

The effects of Storage Temperature and Time on Decreasing Concentration of Cefadroxil Dry Syrup with Fourier Transform Infra Red (FTIR) Spectrophotometric Method

Muhammad Bahtiar Alfarizi¹, Khusna Santika Rahmasari² ✉, Slamet Slamet³, Achmad Vandian Nur⁴

^{1,2,3,4}Department of Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan Indonesia

✉ khusnasantika@gmail.com

Abstract

Cefadroxil is an antibiotic of the cephalosporin group which is unstable and undergoes a degradation reaction in solution during storage due to a hydrolysis reaction. 2,5-diketopiperazine derivative is the result of the compound from the hydrolysis reaction of cefadroxil shows an increase in the effect of toxicity and a decrease in antibacterial activity. The dry syrup preparation in solution is sensitive to temperature and humidity. Therefore, it can affect its stability and can cause sedimentation and caking. This study aimed to determine the effects of temperature and storage time on the percentage decrease in the concentration of cefadroxil dry syrup. The dry syrup was stored for 7 days at room temperature (15-30°C), cool temperature (8-15°C), and cold temperature (2-8°C) which protected from sunlight and analyzed on days 0, 3, 5, and 7. The results showed that temperature and storage time had effects. This research used a quantitative analysis method with Fourier Transform InfraRed (FTIR) spectrophotometric instrument. The results showed that temperature and storage time had effects on the percentage decrease in the concentration of cefadroxil, after being stored for seven days, the degradations were 7.67% at room temperature, 40.16% at the cool temperature, and 51.93% at cold temperature. The results showed that cefadroxil dry syrup was more stable at room temperature storage with a limit of use up to 7 days of storage.

Keywords: Temperature; Time; Stability; Storage; FTIR

Pengaruh Suhu Dan Waktu Penyimpanan Terhadap Penurunan Kadar Sirup Kering Cefadroxil Dengan Metode FTIR

Abstrak

Cefadroxil merupakan antibiotik golongan sefalosporin yang bersifat tidak stabil dan mengalami reaksi degradasi dalam larutan selama penyimpanannya karena adanya reaksi hidrolisis. Turunan 2,5-diketopiperazine merupakan senyawa hasil reaksi hidrolisis cefadroxil yang menyebabkan peningkatan efek toksisitas dan penurunan aktivitas antibakteri. Sediaan sirup kering dalam larutan sensitif terhadap suhu dan kelembapan udara sehingga dapat mempengaruhi stabilitasnya serta dapat terjadi pembentukan sedimentasi dan terjadinya *caking*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh suhu dan waktu penyimpanan terhadap persentase penurunan kadar sirup kering cefadroxil. Sirup kering disimpan pada suhu ruang (15-30 °C), suhu sejuk (8-15 °C) dan suhu dingin (2-8 °C) yang terhindar dari cahaya matahari dan dianalisis kadarnya pada hari ke 0, 3, 5 dan 7. Analisis kadar cefadroxil ditentukan menggunakan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR). Hasil penelitian menunjukkan bahwa suhu dan waktu penyimpanan berpengaruh terhadap penurunan kadar cefadroxil, selama 7 hari penyimpanan telah terjadi penurunan kadar pada suhu ruang sebesar 7,67 %, suhu sejuk sebesar 40,16 % dan suhu dingin sebesar 51,93 %. Hasil

penelitian menunjukkan bahwa sirup kering cefadroxil lebih stabil dalam penyimpanan suhu ruang dengan batas penggunaan sampai 7 hari penyimpanan.

Kata kunci: Suhu; Waktu; Stabilitas; Penyimpanan; FTIR

1. Pendahuluan

Stabilitas obat mengilustrasi terjaganya efektivitas zat aktif obat ketika digunakan maupun ketika disimpan sehingga perlu diperhatikan pola dan cara penyimpanannya. Penyimpanan obat yang tepat sesuai dengan bentuk sediaan dan suhu yang sesuai akan mencegah terjadinya penurunan mutu dan kerusakan obat selama penyimpanan [1]. Ketidakstabilan obat akan mengubah zat aktif obat menjadi zat toksik yang dapat merugikan tubuh dan terjadi penurunan sampai hilangnya efek farmakologis obat [2]. Masih banyak masalah yang ditemui dalam penggunaan dan pengelolaan obat dimasyarakat. Salah satunya adalah tingkat pemahaman masyarakat terhadap penyimpanan obat yang tepat masih rendah yaitu dari 344 responden (100 %) hanya 166 responden (53%) yang mengetahui dan memiliki pengetahuan yang baik dalam hal penyimpanan obat [3].

Sirup kering adalah salah satu bentuk sediaan obat yang harus diamati stabilitasnya. Sediaan sirup kering dalam bentuk larutan sensitif terhadap suhu dan kelembapan udara. Kelembapan dan suhu akan meningkatkan mobilitas molekuler dan reaktivitas kimia [4]. Penyimpanan yang tidak tepat akan menyebabkan sirup kering menjadi tidak stabil dalam bentuk larutan, karena dipengaruhi oleh partikel yang terdispersi pada cairan pembawanya sehingga akan terjadinya pembentukan endapan partikel atau *caking* yang bersifat *reversible* ataupun *irreversible* tergantung dari laju alirnya [5]. Selain suhu penyimpanan, waktu dalam penyimpanan yang tidak tepat juga berpengaruh dalam kestabilan sirup kering. Waktu penyimpanan adalah salah satu kriteria yang harus diperhatikan. Lamanya waktu dalam penyimpanan dapat menyebabkan berbagai macam reaksi kimia terjadi pada obat yang menyebabkan ketidakstabilan baik secara fisika maupun kimia [6].

Salah satu sediaan sirup kering yang banyak beredar di pasaran dan perlu diperhatikan stabilitasnya adalah cefadroxil. Cefadroxil merupakan antibiotik yang memiliki cincin β laktam dengan rantai siklik laktam atau amida sehingga bersifat tidak stabil dan mengalami reaksi degradasi atau peruraian dalam larutan selama penyimpanannya dikarenakan adanya reaksi hidrolisis [7]. Reaksi hidrolisis yang terjadi dapat merusak cincin β laktam karena rantai siklik laktam atau amida terbuka dengan cepat akibatnya, dapat menghilangkan efek terapeutik dari cefadroxil [8]. Produk penurunan dari cefadroxil yang menunjukkan adanya peningkatan efek toksisitas dan penurunan aktivitas antibakteri yaitu turunan 2,5-diketopiperazine [7].

Perlakuan dilakukan selama 7 hari penyimpanan pada suhu ruang (15-30°C), suhu sejuk (8-15°C) dan suhu dingin (2-8°C). Penelitian ini menggunakan metode FTIR karena, metode ini penggunaannya sederhana, lebih aman untuk lingkungan, memberikan sensitivitas yang tinggi dan pengukuran yang lebih singkat [9]. Pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh lama waktu penyimpanan dan suhu penyimpanan terhadap persentase penurunan kadar sirup kering cefadroxil.

2. Metode

2.1. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan antara lain satu unit alat FTIR Tipe IR-Spirit QATR-S (Shimadzu), mikropipet (Ecopipette™), pipet volume, pipet tetes, wadah tertutup rapat, neraca analitik (Ohaus), batang pengaduk dan alat-alat gelas lainnya (pyrex). Bahan-bahan yang dibutuhkan antara lain baku cefadroxil (BPF), aquadest, etanol, sirup kering cefadroxil generik (PT. Novapharin, PT. Pharma Laboratories, PT. IFARS).

2.2. Preparasi Sampel

Sampel sirup kering cefadroxil direkonstitusi dengan menggunakan aquadest sebanyak 55 mL sampai tanda batas, lalu disimpan pada suhu ruang (15-30 °C), suhu sejuk (8-15 °C) dan suhu dingin (2-8 °C) selama 7 hari dan terhindar dari cahaya matahari langsung kemudian disaring dengan menggunakan kertas saring untuk dilakukan pengujian stabilitas pada hari ke 0, 3, 5 dan 7.

2.3. Pembuatan Larutan Induk Baku Cefadroxil

Ditimbang dengan seksama baku cefadroxil sebanyak 50 mg kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 500 mL, ditambahkan 50 mL aquadest hingga larut dan dicukupkan volume sampai garis batas sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 10.000 µg/mL.

2.4. Penentuan Spektrum Vibrasi Cefadroxil

Larutan induk baku cefadroxil dengan konsentrasi 10.000 µg/mL diambil 10 µL dengan mikropipet diletakkan pada *sample holder*. Kemudian, dipilih mode *transmittance* pada opsi *spectrum*, diukur vibrasi cefadroxil pada bilangan gelombang 4000 – 400 cm⁻¹.

2.5. Pembuatan Kurva Kalibrasi

Larutan standar cefadroxil dibuat dengan masing-masing konsentrasi 1000, 2000, 3000, 4000 dan 5000 µg/mL. Kemudian, masing-masing larutan standar diambil sebanyak 10 µL dengan mikropipet diletakkan pada *sample holder*. Lalu ukur spektrum dan luas area dengan mode *absorbance* pada opsi *spectrum* pada bilangan gelombang 4000 – 400 cm⁻¹ dan dilanjutkan dengan opsi *quantitation*.

2.6. Uji Stabilitas Sirup Kering Cefadroxil

Sirup kering yang direkonstitusi dipipet setara dengan 30 mg cefadroxil dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, ditambahkan aquadest sampai garis tanda. Kemudian diambil sebanyak 10 µL dengan mikropipet diletakkan pada *sample holder*. Lalu ukur spektrum dan luas area dengan mode *absorbance* pada opsi *spectrum* pada bilangan gelombang 4000 – 400 cm⁻¹. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali replikasi.

3. Hasil dan Pembahasan

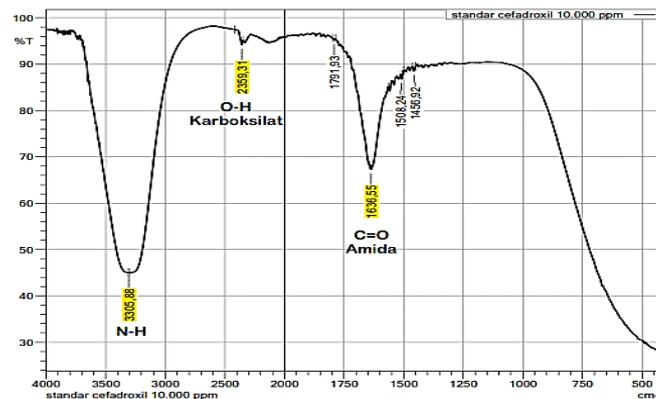
3.1. Preparasi Sampel

Preparasi sampel dilakukan dengan merekonstitusi sampel menggunakan aquadest sebanyak 55 mL dan dipipet sebanyak 1,2 mL setara dengan 30 mg cefadroxil lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, ditambahkan aquadest sampai tanda batas. Konsentrasi sampel yang digunakan sebesar 3000 µg/mL. Sebanyak 10 µL sampel dipipet dengan mikropipet untuk dimasukkan ke dalam *sample holder*.

Pengujian dilakukan pada hari ke 0, 3, 5 dan 7 pada kondisi penyimpanan yang berbeda-beda yaitu suhu ruang (15-30°C), suhu sejuk (8-15°C) dan suhu dingin (2-8°C).

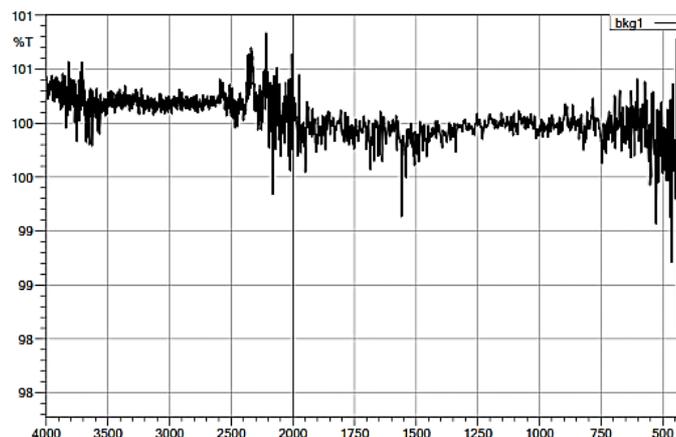
3.2. Penentuan Spektrum Vibrasi

Pelarut yang digunakan dalam penentuan spektrum vibrasi menggunakan aquadest. Penelitian ini digunakan pelarut berupa aquadest, karena cefadroxil memiliki kelarutan yang cukup baik dalam aquadest dan juga untuk meminimalisir adanya bias dalam proses pembacaan FTIR [10]. Spektrum vibrasi aquadest ditunjukkan pada Gambar 3.2.1.



Gambar 3.2.1 Spektrum pelarut

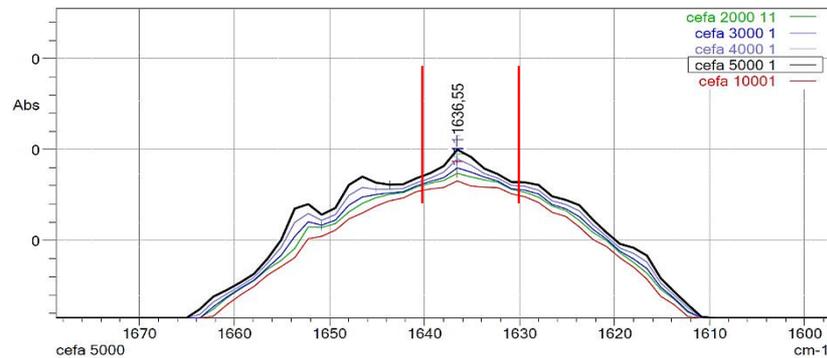
Spektrum vibrasi cefadroxil terlihat pada Gambar 3.2.1 terdiri atas gugus N-H, gugus O-H asam-asam karboksilat dan gugus C=O amida. Prinsip penetapan dari metode yang dilakukan berdasarkan pada gugus C=O amida, karena memberikan pita serapan yang tajam, spesifik dan kuat selain itu, dengan adanya reaksi hidrolisis dapat merusak gugus C=O amida pada cincin β laktam karena terbukanya rantai siklik laktam atau amida sehingga terjadinya penurunan kadar dalam cefadroxil dan menyebabkan ketidakstabilan oleh karena itu, digunakan bilangan gelombang 1680-1630 cm^{-1} untuk menganalisis kadar sirup kering cefadroxil [11].



Gambar 3.2.2 Spektrum vibrasi cefadroxil

3.3. Hasil Perbandingan Spektrum Vibrasi

Konsentrasi cefadroxil yang digunakan antara lain 1000, 2000, 3000, 4000 dan 5000 $\mu\text{g/mL}$. Spektrum vibrasi cefadroxil pada berbagai konsentrasi dapat dilihat pada Gambar 3.3.1.

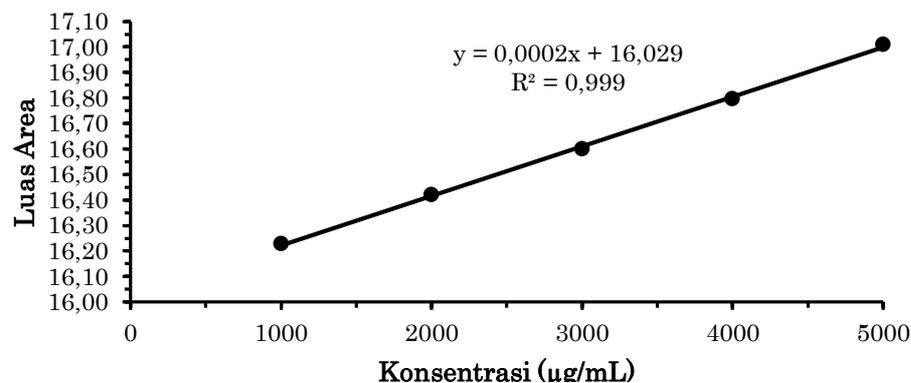


Gambar 3.3.1 Tumpang tindih vibrasi cefadroxil pada berbagai kadar

Spektrum vibrasi cefadroxil pada berbagai kadar menunjukkan bahwa perbedaan kadar tidak berpengaruh dalam perubahan bentuk spektrum, namun mempengaruhi absorbansi yang dihasilkan dengan meningkatnya besaran absorbansi. Pada Gambar 3.3.1 dapat terlihat bahwa semakin tinggi kadar maka semakin tinggi absorbansi yang dihasilkan. Area yang digunakan dalam menganalisis kadar cefadroxil berada pada bilangan gelombang 1640-1630 cm^{-1} seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3 karena memberikan absorbansi terbesar sehingga memiliki sensitivitas yang baik [12].

3.4. Hasil Pembuatan Kurva Kalibrasi

Konsentrasi cefadroxil yang digunakan antara lain 1000, 2000, 3000, 4000 dan 5000 $\mu\text{g/mL}$. Kurva kalibrasi cefadroxil dapat dilihat pada Gambar 3.4.1.

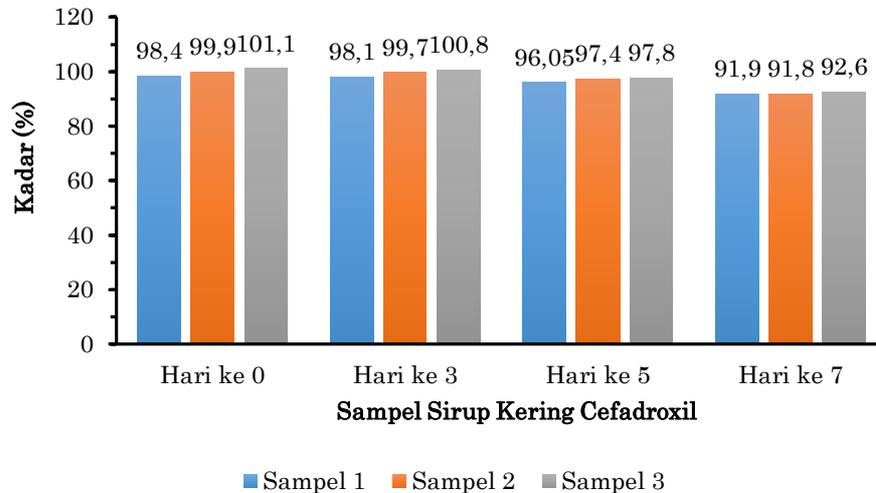


Gambar 3.4.1. Kurva Kalibrasi Standar Cefadroxil

Berdasarkan pada Gambar 3.4.1 terlihat bahwa nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,999 dengan persamaan regresi linear $y = 0,0002x + 16,029$. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kurva kalibrasi cefadroxil menunjukkan nilai linearitas yang baik, hal ini ditunjukkan dari nilai r dimana syarat nilai r yang baik adalah $\geq 0,98$ [13].

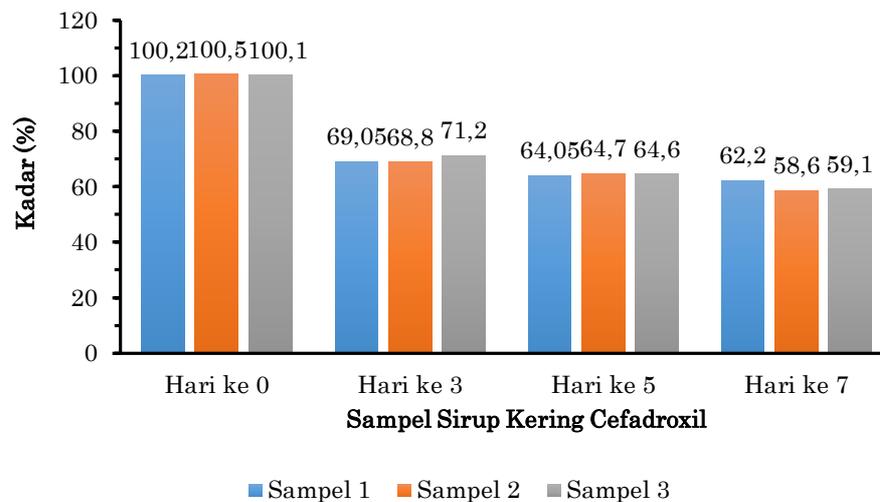
3.5. Analisis Stabilitas Sirup Kering Cefadroxil

Sirup kering cefadroxil dianalisis pada suhu dan waktu penyimpanan yang bervariasi. Waktu yang digunakan dalam pengujian ini selama 7 hari dengan waktu pengujian pada hari ke 0, 3, 5 dan 7 sedangkan suhu penyimpanan yang ditentukan dalam pengujian ini adalah suhu ruang ($15-30^\circ\text{C}$), suhu sejuk ($8-15^\circ\text{C}$) dan suhu dingin ($2-8^\circ\text{C}$). Persentase kadar cefadroxil pada suhu ruang ($15-30^\circ\text{C}$) dapat dilihat pada Gambar 3.5.1



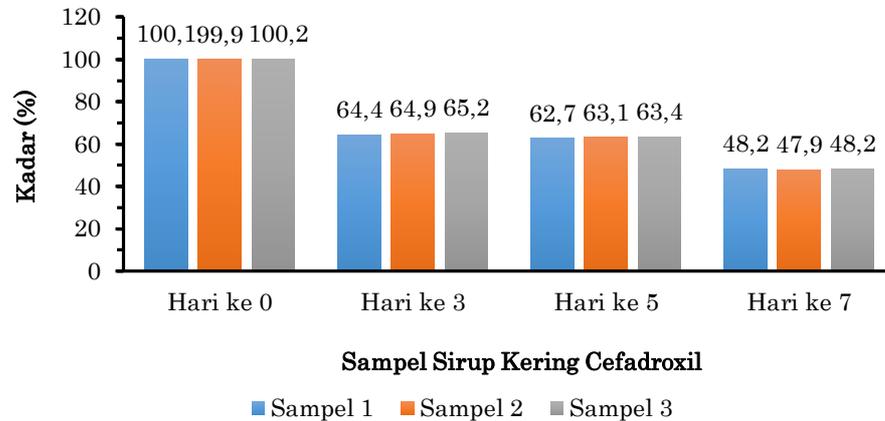
Gambar 3.5.1. Persentase kadar cefadroxil pada suhu ruang (15-30°C)

Terlihat pada Gambar 3.5.1 penyimpanan hari ke 0, persentase kadar rata-rata cefadroxil dari ketiga sampel sebesar 98,4 %, 99,9 % dan 101,1 %. Persentase kadar rata-rata cefadroxil dari ketiga sampel pada penyimpanan hari ke 7 sebesar 91,9 %, 91,8 % dan 92,6 %. Kadar cefadroxil selama 7 hari penyimpanan masih berada dalam rentang kadar yang seharusnya sesuai dengan Farmakope Indonesia Edisi VI yaitu adalah tidak kurang dari 90 % dan tidak lebih dari 120%. Hasil ini menunjukkan bahwa sediaan sirup kering cefadroxil stabil selama penyimpanannya. Persentase kadar cefadroxil pada suhu sejuk (8-15°C) dapat dilihat pada Gambar 3.5.2.



Gambar 6. Persentase kadar cefadroxil pada suhu sejuk (8-15°C)

Berdasarkan pada Gambar 3.5.2. persentase kadar cefadroxil pada hari ke 0 berturut-turut adalah 100,2 %, 100,5 % dan 100,1 %. Pada penyimpanan hari berikutnya yaitu hari ke 3, 5 dan 7 kadar cefadroxil terus mengalami penurunan. Persentase kadar rata-rata cefadroxil dari ketiga sampel pada penyimpanan hari ke 7 sebesar 62,2 %, 58,6 % dan 59,1 %. Hasil ini menunjukkan bahwa cefadroxil sudah mengalami penurunan kadar lebih dari 50 %, sehingga dapat diketahui bahwa sirup kering cefadroxil tidak stabil. Persentase kadar cefadroxil pada suhu dingin (2-8°C) dapat dilihat pada Gambar 3.5.2.



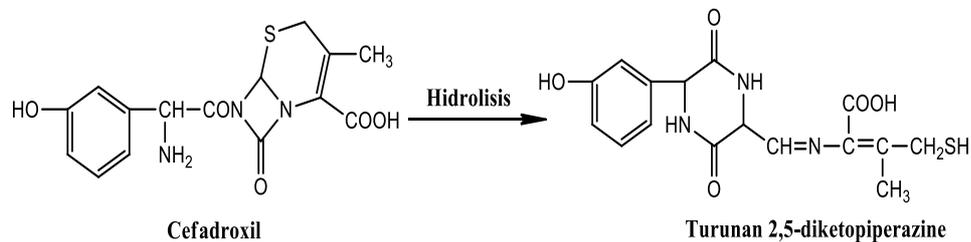
Gambar 3.5.3. Persentase kadar cefadroxil pada suhu dingin (2-8°C)

Persentase kadar cefadroxil pada hari ke 0 dideskripsikan pada Gambar 3.5.3 berturut-turut adalah 100,1 %, 99,9 % dan 100,2 %. Pada penyimpanan hari ke 3, 5 dan 7 kadar cefadroxil terus mengalami penurunan. Persentase kadar rata-rata cefadroxil dari ketiga sampel pada penyimpanan hari ke 7 sebesar 48,2 %, 47,9 % dan 48,2 %. Hasil yang diperoleh memperlihatkan bahwa cefadroxil dalam sediaan sirup kering telah mengalami penurunan kadar hingga lebih dari 60 % sehingga dapat diketahui bahwa sirup kering cefadroxil tidak stabil.

Tabel 3.5.1. Persentase tingkat penurunan kadar cefadroxil

Suhu Penyimpanan	Hari	Penurunan Kadar (%)
Ruang	0	0,00
	3	0,24
	5	2,70
	7	7,67
	0	0,00
Sejuk	3	30,49
	5	35,72
	7	40,16
	0	0,00
Dingin	3	35,00
	5	36,95
	7	51,93
	0	0,00

Pada Tabel 3.5.1 menunjukkan persentase tingkat penurunan kadar cefadroxil pada suhu penyimpanan dingin mencapai lebih dari 50 %. Persentase penurunan terbesar berada pada hari ke 5 dan ke 7, hasil ini menandakan bahwa kandungan cefadroxil dalam sirup kering sudah berkurang atau terurai sebagian. Peruraian cefadroxil terjadi karena ketidakstabilan obat. Ketidakstabilan ini dipengaruhi karena sirup kering sensitif terhadap suhu dan kelembapan [14]. Disisi lain, cefadroxil merupakan antibiotik bakterisidal yang bersifat tidak stabil dan dapat mengalami berbagai reaksi penurunan dalam larutan selama penyimpanannya dikarenakan adanya reaksi hidrolisis [7].



Gambar 3.5.4. Reaksi hidrolisis cefadroxil [7]

Reaksi hidrolisis yang terjadi akan merusak cincin β laktam sehingga rantai siklik laktam atau amida akan terbuka dengan cepat yang mengakibatkan dapat menghilangkan efek terapeutik dari cefadroxil. Adanya reaksi hidrolisis maka air akan mengikat ion H^+ dan OH^- dari gugus amida dan membentuk H_2O [8]. Hasil dari reaksi hidrolisis terlihat pada Gambar 3.5.4, hasil ini akan menghasilkan senyawa yang bersifat toksik dan penurunan aktivitas antibakteri yaitu turunan 2,5-diketopiperazine. Hasil dari reaksi hidrolisis ini juga dapat berpengaruh terhadap penurunan kadar cefadroxil [7][15].

3.6. Analisis Data Dengan ANOVA dan Tukey

Kadar cefadroxil dari tiap kondisi penyimpanan dan tiap waktu penyimpanan dianalisis dengan uji statistik berupa uji *Analysis of Variance* (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95 % dan uji tukey, dengan tujuan untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan dan menentukan kelompok perlakuan yang terbaik. Hasil yang diperoleh dari uji ANOVA dan tukey didapatkan bahwa nilai signifikan yang diperoleh $< 0,05$. Dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan yaitu lamanya waktu penyimpanan dan suhu penyimpanan berpengaruh terhadap persentase kadar cefadroxil.

4. Kesimpulan

Lama waktu penyimpanan dan suhu penyimpanan berpengaruh terhadap penurunan kadar cefadroxil dalam sediaan sirup kering. Persentase penurunan kadar cefadroxil selama 7 hari penyimpanan pada suhu ruang ($15-30\text{ }^\circ\text{C}$) sebesar 7,67 %, pada suhu sejuk ($8-15\text{ }^\circ\text{C}$) sebesar 40,16 % dan pada suhu dingin ($2-8\text{ }^\circ\text{C}$) sebesar 51,39 %. Berdasarkan hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa sirup kering cefadroxil lebih stabil dalam penyimpanan suhu ruang dengan batas penggunaan sampai 7 hari penyimpanan.

Referensi

- [1] J. I. Aurianti, "Hubungan Pengetahuan dan Praktik Terkait Dagusibu Pada Ibu Pkk Pedukuhan Sumberjo, Desa Ngalang, Gedangsari, Gunung Kidul," Universitas Sanata Dharma Yogyakarta, 2020.
- [2] C. Deviarny, H. Lucida, dan Safni, "Uji Stabilitas Kimia Natrium Askorbil Fosfat Dalam Mikroemulsi Dan Analisisnya Dengan HPLC," *J. Farm. Andalas*, vol. 1, no. 1, 2012.
- [3] L. Sari, M. Z. Sailan, dan D. Lanaya, "Edukasi Gema Cermat golongan obat keras pada guru dan orang tua siswa SDN 11 Pangkalan Baru, Bangka Tengah," *INDRA J. Pengabd. Kpd. Masy.*, vol. 1, no. 2, hal. 49–53, 2020,
- [4] I. Golonka, A. Kawacki, dan W. Musial, "Stability Studies of a Mixture of Paracetamol and Ascorbic Acid Prepare Extempore at Elevated Temperature and Humidity Condition," *Trop. J. Pharm. Res. August*, vol. 14, no. 8, hal. 1315–1321, 2015.

- [5] N. Ulva dan W. Wirasti, "Analisis Pengaruh Suhu Penyimpanan Terhadap Stabilitas Suspensi Ibuprofen Menggunakan Metode HPLC (High Performance Liquid Chromatography)," *J. Ilm. JOPHUS J. Pharm. UMUS*, vol. 3, no. 01, hal. 28–36, 202.
- [6] M. M. Alburyhi, A. A. Siah, Noman, dan M. Alwan, "Stability study of six brands of amoxicillin trihydrate and clavulanic acid oral suspension present in Yemen markets," *J. Chem. Pharm. Res.*, vol. 5, no. 5, hal. 293–296, 2013.
- [7] S. W. Shantier, E. A. Gadhariem, K. E. Ibrahim, dan H. A. El-Obeid, "Spectrophotometric determination of cefadroxil in bulk and dosage form using sodium hydroxide," *E-Journal Chem.*, vol. 8, no. 3, hal. 1314–1322, 2011.
- [8] A. S. M. talogo, "Pengaruh Waktu dan Temperatur Penyimpanan Terhadap Tingkat Degradasi Kadar Amoksilin Dalam Sediaan Suspensi Amoksilin Asam Klavunat," UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, 2014.
- [9] I. Nugrahani, E. Y. Manosa, dan L. Chintya, "FTIR-derivative as a green method for simultaneous content determination of caffeine, paracetamol, and acetosal in a tablet compared to HPLC," *Vib. Spectrosc.*, vol. 104, no. 102941, hal. 1–10, 2019.
- [10] S. Umar, M. Selfia, dan R. Azhar, "Studi Kestabilan Fisika Dan Kimia Dispersi Padat Ketoprofen-Urea," *J. Farm. Higea*, vol. 6, no. 2, hal. 162–173, 2014.
- [11] S. Rusmalina, P. Farmasi, dan I. Kesehatan, "Pengaruh Suhu 50°C Dan 60°C Serta Lamanya Pemanasan Terhadap Kadar Amoksisilin Secara Spektrofotometri Inframerah," *Pena J. Ilmu Pengetah. dan Teknol.*, vol. 19, no. 1, 2010.
- [12] M. A. Nasution, "Penetapan Kadar Kloramfenikol Dalam Sediaan Kapsul Dengan Nama Dagang dan Nama Generik Secara Spektrofotometri Fourier Transform Infra Red (FTIR)," Universitas Sumatera utara, 2019.
- [13] A. W. Pramudita, "Validasi Metode Analisis Erdosteine secara KCKT yang digunakan pada Validasi Pembersihan Peralatan Produksi dengan cara Usap," Universitas Airlangga, 2015.
- [14] K. R. Santosh dan Y. T. Naga Satya, "Pharmaceutical Suspensions: Patient Compliance Oral Dosage Forms," *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 5, no. 12, hal. 1471–1537, 2016.
- [15] J. T. Carstensen dan C. Rhodes, *Drug Stability Principles and Practices*, 3 ed. New York: Marcel Dekker, 2000.