

Penetapan kadar sediaan multikomponen obat batuk dan flu menggunakan metode zero-crossing

Athina Mardatillah, Mira Andam Dewi, Anggi Gumilar

Kelompok Keahlian Kimia Farmasi Analisis, Fakultas Farmasi, UNJANI

Corresponding author : athinamardha@gmail.com

Abstrak

Salah satu cara untuk memastikan mutu sediaan farmasi adalah dengan analisis kadar zat aktif. Obat flu dan batuk yang di pasaran adalah dalam bentuk sirup maupun tablet multikomponen mengandung parasetamol (PAR), gliserilguaiakolat (GG), fenilpropanolamin HCl (PPA), dan Klorfeniramin maleat (CTM), dan penetapan kadar zat aktifnya dilakukan dengan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT), akan tetapi memerlukan biaya yang mahal dan waktu relatif lama. Untuk itu dilakukan pengembangan metode spektrofotometri UV-Visibel sehingga dapat menjadi metode alternatif dalam penetapan kadar tablet multikomponen. Penelitian dimulai dengan pembuatan kurva kalibrasi masing-masing komponen menggunakan standar BPHI dan dihitung linieritas menggunakan persamaan regresi linier. Kecermatan masing-masing komponen dilakukan dengan metode spike placebo recovery, dan diukur serapannya pada panjang gelombang zero crossing. Kecermatan diperiksa dengan menghitung persen perolehan kembali. Tablet multikomponen yang telah dihomogenkan dilarutkan dalam air kemudian diukur pada spektrum derivatif dengan panjang gelombang zero crossing PAR, GG, CTM dan PPA. Dari hasil penelitian diperoleh bahwa nilai linieritas yang diperoleh baik dari keempat zat aktif dengan nilai $\geq 0,997$ dan rentang pengukuran dilakukan diatas batas deteksi serta batas kuantisasi masing-masing zat aktif. Akan tetapi nilai akurasi dan presisi yang diperoleh dari penelitian ini tidak menunjukkan hasil yang memuaskan dikarenakan perbedaan konsentrasi setiap zat aktif jauh. Dapat disimpulkan bahwa preparasi kurva kalibrasi tidak dapat digunakan untuk penetapan kadar campuran PAR, GG, CTM, dan PPA dalam sediaan tablet multikomponen dengan menggunakan zero crossing

Kata kunci : Spektrofotometri UV-Vis, Derivatif, Zero Crossing, Tablet Multikomponen,

Determination of multicomponent drug in cough and flu tablet using zero-crossing method

Abstract

One way to ensure the quality of pharmaceutical preparations is to analyze the levels of active substances. The drugs for flu and cough that are on the market are in the form of multicomponent syrups and tablets containing paracetamol (PAR), glycerylguaiakolate (GG), phenylpropanolamine HCl (PPA), and Chlorpheniramine maleate (CTM), and the concentration of active substances is carried out by high performance liquid chromatography (HPLC), but it requires expensive fees and a relatively long time. For this reason, the UV-Visibel spectrophotometry method was developed so that it could be an alternative method in determining the content of multicomponent tablets. The study began with making a calibration curve for each component using the BPHI standard and calculated linearity using a linear regression equation. The accuracy of each component was carried out using the placebo recovery spike method, and its absorption was measured at a zero crossing

wavelength. Accuracy is checked by calculating the percent recovery. Multicomponent tablets that have been homogenized dissolved in water are then measured on a spectral derivative with a wavelength zero crossing PAR, GG, CTM and PAR. From the results of the study it was found that the linearity value obtained from the four active substances with a value of ≥ 0.997 and the measurement range was carried out above the detection limit and the quantization limit of each active substance. However, the accuracy and precision values obtained from this study did not show satisfactory results due to differences in concentration of each active substance away. It can be concluded that the preparation of the calibration curve cannot be used to determine the mix content of PAR, GG, CTM, and PPA in multicomponent tablet preparations using zero crossing

Keywords: Spectrophotometri UV-Vis, Derivative, Zero Crossing, multicomponent tablets

Pendahuluan

Flu biasa (*common-cold*), salesma atau batuk pilek adalah infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) yang sangat sering diderita oleh masyarakat Indonesia. Berdasarkan data Riskesdas 2007 menunjukkan bahwa prevalensi ISPA di Indonesia adalah 25,5% atau berkisar antara 17,5 – 41,4%. (Gitawati, 2014) Saat ini sangat banyak beredar obat batuk pilek dengan berbagai merk dagang. Obat batuk pilek yang beredar merupakan suatu bentuk sediaan multikomponen. Sediaan multikomponen merupakan sediaan obat yang terdiri dari beberapa zat aktif. Sediaan kombinasi dengan beberapa zat aktif ini dimaksudkan untuk memudahkan pasien dalam meminum obat dan dapat meningkatkan efek dari masing-masing zat aktif. (Gitawati, 2014) Salah satu contoh sediaan tablet yang ada di pasaran adalah tablet obat batuk dan flu yang mengandung parasetamol (PAR), gliserilguaiakolat (GG), fenilpropanolamin HCl (PPA), dan Klorfeniramin maleat (CTM).

Untuk menjaga mutu dari sediaan tablet maka perlu dilakukan penetapan kadar terhadap sediaan. Berdasarkan Farmakope Indonesia edisi V penetapan kadar masing-masing tablet parasetamol, gliserilguaiakolat, fenilpropanolamin, dan klorfeniramin maleat menggunakan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) sehingga penetapan kadar untuk sediaan kombinasi juga dilakukan dengan metode tersebut. (Ditjen POM, 2014)

Kombinasi berbagai zat aktif dalam suatu sediaan menimbulkan permasalahan dalam penetapan kadarnya. Hal ini dikarenakan adanya dua zat aktif yang dapat saling mengganggu dalam penetapan kadarnya, sehingga harus dilakukan pemisahan terlebih dahulu tiap komponen zat aktifnya. Metode yang umum digunakan dalam penetapan kadar sediaan campuran zat aktif adalah kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT), karena dengan metode tersebut senyawa-senyawa dapat terpisah dan dianalisis secara tunggal. (Gandjar, 2007) Namun metode KCKT dalam segi pengoperasiannya memerlukan biaya yang besar, sehingga perlu dikembangkan metode alternatif yaitu spektrofotometri derivatif yang dapat menetapkan kadar campuran tanpa harus dilakukan pemisahan terlebih dahulu dengan biaya yang digunakan relatif lebih murah dan waktu analisisnya lebih cepat (Nurhidayati, 2007).

Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilakukan penetapan kadar campuran parasetamol, gliserilguaiakolat, fenilpropanolamin, dan klorfeniramin maleat dalam matriks tablet menggunakan metode spektrofotometri derivatif, dengan menentukan panjang gelombang *zero crossing*.

Metode

Alat. Spektrofotometer UV (Shimadzu UV-1700), timbangan analitik (Sartorius, D=0,1 mg), mortir-stamper, spatel, kertas

timbang, dan alat-alat gelas laboratorium (labu ukur, gelas ukur, erlenmeyer, gelas piala, pipet ukur, pipet tetes, pipet mikro, batang pengaduk dan corong).

Bahan. Bahan baku parasetamol, gliserilguaiakolat, ctm, aquadest P, laktosa, magnesium stearat, amilum, talk, magnesium stearat 1%, talk 1%, amilum 5%, dan laktosa, sukrosa, pharmacoat 904, maltodekstrin DE 10-15 dan PEG 6000, CaCO₃, TiO dan sediaan tablet di pasaran.

Pemeriksaan Bahan Baku. Bahan baku yang digunakan diperiksa berdasarkan monografi yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi V.

Penentuan Panjang Gelombang Zero Crossing pada Spektrum Derivatif. PAR, GG, PPA dan CTM BPHI masing-masing ditimbang seksama 50 mg kemudian dilarutkan sedikit-sedikit dengan aquadest dalam labu takar 50 mL sehingga diperoleh konsentrasi 1000 µg/mL. Langkah selanjutnya adalah dilakukan pengenceran sampai diperoleh konsentrasi 100 µg/mL, kemudian diukur pada spektrofotometer UV-Vis hingga diperoleh spektrum.

Pembuatan Kurva Kalibrasi. PAR, GG, PPA dan CTM BPHI masing-masing ditimbang seksama 50 mg kemudian dilarutkan sedikit-sedikit dengan aquadest dalam labu takar 50 mL sehingga diperoleh konsentrasi 1000 µg/mL. Untuk PAR dibuat larutan dengan konsentrasi 10; 20; 30; 40; 50; dan 60 µg/mL. Untuk GG dibuat larutan dengan konsentrasi 2; 4; 6; 8; 10; dan 12 µg/mL. Untuk PPA dibuat larutan dengan konsentrasi 1; 2; 3; 4; 5; dan 6 µg/mL. Untuk CTM dibuat larutan dengan konsentrasi 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; dan 1,2 µg/mL. Masing-masing larutan diukur dengan spektrofotometer UV-Vis.

Pengujian Validasi Metode Analisis Spektrofotometri Derivatif.

Selektivitas. Selektivitas ditentukan dengan membandingkan spektrum yang dihasilkan antara larutan dari campuran larutan induk.

Linieritas. Linieritas dihitung berdasarkan persamaan regresi linier dari kurva kalibrasi masing-masing larutan standar. Uji ini

dilakukan dengan menggunakan satu seri larutan campuran dengan berbagai konsentrasi. Sebagai parameter linieritas, digunakan koefisien korelasi (r) pada analisis regresi linier $y = bx + a$, hubungan linier yang ideal dicapai jika harga $a=0$ dan $r=1$. Nilai koefisien korelasi yang dapat diterima adalah $r \geq 0,98$ (cemarkan) dan $r \geq 0,997$ (bahan aktif obat).

Batas Deteksi dan Batas Kuantisasi. Batas deteksi dan batas kuantisasi ditentukan dengan cara mengukur larutan blanko dan dilakukan sebanyak enam kali pengukuran. Kemudian dihitung simpangan baku dari respon yang diberikan. Simpangan baku (sb) yang diperoleh dikalikan dengan faktor 3 menunjukkan batas deteksi dengan nilai a merupakan arah garis kurva regresi linier

$$BD = \frac{3 \times SB}{a}$$

BK ditentukan dengan cara yang sama dengan BD, tetapi simpangan baku dari pengukuran blanko tersebut dikalikan dengan faktor 10.

$$BK = \frac{10 \times SB}{a}$$

Kecermatan dan Keseksamaan. Kecermatan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar yang sebenarnya. *Kecermatan dilakukan dengan metode spike placebo recovery* yaitu menentukan perolehan kembali (%) sejumlah analit tertentu bahan pembantu yang ditambahkan ke dalam basis tablet (dibuat serbuk simulasi). *Kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang zero crossing kedua zat tersebut.* Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali pada masing-masing rancangan serbuk simulasi yang berbeda. *Kecermatan diperiksa dengan membandingkan persentase jumlah analit yang diperoleh kembali (X_r) terhadap nilai sebenarnya (X_a), yang dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (%Rec) dengan 80-120 % untuk obat bentuk ruahan, dan 95-105 % untuk obat jadi.*

$$\% \text{ Perolehan kembali} = \frac{X_r}{X_a} \times 100\%$$

Sedangkan keseksamaan diukur sebagai simpangan baku relatif (koefisien variasi). Persyaratan keseksamaan, harga KV-nya tidak boleh melebihi 2% untuk sediaan obat.

$$KV = [SB/\bar{X}] \times 100\%$$

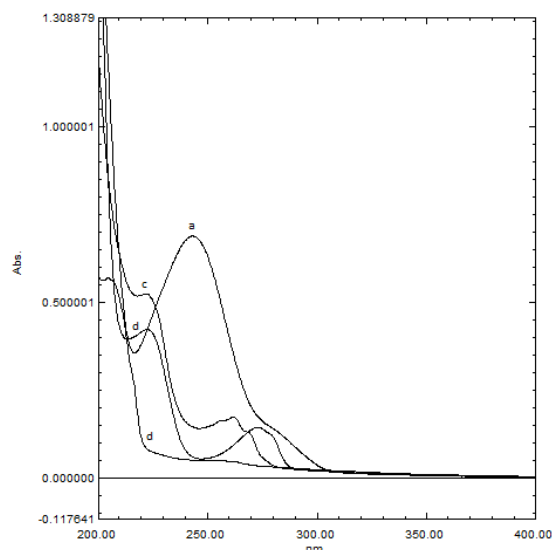
Penetapan Kadar Tablet Metode Spektrofotometri Derivatif dalam Sediaan Tablet Merk Dagang. Ditimbang 10 tablet dengan nama dagang A, kemudian dihitung bobot rata-rata per tablet. Tablet yang telah ditimbang kemudian digerus hingga homogen, serbuk tablet ditimbang sejumlah bobot rata-rata tablet. Setelah itu dimasukkan dalam 6 buah labu takar 100 mL kemudian masing-masing dilarutkan dengan aquadest. Dari labu ukur dipipet 1,0 mL, dimasukkan ke dalam labu takar 10,0 mL, diencerkan dengan aquadest hingga tanda batas. Kemudian dipipet 1,0 mL, dimasukkan ke dalam labu takar 25,0 mL. Masing-masing larutan diukur pada spektrum derivatif dengan panjang gelombang zero crossing PAR, GG, CTM dan PAR.

Hasil dan Pembahasan

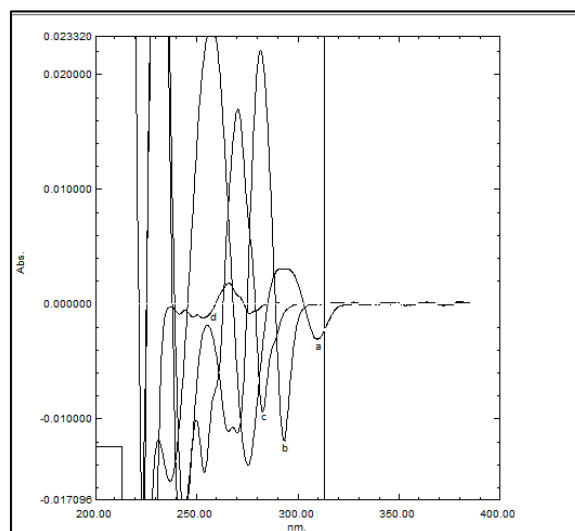
Berdasarkan hasil spektrum serapan ultraviolet PAR – GG – CTM – PPA dalam pelarut air suling dengan kadar masing-masing 10 µg/mL (Gambar 1), hasil uji selektifitas dapat diterima. Hal ini sesuai dengan persyaratan uji selektivitas dimana tidak adanya interaksi antar analit (ICH, 2005).

Data spektrum masing-masing analit dijelaskan sebagai berikut. Pada penentuan parasetamol didapat panjang gelombang 313,6 nm, dari pengukuran derivatif ke tiga yang dilakukan terhadap larutan PAR, GG, CTM, dan PPA yang dicampur dan diukur pada $\Delta\lambda 16$ dan *scalling factor* 100 (Gambar 2).

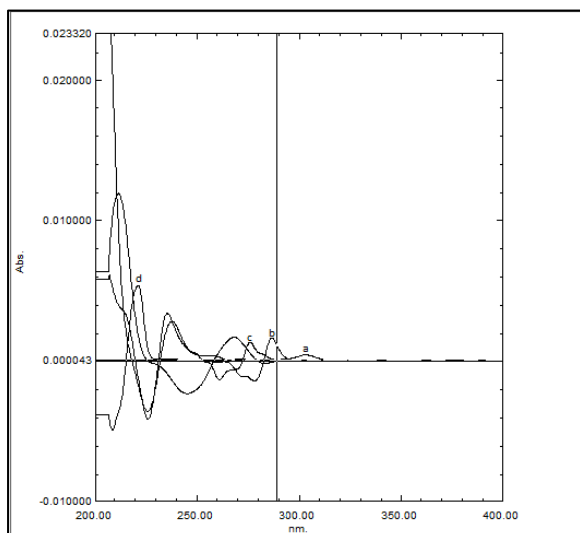
Pada penentuan gliseril guaikolat didapat panjang gelombang 289,4 nm, dari pengukuran derivatif ke dua yang dilakukan terhadap larutan PAR, GG, CTM, dan PPA yang dicampur dan diukur pada $\Delta\lambda 8$ dan *scalling factor* 1 (Gambar 3).



Gambar 1. Spektrum serapan ultraviolet PAR – GG – CTM – PPA dalam pelarut air suling dengan kadar masing-masing 10 µg/mL

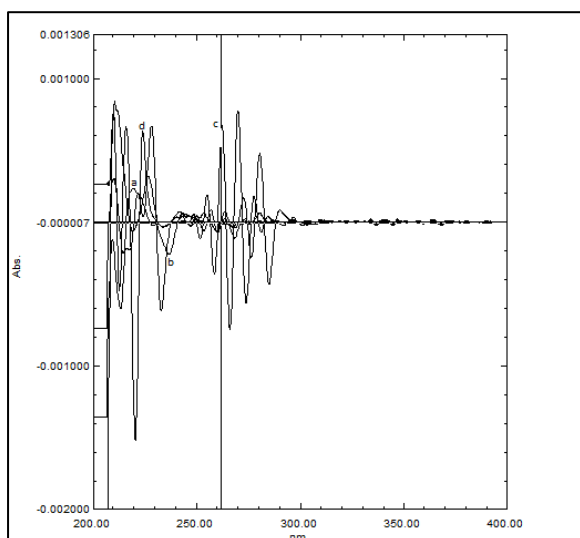


Gambar 2. Turunan derivatif ke tiga yang diukur pada $\Delta\lambda 16$ dan *scalling factor* 100 untuk (a) PAR 10 µg/mL, (b) GG 10 µg/mL, (c) CTM 10 µg/mL, dan (d) PPA 10 µg/mL



Gambar 3. Turunan derivatif ke dua yang diukur pada $\Delta\lambda 8$ dan *scaling factor* 1 untuk (a) PAR 10 $\mu\text{g/mL}$, (b) GG 10 $\mu\text{g/mL}$, (c) CTM 10 $\mu\text{g/mL}$, dan (d) PPA 10 $\mu\text{g/mL}$

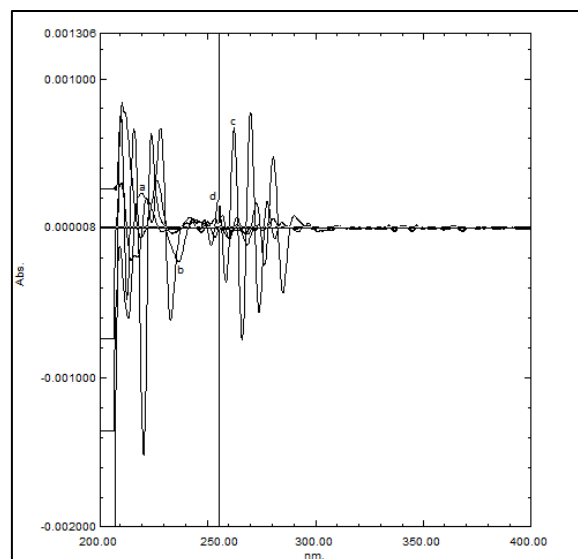
Pada penentuan klorfeniramin maleat didapat panjang gelombang 262 nm, dari pengukuran derivatif ke empat yang dilakukan terhadap larutan PAR, GG, CTM, dan PPA yang dicampur dan diukur pada $\Delta\lambda 8$ dan *scaling factor* 1 (Gambar 4).



Gambar 4. Turunan derivatif ke empat yang diukur pada $\Delta\lambda 8$ dan *scaling factor* 1 untuk (a) PAR 10 $\mu\text{g/mL}$, (b) GG 10 $\mu\text{g/mL}$, (c) CTM 10 $\mu\text{g/mL}$, dan (d) PPA 10 $\mu\text{g/mL}$

Pada penentuan PPA didapat panjang gelombang 256,4 nm, dari pengukuran

derivatif ke empat yang dilakukan terhadap larutan PAR, GG, CTM, dan PPA yang dicampur dan diukur pada $\Delta\lambda 8$ dan *scaling factor* 1 (Gambar 5).



Gambar 5. Turunan derivatif ke empat yang diukur pada $\Delta\lambda 8$ dan *scaling factor* 1 untuk (a) PAR 10 $\mu\text{g/mL}$, (b) GG 10 $\mu\text{g/mL}$, (c) CTM 10 $\mu\text{g/mL}$, dan (d) PPA 10 $\mu\text{g/mL}$

Hasil uji linearitas digunakan untuk mengevaluasi masing-masing zat pada konsentrasi yang berbeda dengan kisaran konsentrasi pada pembuatan kurva kalibrasi. Masing-masing zat diperoleh garis lurus dan hasil analisis ini menunjukkan linearitas yang baik dari grafik kalibrasi dan memenuhi hukum *Lambert Beer* (ICH, 2005). Berikut adalah hasil kurva kalibrasi masing-masing zat:

- a) parasetamol pada 313,6 nm memberikan persamaan regresi $y = -0.00019x + 0.00017$; koefisien korelasi $R = 0.999$ ($\geq 0,997$); batas deteksi 6,25 $\mu\text{g/mL}$ dan batas kuantifikasinya 20,85 $\mu\text{g/mL}$. Pengukuran kecermatan dan keseksamaan diukur pada level konsentrasi 100% dengan 6 kali pengukuran (ICH, 2005). Kecermatan dan keseksamaan analisis campuran PAR, GG, CTM, dan PPA dengan menggunakan spektrofotometri derivatif ketiga menghasilkan perolehan kembali parasetamol dalam campuran adalah 99,70–109,09 % (98-102 %)

dengan simpangan baku 3,74% dan koefisien variasinya 3,59% (< 2 %).

Tabel 1. Hasil Perhitungan Nilai Akurasi dan Presisi Parasetamol

Level Penimbangan	Teoritis (mg)	Kadar Perolehan (mg)	Perolehan (%)
100 %	500,46	512,47	102,40
	500,46	499,00	99,70
	500,69	546,21	109,09
	500,69	515,78	103,01
	500,69	544,05	108,66
	500,69	515,31	102,92
Perolehan Rata-rata			104,29 ± 3,74
Simpangan Baku			3,74
Koefisien Variasi (%)			3,59

b) GG pada 289,4 nm memberikan persamaan regresi $y = 0.000085x + 0.0000027$; koefisien korelasi $R = 0.998$ ($\geq 0,997$); batas deteksi 21,4 $\mu\text{g/mL}$ dan batas kuantifikasinya 71,4 $\mu\text{g/mL}$. Kecermatan dan keseksamaan analisis campuran PAR, GG, CTM, dan PPA dengan menggunakan spektrofotometri derivatif ketiga menghasilkan perolehan kembali GG dalam campuran adalah 105,38–118,02 % (98-102 %) dengan simpangan baku 4,42% dan koefisien variasinya 3,94% (< 2 %).

Tabel 2. Hasil Perhitungan Nilai Akurasi dan Presisi GG

Level Penimbangan	Teoritis (mg)	Kadar Perolehan (mg)	Perolehan (%)
100 %	50,04	52,74	105,38
	50,04	58,03	115,96
	50,06	59,09	118,02
	50,06	55,80	111,44
	50,06	55,44	110,74
	50,06	55,80	111,44
Perolehan Rata-rata			112,16 ± 4,42
Simpangan Baku			4,42
Koefisien Variasi (%)			3,94

c) CTM pada 262 nm memberikan persamaan regresi $y = 0.000058x + 0.0000032$; koefisien korelasi $R = 0.997$ ($\geq 0,997$); batas deteksi 0,43 $\mu\text{g/mL}$ dan batas kuantifikasinya 1,43 $\mu\text{g/mL}$.

Kecermatan dan keseksamaan analisis campuran PAR, GG, CTM, dan PPA dengan menggunakan spektrofotometri derivatif ketiga menghasilkan perolehan kembali CTM dalam campuran adalah 89,91–539,25 % (98-102 %) dengan simpangan baku 160% dan koefisien variasinya 61% (< 2 %).

Tabel 3. Hasil Perhitungan Nilai Akurasi dan Presisi CTM

Level Penimbangan	Teoritis (mg)	Kadar Perolehan (mg)	Perolehan (%)
100 %	2,002	1,8	89,91
	2,003	2,8	139,80
	2,003	5,4	269,62
	2,003	6,4	319,55
	2,003	4,2	209,70
	2,003	10,8	539,25
Perolehan Rata-rata			261,28 ± 160
Simpangan Baku			160
Koefisien Variasi (%)			61

d) PPA pada 256,4 nm memberikan persamaan regresi $y = 0.0000086x - 0.0000016$; koefisien korelasi $R = 0.997$ ($\geq 0,997$); batas deteksi 0,48 $\mu\text{g/mL}$ dan batas kuantifikasinya 1,62 $\mu\text{g/mL}$. Kecermatan dan keseksamaan analisis campuran PAR, GG, CTM, dan PPA dengan menggunakan spektrofotometri derivatif ketiga menghasilkan perolehan kembali PPA dalam campuran adalah 97,54–1584,58 % (98-102 %) dengan simpangan baku 588,16% dan koefisien variasinya 89,6% (< 2 %).

Tabel 4. Hasil Perhitungan Nilai Akurasi dan Presisi PPA

Level Penimbangan	Teoritis (mg)	Kadar Perolehan (mg)	Perolehan (%)
100 %	15,01	237,90	1584,58
	15,02	44,88	298,81
	15,02	25,11	167,21
	15,02	14,65	97,54
	15,02	163,48	1088,41
	15,02	105,34	701,35
Perolehan Rata-rata			656,32 ± 588,16
Simpangan Baku			588,16
Koefisien Variasi (%)			89,6

Tabel 5. Hasil Perhitungan Nilai Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi

Nama Zat Aktif	λ (nm)	Persamaan Regresi	r	Batas Deteksi ($\mu\text{g/mL}$)	Batas Kuantifikasi ($\mu\text{g/mL}$)
Parasetamol	313,6	$y = -0.00019x + 0.00017$	0,999	6,25	20,8
GG	289,4	$y = 0.000085x + 0.0000027$	0,998	21,4	71,4
CTM	262	$y = 0.000058x + 0.0000032$	0,997	0,43	1,43
PPA	256,4	$y = 0.0000086x - 0.0000016$	0,997	0,48	1,62

Tabel 6. Penetapan Kadar PAR, GG, CTM, dan PPA dalam Tablet A dengan Metode Spektrofotometri *Zero Crossing*

Level Penim-bangan	Kadar Teoritis (mg)				Kadar Perolehan (mg)				Perolehan (%)			
	PAR	GG	CTM	PPA	PAR	GG	CTM	PPA	PAR	GG	CTM	PPA
100 %	638.36	50.03	642.55	30.2	500.46	50.04	15.02	2.00	127.55	99.97	4277.79	1508.60
	641.63	49.56	877.44	27	500.69	50.06	15.02	2.00	128.14	98.99	5841.52	1348.75
	688.05	54.03	904.18	15.4	500.69	50.06	15.02	2.00	137.42	107.92	6019.57	768.93
	623.21	48.50	598.37	15.2	500.69	50.06	15.02	2.00	124.46	96.87	3983.63	758.94
	623.36	48.38	251.86	2.8	500.69	50.06	15.02	2.00	124.50	96.64	1676.74	139.80
	621.36	49.56	377.44	16.6	500.69	50.06	15.02	2.00	124.10	98.99	2512.8	828.85
Perolehan rata-rata									127,63	99,91	4052,20	876,92
									$\pm 5,07$	$\pm 4,14$	$\pm 1740,21$	$\pm 499,65$

Pada analisis PAR dan PPA, nilai perolehan kembali dan koefisien variasi yang tidak memenuhi persyaratan (98,0% - 102%). (AOAC, 2002) hal ini dapat diakibatkan karena galat acak. (IUPAC, 2002). Akan tetapi galat acak tidak dapat dihilangkan karena salah satu batasan analisis. Kemudian hasil perhitungan LOD dan LOQ menunjukkan bahwa rentang konsentrasi GG dan CTM tidak terkuantitasi dikarenakan konsentrasi yang digunakan dalam analisis terlalu kecil, sehingga menyebabkan ketidakmampuan metode analisis mengukur analit tersebut. (IUPAC, 2002) Sedangkan berdasarkan penelitian lain mengatakan bahwa campuran CTM dan PPA dapat dianalisis dengan menggunakan metode *zero crossing* dengan hasil yang sensitif, simpel dan rapid. (Arun, 2013) Dengan melihat hasil uji linearitas yang memenuhi persyaratan $r \geq 0,997$ (AOAC, 2002), sehingga dapat dibahas bahwa metode *zero crossing* masih dapat dilakukan dengan syarat konsentrasi analit yang diukur harus memenuhi LOD dan LOQ, dan tetap dalam konsentrasi sampel sediaan yang akan diukur.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa dengan menggunakan preparasi kurva kalibrasi tidak dapat digunakan untuk penetapan kadar campuran PAR, GG, CTM, dan PPA dalam sediaan tablet dengan menggunakan *zero crossing*. Perlu dilakukan pengujian ulang dengan menggunakan metode spektrofotometri manipulatif lainnya.

Daftar Pustaka

- Abdel-hay MH, Gazy A a, Hassan EM, Belal TS. 2008. *Derivative and Derivative Ratio Spectrophotometric Analysis of Antihypertensive Ternary Mixture of Amiloride Hydrochloride, Hydrochlorothiazide and Timolol Maleate*. J Chinese Chem Soc.:971-978.
- Aberásturi F, Jiménez a. I, Jiménez F, Arias JJ. 2001. UV-Visible First-Derivative Spectrophotometry Applied to an Analysis of a Vitamin Mixture. J Chem Educ.;78(6):793.
- Ansel CH. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. 4th edition*. Universitas Indonesia, Jakarta.
- AOAC. 2002. Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals. Hal:18-19.

- British Pharmacopoeia Commission Office. 2009. *British Pharmacopoeia*. 1983;39:418-420.
- Connors KA. 1982. *A Textbook of Pharmaceutical Analysis*. New York: Wiley.
- Day R., Underwood A. 1999. *Analisis Kimia Kuantitatif: Terjemahan A.H. Pudjaatmaka. 5th edition*. Jakarta: Erlangga.
- Diani Saraan SM, Sinaga SM, Muchlisyam. 2015. *Development method for determination of ternary mixture of paracetamol, ibuprofen and caffeine in tablet dosage form using zero-crossing derivative spectrophotometric*. Int J PharmTech Res;7(2):349-353.
- Ditjen POM.2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Departemen Kesehatan R.I.
- Gandjar, I.G. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar.
- Gitawati, R. 2014. *Bahan Aktif Dalam Kombinasi Obat Flu Dan Batuk-Pilek, Dan Pemilihan Obat Flu Yang Rasional*. Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Badan Litbangkes, Kemenkes RI. Jakarta.
- Hoan Tjay T, Rahardja K. 2007. *Obat-Obat Penting*. IV. PT.Gramedia.
- ICH. 2005. *ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology*. Int Conf Harmon;1994(November 1996):17.
- International Union Of Pure And Applied Chemistry (IUPAC). 2002. *Harmonized Guidelines For Single Laboratory Validation Of Methods Of Analysis*. Pure Appl. Chem., Vol. 74, No. 5, pp. 841–842.
- Kar A. 2005. *Pharmaceutical Drug Analysis. 2nd Edition*. New Age International Publishers.
- Kaura, Arun, Vikas Gupta, G.S. Roy, Monika Kaura. 2013. *Spectrophotometric determination of chlorpheniramine maleate and phenylpropanolamine hydrochloride in dosage forms*. International Current Pharmaceutical Journal.
- Munson, JW.1991. *Analisis farmasi metode modern*. Parwa B. Diterjemahkan oleh Hajana. Surabaya: Airlangga University Press.
- Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar, Terjemahan Prof.dr.H.Azwar Agoes*. EGC.
- Nurhidayati, L. 2007. *Spektrofotometri Derivatif dan Aplikasinya Dalam Bidang Farmasi*. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia 94
- Owen T. 2000. *Fundamental of Modern UV-Visible Spectroscopy*:177-178.
- Roth J, Blaschke G. 1998. *Analisis Farmasi: Terjemahan Sarjono Kisman Dan Slamet Ibrahim*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Rowe CR. 2003. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 4th editio. Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, London and Chicago.
- Siregar CJP. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran, EGC.
- Skujins S. 1986. *Applications Of UV-Visible Derivative Spectrophotometry Part I A review of areas of application and the basic principles of the derivative*. Sci Tech Appl Notes UV instruments Work UV31 Switz Varian:1-32.
- Thompson M, Ellison SLR, Wood R. 2002. *Quality Assurance Schemes For Analytical Laboratories * Harmonized Guidelines For Single- Laboratory Validation Of Methods Of Analysis (IUPAC Technical Report) Harmonized guidelines for single-laboratory (IUPAC Technical Report)*. Pure Appl Chem.;74(5):835-855.
- Voight R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Penerjemah: Soendani Noerono Soewandhi. UGM Press.