik model PA224C dengan spesifikasi max, 220 g; min, 0.02 g (Ohaus®), set mikropipet dengan beberapa ukuran merek Socorex® (Ecublens). Spektra UV dan FTIR didapatkan dan diproses dengan menggunakan program UV Probe and Lab Solution R software (Shimadzu, Japan). Kalibrasi multivariat dan *spectral preprocessing* diolah menggunakan software statistik R versi 4.1.1 dengan paket “pls” dan “prospectr”. Data spektra UV yang diperoleh dari instrument kemudian dipindah ke Excel 2016 (Microsoft Inc.) dan diubah dalam format file .csv. untuk kemudian diolah pada tahap selanjutnya.

III.4 Tata Cara Penelitian

Sampel yang digunakan pada penelitian ini diambil dari instalasi farmasi rumah sakit mitra berdasarkan resep berikut:

R/ Salbutamol 4 mg tablet ½
Ambroxol 30 mg tablet ½
M f pulv. dtd no X
S t d d 1

Sejumlah sampel racikan yang diperoleh oleh mitra akan digunakan untuk uji organoleptis, uji kandungan lembab, uji mikromeritik, uji keseragaman kandungan, dan uji inkompatibilitas. Selanjutnya dilakukan uji kualitas sediaan yang meliputi uji organoleptis, kandungan lembab dan ukuran partikel. Hasil uji kualitas sediaan untuk parameter kandungan lembab akan dianalisis dan dibandingkan hasilnya dengan ketentuan menurut Farmakope Indonesia VI.

Selanjutnya dilakukan pengembangan metode analisis dengan menggunakan Spektrofotometer UV yang dikombinasikan dengan pendekatan kemometrik. Sejumlah campuran larutan baku sesuai zat aktif dalam sediaan racikan disiapkan dalam beberapa konsentrasi dan digunakan untuk set kalibrasi dan validasi. Set campuran larutan baku tersebut kemudian dibaca dengan spektrofotometer UV pada rentang lambda dan interval tertentu. Rentang yang dipilih adalah saat campuran senyawa mulai memberikan serapan sampai campuran memberikan serapan mendekati nol. Hasil pembacaan spektra kemudian diolah dengan *preprocessing* sebelum dianalisis dengan analisis multivariat menggunakan software R.

Setelah uji kualitas sediaan, dilakukan uji stabilitas sediaan racikan. Uji stabilitas sediaan dilakukan dengan menganalisis kandungan lembab dan kadar obat dengan metode yang telah dikembangkan sebelumnya. Sampel untuk uji stabilitas diracik sendiri sesuai dengan peresepan dari mitra. Uji stabilitas dilakukan pada kondisi penyimpanan dalam *Climatic Chamber* pada RH 75% dan suhu 30 °C dan jangka waktu 1,7, dan 14 hari dimana pada tiap waktu tertentu akan disampling untuk ditetapkan kadar. Hasil dari uji stabilitas akan dianalisis secara statistik serta akan dibuat profil kadar dari sediaan tersebut selama penyimpanan.

Selanjutnya dilakukan uji inkompatibilitas sediaan racikan dilakukan dengan penggunaan Spektroskopi FTIR. Pengujian dilakukan dengan membandingkan pola spektra dari baku tunggal obat, campuran baku obat yang digunakan dalam sediaan racikan serta pada sampel sediaan racikan yang terpilih

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

C. HASIL PELAKSANAAN PENELITIAN: Tuliskan secara ringkas hasil pelaksanaan penelitian yang telah dicapai sesuai tahun pelaksanaan penelitian. Penyajian meliputi data, hasil analisis, dan capaian luaran (wajib dan atau tambahan). Seluruh hasil atau capaian yang dilaporkan harus berkaitan dengan tahapan pelaksanaan penelitian sebagaimana direncanakan pada proposal. Penyajian data dapat berupa gambar, tabel, grafik, dan sejenisnya, serta analisis didukung dengan sumber pustaka primer yang relevan dan terkini.

A. URAIAN HASIL PENELITIAN

Uraian hasil penelitian dapat digambarkan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Parameter hasil pengujian yang didapatkan

Nama Pengujian	Hasil Pengujian	
Uji organoleptis	Serbuk homogen, berwarna putih dan tidak berbau	
Uji kandungan lembab	Hari pertama = 6,04 %	Hari ketujuh = 6,65 %
Uji mikromeritik	Ukuran partikel pada rentang 10,09-29,93 mikrometer dengan frekuensi tertinggi distribusi ukuran partikel pada ukuran 17,03 mikrometer	
Uji kemometrik	Model yang digunakan adalah PLS model turunan kedua untuk ambroksol HCl. Persamaan untuk korelasi antara nilai aktual dan nilai prediksi ambroxol HCl adalah $y = 0,975x - 0,089$ ($R^2 = 0,989$).	Model yang digunakan adalah PLS model Savitzky-Golay untuk salbutamol sulfat. Persamaan untuk korelasi antara nilai aktual dan nilai prediksi salbutamol sulfat adalah $y = 0,970x - 0,119$ ($R^2 = 0,943$).
Uji Stabilitas	Kadar Ambroksol HCl (% b/b)	Kadar Salbutamol sulfat (% b/b)
	Hari 1 = 96.99 ± 4.10	Hari 1 = 99.63 ± 3.66
	Hari 7 = 103.73 ± 1.53	Hari 7 = 90.38 ± 1.79
	Hari 14 = TD	Hari 14 = 59.68 ± 24.79
Uji Inkompatibilitas	Terdapat sedikit perbedaan pola yang ditunjukkan pada sampel racikan yang mengandung ambroksol HCl dengan baku tunggal maupun baku campuran ambroksol HCl.	

Keterangan: Uji stabilitas ditulis sebagai rerata $\pm$ SD dengan replikasi = 3; TD = Tidak dapat ditentukan

Pada pengujian organoleptis, sediaan racikan yang mengandung campuran dari ambroksol HCl dan salbutamol sulfat yang dihasilkan sudah memenuhi parameter kualitas yang baik karena serbuk sudah homogen, berwarna putih dan tidak berbau. Hal ini sesuai dengan pemerian dari ambroksol HCl dan salbutamol sulfat menurut Farmakope Indonesia VI (2020).²⁴ Pada pengujian kandungan lembab, baik dari hasil pengujian hari pertama maupun hari ketujuh memiliki kandungan lembab yang melebihi persyaratan yaitu 5%.²⁴ Adanya kandungan lembab yang melebihi persyaratan ini dapat menyebabkan kemungkinan adanya proses ketidakstabilan yaitu melalui reaksi hidrolisis maupun kontaminasi dari mikroba yang tumbuh. Pada pengujian mikromeritik, dilakukan pengukuran terhadap 300 partikel serbuk racikan yang dihasilkan. Hasil pengujian didapatkan bahwa distribusi ukuran partikel berada pada rentang 10,09-29,93 mikrometer dengan frekuensi tertinggi dari distribusi ukuran partikel pada ukuran 17,03 mikrometer.

Pada uji kemometrik, didapatkan model spektra yang terbaik yaitu Partial Least Square (PLS) model turunan kedua untuk ambroksol HCl. Persamaan untuk korelasi antara nilai aktual dan nilai prediksi ambroxol HCl adalah $y = 0,975x - 0,089$ ($R^2 = 0,989$). Untuk senyawa salbutamol sulfat, model yang digunakan adalah PLS model Savitzky-Golay (SG). Persamaan untuk korelasi antara nilai aktual dan nilai prediksi salbutamol sulfat adalah $y = 0,970x - 0,119$ ($R^2 = 0,943$). Selanjutnya persamaan yang didapatkan digunakan untuk menghitung kadar masing-masing senyawa pada tahap uji stabilitas.

Berdasarkan Tabel 1, hasil uji stabilitas menunjukkan bahwa masing-masing zat aktif dari sampel stabil sampai pada hari ketujuh dalam kondisi penyimpanan. Hal ini sesuai juga dengan kriteria dari FI VI (2020) yang menyatakan bahwa kandungan zat aktif dalam bentuk sediaan padat untuk salbutamol sulfat adalah 90-100% dan ambroxol HCl adalah 85-105%, berdasarkan nilai yang tertera pada label.²⁴ Pada hari ke-14, kadar senyawa aktif dari masing-masing senyawa sudah kurang dari 90% dan ada yang tidak bisa ditentukan. Hal ini dikarenakan menurut WHO (2009) adanya potensi efek samping yang ditimbulkan akibat kehilangan dari zat aktifnya dimana

kehilangan ini akibat adanya degradasi dari senyawa aktifnya.²⁵ Adanya potensi degradasi dari senyawa aktif ini diakibatkan oleh kemungkinan adanya reaksi oksidasi dan pengaruh dari suhu.²⁶⁻²⁸ Hal ini diperkuat dengan data spektra FTIR sampel yang menunjukkan teridentifikasinya suatu puncak pengotor pada bilangan gelombang tertentu yang dicurigai sebagai hasil degradasi dari senyawa aktifnya. Pada penelitian ini masih terdapat keterbatasan terkait data FTIR dan stabilitasnya sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan kombinasi metode yang lain misalnya KCKT atau LC-MS untuk mengidentifikasi dan memisahkan senyawa degradan yang terbentuk serta penggunaan DSC dan IST untuk evaluasi kemungkinan inkompatibilitas yang terjadi antara zat aktif dengan bahan tambahan yang digunakan.²⁹ Pembahasan lebih lanjut mengenai data stabilitas dan inkompatibilitas yang ditampilkan dapat dilihat pada luaran yang dijanjikan.

.B. STATUS LUARAN: Tuliskan jenis, identitas dan status ketercapaian setiap luaran wajib dan luaran tambahan (jika ada) yang dijanjikan. Jenis luaran dapat berupa publikasi, perolehan kekayaan intelektual, hasil pengujian atau luaran lainnya yang telah dijanjikan pada proposal. Uraian status luaran harus didukung dengan bukti kemajuan ketercapaian luaran sesuai dengan luaran yang dijanjikan. Lengkapi isian jenis luaran yang dijanjikan serta mengunggah bukti dokumen ketercapaian luaran wajib dan luaran tambahan melalui Simlitabmas.

Status luaran yang dijanjikan pada penelitian ini adalah berupa artikel ilmiah (naskah publikasi) pada jurnal internasional bereputasi terindeks Scopus Q2: Journal of Applied Pharmaceutical Science (tahap in review). Pada pelaksanaannya, luaran sudah disubmit per tanggal 18 November 2021 dan hingga laporan ini ditulis dan dikumpulkan, luaran saat ini sudah dalam tahap under review atau sesuai dengan usulan janji peneliti pada saat penulisan proposal penelitian (Lampiran 1).

C. PERAN MITRA: Tuliskan realisasi kerjasama dan kontribusi Mitra baik *in-kind* maupun *in-cash* (untuk Penelitian Terapan, Penelitian Pengembangan, PTUPT, PPUPT serta KRUP). Bukti pendukung realisasi kerjasama dan realisasi kontribusi mitra dilaporkan sesuai dengan kondisi yang sebenarnya. Bukti dokumen realisasi kerjasama dengan Mitra diunggah melalui Simlitabmas.

Pada penelitian ini, mitra berperan dalam memfasilitasi penyediaan sampel sediaan racikan untuk pasien pediatri berdasarkan profil peresepan dari mitra. Sampel akan diracik oleh apoteker yang bekerja di instalasi farmasi mitra dan akan diberikan kepada peneliti untuk kemudian dilakukan uji kualitas sediaan, uji inkompatibilitas dan uji stabilitasnya.

D. KENDALA PELAKSANAAN PENELITIAN: Tuliskan kesulitan atau hambatan yang dihadapi selama melakukan penelitian dan mencapai luaran yang dijanjikan, termasuk penjelasan jika pelaksanaan penelitian dan luaran penelitian tidak sesuai dengan yang direncanakan atau dijanjikan.

Kendala dalam pelaksanaan penelitian ini adalah dalam pengadaan bahan aktif standard dan BHP. Bahan aktif standard dan BHP harus dipesan terlebih dahulu sebelum sampai ke kampus. Selain itu dari sisi penggunaan lab, karena ada masa PPKM maka diperlukan system antrian untuk bisa masuk dan melakukan penelitian di lab (karena kebijakan terkait pembatasan jumlah personil dalam 1 lab). Selain itu, peneliti sempat kesulitan mencari informasi lab yang menerima pengujian FTIR, rencana awal pengujian akan dilakukan di LIPI Gunung Kidul, namun pihak sana sedang membongkar lab dan pindahan ke lokasi baru sehingga mereka memperkirakan baru bisa beroperasi tahun depan. Selain itu, peneliti juga sudah mencoba mencari alternatif lain untuk lab pengujian FTIR namun juga harus antri dan belum semua lab bisa menerima sampel dari luar.

E. DAFTAR PUSTAKA: Penyusunan Daftar Pustaka berdasarkan sistem nomor sesuai dengan urutan pengutipan. Hanya pustaka yang disitasi pada laporan kemajuan yang dicantumkan dalam Daftar Pustaka.

1. Jackson, M. & Lowey, A. *Handbook of Extemporaneous Preparation A Guide to Pharmaceutical Compounding*. (Pharmaceutical Press, 2010).
2. Yuliani, S. H., Putri, D. C. A. & Virginia, D. M. *Kajian Risiko Peracikan Obat*. (Sanata Dharma University Press, 2020).
3. Villegas, S. C. Prescribing Oral Liquid Formulations for Pediatric Patients. *J. Develop Drugs*. **2**, 6631 (2013).
4. Sellers, S. & Utian, W. H. Pharmacy Compounding Primer for Physicians Prescriber Beware. *Drugs*. **72**, 2043–2050 (2012).
5. Naveed, S., Faiza, A. & Khan, S. An Overview on Stability of Extemporaneously Prepared Pharmaceutical Suspension. *J. Bioequiv. Availab.* **09**, 452–454 (2017).
6. Riswanto, F. D. O., Virginia, D. M., Putri, D. C. A. & Yuliani, S. H. Analytical method validation and determination of dexamethasone in divided powder using reverse phase HPLC. *Pharmaciana*. **7**, 169 (2017).
7. Lowey, A. & Jackson, M. How to Ensure The Quality and Safety of Unlicensed Oral Medicines. *Pharm. J.* **281**, 240–243 (2008).
8. Narang, A. S., Desai, D. & Badawy, S. Impact of excipient interactions on solid dosage form stability. *Pharm. Res.* **29**, 2660–2683 (2012).
9. Panakanti, R. & Narang, A. S. Impact of excipient interactions on drug bioavailability from solid dosage forms. *Pharm. Res.* **29**, 2639–2659 (2012).
10. Kar, A., *Pharmaceutical Drug Analysis*. (New Age International Publisher, 2005).
11. Putri, D. C. A., Gani, M. R. & Riswanto, F. D. O. Chemometrics-Assisted UV Spectrophotometric Method for Simultaneous Determination of Paracetamol and Tramadol in Divided Powder Dosage Form. *Int. J. Pharm. Res.* **13**, 1901–1907 (2020).
12. Dzulfianto, A., Riswanto, F. D. O. & Rohman, A. The employment of UV-spectroscopy combined with multivariate calibration for analysis of paracetamol, propyphenazone and caffeine. *Indones. J. Pharm.* **28**, 191–197 (2017).
13. Pani, N. R., Nath, L. K., Acharya, S. & Bhuniya, B. Application of DSC, IST, and FTIR study in the compatibility testing of nateglinide with different pharmaceutical excipients. *J. Therm. Anal. Calorim.* **108**, 219–226 (2012).
14. Zalac, S., Khan, M. Z. I., Gabelica, V., Tudja, M., Meštrović, E. & Romih, M. Paracetamol-Propyphenazone Interaction and Formulation Difficulties Associated with Eutectic Formation in Combination Solid Dosage Forms. *Chem. Pharm. Bull.* **47**, 302–307 (1999).
15. Akash, M. S. H. & Rehman, K. *Essentials of pharmaceutical analysis. Essentials of Pharmaceutical Analysis* (2019).
16. Bharate, S. S., Bharate, S. B. & Bajaj, A. N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: A comprehensive review. *J. Excipients Food Chem.* **1**, 3–26 (2010).
17. Wang, P., Zhang, H., Yang, H., Nie, L. & Zang, H. Rapid determination of major bioactive isoflavonoid compounds during the extraction process of kudzu (*Pueraria lobata*) by near-infrared transmission spectroscopy. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **137**, 1403–1408 (2015).
18. Allen, L. V. *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*. (American Pharmacist Association, 2016).
19. Setyani, W. & Putri, D.C.A. *Resep dan Peracikan Obat*. (Sanata Dharma University Press, 2020).
20. Akhoundi-Khalafi, A. M. & Shishehbore, M. R. A new technique for quantitative determination of dexamethasone in pharmaceutical and biological samples using kinetic spectrophotometric method. *Int. J. Anal. Chem.* **2015**, (2015).
21. Glavanović, S., Glavanović, M. & Tomišić, V. Simultaneous quantitative determination of paracetamol and tramadol in tablet formulation using UV spectrophotometry and chemometric methods. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **157**, 258–264 (2016).
22. Marsilio, N. R., Da Silva, D. & Bueno, D. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* **28**, 147–153 (2016).
23. Kelani, K. M., Rezk, M. R., Monir, H. H., Elsherbiny, M. S. & Eid, S. M. FTIR combined with chemometric tools (fingerprinting spectroscopy) in comparison to HPLC: Which strategy offers more opportunities as a green analytical chemistry technique for pharmaceutical analysis. *Anal. Methods* **12**, 5893–5907 (2020).

24. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia*, jilid VI. (Departemen Kesehatan RI, 2020).
25. World Health Organization, WHO guidelines on stability testing, WHO Drug Information, **16**, 35 (2009).
26. Tummala, V.R.R., Ivaturi, M.R., Nittala, S.R. Isolation, identification, and characterization of one degradation product in ambroxol by HPLC-Hyphenated techniques. *Sci Pharm.* **82**, 247–63 (2014).
27. Jain, P.S. Stability-indicating HPTLC determination of ambroxol hydrochloride in bulk drug and pharmaceutical dosage form. *J Chromatogr Sci.* **48**, 45-8 (2010).
28. Maithani, M., Singh, R. Development and Validation of a Stability- Indicating HPLC Method for the Simultaneous Determination of Salbutamol Sulphate and Theophylline in Pharmaceutical Dosage Forms. *J Anal Bioanal Tech.* **1**,116 (2011).
29. Pani, N.R., Nath, L.K., Acharya, S., Bhuniya, B. Application of DSC, IST, and FTIR study in the compatibility testing of nateglinide with different pharmaceutical excipients. *J Therm Anal Calorim.* **108**, 219–26 (2012).

Lampiran 1. Bukti Status Luaran Publikasi

The screenshot shows the JAPS website interface. The browser address bar displays the URL: <https://www.ejmanager.com/my/japs/submit.php?isl=ur&lng=>. The website header includes the title "Journal of Applied Pharmaceutical Science" and a navigation menu with links: Home/About, Guide for Authors, Switch Journal, Submit New Manuscript, Status of my Articles, Personal Information, and LOGOUT (Sri Hartati Yuliani). The eJManager version is 3.7. A message below the header states: "For your questions send email to editor@japsonline.com". A link for "Personal Messages(0)" is also present.

The main content area is titled "Status of my Manuscripts under Review" and contains a table with the following data:

Mns No	Submission Date	Title	Authors	Status
JAPS-2021-11-1268	2021-11-18	Initial Version (DOC): Initial Full Text (.docx) Initial Version (PDF): Comprehensive Evaluation on Extemporaneous Preparation Containing Ambroxol HCl and Salbutamol Sulfate: Compatibility, Chemometrics, and Stability Study	Michael Raharja Gani, Jeffry Tanriono, Florentinus Dika Octa Riswanto, Dina Christin Ayuning Putri, Dita Maria Virginia, Sri Hartati Yuliani,	With Editorial Board

The Windows taskbar at the bottom shows the search bar, task view button, and several open applications. The system tray indicates a temperature of 26°C, weather as "Hujan", and the time as 3:41 PM on 11/20/2021.

Comprehensive Evaluation on Extemporaneous Preparation Containing Ambroxol HCl and Salbutamol Sulfate: Compatibility, Chemometrics, and Stability Study

Michael Raharja Gani¹, Jefry Tanriono², Florentinus Dika Octa Riswanto¹, Dina Christin Ayuning Putri², Dita Maria Virginia³, Sri Hartati Yuliani^{2*}

¹Division of Pharmaceutical Analysis and Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta 55282 Indonesia

²Division of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta 55282 Indonesia

³Division of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta 55282 Indonesia

*Corresponding author: Sri Hartati Yuliani | email: srihartatiyuliani@usd.ac.id

ABSTRACT

Extemporaneous compounding preparations of divided powder were commonly prescribed in Indonesia. Since it was important to implement the Good Pharmacy Practices Guideline, the compounded preparations should be evaluate in several quality parameters. This study aimed to perform comprehensive evaluation on extemporaneous compounding preparation containing ambroxol HCl and salbutamol sulfate including compatibility, chemometrics, and stability study. Compatibility study was carried out by evaluating FTIR spectroscopy on functional group change during the interaction between drugs and excipients. Chemometrics approach of multivariate calibration was conducted to build predictive content determination for ambroxol HCl and salbutamol sulfate. It was found that the selected model for ambroxol HCl and salbutamol sulfate were partial least squares (PLS) on second derivative spectra and PLS on Savitzky-Golay (SG) spectra, respectively. The equation of multivariate calibration for ambroxol HCl was $y = 0.975x - 0.089$ ($R_{val}^2 = 0.989$), whereas the equation of multivariate calibration for salbutamol sulfate was $y = 0.970x - 0.119$ ($R_{val}^2 = 0.943$). These models were employed for content determination on stability study. Divided powder preparation (DPP) samples was stable during seven days of storage.

Keywords: ambroxol HCl, compatibility, multivariate calibration, salbutamol sulfate, stability

INTRODUCTION

Extemporaneous compounding practices remain in high demand in Indonesia, especially in the pediatric population (Virginia, 2014). Notably, compounding is regulated in Indonesia through Good Pharmacy Practices guideline (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia & Pengurus Pusat Ikatan Apoteker Indonesia, 2011). The pharmacist is a health care professional ensuring the quality of extemporaneous compounding products (International Pharmaceutical Federation, 2020; Mohiuddin, 2019). The previous case report, specifically in the divided powder compounding area, explored that the most prescribed formula tends to increase the risk of instability and incompatibility (Yuliani et al., 2020).

Our study focused on divided powder preparation (DPP) containing ambroxol HCl and salbutamol sulfate as one of the most regularly prescribed. The randomized controlled trial found that combination ambroxol HCl 15 mg and salbutamol 4 mg do not have pharmacokinetic interactions. Thereby, it reassures the safety of those combination formulae (Wang et al., 2018). Ambroxol is over the counter medicine which has proven as effective and well-tolerated in pediatrics as a mucoactive agent (Kantar et al., 2020). On the other hand, salbutamol is a bronchodilator where inappropriate concentration induced electrolyte disturbance in children (Nagdeote and Pawade, 2011). Therefore, compounding practice should be able to minimize the risk of ambroxol/salbutamol concentration/dose error due to incompatibility and/or instability.

The pharmacist is responsible for preventing pharmaceutical incompatibility, either physical or chemical (Mohiuddin, 2019; Yarnykh *et al.*, 2020). A previous study performed by Dijkers *et al.* (2017) found that there was no significant effects of excipient to incompatibility according to beyond use date of extemporaneous preparation. Nonetheless, limited study has

been observed related to compatibility in divided powder preparation, especially in pharmacy practice in Indonesia.

Drug stability could be determined through drug concentration and purity of formulated products (Bajaj et al., 2012). Storage conditions affect the physical stability of pharmaceutical products (Winter et al., 2013). Interaction between drug and excipient could induce instability of drug products. Thus, it could affect the effectiveness and safety of active ingredients (Darji et al., 2017; Murthy and Repka, 2017). Limited study related to the possible drug-excipient interaction and lack of mathematical modeling to predict stability should be pivotal consideration (Narang et al., 2012), especially in extemporaneous preparations. UV spectrophotometric method assists in detecting drug concentration as a drug stability indicator (Pradhan et al., 2011). The combination of UV spectrophotometric method and chemometric could produce an adequate quantitative analysis.

Chemometric is an effective and promising mathematical tool to predict and classify drug concentration in pharmaceutical formulas (Biancolillo and Marini, 2018; Singh et al., 2013). A previous study showed chemometric success in determining paracetamol, and tramadol concentration divided powder dosage form (Putri et al., 2020). The other study confirmed that chemometric is a favorable tool to figure out the ingredients of tablets containing acetaminophen, caffeine, and propyphenazone (Rohman et al., 2017). Accordingly, this present study applied chemometric analysis to predict ambroxol and salbutamol concentration after being compounded into divided powder dosage forms.

The private hospital in Semarang, Indonesia reported that they did compounding practice with the highest preparation is ambroxol and salbutamol sulfate. However, the quality, incompatibility, and stability of extemporaneous preparation were still undiscovered in that hospital. Therefore, this study aimed to explore the stability and compatibility of ambroxol and

salbutamol as extemporaneous products and to assess the chemometric application predicting the ambroxol and salbutamol concentration.

METHODS

Materials

The ambroxol HCl standard was obtained from PT IFARS (Solo, Indonesia). The salbutamol sulfate standard was got from PT Dixa Medica (Palembang, Indonesia). The solvent used in this study was methanol pro analysis (Smartlab, Indonesia), ambroxol tablets (containing ambroxol HCl 30 mg manufactured by PT. Triman, Indonesia), salbutamol tablets (containing salbutamol sulfate 4 mg manufactured by PT. Mulia Farma, Indonesia), DPP sample containing ambroxol HCl and salbutamol sulfate were prepared and formulated by pharmacist in the pharmacy installation of the private hospital, Indonesia.

Instrumentation and Software

The instruments used in this study were a UV 1800 UV-Vis spectrophotometer (Shimadzu, Kyoto, Japan) equipped with 1 cm quartz cuvette (Hellma, Germany), a FTIR model IRSpirit-T (Shimadzu, Kyoto, Japan), a climatic chamber (Mettler, Germany), an analytical balance model PA224C with specification max, 220 g; min, 0.02 g (Ohaus®, USA), and a set of Socorex® (Eublen, Switzerland) micropipettes. UV and FTIR spectral acquisition were controlled and processed using UV Probe and Lab Solution R software (Shimadzu, Japan), respectively.

Multivariate calibrations and spectral preprocessing were executed using R statistical software version 4.1.1 with “pls” and “prospectr” packages, respectively (Steven 2020, Mevik and Wehrens 2007). The UV spectral data obtained from the spectrophotometer instruments

were exported to Excel 2016 (Microsoft Inc., Redmond, WA) and converted in the format files of .csv. for further stage of data analysis.

Sample Preparation for Quality Test

The samples of DPP were obtained from the hospital pharmacy department with the following prescription:

R/ Salbutamol 4 mg tablet $\frac{1}{2}$

Ambroxol 30 mg tablet $\frac{1}{2}$

M f pulv. dtd no X

S t d d 1

The sample preparation was replicated 6 times so that a total of 60 packs of preparations were obtained. The samples were divided for various tests including 10 packs for organoleptic testing, 10 packs for moisture content testing, 10 packs for micromeritic testing, and 30 packs for content uniformity testing.

Sample Preparation for Stability and Compatibility Test

The samples for stability and compatibility test were prepared by weighing the crushed tablet of ambroxol equivalent to 15 mg of ambroxol HCl and the crushed tablet of salbutamol sulfate equivalent to 2 mg of salbutamol sulfate, then both were mixed to obtain 1 pack. The processes were repeated until a total of 20 packs were obtained for stability and compatibility evaluations. The samples were stored at room temperature with maximum 75% RH.

Physical properties

The physical properties of DPP were observed by organoleptic tests (smell, shape, color, and visual homogeneity), moisture content test, and micromeritic test. The organoleptic test was carried out visually and subjectively by the researcher. The content test was carried out on DPP using a moisture balance tool to determine the moisture content. The micromeritic test was carried out by dispersing the extemporaneous preparation in distilled water, then observed under a microscope. Particle measurement was using image J software.

Calibration and Validation Solutions

The standard solutions of ambroxol HCl and salbutamol sulfate were each prepared using methanol as a solvent with a concentration of 1000 ppm. From the main standard solution, a calibration and validation set solution was then prepared with the concentration variations listed in Table 1.

Table 1.

Chemometrics Study

All prepared solutions were scanned using UV-Vis Spectrophotometer type of UV 1800 (Shimadzu, Japan) at the wavelength range of 240–350 nm (interval of 2 nm). The absorbance values of every single wavelength point achieved from the scanning process were collected and processed using the R statistical software. Absorbance data of calibration and validation solution were preprocessed into five types of UV-Vis spectral including normal/original, first derivative, second derivative, standard normal variate (SNV), and Savitzky-Golay (SG) smoothing (window width of 11 points, polynomial order of 3). Two calibration model of PCR and PLS were built using all types of spectral. The best multivariate calibration model for each compound were selected according several chemometrics parameters such as coefficient of determination for calibration (R_{cal}^2), cross-validation (R_{CV}^2), validation (R_{val}^2), root mean

square error of calibration (RMSEC), root mean square error of cross validation (RMSECV), and root mean square error of prediction (RMSEP).

FTIR Spectral Scanning

Sample was homogenized before this study. Spectral scanning was carried out by placing homogenized powder of sample (ambroxol HCl standard, salbutamol sulfate standard, mixture of standard and sample of DPP containing ambroxol HCl and salbutamol sulfate from private hospital) into a compartment for sample in the instrument. It was scanning in the FTIR Spectrophotometer in Transmittance mode. The data was recorded at wavelength number 4000-400 cm^{-1} .

Stability Study

Stability study was carried out by stored sample of DPP preparation containing ambroxol HCl and salbutamol sulfate from private hospital in climatic chamber (30°C; RH 75%) for 1, 7, and 14 days in this study. In the day of the study, three replicates sample was weighed. Each sample was prepared by dissolved in methanol, put in 50.0 mL volumetric flask and ad with methanol until the calibration mark. It was taken out 500 microliter and added in 5.0 mL volumetric flask and ad with methanol until the calibration mark. The solution of sample was scanning in the UV Spectrophotometer in the lambda 240-350 nm with the interval scanning of 2 nm.

RESULTS AND DISCUSSION

The evaluation on the quality of the DPP compounded by the hospital pharmacy was started with organoleptic test. Observations were carried out on the physical appearance of the sample and the homogeneity of the mixture visually. The DPP's had visually appearance as white, homogeneous and odorless powder (Figure 1).

Figure 1

The moisture content of the DPP were analyzed on the first and seventh day of storage. The mean of moisture content on the first day was 6.04% and on the seventh day was 6.65%. The moisture content was increasing during the storage of the DPP. The powder should have a moisture content of less than 5% to prevent drug degradation through hydrolysis mechanisms or due to microbial contamination.

Evaluation on particle size were carried out to determine the level of fineness and uniformity of the size of the samples. Extemporaneous preparation in powder dosage form have to be fine and have a uniform particle size. The results of measurements of 300 powder particles showed the average diameter of the particle size was 18.33 micrometers. The particle size of the DPP's were in the range of 10.09-29.93 micrometers with a mode value of 17.03 micrometers. The profile of the particle distribution was depicted in Figure 2.

Figure 2

Compatibility Study

Compatibility study was carried out by assessing the FTIR spectra of DPP sample containing ambroxol HCl and salbutamol sulfate as well as ambroxol HCl and salbutamol sulfate standard. FTIR spectroscopy was applied in the compatibility study since it was stated as an effective technique to examine the compatibility of drug according to the same functional group change during the interaction between drugs and excipients (Monajjemzadeh et al., 2009; Pani et al., 2012). The location and structure of the functional groups found in the FTIR spectra of pure drug and drug excipient mixtures were evaluated and compared each other. The band

shifting and widening in the spectra indicated the interaction between active drug and excipients (Seçilmiş Canbay et al., 2019; Swathi and Reddy, 2016). Figure 3 presents FTIR spectra for ambroxol HCl standard, salbutamol sulfate standard, mixture of ambroxol HCl and salbutamol sulfate, and sample of DPP preparation containing ambroxol HCl and salbutamol sulfate.

Figure 3

The FTIR spectra of ambroxol HCl was characterized by several peaks at 3450-3375 cm^{-1} , 3350-3100 cm^{-1} , 1300-1100 cm^{-1} , and 700-600 cm^{-1} corresponding to the presence of functional groups such as intermolecular hydrogen bonded OH (stretching), aromatic primary amine (NH stretching), aromatic C=C (stretching), and bromo compound (C-Br stretching), respectively (Daharwal et al., 2013). The FTIR spectra of salbutamol sulfate showed intense absorption band at 2900 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} , and 1100 cm^{-1} corresponding to the presence of functional groups such as secondary amine (N-H stretching), tertiary carbon (C-H bending), phenolic group (C-O stretching), and primary alcohol (C-O stretching), respectively (Nath et al., 2010; Sharma et al., 2015). The laboratory preparation of ambroxol HCl and salbutamol sulfate mixture was also compared to the sample of extemporaneous compounding preparation containing ambroxol HCl and salbutamol sulfate. These FTIR spectra showed similarities profiles with few variations at the wave number range of 900-600 cm^{-1} indicated the presence of drug-excipients (Bharate et al., 2010). However, FTIR profiles of the sample showed similar profiles compared to the FTIR spectra of fixed-dose combination containing ambroxol hydrochloride and salbutamol sulphate prepared by direct compression in the previous study (Sharma et al., 2018).

The presence of the broad band of absorption at 1600-1550 cm^{-1} and 1450-1400 cm^{-1} in the FTIR spectra of ambroxol HCl standard indicated the functional groups of aromatic (C=C stretching) and aliphatic (C-H bending), respectively. These peaks was identified as unknown

impurity peaks commonly found as degradation product of ambroxol HCl which has been formed due to several factor such as heat, light, and moisture during storage (Thummala et al., 2014). According to our limitations, only FTIR method was performed in this compatibility study. Since there were two types of chemical incompatibilities including excipient-induced structural degradation of the drug and covalent reaction between the drug and the excipient (Seçilmiş Canbay et al., 2019), it was important to perform combination techniques in order to evaluate the compatibility of different pharmaceutical excipients such as FTIR, differential scanning calorimetric (DSC), and isothermal stress testing (IST) in the future (Pani et al., 2012).

Chemometrics Study

The chemometrics techniques of multivariate calibration was implemented in this study. Two multivariate calibration techniques namely PCR and PLS were applied to generate predictive models for both ambroxol HCl and salbutamol sulfate. Spectral preprocessing techniques was carried out to obtain various type of spectra such as original, first derivative, second derivative, SNV, and SG. The quality of the multivariate calibration models were evaluated according to lowest value of RMSEC and RMSEP as well as the highest value of R_{cal}^2 and R_{val}^2 . Since the cross-validation of the multivariate calibration models were also performed using the leave-one-out technique, the lowest value of RMSECV and the highest value of R_{CV}^2 were considered to select the appropriate model for each compound. Table 2 present performance of PCR and PLS for predicting the content of ambroxol HCl and salbutamol sulfate.

According to the presented data in the Table 2, it was found that the selected model for ambroxol HCl and salbutamol sulfate were PLS on second derivative spectra and PLS on SG spectra, respectively. These model were stated as the selected model since their highest R^2 (R_{cal}^2 , R_{val}^2 , R_{CV}^2) represented the smaller differences between the actual and calculated values

and their lowest RMSE (RMSEC, RMSEP, and RMSECV) indicated better fit with minimum errors resulted from the models (Riswanto et al., 2021).

Table 2.

Figure 4

Figure 4 depicted the regression coefficient plots and multivariate regression plots for ambroxol HCl and salbutamol sulfate. The important wavelength to generate multivariate calibration models of ambroxol HCl indicated by the presence of an extensive peak and trough in the regression coefficient plots were located in the range of 240-278 nm, whereas the important wavelength to generate multivariate calibration models of salbutamol sulfate were in the range of 240-298 nm. The equation for correlating between the actual and the predicted values of ambroxol HCl was $y = 0.975x - 0.089$ ($R^2 = 0.989$). The equation for correlating between the actual and the predicted values of salbutamol sulfate was $y = 0.970x - 0.119$ ($R^2 = 0.943$). These equations were used in the stability study in order to quantitatively analyze the content of ambroxol HCl and salbutamol sulfate in the samples.

Stability Study

Stability study was carried out by calculated the actual value content of DPP containing ambroxol HCl and salbutamol sulfate using the previous equation for ambroxol HCl and salbutamol sulfate model. The actual value from ambroxol HCl and salbutamol sulfate for each storage time (1,7, and 14 days) was calculated and the result was compared to initial assay. The data was presented in Table 3. Based on the Indonesian Pharmacopoeia edition VI, it is known that the content of the active substance in a solid dosage form for salbutamol sulfate is 90-100% and ambroxol HCl is 85-105%, based on the value stated on the label. The results of assay on the preparation on days 1, 7, and 14 (Table 3) showed that there was a change in the

levels of ambroxol HCl and salbutamol sulfate. The levels of ambroxol HCl and salbutamol sulfate still met the level requirements until the seventh day of storage. On the 14th day of storage, the drug content in the preparation was below the specified requirements. From these results, it is known that the DPP samples contain salbutamol sulfate and ambroxol HCl can be stable for up to 7 days with storage conditions at room temperature and 75% RH.

Table 3.

According to the data was presented in Table 3, the sample was stable until 7 days in the storage condition because the content was more than 90% of the initial content. It is suitable according to WHO technical report (2009) who said the potential adverse effect will appear by loss of active ingredient. The degradation of active pharmaceutical ingredient in the product resulting in less than 90% drug as claimed on the label or unacceptable quality. Since the therapeutic index of salbutamol sulfate was narrow (Rosenborg et al., 2002), it is important to perform further evaluation of quality to minimize the adverse effect. After 14 days, the content determination of ambroxol HCl was not successfully performed. It is indicated that the content of salbutamol sulfate was less than 90% after storage in 14 days. The decrease of chemical stability from ambroxol HCl and salbutamol sulfate because both of them were subjected to oxidation and thermal degradation. Ambroxol HCl undergoes degradation under oxidation and heat conditions (Jain, 2010) and salbutamol sulfate was unstable in thermal conditions too (Maithani and Singh, 2011).

CONCLUSIONS

Evaluation on the DPP's samples obtained from private hospital in Semarang was successfully conducted. Compatibility and stability study as well as chemometrics modelling

for content determination was carried out in order to provide comprehensive information on DPP samples. The compatibility data showed that minimum interaction was occurred between active pharmaceutical ingredients and excipients from the DPP containing ambroxol HCl and salbutamol sulfate. The chemometrics of multivariate calibration were successfully generated for both ambroxol HCl and salbutamol sulfate content determination. Since selected multivariate calibration models were obtained to predict content of the two analytes, here we exploited these models to calculate the actual content value of ambroxol HCl and salbutamol sulfate in the samples. Stability study of 14 days evaluation was carried out by determining content of active pharmaceutical ingredients including ambroxol HCl and salbutamol sulfate. It was found that the sample was stable until seven days in the storage condition.

However, the evaluation of degradation product was not conducted in this study due to our limitation. Since the specificity of the degradation product should be observed it is important to develop other analytical technique such as HPLC and LC-MS in order to obtain degradation product characteristics according to analytes separation and identification.

CONFLICT OF INTEREST

All the authors declared there is no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENT

This research was financially funded by Ministry of Education and Culture awarded to Universitas Sanata Dharma for Scheme “Hibah Merdeka Belajar Kampus Merdeka” (No. 50/E1/KM.05.03/2021). This research was part of “Program Riset Aplikatif Kampus Merdeka” and gave to apt. Michael R. Gani, M.Farm. for Applied Research Scheme. We thank to PT IFARS and PT Dexa Medica for the supporting of standard.

REFERENCES

- Bajaj S, Sakhuja N, Singla D. Stability Testing of Pharmaceutical Products. *J Appl Pharm Sci*, 2012; 2012(03): 129–38.
- Bharate SS, Bharate SB, Bajaj AN. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: A comprehensive review. *J Excipients Food Chem*, 2010; 1(3): 3–26.
- Biancolillo A, Marini F. Chemometric Methods for Spectroscopy-Based Pharmaceutical Analysis. *Front Chem, Frontiers*, 2018; 0(NOV): 576.
- Daharwal SJ, Jangade RK, Thakur VD, Sahu BP. Compatibility Study of Ambroxol HCl Drug-Excipients by Using IR Spectroscopy. *Res Artic*, 2013; 3(3): 98–101.
- Darji MA, Lalde RM, Marathe SP, Mulay TD, Fatima T, Alshammari A, Lee HK, Repka MA, Narasimha Murthy S. Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review. *AAPS PharmSciTech* 2017 191, Springer, 2017; 19(1): 12–26.
- Dijkers E, Nanhekhani V, Thorissen A, Marro D, Uriel M. Limited Influence of Excipients in Extemporaneous Compounded Suspensions. *Hosp Pharm*, SAGE Publications, 2017; 52(6): 428.
- International Pharmaceutical Federation. Pharmacists' role in "Medication without harm" [Internet]. *Int. Pharm. Fed.* 2020. p. 1–105.
- Jain PS. Stability-indicating HPTLC determination of ambroxol hydrochloride in bulk drug and pharmaceutical dosage form. *J Chromatogr Sci.* 2010 Jan;48(1):45-8
- Kantar A, Klimek L, Cazan D, Sperl A, Sent U, Mesquita M. An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children. *Multidiscip Respir Med*, PAGEPress, 2020; 15(1).
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia & Pengurus Pusat Ikatan Apoteker Indonesia. *Good Pharmacy Practice*. 2011.
- Maithani M, Singh R (2011) Development and Validation of a Stability- Indicating HPLC Method for the Simultaneous Determination of Salbutamol Sulphate and Theophylline in Pharmaceutical Dosage Forms. *J Anal Bioanal Tech* 1:116
- Mohiuddin A. Extemporaneous Compounding: Cautions, Controversies and Convenience. *Innov J Med Heal Sci, Innovative Journal*, 2019; 9(1): 252–64.
- Mohiuddin A. Extemporaneous Compounding: Selective Pharmacists with Separate Skill. *Inov Pharm*, University of Minnesota Libraries Publishing, 2019; 10(4): 3.
- Monajjemzadeh F, Hassanzadeh D, Valizadeh H, Siahi-Shadbad MR, Mojarrad JS, Robertson TA, Roberts MS. Compatibility studies of acyclovir and lactose in physical mixtures and commercial tablets. *Eur J Pharm Biopharm*, Elsevier B.V., 2009; 73(3): 404–13.
- Murthy SN, Repka MA. Excipient Stability: a Critical Aspect in Stability of Pharmaceuticals. *AAPS PharmSciTech* 2017 191, Springer, 2017; 19(1): 11–11.
- Nagdeote A, Pawade Y. The effect of oral salbutamol on the metabolism of electrolytes in asthmatic children. *J Clin Diagnostic Res*, 2011; 5(2): 176–8.
- Narang A, Desai D, Badawy S. Impact of excipient interactions on solid dosage form stability. *Pharm Res*, *Pharm Res*, 2012; 29(10): 2660–83.
- Nath B, Nath LK, Mazumder B, Kumar P, Sharma N, Sahu BP. Preparation and characterization of salbutamol sulphate loaded ethyl cellulose microspheres using water-in-oil-oil emulsion technique. *Iran J Pharm Res*, 2010; 9(2): 97–105.
- Pani NR, Nath LK, Acharya S, Bhuniya B. Application of DSC, IST, and FTIR study in the compatibility testing of nateglinide with different pharmaceutical excipients. *J Therm Anal Calorim*, 2012; 108(1): 219–26.
- Pradhan K, Mishra U, Pattnaik S, Panda C, Sahu K. Development and Validation of a Stability-

- indicating UV Spectroscopic Method for Candesartan in Bulk and Formulations. *Indian J Pharm Sci*, Wolters Kluwer -- Medknow Publications, 2011; 73(6): 693.
- Putri DCA, Gani MR, Riswanto FDO. Chemometrics-Assisted UV Spectrophotometric Method for Simultaneous Determination of Paracetamol and Tramadol in Divided Powder Dosage Form. *Int J Pharm Res, SynthesisHub Advance Scientific Research*, 2020; 13(01).
- Riswanto FDO, Rohman A, Pramono S, Martono S. The employment of UV-Vis spectroscopy and chemometrics techniques for analyzing the combination of genistein and curcumin. *J Appl Pharm Sci*, 2021; 11(3): 154–61.
- Rohman A, Dzulfianto A, Riswanto FDO. The employment of UV-spectroscopy combined with multivariate calibration for analysis of paracetamol, Propyphenazone and caffeine. *Indones J Pharm, Universitas Gadjah Mada - Faculty of Pharmacy*, 2017; 28(4): 191.
- Rosenborg J, Larsson P, Rott Z, Böcskei C, Poczi M, Juhász G. Assessment of a relative therapeutic index between inhaled formoterol and salbuterol in asthma patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Jul;58(4):S61-7.
- Seçilmiş Canbay H, Polat M, Doğantürk M. Study of Stability and Drug-Excipient Compatibility of Estriol. *Bilge Int J Sci Technol Res*, 2019; 3: 102–7.
- Sharma D, Singh G, Kumar D, Singh M. Formulation Development and Evaluation of Fast Disintegrating Tablets of Salbutamol Sulphate, Cetirizine Hydrochloride in Combined Pharmaceutical Dosage Form: A New Era in Novel Drug Delivery for Pediatrics and Geriatrics. *J Drug Deliv*, 2015; 2015: 1–10.
- Sharma D, Singh R, Singh G. Orally-disintegrating tablets in fixed-dose combination containing ambroxol hydrochloride and salbutamol sulphate prepared by direct compression: Formulation design, development and in vitro evaluation. *Turkish J Pharm Sci*, 2018; 15(1): 29–37.
- Singh I, Juneja P, Kaur B, Kumar P. Pharmaceutical Applications of Chemometric Techniques. *ISRN Anal Chem, Hindawi Limited*, 2013; 2013: 1–13.
- Swathi R, Reddy MS. UV-visible spectrometric method and validation, compatibility studies of nevirapine cubosome formulation. *World J Pharm Pharm Sci*, 2016; 6(01): 1111–21.
- Thummala VRR, Ivaturi MR, Nittala SR. Isolation, identification, and characterization of one degradation product in ambroxol by HPLC-Hyphenated techniques. *Sci Pharm*, 2014; 82(2): 247–63.
- Virginia DM. Persepan sediaan racikan pada pasien anak di bangsal rawat inap. *J Penelit*, 2014; 18(1): 56–61.
- Wang Y, Lu J, Li T, Zhou S, Wen Y, Liu L, Shi X, Ding L. Investigation of a potential drug-drug interaction between salbutamol and ambroxol and bioequivalence of a new fixed-dose combination containing these two drugs in healthy Chinese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther, Int J Clin Pharmacol Ther*, 2018; 56(5): 247–54.
- World Health Organization, WHO guidelines on stability testing, WHO Drug Information, 2002; 16(1): 35
- Winter S De, Vanbrabant P, Vi NTT, Deng X, Spriet I, Schepdael A Van, Gillet J-B. Impact of Temperature Exposure on Stability of Drugs in a Real-World Out-of-Hospital Setting. *Ann Emerg Med, Elsevier*, 2013; 62(4): 380–387.e1.
- Yarnykh TG, Kotvitska AA, Tykhonov AI, Rukhmakova OA. Pharmaceutical Incompatibilities: Causes, Types and Major ways of Overcoming in Extemporaneous Medicinal forms. *Res J Pharm Technol, Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2020; 13(7): 3459–65.
- Yuliani SH, Putri DCA, Widayati A, Abiyoga B. Compounding practice in a developing

country: A case study of divided powder in Indonesia. Res J Pharm Technol, Research Journal of Pharmacy and Technology, 2020; 13(12): 6231–7.

Table 1. Series of calibration and validation solutions for each compound

Table 1. Series of calibration and validation solutions for each compound					
No.	Variation of callibration solution (ppm)		Variation of validation solution (ppm)		
	Ambroxol HCl	Salbutamol sulphate	Ambroxol HCl	Salbutamol sulphate	
1.	11	8	1.	10	7
2.	10	3	2.	22	3
3.	7	7	3.	9	7
4.	20	2	4.	5	5
5.	10	6	5.	9	1
6.	25	8	6.	11	10
7.	19	1	7.	17	2
8.	17	3	8.	7	9
9.	18	9	9.	7	2
10.	23	2	10.	9	8
11.	24	1			
12.	25	7			
13.	15	10			
14.	19	3			
15.	17	9			
16.	9	2			
17.	5	7			
18.	21	7			
19.	14	10			
20.	16	3			
21.	11	8			
22.	24	10			
23.	23	9			
24.	8	2			
25.	9	9			

Table 2. The performance of principle component regression (PCR) and partial least squares (PLS) for predicting the content of amboxol HCl and salbutamol sulfate

Analytes	Multivariate calibration	Type of spectra	Number of components	R_{cal}^2	RMSEC	R_{CV}^2	RMSECV	R_{val}^2	RMSEP
Ambroxol HCl	PCR	Original	11	0.997	0.311	0.993	0.501	0.981	0.668
		First derivative	5	0.995	0.437	0.993	0.514	0.988	0.539
		Second derivative	3	0.995	0.447	0.993	0.517	0.988	0.525
		SNV	21	0.998	0.243	0.955	1.291	0.954	1.028
		SG	12	0.998	0.283	0.993	0.519	0.975	0.759
	PLS	Original	5	0.997	0.340	0.993	0.523	0.979	0.697
		First derivative	2	0.994	0.455	0.993	0.515	0.988	0.530
		Second derivative	2	0.994	0.456	0.993	0.521	0.989	0.515
		SNV	7	0.994	0.469	0.953	1.314	0.958	0.988
		SG	4	0.995	0.412	0.992	0.531	0.976	0.732
Salbutamol Sulfate	PCR	Original	2	0.968	0.566	0.959	0.641	0.942	0.742
		First derivative	7	0.973	0.527	0.955	0.674	0.926	0.842
		Second derivative	2	0.961	0.631	0.949	0.719	0.938	0.769
		SNV	4	0.930	0.844	0.894	1.035	0.765	1.502
		SG	2	0.968	0.567	0.959	0.642	0.942	0.742
	PLS	Original	2	0.968	0.566	0.959	0.641	0.942	0.742
		First derivative	2	0.965	0.594	0.955	0.677	0.941	0.753
		Second derivative	2	0.961	0.626	0.949	0.718	0.938	0.771
		SNV	4	0.934	0.817	0.893	1.043	0.765	1.500
		SG	2	0.968	0.567	0.959	0.642	0.943	0.742

Note: Selected model of calibration for each compound were marked with bold. PCR: Principal Component Regression; PLS: Partial Least Squares; SNV: Standard Normal Variate; SG: Savitzky-Golay smoothing with polynomial order of 3 and window width of 11 points.

Table 3. Data stability of ambroxol HCl and salbutamol sulfate for each storage time

Analytes	Storage time (days)	Content of Analyte (% w/w)
Ambroxol HCl	1	96.99 ± 4.10
	7	103.73 ± 1.53
	14	NA
Salbutamol Sulfate	1	99.63 ± 3.66
	7	90.38 ± 1.79
	14	59.68 ± 24.79

Note: NA = not applicable; n = 3 and data expressed as mean ± SD

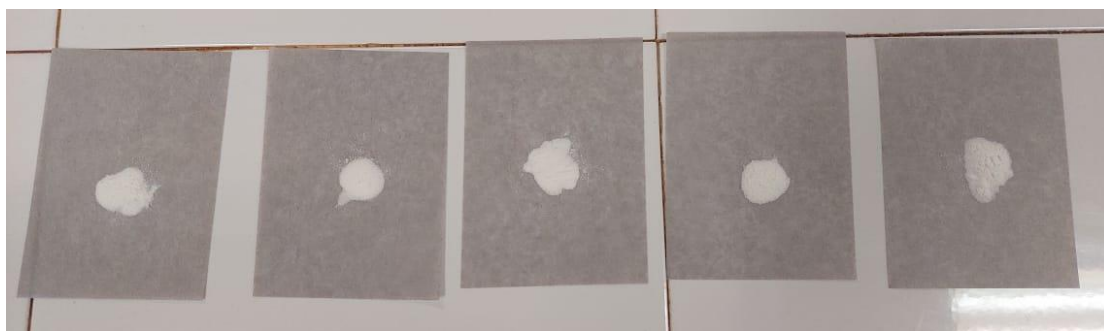


Figure 1. Representative appearance of DPP samples

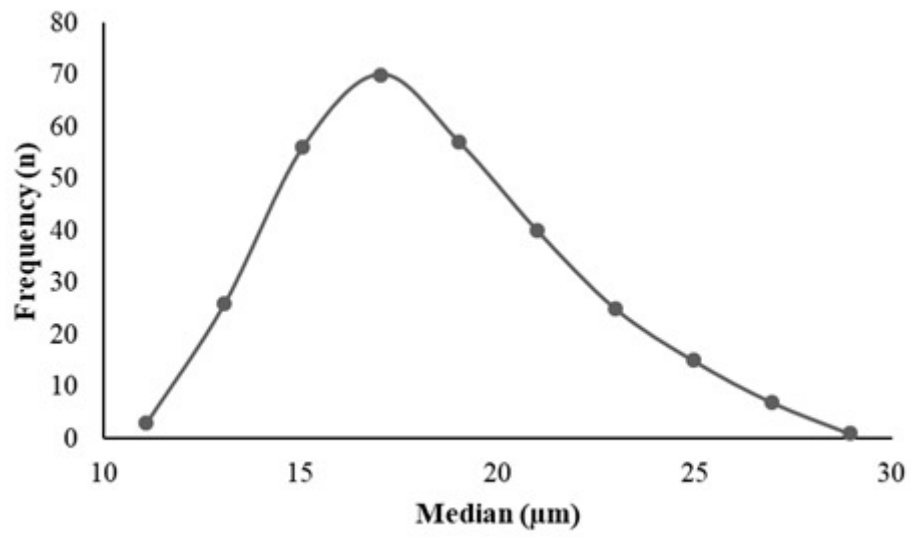


Figure 2. Particle size distribution curve of DPP samples

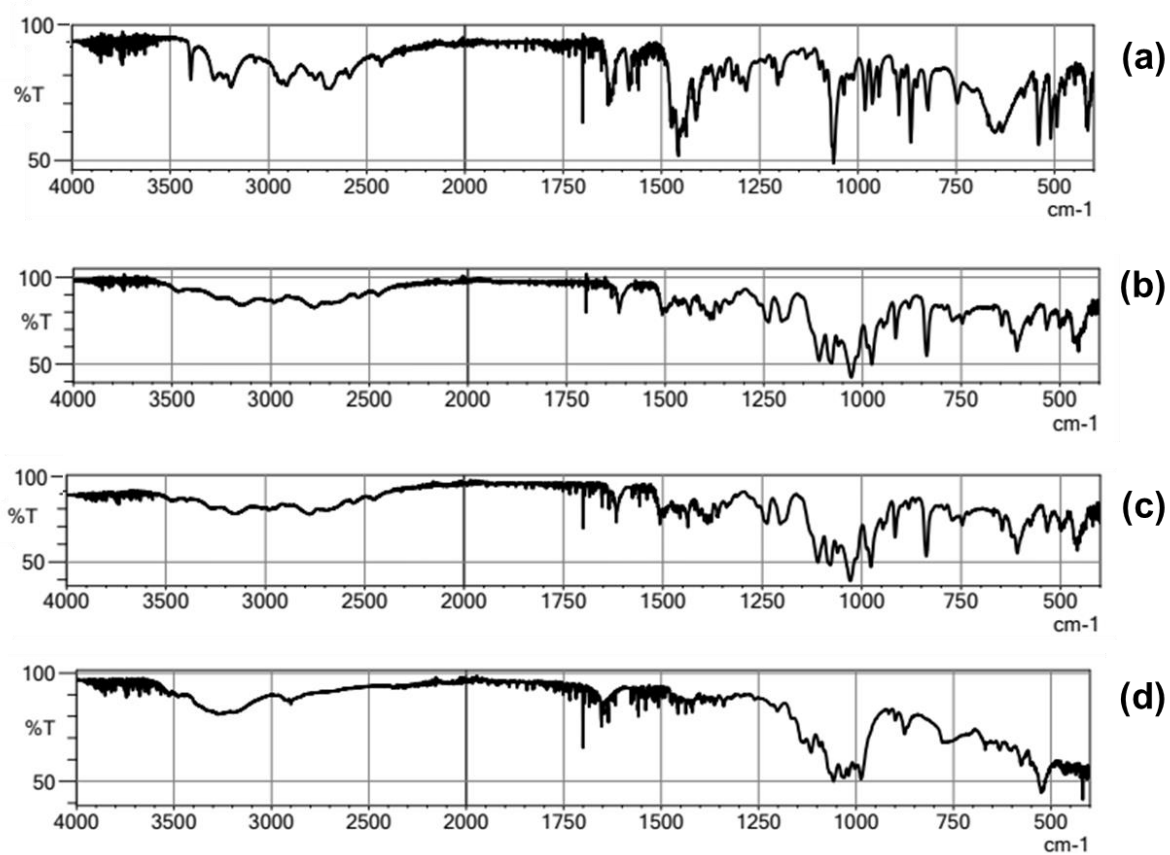


Figure 3. FTIR spectra for ambroxol HCl (a), salbutamol sulfate (b), mixture of ambroxol HCl and salbutamol sulfate (c), and sample of extemporaneous compounding preparation containing ambroxol HCl and salbutamol sulfate (d).

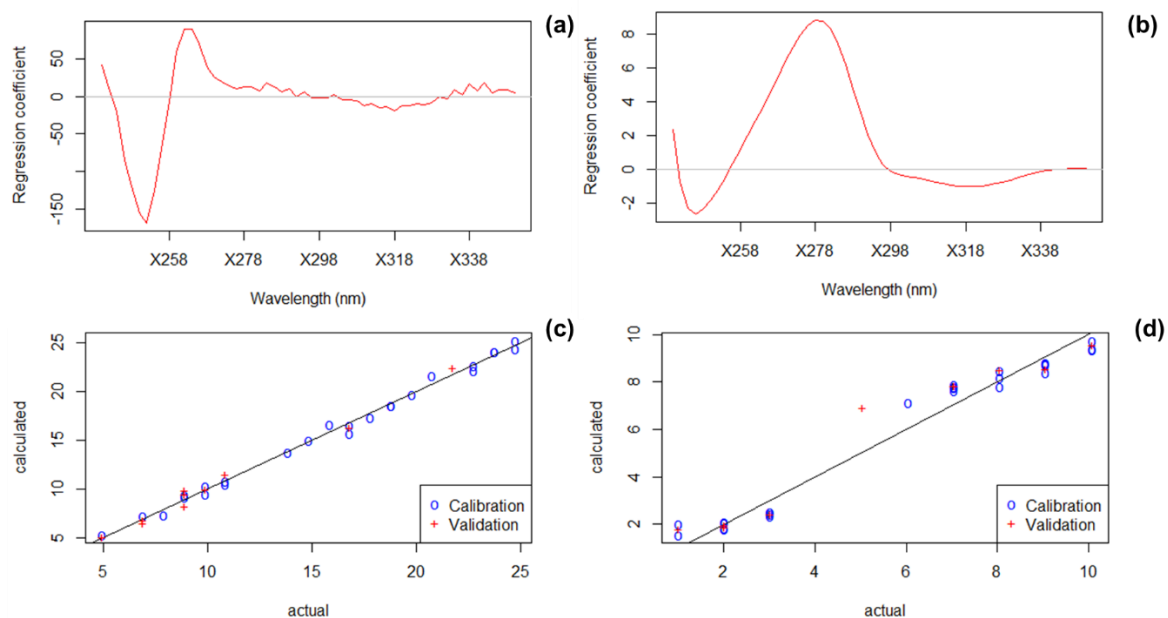


Figure 4. Regression coefficient plots for amboxol HCl (a) and salbutamol sulfate (b) and multivariate regression plots for amboxol HCl (c) and salbutamol sulfate (d).

Catatan Harian Program Kompetisi Kampus Merdeka

No	Tanggal	Uraian Kegiatan
1	6 Agustus 2021	Rapat tim peneliti dan mitra terkait koordinasi dan penyusunan timeline penelitian
2	7- 10 Agustus 2021	Survei, mengurus prosedur untuk perijinan laboratorium baik di farmasi maupun Pendidikan Kimia Universitas Sanata Dharma
3	11-18 Agustus 2021	Survei standard senyawa aktif dan BHP yang sudah dimiliki serta memulai penyusunan 1oring untuk pengajuan pengurusan Ethical Clearance
4	19-26 Agustus 2021	Pemesanan BHP dan standard senyawa aktif
5	27 Agustus – 2021	Koordinasi tim peneliti terkait pekerjaan yang telah dilakukan dan koordinasi untuk tahapan selanjutnya (memperbaharui timeline penelitian)
6	27 Agustus – 22 September 2021	Pengambilan data terkait uji kualitas, uji stabilitas dan uji kompatibilitas sediaan racikan yang diperoleh.
7	23 September 2021	Koordinasi dengan tim peneliti terkait hasil data yang telah diambil dan koordinasi untuk Langkah selanjutnya (memperbaharui timeline penelitian)
8	24-29 September 2021	Pemesanan BHP dan standard senyawa aktif
9	30 September- 25 Oktober 2021	Mulai melakukan analisis data yang diperoleh
10	29 Oktober 2021	Koordinasi dengan tim peneliti terkait hasil analisa data yang telah diolah dan koordinasi untuk Langkah selanjutnya (memperbaharui timeline penelitian)
11	1-19 November 2021	Pengurusan dan pembayaran administrasi laboratorium
12	8-18 November 2021	Drafting manuskrip publikasi
13	18 November 2021	Submit manuskrip publikasi
14	19 November 2021	Pembuatan laporan akhir dan keuangan