

PENETAPAN KADAR RACIKAN KAPSUL YANG MENGANDUNG AMINOFILIN, CTM, DAN PREDNISON

Ratnaningsih Sri Hariyati^{1*}, Sri Hartati Yuliani^{2*}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Kampus 3 USD, Paingan, Maguwohardjo,
Depok, Sleman, 88282, Indonesia, farmasi@usd.ac.id

*Corresponding author: Sri Hartati Yuliani [srihartatiyuliani@usd.ac.id]

ABSTRACT

The assay of active pharmaceutical ingredients (API) of compounding preparation is needed to assure the effectivity and safety of the pharmaceutical therapy. This research aims to assay determination of API in compounding capsules of aminophylline, chlorpheniramine maleate (CTM), and prednisone. The assay is done by UV spectrophotometry with Partial Least Square (PLS) multivariate calibration to thirty compounding capsules taken from Apotek "X" in Sleman. The result of the assay of aminophylline is 56,983% - 137,89%, CTM - 159,59% - 131,01%, and prednisone 32,31% - 245,79%. The Farmakope Indonesia 6th Edition assay requirement of aminophylline is 93,0% - 107,0%; CTM 90,0% - 110,0%; and prednisone 90,0% - 110,0% of the label amount. The result shows that thirty samples of compounding capsules don't meet the requirements stated by Farmakope Indonesia 6th Edition.

Keywords : *assay, compounding capsule, aminophylline, CTM, prednisone*

PENDAHULUAN

Pemantauan kadar obat merupakan salah satu kegiatan pelayanan kefarmasian yang berorientasi pada pasien. Penetapan kadar diperlukan untuk menjamin tercapainya kadar obat yang cukup pada reseptor sehingga tercapai *clinical outcome* dan mencegah timbulnya efek toksik pada pasien¹.

Analisis secara simultan sediaan yang mengandung aminofilin dan ctm telah berhasil dilakukan dengan menggunakan metode *High-performance liquid chromatography* (HPLC)². Teknik kromatografi memerlukan biaya operasional yang tinggi dan waktu yang lama untuk analisis rutindi apotek atau layanan kesehatan lain³. Oleh karena itu, teknik sederhana dan cepat dikembangkan untuk analisis obat dalam campuran kompleks tanpa langkah pemisahan seperti spektroskopi UV. Penggunaan spektroskopi UV untuk analisis campuran kompleks dimungkinkan dengan bantuan beberapa teknik kemometrik⁴. Pada penelitian yang lain penetapan kadar prednisone berhasil dilakukan dengan menggunakan metode spektrofotometri⁵. Analisis sediaan yang mengandung ctm berhasil dilakukan dengan menggunakan metode spektroskopi UV yang dikombinasi dengan PLS⁶.

Teknik spektroskopi yang digabungkan dengan metode kalibrasi multivariat *Partial least square* (PLS) merupakan salah satu teknik kemometri yang bisa digunakan untuk menentukan kandungan beberapa senyawa dalam satu sediaan tanpa ada pemisahan⁷. Dari penelitian yang telah dilakukan menyatakan bahwa metode ini dapat memberikan hasil secara cepat, sederhana, biaya rendah dan efektif untuk analisis rutin untuk bentuk sediaan terbagi⁸. Model yang dibangun pada kalibrasi multivariat dievaluasi secara statistik dengan menilai koefisien determinasi (R^2), *root mean error of calibration* (RMSEC), *root mean square error of cross validation* (RMSECV) dan *root mean error of prediction* (RMSEP). Masing masing senyawa menghasilkan nilai R^2 mendekati 1, nilai RMSEC, RMSECV yang rendah⁹. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan kadar campuran senyawa secara simultan dengan menggunakan metode kalibrasi multivariat *Partial least square* (PLS) pada sediaan kapsul yang mengandung aminofilin, ctm dan prednison.

METODE

Penelitian ini termasuk non eksperimental dengan rancangan penelitian deskriptif. Dalam penelitian ini tidak ada intervensi terhadap sampel uji dan bertujuan untuk mengetahui kadar aminofilin, ctm dan prednison yang terdapat di dalam sediaan kapsul dari apotek “X”. Sampel dibuat di apotek dengan menggerus tablet aminofilin, ctm dan prednison menggunakan mortar stamper, selanjutnya serbuk dibagi secara visual dan dimasukkan kedalam kapsul secara manual. Teknik pembagian tersebut kemungkinan besar menghasilkan variasi bobot antara satu pulveres dengan pulveres yang lain¹⁰ sehingga mempengaruhi kadar suatu obat dan akan sangat berpengaruh pada efek yang ditimbulkan apabila kadar terlalu tinggi atau kurang dari yang tertera di etiket¹¹.

Bahan dan Sampel

Working standart aminofilin (aminophylline) 84,0 – 87,4% di peroleh dari PT Phapros, *working standart* CTM (Chlorpheniramin maleate) kadar 99,2 % dan *working standart* prednisone (prednisone) kadar 96,96% di peroleh dari PT Erela. Metanol tingkat analitik. 30 sampel kapsul yang diambil dari apotek X yang berada di daerah Sleman

Instrumen dan perangkat lunak

Seperangkat Spektrofotometer Shimadzu[®] UV-1800, alat alat gelas (pyrex), micropipet *socorex*[®] (ukuran 2-20 μ L, 20-200 μ L), yellow tip, kertas saring, pipet tetes, timbangan analitik *Ohaus*[®], aplikasi *Minitab*[®], *Microsoft excel*

Pembuatan larutan kalibrasi dan validasi

Berat akurat 15,1 mg aminofilin, 10,00 mg ctm, 10,03 mg prednison masing masing dilarutkan terpisah di dalam labu 5 ml dan diberi label sebagai larutan stok aminofilin, ctm, dan prednison.

Pembuatan 22 set kalibrasi dan 12 set validasi dibuat dengan mencampurkan kombinasi larutan stok aminofilin, ctm, dan prednison . Set kalibrasi dan validasi dibuat pada konsentrasi tertentu berdasarkan bilangan acak (konsentrasi aktual). Setiap campuran diukur absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometer pada kisaran panjang gelombang 220-400 nm dengan interval 2 nm. Data absorbansi yang diperoleh digunakan untuk menghasilkan model kalibrasi dan validasi. Konsentrasi terhitung yang diperoleh dibandingkan dengan konsentrasi aktual.

Analisis kalibrasi multivariat

Nilai absorbansi setiap panjang gelombang yang diperoleh dari set kalibrasi dan validasi dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak aplikasi *Minitab*[®]. Model PLS yang digunakan pengolahan data. Model yang dibangun pada kalibrasi multivariat dievaluasi secara statistik dengan menilai koefisien determinasi (R^2), *root mean error of calibration* (RMSEC), *root mean square error of cross validation* (RMSECV) dan *root mean error of prediction* (RMSEP). Masing masing senyawa menghasilkan nilai R^2 mendekati 1, nilai RMSEC, RMSECV yang rendah.

Dari data Tabel 1 dihitung menggunakan perangkat lunak Microsoft Excel[®] 2019 untuk menentukan menentukan R^2 , RMSEC, RMSECV, PRESS. dan persamaan kurva baku. Selanjutnya dibuat kurva hubungan antara nilai kadar terhitung dengan nilai aktual dari aminofilin, ctm, dan prednison (Gambar 2, 3 dan 4).

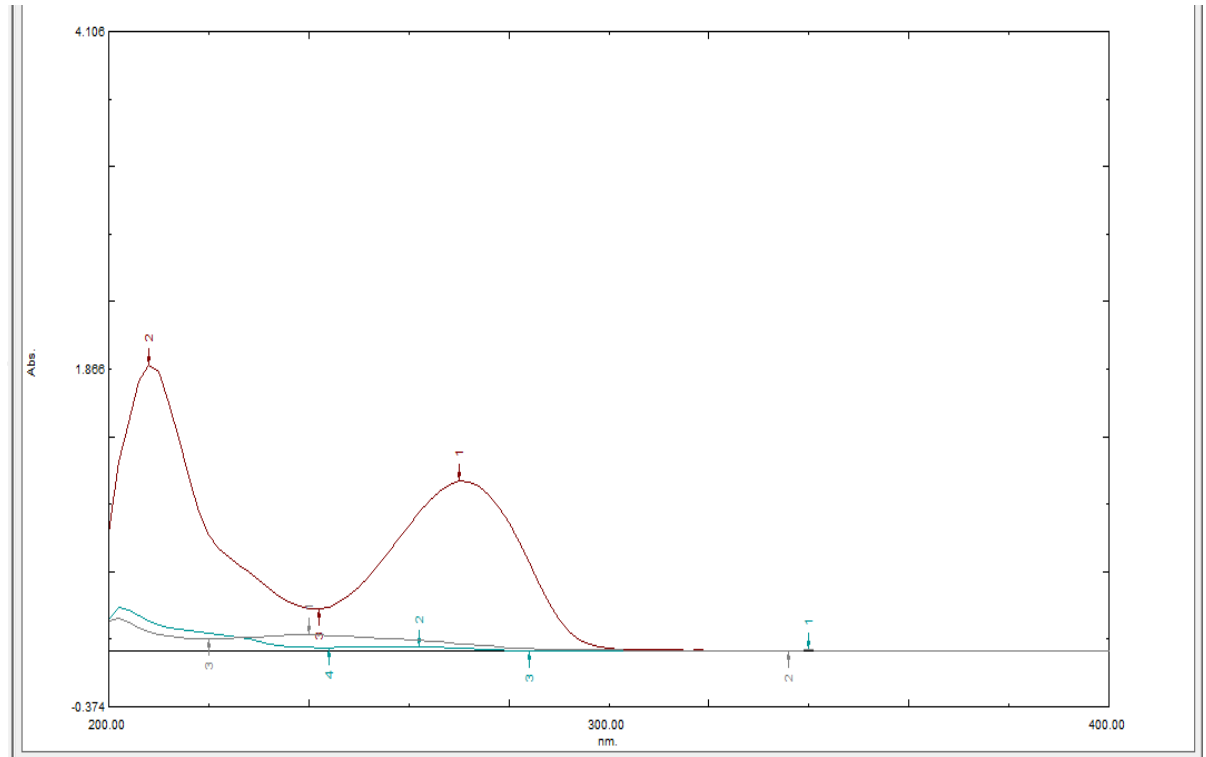
Penetapan kadar Racikan Kapsul yang Mengandung Aminofilin, CTM, dan Prednison

Sebanyak 30 sampel sediaan kapsul digunakan untuk penetapan kadar aminofilin, ctm dan prednison di dalam sediaan kapsul. Masing-masing kapsul ditimbang menggunakan timbangan analitik, dilarutkan dengan metanol di dalam labu 25ml, disaring menggunakan kertas saring Whatmann[®] dan ditambahkan metanol sampai tanda batas. Selanjutnya diambil 125 μ l menggunakan micropipet 20-200 μ l dimasukkan ke dalam labu 5 ml ditambahkan metanol sampai dengan tanda batas. Selanjutnya diukur menggunakan spektrofotometer Uv-Vis dan nilai absorbansi yang diperoleh kemudian diolah menggunakan analisis multivariat PLS dan Microsoft Excel[®] 2019. Nilai calculated dari prediksi larutan validasi (Y) digunakan untuk menentukan kadar senyawa dalam kapsul dengan menggunakan persamaan dari kurva validasi. Nilai aktual sampel (konsentrasi sampel "X") diperoleh dengan memasukkan konsentrasi terprediksi (Y) yang diperoleh dari persamaan linear masing masing senyawa dalam bentuk persamaan $y = bx + a$. Selanjutnya dilakukan konversi perhitungan untuk memperoleh nilai kadar aminofilin, ctm dan prednison dalam tiap kapsul. Kadar yang terukur kemudian dibandingkan dengan kadar yang tercantum pada etiket.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis menggunakan spektrofotometri UV terhadap baku aminofilin, ctm, dan prednison. Gambar 1 menyajikan profil spektrum UV dengan karakteristik spektra yang berbeda

dari baku aminofilin, ctm, dan prednison⁶. Pada gambar tersebut tampak terjadi tumpang tindih, hal tersebut dapat diatasi dengan metode kemometri kalibrasi multivariat. Penggunaan teknik spektrofotometri yang dikombinasi dengan teknik analisis multivariat mampu menganalisis campuran dari senyawayang berbeda secara bersamaan¹².



Gambar 1. profil spektrum UV baku aminofilin (merah), ctm (coklat), dan prednison

Set kalibrasi dan validasi dibuat pada konsentrasi tertentu berdasarkan bilangan acak (konsentrasi aktual). Setelah dilakukan pengukuran absorbansi pada set kalibrasi, nilai absorbansi yang diperoleh diprediksikan oleh model kalibrasi PLS menghasilkan nilai konsentrasi *predicted* atau *calculated* (konsentrasi terhitung). Selanjutnya dibuat kurva hubungan antara nilai kadar terhitung dengan nilai *actual* (sebenarnya) dari aminofilin, ctm, dan prednison. Pada tabel 1 nilai konsentrasi terhitung dibandingkan dengan konsentrasi aktual dihitung menggunakan perangkat lunak Microsoft Excel[®] 2019 untuk menentukan menentukan R^2 , RMSEC, RMSECV, PRESS, dan persamaan kurva baku. Nilai R^2 aminofilin = 0,9902, R^2 ctm = 0,997, prednison = 0,985 (tabel 2). R^2 merupakan parameter akurasi pada analisis multivariat digunakan untuk evaluasi kualitas model kalibrasi (sangat bagus $\geq 0,91$; bagus 0,82-0,90)¹³. R^2 semakin mendekati nilai 1 menandakan nilai prediksi mendekati nilai actualnya¹⁴. RMSECV aminofilin 3,0684, ctm 0,67701, prednison 1,14255; PRESS aminofilin 197,72, ctm 0,67701, prednison 1,1425. RMSEC, RMSECV, PRESS merupakan parameter presisi dari kalibrasi multivariat PLS, nilai mendekati 0 menunjukkan kemampuan memprediksi semakin baik. Persamaan regresi aminofilin $y = 0,9902x + 0,786$; ctm $y = 0,996x - 0,0065$; prednison $y = 0,9849x + 0,103$. RMSEC, RMSECV, PRESS

merupakan parameter presisi dari kalibrasi multivariat PLS, nilai mendekati 0 menunjukkan kemampuan memprediksi semakin baik ¹⁵.

Model kalibrasi ketiga senyawa menghasilkan prediksi yang baik untuk dilakukan validasi silangsecara internal dengan teknik *leave one out*. Tujuan dari validasi internal untuk menghindari terjadinya *overfitting* yang sering kali terjadi pada pembuatan model. Metode *leave one out cross-validation* salah satu sampel dileluarkan dari model PLS dan sisanya yang digunakan untuk pemodelan PLS. Selanjutnya dilakukan validasi eksternal yang bertujuan untuk mengetahui kemampuan prediksi dari keseluruhan model kalibrasi multivariat PLS. Validasi eksternal dilakukan dengan cara menetapkan konsentrasi 12 larutan validasi (Tabel 2). Gambar 2,3, dan 4 adalah kurva hubungan nilai sebenarnya dengan terhitung dari ketiga senyawa. Nilai sebenarnya atau nilai aktual didapat dari nilai acak pada saat pembuatan set validasi, sedangkan nilai predicted atau terhitung diperoleh dari penetapan konsentrasi larutan dengan koefisien model kalibrasi yang telah melewati validasi internal. Hasil dari validasi eksternal (Tabel 3) R² Aminofilin 0,9722;ctm 0,9852; prednisone 0,9973. RMSEP aminofilin 3,661028; ctm 0,497242, prednison 0,29678. Persamaan yang diperoleh aminofilin $y = 0,8952x + 9,4975$; ctm $y = 0,8403x + 0,8936$; prednisone $y = 1,0364x - 0,1244$. Dengan memasukkan kadar prediksi (Y) hasil dari perhitungan absorbansi ke dalam persamaan tersebut diperoleh kadar aktual (X) aminofilin, ctm, dan prednisone di dalam racikan kapsul.

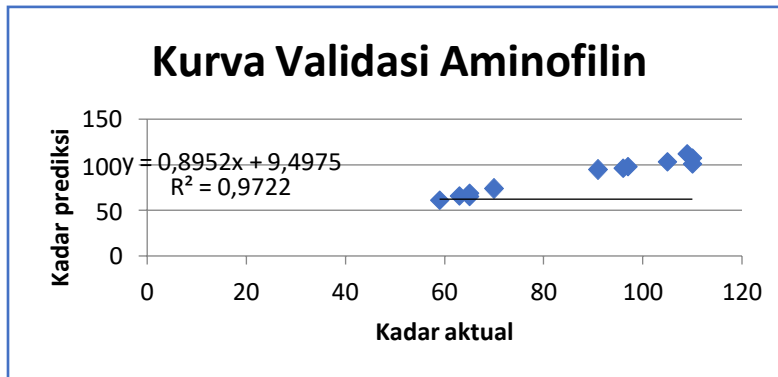
Tabel 1. Konsentrasi aktual dan konsentrasi terhitung pada larutan kalibrasi

no	aminofilin		CTM		Prednison	
	aktual	terhitung	aktual	terhitung	aktual	terhitung
1	53	55,36219	2	1,968438	4	4,038366
2	55	56,77388	8	8,084236	4	4,406006
3	62	62,62989	8	8,035671	4	3,611121
4	110	109,9319	9	8,978223	3	3,034919
5	54	55,55623	9	8,985416	7	6,755738
6	110	111,406	3	2,968305	5	5,141896
7	108	107,6653	4	4,070702	6	5,818963
8	65	66,27151	3	3,069831	11	10,490538

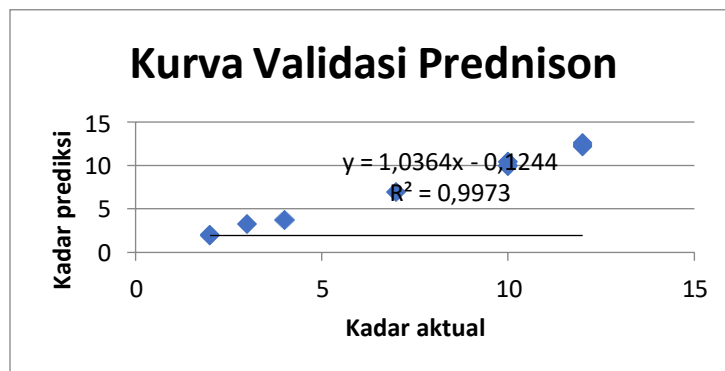
9	93	92,80907	3	3,120931	7	6,764759
10	66	66,66928	4	3,993764	11	11,813242
11	85	83,31264	4	4,022806	11	10,521099
12	61	57,00622	10	10,03432	8	7,827325
13	60	59,29883	3	2,945836	12	11,821082
14	108	108,1861	6	6,014115	4	4,308343
15	80	81,74894	10	9,961307	10	10,351045
16	61	60,33194	4	3,967501	8	7,821855
17	109	108,8124	3	3,0071	6	6,002134
18	109	108,2129	5	4,995428	2	1,595197
19	95	97,38049	8	7,947888	3	3,170452
20	82	75,00323	4	3,988521	8	7,771012
21	74	74,22634	4	3,926681	5	5,706843
22	61	62,42879	10	10,01016	6	6,302522

Tabel 2. Persamaan kurva baku. Nilai R², RMSEC, dan RMSECV dan nilai PRESS

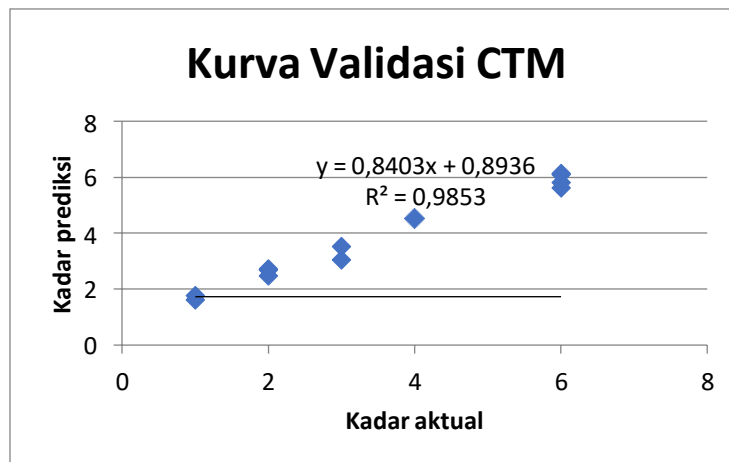
Parameter	Aminofilin	ctm	prednison
Hasil persamaan	Y= 0,9902X + 0,786	Y = 0,9996X-0,0065	Y = 0,9849X + 0,103
R ²	0,9902	0,9997	0,985
RMSEC	2,088	0,04832	0,3558
RMSECV	3,0684	0,67701	1,142554
PRESS	197,72	9,642	27,4140



Gambar 2. Kurva hubungan antara kadar sebenarnya dengan kadar prediksi aminofilin 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



Gambar 4. Kurva hubungan antara kadar sebenarnya dengan kadar prediksi prednison hasil validasi silang *leave one out* pada panjang gelombang 222-400 nm

Tabel 3. Hasil persamaan dan nilai R² dan RMSEP dari set validasi

	Aminofilin	CTM	Prednison
Persamaan	Y=0,8952x + 9,4975	Y= 0,8403X + 0,8936	Y= 1,0364X - 0,1244
R ²	0,9722	0,9853	0,9973
RMSEP	3,661028	0,497242	0,29678

Nilai R², RMSEP kecil menunjukkan hasil prediksi yang bagus dari keseluruhan model kalibrasi multivariat PLS⁹.

Tabel 4. Kadar racikan kapsul yang mengandung aminofilin, ctm, dan prednisone

sampel	berat per kapsul (mg)	aminofilin			Ctm			Prednison		
		per kapsul (mg)	etiket (mg)	%	per kapsul (mg)	etiket (mg)	%	bobot senyawa (mg)	etiket (mg)	%
1	311,2	115,542	100	115,54	1,53	2	76,63	4,86	2,5	194,36
2	315	117,977	100	117,98	2,62	2	131,01	5,62	2,5	224,98
3	312	116,533	100	116,53	2,13	2	106,63	5,09	2,5	203,78
4	312	133,775	100	133,78	1,04	2	51,98	2,52	2,5	100,75
5	315	137,892	100	137,89	1,88	2	93,83	1,89	2,5	75,76
6	311	69,906	100	69,91	-3,19	2	-159,59	1,95	2,5	77,93
7	312	124,023	100	124,02	0,91	2	45,36	4,64	2,5	185,69
8	309	120,407	100	120,41	0,90	2	44,75	4,50	2,5	180,03
9	314	121,222	100	121,22	1,70	2	84,88	6,14	2,5	245,79
10	311	56,983	100	56,98	1,96	2	97,98	4,51	2,5	180,34
11	316,8	115,882	100	115,88	2,23	2	111,48	3,02	2,5	120,94
12	320,6	119,780	100	119,78	1,24	2	61,76	3,58	2,5	143,31
13	311,8	106,301	100	106,30	0,68	2	34,24	2,00	2,5	80,06
14	296,3	114,639	100	114,64	0,15	2	7,30	2,86	2,5	114,45
15	289,9	99,378	100	99,38	-1,23	2	-61,34	3,08	2,5	123,22
16	301,1	105,278	100	105,28	-1,98	2	-99,10	2,05	2,5	82,03
17	315,5	83,715	100	83,71	-2,67	2	-133,71	2,64	2,5	105,66
18	309,1	119,055	100	119,06	0,47	2	23,29	2,01	2,5	80,26
19	303,7	109,358	100	109,36	-0,47	2	-23,48	3,14	2,5	125,64
20	302,9	115,375	100	115,37	1,40	2	69,99	2,68	2,5	107,29
21	305,3	118,910	100	118,91	-0,35	2	-17,71	1,98	2,5	79,11
22	303,8	120,948	100	120,95	0,54	2	27,21	0,81	2,5	32,31
23	291,9	109,160	100	109,16	-0,23	2	-11,70	3,12	2,5	124,96
24	296,9	103,024	100	103,02	-0,52	2	-26,21	3,23	2,5	129,37
25	301,2	108,008	100	108,01	-0,04	2	-1,77	2,61	2,5	104,55
26	309,3	110,722	100	110,72	-1,09	2	-54,35	3,87	2,5	154,62
27	309,7	110,911	100	110,91	-0,27	2	-13,45	2,48	2,5	99,00
28	302,4	111,145	100	111,15	1,07	2	53,61	1,26	2,5	50,53
29	312	107,519	100	107,52	1,25	2	62,70	2,66	2,5	106,34
30	293,6	106,882	100	106,88	0,82	2	41,01	1,13	2,5	45,21
Mean		110,34			20,77			122,61		
SD		16,02064			70,17246			52,40962		
CV		14,51912			337,774			42,74503		

Untuk menjamin kualitas suatu sediaan, kadar senyawa obat harus memenuhi syarat yang ditetapkan dalam farmakope Indonesia edisi VI¹⁶. Di dalam Farmakope Indonesia edisi VI disebutkan untuk aminofilin setara dengan teofilin anhidrat, $C_7H_8N_4O_2$ tidak kurang dari 93,0% , dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, tablet ctm mengandung klorfeniraminmaleat $C_{16}H_{19}ClN_2C_4H_4O_4$ tidak kurang dari 90,0% , dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Tablet prednison $C_{21}H_{26}O_5$ tidak kurang dari 90,0%, dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Pada Tabel 4 hasil penelitian tersebut diperoleh kadar aminofilin terendah terdapat pada sampel nomor 10 dengan nilai 56,983 % dan kadar aminofilin tertinggi pada sampel nomer 5 dengan nilai 137,89 % dari jumlah yang tertera pada etiket. Kadar terendah CTM terdapat pada sampel no 6 sebesar -159,59%, kadar ctm tertinggi ada pada sampel no 2 sebesar 131,01% dari jumlah yang tertera pada etiket. Kadar prednison terendah pada sampel no 22 sebesar 32,31%, kadar prednison tertinggi pada sampel no 9 sebesar 245,79% dari jumlah yang tertera pada etiket. Hasil penentuan kadar pada ke 30 sampel yang berbeda tidak memenuhi syarat yang telah di tetapkan Farmakope Indonesia edisi VI.

Teknik pembagian pada saat pembuatan sediaan racikan kemungkinan besar menghasilkan variasibobot antara satu kapsul dengan kapsul yang lain ¹⁰ sehingga mempengaruhi kadar suatu obat danakan berpengaruh pada efek yang ditimbulkan apabila kadar terlalu tinggi atau kurang dari yang tertera di etiket ¹¹. Hal tersebut beresiko untuk aminofilin yang merupakan obat dengan indeks terapi sempit, Di ketrampilan dan teknik pembuatan racikan untuk menghasilkan sediaan yang berkualitas.

Hasil dari validasi eksternal mampu memberikan hasil prediksi yang baik dari model kalibrasi multivariat PLS. Namun penting dilakukan penelitian menggunakan model kalibrasi multivariat yang lain untuk mengetahui hasil prediksi dengan metode lainnya.

Hasil penentuan kadar pada ke 30 sampel yang berbeda tidak memenuhi syarat yang telah di tetapkan Farmakope Indonesia edisi VI. Farmakope Indonesia edisi VI menyebutkan kadar aminofilin 93,0% - 107,0 dari jumlah yang tertera pada etiket sedangkan hasil dari sampel yang diperoleh, kadar aminofilin 56,983 % - 137,89 % dari jumlah yang tertera pada etiket; kadar CTM 90,0% - 110,0%, kadar ctm sampel yang diperoleh -159,59%-131,01% dari jumlah yang tertera pada etiket; kadar prednison 90,0% - 110,0%, kadar prednison pada sampel 32,31% -245,79% dari jumlah yang tertera pada etiket.

KESIMPULAN

Penelitian dengan metode kalibrasi multivariat kemometrika ini merupakan metode yang cukup sederhana untuk melihat kadar zat aktif dalam sampel. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa sampel yang didapatkan dari apotek X Sleman belum memenuhi persyaratan kadar sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia Edisi VI.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini di danai oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Sanata Dharma tahun 2020.

PERNYATAAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suryoputri MW, Mustikaningtiyas 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*. 2020;9(2):105. doi:10.15416/ijcp.2020.9.2.105
2. 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*. 2015;77(5):515-521. doi:10.4103/0250-474X.169042
3. 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*. 2016;157:258-264. doi:10.1016/j.saa.2015.12.020
4. Dzulfianto A, Riswanto FDO, Rohman A. The employment of UV-spectroscopy combined with multivariate calibration for analysis of paracetamol, propyphenazone and caffeine. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2017;28(4):191-197. doi:10.14499/indonesianjpharm28iss4pp191
5. Primaharinastiti R, Helwandi IR. Three-Wavelength Spectrophotometric Method Validation for Determination of Prednisone Tablet. *Proceeding International Conference on Medicine and Health Sciences (ICMHS)*. Published online 2016:39-42.
6. Darwish HW, Metwally FH, El Bayoumi A. Development of three methods for simultaneous quantitative determination of chlorpheniramine maleate and dexamethasone in the presence of parabens in oral liquids. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2015;14(1):153-161. doi:10.4314/tjpr.v14i1.22
7. Rácz A, Bajusz D, Héberger K. *Chemometrics in Analytical Chemistry*.; 2018. doi:10.1002/9783527806539.ch9
8. 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):1901-1907.
9. Rohman A, Irnawati, Dika F. *KEMOMETRIKA*. Vol Pertamn.
10. Rahayu P, Chaniago Y. Keseragaman Bobot Resep Racikan Serbuk Bagi (Pulveres) Di Apotek Kota Bandar Lampung Tahun 2017. *Jurnal Analis Kesehatan*. 2019;8(1):13. doi:10.26630/jak.v8i1.1642
11. Iskandar B. Uji Keragaman Bobot Pulveres untuk Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) pada Apotek di Wilayah Kerja Unit Pelayanan Teknis Puskesmas Bengkalis.

- Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*. 2020;9(1):21-26. doi:10.51887/jpfi.v9i1.797
12. Santosa OB, Gani MR, Yuliani SH. Chemometric assisted quantitative determination of vitexin in ethanolic extract of binahong (*Anredera cordifolia* (ten.) steenis) leaves. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2020;12(6):69-75. doi:10.22159/ijap.2020v12i6.39248
 13. Suhandy D, Yulia M. The Use of Partial Least Square Regression and Spectral Data in UV-Visible Region for Quantification of Adulteration in Indonesian Palm Civet Coffee. *International Journal of Food Science*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/6274178
 14. Rohman A, Gupitasari I, Purwanto, et al. Quantification of lard in the mixture with olive oil in cream cosmetics based on FTIR spectra and chemometrics for Halal authentication. *Jurnal Teknologi (Sciences and Engineering)*. 2014;69(1):113-119. doi:10.11113/jt.v69.2062
 15. Rohman A, Che Man YB. Analysis of Lard in Cream Cosmetics Formulations Using FT-IR Spectroscopy and Chemometrics. *Middle-East Journal of Scientific Research*. 2011;7(5):726-727. <https://pdfs.semanticscholar.org/fe0d/16489d5f0612e177a1dc94e6ebdffffc201d.pdf>
 16. Yuliantini A, Yuristina H, Tursino. Penetapan Kadar Pseudoefedrin Hcl Dan Klorfeniramin Maleat Dengan Metode Spektrofotometri Derivatif Dalam Sediaan Sirup. *Farmagazine*. 2018;5(2):23-30.