

UJI STABILITAS FISIK DAN KIMIA SEDIAAN RACIKAN PULVERES NEVIRAPINE

PHYSICAL AND CHEMICAL STABILITY TEST OF NEVIRAPINE PULVERES

Asyhar Masyhuda¹, Anita Sukmawati^{1*}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta,
JI A Yani No 157, Sukoharjo, Indonesia

*E-mail: anita.sukmawati@ums.ac.id

Abstrak

Proses peracikan obat masih banyak dilakukan di rumah sakit terutama untuk pasien anak-anak dan lansia. Obat racikan rentan akan kesalahan dan ketidaktepatan. Evaluasi secara fisika maupun kimia dinilai perlu untuk mengevaluasi stabilitas sediaan racikan obat. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui stabilitas racikan pulveres nevirapin. Nevirapin dipilih karena termasuk salah satu antiretroviral yang sering diresepkan oleh dokter. Racikan pulveres nevirapin yang disimpan pada suhu ruang (25°C) dan lemari pendingin (4°C) kemudian diuji terhadap perubahan kadar, pH, dan organoleptis (warna dan bau) setiap interval hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28. Alat yang digunakan adalah spektrofotometer UV Genesys 10UV untuk mengukur absorbansi dengan panjang gelombang 300 nm. Hasil pengamatan organoleptis terhadap warna dan bau racikan pulveres nevirapin tidak ditemukan adanya perubahan dari awal pengamatan yaitu tetap berwarna putih dan tidak berbau. Hasil dari uji kadar dan pH menunjukkan bahwa tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan pada perolehan kadar dan pH nevirapin pada setiap interval hari pengamatan selama 28 hari baik pada suhu 25°C maupun 4°C (*sig.2-tailed*>0,05). Berdasarkan hasil pengujian tersebut, racikan pulveres nevirapin stabil selama 28 hari pada suhu penyimpanan 25°C dan 4°C sehingga hasil ini sesuai dengan ketentuan *beyond use date* untuk sediaan *nonaqueous formulation*.

Kata Kunci: *beyond use date, nevirapin, pulveres, obat racikan, stabilitas.*

Abstract

*The process of compounding drugs is still mostly done in hospitals, especially for children and the elderly. Compounded drugs are prone to errors and inaccuracies. Physical and chemical evaluation is considered necessary to evaluate the stability of compounded drugs. This research was conducted to determine the stability of nevirapine in pulveres. Nevirapin was chosen because it is the one of the antiretroviral which often prescribed by doctors. The compounded nevirapine pulveres were stored at room temperature (25°C) and refrigerator (4°C), then tested for changes in drug content, pH, and organoleptic (color and scent) at intervals of days 0, 7, 14, 21 and 28. The instrument used is the Genesys Spectrophotometer 10UV to measure absorbance with a wavelength of 300 nm. The results of organoleptic observations on the color and scent of compounded nevirapine pulveres were not found any change from the initial observation that is still white and odorless. The results of the drug content and pH test showed that no significant differences were found in the compounded of nevirapin content and pH at each interval of observation days for 28 days at either 25°C or 5°C (*sig.2-tailed*>0,05). Based on these test results, the compounded nevirapin pulveres was stable for 28 days at storage temperature of 25°C and 4°C so these results were in accordance with the provisions of *beyond use date* for the preparation of *nonaqueous formulation*.*

Keywords: *beyond use date, nevirapine, compounded drugs, pulveres, stability.*

PENDAHULUAN

Pulveres atau biasanya masyarakat umum menyebutnya dengan puyer adalah racikan obat berupa serbuk terbagi dalam bobot yang kurang lebih sama dengan pengamatan secara visual. Di Indonesia bentuk racikan terutama dibuat dalam bentuk puyer (Widyaswari & Wiedyaningsih, 2017) Pemberian obat pada anak sering mengalami kendala dalam hal dosis dan cara pemberian terkait dengan jumlah dosis yang lebih kecil dibandingkan dengan pasien dewasa. Pemberian obat pada pasien anak masih banyak diresepkan oleh dokter dalam bentuk sediaan puyer, dikarenakan memiliki beberapa keunggulan dibandingkan bentuk sediaan jadi buatan pabrik, yaitu mudah untuk mengatur dosis dan kombinasi obatnya sesuai dengan kebutuhan pasien (Soedibyo & Koesnandar, 2016)

Apoteker perlu menjamin kemanan dan khasiat dari obat yang diracik karena hal ini berhubungan dengan stabilitas obat. Pemeriksaan kestabilan obat mutlak diperlukan agar obat dapat sampai pada titik tangkapnya dengan kadar yang tepat, sehingga dapat memberikan efek terapi yang dikehendaki, penetapan kadar obat dilakukan untuk menjaga mutu obat sesuai dengan ketentuan dalam Farmakope Indonesia (Waney *et al.*, 2012). Pemeriksaan kestabilan obat mutlak diperlukan agar obat dapat sampai pada titik tangkapnya dengan kadar yang tepat, sehingga dapat memberikan efek terapi yang dikehendaki, penetapan kadar obat dilakukan untuk menjaga mutu obat sesuai dengan ketentuan dalam Farmakope Indonesia.

Penentuan stabilitas pada racikan obat tidak lagi menggunakan keterangan *expired date* (waktu kedaluwarsa), *expire date* hanya diberikan pada obat-obat hasil produksi dari pabrik dan dapat digunakan saat produk obat tersebut masih dalam kemasan asli dari pabrik. tetapi menggunakan ketentuan *beyond use date* (masa edar) pada USP (795). Definisi *Beyond Use Date* sesuai dengan USP (795) adalah tanggal yang menunjukkan setelah tanggal tersebut, sediaan racikan tidak dapat digunakan lagi, ditetapkan dari tanggal pembuatan racikan. Untuk sediaan racikan berbentuk nonaqueous liquid dan padat, dimana obat hasil dari produksi pabrik merupakan bahan untuk zat aktifnya, penentuan *beyond use date* tidak boleh lebih dari 25% dari sisa waktu kadaluwarsa obat aslinya atau 6 bulan dan dipilih yang lebih singkat (Kupiec, 2003)

Berdasarkan survei yang telah dilakukan di RSUD dr. Soeroto Ngawi ditemukan salah satu resep racikan obat yang sering diresepkan oleh dokter yaitu obat antiretroviral nevirapin dalam sediaan pulveres. Pulveres nevirapin diberikan kepada pasien untuk jangka penggunaan selama satu bulan (Ulfah, Komunikasi Pribadi, 31 Maret 2021). Nevirapin (NVP) adalah non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor generasi pertama yang secara luas digunakan untuk pengobatan dan profilaksis infeksi human immunodeficiency virus (HIV) (4. NVP). Tujuan utama pemberian ARV adalah untuk menekan jumlah virus (*viral load*), sehingga akan meningkatkan status imun pasien HIV dan mengurangi kematian akibat infeksi oportunistik (World Health Organization, 2015)

Sebelumnya telah dilakukan penelitian tentang validasi untuk nevirapin dalam bentuk formulasi tablet dengan metode spektrofotometri. Hasil dari penelitian tersebut didapatkan koefisien korelasi (r^2) sebesar 0,9979, RSD sebesar 0,2399%, dan *recovery* sebesar 100,32% (Sasidhar *et al.*, 2014). Penelitian lain juga telah dilakukan terkait

penentuan kadar nevirapin. Penelitian tersebut memperoleh data bahwa kadar rata-rata nevirapin yang didapat yaitu sebesar 99,68% atau sekitar 199,36 mg dari label yang diklaim pada kemasan obat yaitu 200 mg (Prasada Rao *et al.*, 2009). Namun, sampai saat ini belum ditemukan adanya penelitian yang membahas tentang stabilitas nevirapin dalam sediaan racikan pulveres.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dianggap perlu untuk melakukan uji stabilitas terhadap stabilitas kimia untuk melihat perubahan kadar dan stabilitas fisika untuk mengetahui perubahan pH dan organoleptis (warna dan bau) dari racikan pulveres nevirapin selama 28 hari pada suhu ruang (25°C) dan lemari pendingin (4°C) yang kemudian dibandingkan dengan ketentuan *Beyond Use Date* untuk sediaan *nonaqueous formulation* pada USP chapter 795.

METODE

Alat dan bahan

Peralatan dan instrumen yang digunakan dalam penelitian ini yaitu neraca analitik Ohaus PA214C, spatel, mortir dan stamper, labu ukur (10 mL dan 25 mL), propipet, pipet ukur skala 5 mL, pipet tetes, mikropipet Socorex Swiss (5-50 µL dan 20-200 µL), tip mikropipet, kuvet, lemari pendingin, sonikator 1510 Branson, sentrifugator PLC SERIES, tabung sentrifugator ukuran 15 mL, *syringe membrane filters*, pHmeter OHAUS Starter 3100, spektrofotometer UV GENESYS 10UV.

Bahan-bahan yang diperlukan untuk penelitian ini yaitu serbuk nevirapin murni 400 mg yang diperoleh dari BPOM RI, pulveres nevirapin yang diracik dari tablet nevirapin 200 mg (PT. KIMIA FARMA No Batch. E81407J), metanol, kertas perkamen, akuades, aluminium foil, dan kertas saring *millipore*.

Penentuan λ_{\max} nevirapin dengan Spektrofotometer UV GENESYS 10UV.

Disiapkan larutan stok nevirapine 1000 µg/mL dalam labu ukur 10 mL. Selanjutnya konsentrasi nevirapin 20 µg/mL diamati absorbansinya pada Spektrofotometer UV GENESYS 10UV dengan rentang panjang gelombang 250-400 nm. Kemudian muncul grafik kurva hubungan antara panjang gelombang (λ) dengan absorbansi. Setelah itu, panjang gelombang nevirapin pada 300 nm yang memiliki absorbansi maksimal (λ_{\max}) dipilih untuk keperluan analisis berikutnya.

Pembuatan 5 Seri Konsentrasi Kurva Baku Nevirapin

Disiapkan larutan stok nevirapine 1000 µg/mL dalam labu ukur 10 mL. Sebanyak 5 konsentrasi larutan standar disiapkan dari larutan stok nevirapin dengan pengenceran bertingkat yaitu 62,5 µg/mL, 31,25 µg/mL, 15,62 µg/mL, 7,81 µg/mL, dan 3,9 µg/mL. Absorbansi masing-masing konsentrasi dibaca pada Spektrofotometer UV GENESYS 10UV pada λ_{\max} 300 nm. Kurva baku nevirapin yang didapatkan dari hubungan konsentrasi larutan standar (sumbu x) dan absorbansi (sumbu y) adalah $y=0,018x+0,099$ dan r^2 sebesar 0,996.

Pemisahan Nevirapin dari Racikan Pulveres

Tablet nevirapin 200 mg yang diproduksi oleh PT. KIMIA FARMA digunakan dalam analisis penetapan kadar nevirapin. Bobot rata-rata tiap tablet nevirapin tersebut yaitu sebesar 250,8 mg dengan kandungan bahan aktif 200 mg nevirapin dan 50,8 mg bahan tambahan sehingga didapatkan bobot rata-rata untuk satu racikan pulveres nevirapin sebesar 12,5 mg yang setara dengan kandungan 10 mg bahan aktif nevirapin dan 2,5 mg bahan tambahan. Sejumlah 12,5 mg pulveres nevirapin dilarutkan dalam metanol pada labu ukur 10 mL. Lalu larutan nevirapin dipindahkan ke dalam gelas beker 100 mL dan ditutup menggunakan aluminium foil kemudian dilakukan sonikasi dengan sonikator 1510 Branson selama ± 20 menit agar larutan tercampur dengan rata. Kemudian larutan dipindahkan dalam tabung sentrifugator ukuran 15 mL dan dilakukan sentrifugasi dengan sentrifugator PLC SERIES selama ± 20 menit dengan kecepatan 2500 rpm untuk memisahkan zat aktif nevirapin dan bahan tambahannya. Hasil dari pemisahan ini berupa beningan yang mengandung zat aktif nevirapin dan padatan yang mengandung bahan tambahannya, beningan kemudian diambil dengan pipet tetes dan disaring dengan *syringe membrane filters* agar larutan lebih jernih. Beningan tersebut dibaca absorbansinya pada Spektrofotometer UV GENESYS 10UV dengan panjang gelombang 300 nm untuk menghitung perolehan kadar nevirapin.

Validasi Metode Analisis Penetapan Kadar Racikan Pulveres Nevirapin dengan Spektrofotometer UV GENESYS 10UV 10S

Unsur-unsur data yang dibutuhkan pada validasi prosedur analisis untuk penetapan kadar zat aktif dalam sediaan obat jadi yaitu linearitas, akurasi, presisi (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

Linieritas

Dibuat sebanyak 5 larutan nevirapin dengan konsentrasi yang berbeda yaitu 5000 $\mu\text{g/mL}$, 10000 $\mu\text{g/mL}$, 15000 $\mu\text{g/mL}$, 20000 $\mu\text{g/mL}$, dan 250000 $\mu\text{g/mL}$ dibuat dari tablet nevirapin yang telah digerus hingga halus dan dilarutkan dalam 10 mL metanol. Kemudian larutan nevirapin dipindahkan ke dalam gelas beker 100 mL dan ditutup menggunakan aluminium foil kemudian dilakukan sonikasi dengan sonikator 1510 Branson selama ± 20 menit agar larutan tercampur dengan rata. Kemudian larutan dipindahkan dalam tabung sentrifugator ukuran 15 mL dan dilakukan sentrifugasi dengan sentrifugator PLC SERIES selama ± 20 menit dengan kecepatan 2500 rpm untuk memisahkan zat aktif nevirapin dan bahan tambahannya. Hasil dari pemisahan ini berupa beningan yang mengandung zat aktif nevirapin dan padatan yang mengandung bahan tambahannya, beningan kemudian diambil dengan pipet tetes dan disaring dengan *syringe membrane filters*. Beningan yang sudah disaring kemudian diamati absorbansinya pada panjang gelombang 300 nm dengan Spektrofotometer UV GENESYS 10UV.

Akurasi

Dibuat larutan stok 4000 $\mu\text{g/mL}$ pada labu ukur 25mL. Pada uji akurasi terdapat 4 kelompok pengujian yaitu kelompok 1 (tanpa penambahan zat aktif nevirapin), kelompok 2 (penambahan zat aktif nevirapin 80%), kelompok 3 (penambahan zat aktif nevirapin 100%), dan kelompok 4 (penambahan zat aktif nevirapin 120%). Sampel sebanyak 12,5

mg atau setara dengan 10 mg zat aktif nevirapin dan 2,5 mg bahan tambahan disiapkan untuk setiap kelompok pengujian dan dilarutkan dengan metanol pada labu ukur 10 mL.

Penambahan zat aktif 80% = $\frac{80}{100} \times 10 \text{ mg} = 8 \text{ mg} =$ penambahan 2 mL larutan stok

Penambahan zat aktif 100% = $\frac{100}{100} \times 10 \text{ mg} = 10 \text{ mg} =$ penambahan 2,5 mL larutan stok

Penambahan zat aktif 120% = $\frac{120}{100} \times 10 \text{ mg} = 12 \text{ mg} =$ penambahan 3 mL larutan stok

Setiap kelompok pengujian yang sudah ditambahkan dengan larutan stok nevirapin dipindahkan ke dalam gelas beker 100 mL dan dilakukan pemisahan seperti pada uji linearitas. Kemudian dibaca absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV GENESYS 10UV pada panjang gelombang 300 nm. Replikasi sebanyak 3 kali dilakukan pada setiap kelompok uji. Kadar yang diperoleh dapat digunakan untuk menghitung persen perolehan kembali seperti pada persamaan 1.

$$\text{Recovery} = \frac{\text{kadar dengan penambahan} - \text{kadar tanpa penambahan}}{\text{kadar yang ditambahkan}} \quad (1)$$

Keterangan:

Kadar dengan penambahan = kadar dengan penambahan larutan stok nevirapin

Kadar tanpa penambahan = kadar tanpa penambahan larutan stok nevirapin

Kadar yang ditambahkan = jumlah larutan stok nevirapin yang ditambahkan

Sampel seberat 62,7 mg yang setara mengandung 50 mg zat aktif nevirapin dan 12,7 mg bahan tambahan ditimbang sebanyak 7 kali. Masing-masing sampel dilarutkan dengan metanol sampai tanda batas labu ukur 10 mL. Lalu larutan nevirapin dipindahkan ke dalam gelas beker 100 mL dan dilakukan pemisahan seperti pada uji linearitas dan akurasi. Kemudian dibaca absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV GENESYS 10UV pada panjang gelombang 300 nm. Nilai presisi dapat diketahui dari deviasi standar relatif seperti pada persamaan 2.

$$\text{RSD} = \frac{SD}{\text{Kadar rata-rata}} \times 100\% \quad (2)$$

Keterangan :

SD = Standar deviasi dari 7 data replikasi kadar nevirapine $\mu\text{g/mL}$

Kadar rata-rata = Rata-rata kadar nevirapine dari 7 data replikasi kadar nevirapine $\mu\text{g/mL}$

Peracikan dan Penyimpanan Racikan Pulveres Nevirapin

Dalam penyiapan dan peracikan pulveres nevirapin digunakan tablet nevirapin 200 mg (PT. KIMIA FARMA No Batch. E81407J) dengan kandungan bahan aktif 200 mg nevirapin yang diperoleh dari RSUD dr. Soeroto Ngawi. Sebanyak 3 tablet nevirapin ditimbang satu per satu dan didapatkan bobot rata-rata isi kapsul tersebut sebesar 250,8 mg dengan kandungan bahan aktif 200 mg nevirapin dan 50,8 mg bahan tambahan. Serbuk nevirapin kemudian dibagi dengan pengamatan visual menjadi 50 bagian yang kurang lebih sama bobotnya yaitu 1 bungkus pulveres mengandung 10 mg bahan aktif nevirapin dan 2,5 mg bahan tambahan sehingga bobot untuk masing-masing pulveres adalah 12,5 mg. Masing-masing serbuk yang sudah ditimbang kemudian dibungkus dengan kertas perkamen lalu dimasukkan ke dalam plastik klip hari ke 0, 7, 14, 21 dan 28. Satu plastik klip digunakan untuk mewadahi 3 bungkus pulveres, hal ini dilakukan untuk

memudahkan pengamatan yaitu setiap interval hari ke-0, 7, 14, 21 dan 28. Plastik klip yang sudah berisikan pulveres kemudian dimasukkan ke dalam wadah tertutup rapat dan dibungkus menggunakan plastik berwarna hitam kemudian disimpan pada suhu ruang (25°C) dan lemari pendingin (4°C).

Uji Organoleptis Racikan Pulveres Nevirapin Selama 28 Hari

Sejumlah 3 bungkus sediaan pulveres nevirapin untuk masing-masing suhu penyimpanan yaitu suhu ruang (25°C) dan lemari pendingin (4°C) diamati terkait perubahan warna dan bau yang muncul. Pengamatan terhadap ada atau tidaknya perubahan warna dari serbuk pulveres nevirapin didokumentasikan dengan cara difoto melalui *handphone* REALME 6. Indera penciuman digunakan untuk mengetahui perubahan aroma yang ditimbulkan dari pulveres nevirapin yang dilakukan pada pengamatan hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28.

Uji Kadar Racikan Pulveres Nevirapin Selama 28 Hari

Masing-masing racikan pulveres nevirapin dengan rata-rata bobot sebesar 12,5 mg (10 mg bahan aktif nevirapin dan 2,5 mg bahan tambahan) dari suhu penyimpanan pada suhu 25°C dan 4°C dilarutkan dengan metanol pada labu ukur 10 mL sampai tanda batas. Larutan larutan nevirapin dipindahkan ke tabung sentrifugasi, kemudian dilakukan sonikasi selama 20 menit menggunakan alat sonikator 1510 Branson dan dilakukan sentrifugasi menggunakan alat sentrifugasi PLC SERIES dengan kecepatan 2500 rpm selama 20 menit sehingga zat aktif nevirapin berada pada cairan bening yang terpisah dari bahan tambahannya. Zat aktif nevirapin yang telah terpisah dari bahan tambahannya kemudian disaring dengan *syringe membrane filters* untuk hasil yang lebih jernih. Larutan nevirapin yang telah disaring diambil sebanyak 100µL dan dilarutkan dengan metanol pada 10 mL labu ukur sampai tanda batas, kemudian dibaca absorbansinya pada λ_{max} 300 nm dengan Spektrofotometer UV GENESYS 10UV untuk dihitung kadar yang didapat menggunakan rumus dari kurva baku yang didapatkan yaitu $y = 0.018x + 0.099$. Kadar racikan pulveres nevirapin diukur setiap interval hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28 pada suhu 25°C dan 4°C. Setiap satu hari pengukuran kadar dilakukan 3 kali replikasi. Kemudian data berupa kadar pulveres nevirapin pada setiap interval hari pengamatan selama 28 hari untuk masing-masing suhu penyimpanan diolah datanya di SPSS melalui uji *Paired Sample T-Test*. Stabilitas pulveres nevirapin kemudian dibandingkan dengan *beyond use date* untuk sediaan padat menurut USP *chapter 795* yaitu 25% dari waktu yang tersisa hingga *expired date* atau 6 bulan. Pulveres nevirapin diracik pada tanggal 21 Mei 2022 dari tablet nevirapin 200 mg yang diproduksi oleh PT. KIMIA FARMA No Batch. E81407J yang memiliki *expired date* pada 18 Mei 2023 sehingga pulveres nevirapin seharusnya stabil sampai 6 bulan dari waktu peracikan.

Uji pH Sediaan Racikan Pulveres Nevirapin Selama 28 Hari

Masing-masing racikan pulveres nevirapin yang diambil dari suhu penyimpanan 25°C dan 4°C diukur pH nya dengan menggunakan digital pHmeter OHAUS Starter 3100 selama 28 hari pengamatan. Sebelum alat pengukur pH digunakan, dikalibrasi terlebih dahulu dengan larutan kalibrasi pH 7,0 dan 4,0. Rata-rata setiap bobot pulveres nevirapin

yaitu sebesar sebesar 12,5 mg (10 mg bahan aktif nevirapin dan 2,5 mg bahan tambahan) kemudian dilarutkan dengan 10 mL metanol, lalu dipindahkan ke dalam gelas beker 10 mL. Uji pH pada racikan pulveres dilakukan 3 kali replikasi untuk masing-masing suhu penyimpanan 25°C dan 4°C pada satu hari pengujian. Setelah itu data berupa pH racikan pulveres nevirapin pada suhu 25°C dan 4°C selama 28 hari penyimpanan diolah melalui aplikasi pengolahan data SPSS dengan uji *Paired Sample T-Test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan λ_{max} Nevirapin 300 nm dengan Spektrofotometer UV GENESYS 10UV

Pada penentuan panjang gelombang maksimum menggunakan Spektrofotometer UV GENESYS 10UV dan didapatkan panjang gelombang yang memiliki absorbansi tertinggi yaitu sebesar 0,769 pada 300 nm pada konsentrasi 20 $\mu\text{g/mL}$. Panjang gelombang yang memiliki absorbansi maksimal 300 nm dengan 0,769 A dipilih karena mendekati panjang gelombang nevirapin yang tertera pada literatur yaitu 298 nm (Ramana *et al.*, 2014)

Pembuatan Kurva Baku Nevirapin

Persamaan kurva baku diperoleh dari grafik hubungan antara konsentrasi larutan standar nevirapin dan absorbansi. Persamaan kurva baku yang didapatkan dari regresi linear yaitu $y=0,018x+0,0099$ dengan $r^2=0,996$. Hasil tersebut sesuai dengan syarat keberterimaan nilai r pada penentuan kurva baku yaitu dalam rentang $0,995 \leq r \leq 1$ (Gandjar, 2007)

Validasi Metode Analisis pada Penetapan Kadar Racikan Pulveres Nevirapin

Linearitas

Linieritas merupakan metode analisis yang memberikan respon secara langsung untuk mendapatkan hasil dari variabel dari absorbansi dan rentang kurva, di mana secara langsung proporsional dengan konsentrasi analit (Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, 2004). Hasil uji linearitas diperoleh regresi linier yaitu $y=1008x+825$ dengan $r^2=0,992$. Hal ini berarti metode telah memenuhi syarat keberterimaan linearitas yang baik menurut Gandjar & Rohman (2007) yaitu $0,995 \leq r \leq 1$.

Akurasi

Akurasi adalah parameter kedekatan hasil uji dengan nilai yang sebenarnya. Akurasi dapat dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*). Data hasil uji ketepatan dari larutan nevirapin disajikan dalam tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Rerata *recovery* \pm standar deviasi uji akurasi racikan pulveres nevirapin pada 4 kelompok penambahan larutan stok nevirapin 4000 $\mu\text{g/mL}$

Konsentrasi awal nevirapin tanpa penambahan ($\mu\text{g/mL}$)	Rerata <i>recovery</i> \pm standar deviasi uji akurasi racikan pulveres nevirapin			
	Tanpa penambahan larutan stok nevirapin	Penambahan 2 ml larutan stok nevirapin	Penambahan 2,5 ml larutan stok nevirapin	Penambahan 3 ml larutan stok nevirapin
1000	-	96,23% $\pm 1,060$	104,26% $\pm 2,103$	98,30% $\pm 1,930$

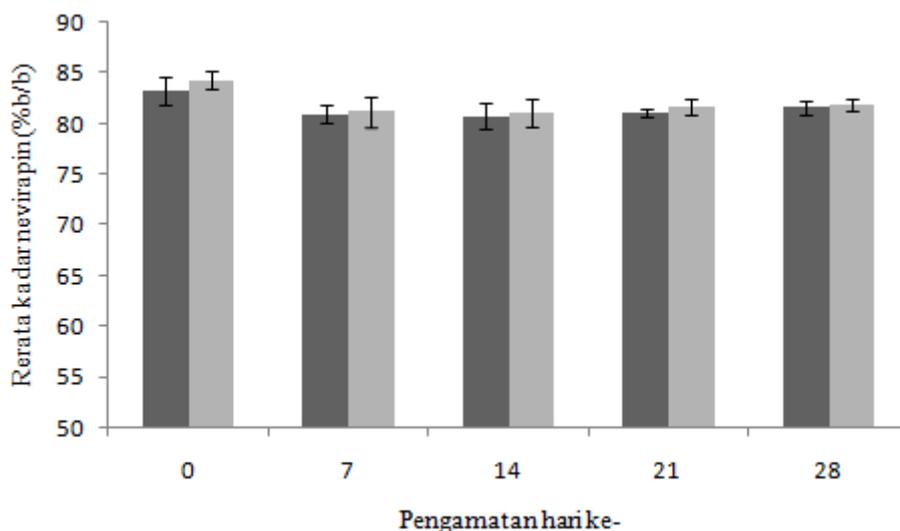
Tabel di atas menjelaskan bahwa terdapat 1 kelompok yaitu kelompok penambahan zat aktif nevirapin 120% yang memenuhi kriteria keberterimaan sedangkan 2 kelompok lainnya tidak memenuhi syarat keberterimaan yaitu kelompok penambahan zat aktif nevirapin 80% dan 100% yang mana masing-masing persen perolehan kembali didapatkan sebesar 96,23% dan 104,26%. Tentunya hal ini tidak sesuai dengan syarat keberterimaan persen perolehan kembali yaitu 97-103% (Harmita, 2004). Hal tersebut dapat terjadi karena metanol yang digunakan sebagai pelarut dapat mengalami penguapan, sehingga bisa mempengaruhi perolehan kadar (Pasel *et al.*, 2001).

Ripitabilitas

Ripitabilitas adalah parameter untuk melihat tingkat kedekatan hasil uji keterulangan pada hari yang sama dan dilakukan oleh peneliti yang sama. Pada parameter ripitabilitas diperoleh persen RSD sebesar 5,937% dan tidak memenuhi syarat ketelitian. Nilai RSD pada uji presisi dikatakan baik apabila <2% (FDA, 2019). Artinya hasil rata-rata kadar nevirapin menyimpang dari kadar yang seharusnya diperoleh.

Evaluasi Kadar Pulveres Nevirapin Selama 28 Hari

Salah satu faktor penentu dalam stabilitas suatu obat adalah suhu. Stabilitas kadar pulveres nevirapin selama 28 hari pada suhu penyimpanan 25°C dan 4°C menunjukkan adanya perubahan seperti yang ditampilkan pada gambar 3.



Gambar 1. Grafik rata-rata kadar (%b/b) pulveres nevirapin selama 28 hari pada suhu 25°C (grafik berwarna abu-abu tua) dan 4°C (grafik berwarna abu-abu muda)

Berdasarkan gambar 1, ditampilkan perolehan rerata kadar pulveres nevirapin pada suhu 25 °C dan 4°C selama 28 hari masa penyimpanan. Kemudian dilakukan pengolahan data terhadap kadar nevirapin yang disimpan pada suhu 25°C selama 28 hari dengan uji *Paired Sample T-Test* dengan membandingkan perolehan kadar pada setiap interval hari pengamatan (hari ke-7, 14, 21, dan 28) dengan kadar pulveres nevirapin pada hari ke-0 penyimpanan. Berdasarkan hasil uji *Paired Sample T-Test* diperoleh nilai sig.(2-

tailed) berturut-turut yaitu 0,211; 0,075; 0,171; dan 0,147 untuk interval hari pengamatan ke-7, 14, 21, dan 28 yang artinya perbedaan kadar nevirapin pada suhu 25°C tidak signifikan sehingga bisa dinyatakan bahwa perbedaan hari pengamatan selama 28 hari pada suhu 25°C tidak merubah kadar nevirapin. Uji *Paired Sample T-Test* juga dilakukan pada perolehan kadar nevirapin pada suhu 4°C yang disimpan selama 28 hari dengan membandingkan perolehan kadar pada setiap interval hari pengamatan (hari ke-7, 14, 21, dan 28) dengan kadar pulveres nevirapin pada hari ke-0 penyimpanan. Hasil dari uji *Paired Sample T-Test* berturut-turut diperoleh nilai *sig.(2-tailed)* yaitu 0,109; 0,111; 0,116; dan 0,083 untuk interval hari pengamatan ke-7, 14, 21, dan 28 yang artinya perbedaan kadar nevirapin pada suhu 4°C tidak bermakna sehingga bisa dinyatakan bahwa perbedaan hari pengamatan selama 28 hari pada suhu 4°C tidak merubah kadar nevirapin.

Evaluasi Stabilitas Fisika selama 28 Hari

Evaluasi stabilitas fisika dilakukan bersamaan dengan pengukuran kadar terhadap racikan pulveres nevirapin selama 28 hari masa penyimpanan yaitu pada interval hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28. Evaluasi stabilitas fisika diamati berdasarkan dua parameter yaitu uji organoleptis dan uji pH yang dilakukan pada suhu penyimpanan 25° dan 4°C.

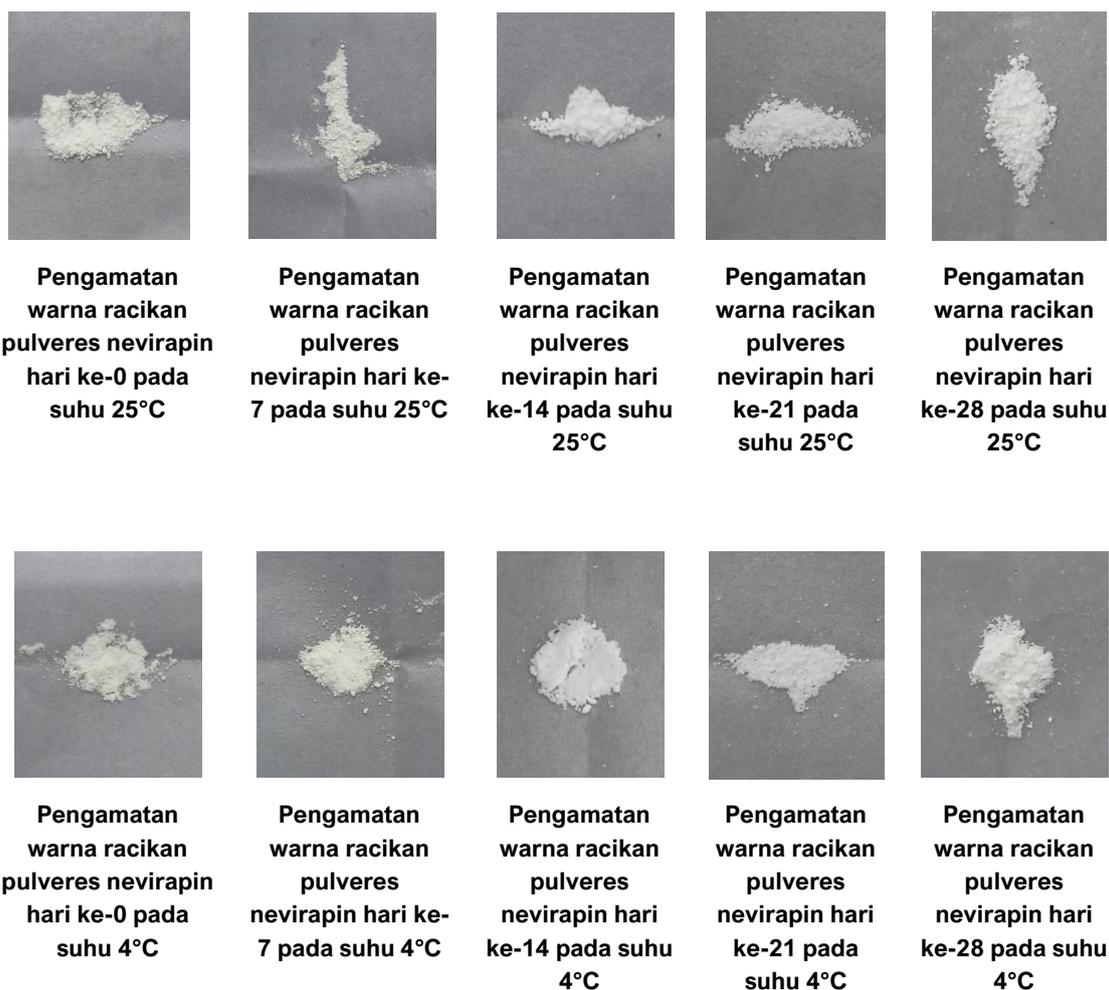
Uji Organoleptis pada Racikan Pulveres Nevirapin

Proses menilai dan mengamati warna, bentuk, tekstur dan aroma pada obat-obatan dengan panca indra secara langsung merupakan tahapan dari uji organoleptis (Nasiru, 2014). Pengujian organoleptis yang dilakukan pada penelitian ini terkait pada perubahan warna dan aroma pulveres nevirapin dilakukan setiap interval hari ke-0, 7, 14, 21, dan 28 pada suhu penyimpanan 25°C dan 4°C (Gambar 2).

Racikan pulveres nevirapin tidak mengalami perubahan warna dari hari ke-0 sampai hari ke-28 yakni berwarna putih, baik yang disimpan pada suhu 25°C maupun 4°C seperti yang tertera pada gambar 4. Hal serupa terjadi pada uji organoleptis terhadap bau racikan pulveres nevirapin yang tidak ditemukan adanya perubahan bau. Hasil pengamatan terhadap bau racikan pulveres nevirapin ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Uji organoleptis terhadap perubahan aroma racikan pulveres nevirapin pada suhu 25°C dan 4°C dari hari ke-0 sampai dengan hari ke-28

Hari ke-	Aroma
0	Tidak berbau
7	Tidak berbau
14	Tidak berbau
21	Tidak berbau
28	Tidak berbau



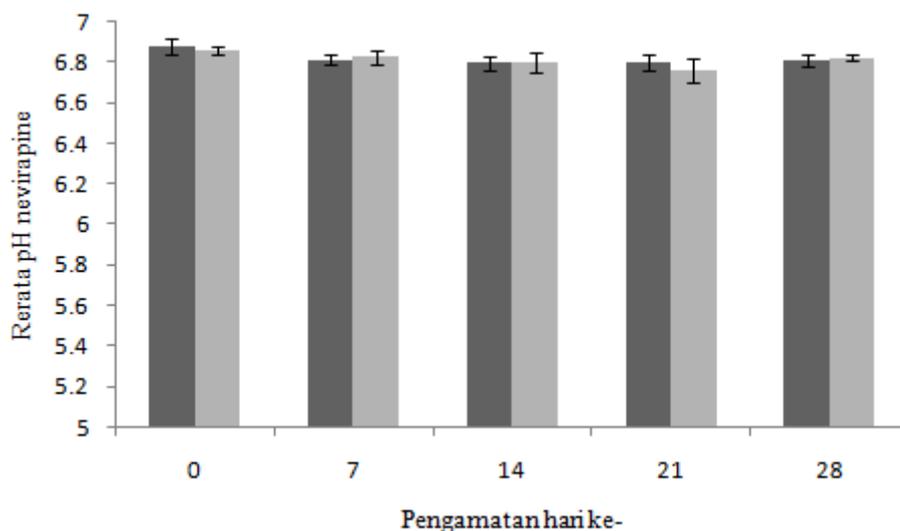
Gambar 2. Hasil foto pengamatan terhadap warna racikan pulveres nevirapin pada hari ke 0, 7, 14, 21, dan 28 pada suhu 25°C dan 4°C

Uji pH Racikan Pulveres Nevirapin

pH menjadi tolok ukur dalam penilaian stabilitas suatu sediaan obat karena pH bisa mempengaruhi tingkat dekomposisi obat. Racikan pulveres nevirapin yang disimpan selama 28 hari pada temperatur 25°C dan 4°C mengalami perubahan pH seperti yang ditampilkan pada gambar 3.

Berdasarkan gambar 3, ditampilkan beberapa perolehan rerata pH pulveres nevirapin pada suhu 25°C dan 4°C selama 28 hari masa penyimpanan. Lalu dilakukan pengolahan data terhadap pH nevirapin yang disimpan pada suhu 25°C selama 28 hari dengan uji *Paired Sample T-Test* dengan membandingkan perolehan pH pada setiap interval hari pengamatan (hari ke-7, 14, 21, dan 28) dengan pH pulveres nevirapin pada hari ke-0 penyimpanan. Berdasarkan hasil uji *Paired Sample T-Test*, berturut-turut diperoleh nilai *sig.(2-tailed)* yaitu 0,195; 0,197; 0,057; dan 0,225 untuk interval hari pengamatan ke-7, 14, 21, dan 28 yang artinya perbedaan pH nevirapin pada suhu 25°C

tidak signifikan sehingga bisa dinyatakan bahwa perbedaan hari pengamatan selama 28 hari pada suhu 25°C tidak merubah pH nevirapin.



Gambar 3. Grafik rata-rata pH pulveres nevirapin selama 28 hari pada suhu 25°C (grafik berwarna abu-abu tua) dan 4°C (grafik berwarna abu-abu muda)

Perubahan pH nevirapin pada suhu 4°C yang disimpan selama 28 hari juga dianalisis dengan uji *Paired Sample T-Test* dengan membandingkan perolehan pH pada setiap interval hari pengamatan (hari ke-7, 14, 21, dan 28) dengan pH pulveres nevirapin pada hari ke-0 penyimpanan. Hasil uji *Paired Sample T-Test* berturut-turut diperoleh nilai *sig.(2-tailed)* yaitu 0,362; 0,085; 0,101; dan 0,159 untuk interval hari pengamatan ke-7, 14, 21, dan 28 yang artinya perbedaan pH nevirapin pada suhu 4°C tidak bermakna sehingga bisa dinyatakan bahwa perbedaan hari pengamatan selama 28 hari pada suhu 4°C tidak merubah pH nevirapin

KESIMPULAN

Berdasarkan semua hasil uji yang sudah dilakukan, racikan pulveres nevirapin stabil pada suhu 25°C dan 4°C selama 28 hari penyimpanan. Secara organoleptis tidak ditemukan adanya perubahan warna maupun bau yaitu tetap berwarna putih dan tidak berbau. Hasil evaluasi kadar juga tidak ada perubahan kadar nevirapin yang signifikan. Pada evaluasi uji pH tidak terjadi perubahan pH yang signifikan dari kedua suhu penyimpanan. Berdasarkan semua hasil uji, dapat dikatakan bahwa stabilitas fisik dan kimia nevirapine selama 28 hari penyimpanan masih dalam keadaan baik dan sesuai dengan waktu yang tertera pada resep racikan pulveres nevirapine yang digunakan yaitu selama 1 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. (2004). *Guidelines for the validation of analytical methods for active constituent, agricultural and veterinary*

chemical products. October, 1–9.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2014). Farmakope Indonesia (5Th Ed). In Jakarta.

FDA. (2019). Guidelines for the Validation of Chemical Methods in Food, Feed, Cosmetics, and Veterinary Products. *Guidelines for the Validation of Chemical Methods in Food, Feed, Cosmetics, and Veterinary Products*, 23. <https://fda.report/media/121751/ValidationNucleicAcidSequenceBasedAnalysisFoodFeedCosmeticsVeterinary.pdf>

Gandjar. (2007). *Analisis Kimia Farmasi. Kromatografi Lapis Tipis*. Pustaka Pelajar.

Harmita. (2004). Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. *Therapia Hungarica (English Edition)*, 10(1), 19–23.

Kupiec. (2003). *Beyond Use Dating. Analytical Research Laboratory*.

Pasel, J., Emonts, B., Peters, R., & Stolten, D. (2001). A structured test reactor for the evaporation of methanol on the basis of a catalytic combustion. *Catalysis Today*, 69(1–4), 193–200. [https://doi.org/10.1016/S0920-5861\(01\)00369-8](https://doi.org/10.1016/S0920-5861(01)00369-8)

Prasada Rao, C. H., Channabasavaraj, K. P., & Lakshmi Aswini, G. (2009). Development and validation of RP-HPLC method for the estimation of nevirapine in bulk drug and tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(2), 78–82.

Ramana, M. M. V., Behtar, R., Nimkar, A., Ranade, P., & Mundhe, B. (2014). Spectroscopic and electrochemical investigation of binding of nevirapine with bovine serum albumin. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 3(9), 693–708.

Sasidhar, R. L. C., Vidyadhara, S., Deepti, B., Tejaswi, K., & Suhasini, J. (2014). A validated UV spectrophotometric method for the simultaneous estimation of hydrochlorothiazide, amlodipine besylate and telmisartan in bulk and combined tablet dosage form. *Der Pharmacia Lettre*, 6(4), 449–455.

Soedibyo, S., & Koesnandar, E. (2016). Pengetahuan Orangtua Mengenai Obat Puyer di Poliklinik Umum Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. *Sari Pediatri*, 10(6), 397. <https://doi.org/10.14238/sp10.6.2009.397-403>

United Nations Office on Drugs. (2009). *A commitment to quality and continuous improvement*. United Nations Publication.

Waney, R., Gayatricitrangingtyas, & Abidjulu, J. (2012). Pengaruh Suhu Terhadap Stabilitas Serta Penetapan Kadar Tablet Furosemida Menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis. *Pharmacon*, 1(2), 93–97.

Widyaswari, R., & Wiedyaningsih, C. (2017). Evaluasi Profil Peresepan Obat Racikan Dan Ketersediaan Formula Obat untuk Anak Di Puskesmas Propinsi DIY. *Majalah Farmaseutik*, 8(3), 227–234. <https://journal.ugm.ac.id/majalahfarmaseutik/article/view/24079/15756>

World Health Organization. (2015). *Guideline on When To Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV*. September, 1–76.