

ANALISIS SEFADROKSIL DALAM SUSPENSİ KERING DAN DEGRADASINYA PADA SUHU YANG BERBEDA MENGGUNAKAN METODE KCKT

CEFADROXIL ANALYSIS IN DRY SYRUP AND ITS DEGRADATION ON DIFFERENT TEMPERATURES USING HPLC METHOD

Winasih Rachmawati^{1*}, Dita Puspita Sari¹, Liska Ramdanawati¹

¹Sekolah Tinggi Farmasi Bandung, Jl. Soekarno Hatta 754 Cibiru Bandung 40614, Jawa Barat, Indonesia

*email: winasih.rachmawati@stfb.ac.id

ABSTRAK

Sefadroksil *dry syrup* merupakan sediaan antibiotik yang diberikan untuk pengobatan infeksi saluran pernafasan bagi anak-anak. Penambahan air pada sediaan tersebut dapat mempengaruhi stabilitas kimia jika disimpan dalam jangka waktu tertentu. Kadar sefadroksil dalam sediaan harus memenuhi syarat farmakope yaitu 90-120%. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memperoleh sistem KCKT non dapar untuk analisis sefadroksil dan mengetahui pengaruh penyimpanan pada suhu kamar dan lemari pendingin terhadap kadar sefadroksil dalam sediaan *dry syrup* menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Pada penelitian ini dilakukan analisis kadar menggunakan KCKT dengan kolom *Sunfire C18* 5 μ m (4,6 x 250 mm), fase gerak metanol:air (55:45 v/v), laju alir 1 ml/menit dan detektor UV pada 230 nm. Pada kondisi optimumnya, metode yang digunakan memberikan kurva kalibrasi yang linier pada rentang konsentrasi 6-16 μ g/ml dengan persamaan regresi $y=46698x - 6890,7$. Batas deteksi dan batas kuantisasi sefadroksil adalah 0,090 dan 0,300 μ g/ml. Nilai simpangan baku relatif (SBR) dalam hari berturut-turut 0,281, 1,065 dan 0,659%. Perolehan kembali sefadroksil dalam sampel simulasi sebesar 98,76–99,34%. Sampel direkonstitusi menggunakan akuades, kemudian disimpan selama 14 hari pada suhu ruang (25-30°C) dan lemari pendingin (8°C). Sampel dianalisis pada hari ke-0, 3, 5, 7 dan 14. Dari hasil penelitian ini diketahui bahwa kedua sampel yang disimpan pada suhu ruangan mengalami tingkat degradasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan sampel yang disimpan pada lemari pendingin. Akan tetapi, secara statistik diketahui bahwa perbedaan suhu penyimpanan tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar.

Kata kunci: sefadroksil, *dry syrup*, degradasi, KCKT

ABSTRACT

Cefadroxil dry syrup is an antibiotic dosage form used in treatment to infections of respiratory in paediatrics. The additional of water will affect the chemical stability of cefadroxil in dry syrup dosage form in use for a certain period of time. Cefadroxil levels in the preparation must meet the Indonesian pharmacopoeia requirements of 90-120%. The aims of this research were to obtain the non-buffer HPLC system for cefadroxil analysis and to determine the effect of storage condition on stability of Cefadroxil in dry syrup. The chromatographic separation was

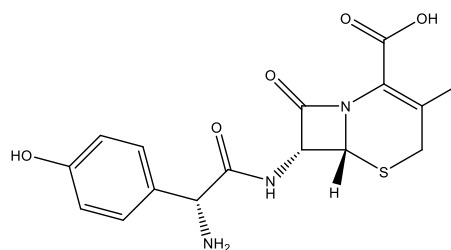
performed by using a column Sunfire C18, 5 μ m (4,6 x 250 mm) with the ratio of mobile phase methanol:water (55: 45 v/v), flow rate 1 ml/minutes and UV detection at 230 nm. Under the optimal conditions, the method gave linear calibration curve over the range of 6-16 μ g/mL with a regression equation of $y = 46698x - 6890.7$. The limit of detection and limit of quantification for cefadroxil were 0.090 dan 0.300 μ g/mL respectively. The intra-day relative standard deviation (RSD) of the method were 0.281, 1.065 dan 0.659% respectively. The recovery for cefadroxil in sample simulation were found to be in a range of 98.76–99.34%. The results showed that both samples were stored at room temperature had more degradation rate than that were stored in refrigerator. But statistically, there was no significant effect on the sample of cefadroxil dry syrup stored at room temperature and refrigerator.

Keywords : cefadroxil, dry syrup, degradation, HPLC

PENDAHULUAN

Sefadroksil termasuk golongan antibiotik β -laktam generasi pertama sefalosporin yang digunakan untuk pengobatan sakit tenggorokan, infeksi saluran kemih dan infeksi kulit (Tjay dan Rahardja, 2007). Di pasaran, antibiotik sefadroksil dapat dijumpai dalam bentuk sediaan tablet, kapsul dan suspensi kering karena sefadroksil lebih aktif dalam penggunaan oral. Bentuk sediaan yang sering di konsumsi yaitu dalam bentuk sirup kering atau *dry syrup* terutama untuk anak-anak. Pada bentuk sediaan ini, sebelum digunakan sediaan diberi air untuk direkonstitusi. Alasan dibuat *dry syrup* ini karena sefadroksil mengandung cincin β -Laktam yang mudah terhidrolisis dengan adanya air dan agar obat lebih stabil baik secara fisik maupun kimia selama masa penyimpanan serta penggunaan sehingga

waktu simpan menjadi lebih lama (Bhandare, 2017).



Gambar 1. Struktur antibiotik sefadroksil (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/47964#section=Structures>)

Kesalahan penyimpanan obat dapat berpengaruh terhadap kondisi obat baik penampilan, kadar dan potensi obat dalam sediaan. Faktor umum yang sering diabaikan oleh pasien antara lain suhu dan lamanya waktu simpan sediaan antibiotik. Keterangan bahwa sediaan disimpan di lemari pendingin atau pada suhu kamar di etiket menunjukkan bahwa suhu penyimpanan sediaan juga mempengaruhi stabilitas dari zat aktif.

Terkadang pasien beranggapan bahwa jika obat disimpan di lemari pendingin akan memperpanjang masa simpan dari sediaan.

Dari penjelasan tersebut, penelitian kali ini akan diketahui stabilitas kimia dari sefadroksil *dry syrup* setelah rekonstitusi dengan mempertimbangkan variasi suhu dan lamanya obat disimpan. Suhu yang digunakan yaitu suhu kamar (25-30°C) dan suhu lemari pendingin (8°C) sebagai gambaran kondisi penyimpanan sediaan di rumah dengan lama pengujian 14 hari dilihat dari waktu pertimbangan penyimpanan maksimal sediaan antibiotik yang telah direkonstitusi (Alzomor, 2018). Dalam Farmakope Indonesia Edisi V dijelaskan bahwa sefadroksil untuk suspensi oral mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (Kemenkes RI, 2014)

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi digunakan untuk pemisahan sejumlah senyawa organik, anorganik, maupun senyawa biologis, analisis ketidakmurnian (*impurities*), analisis senyawa tidak menguap (*non volatile*), penentuan molekul netral, ionik, maupun zwitter ion, isolasi dan pemurnian senyawa; pemisahan senyawa dengan struktur hampir sama, pemisahan senyawa dalam jumlah sekelumit (*trace elements*), dalam jumlah banyak, dan dalam skala industri. Metode

KCKT tidak bersifat destruktif sehingga cocok untuk analisis kualitatif maupun kuantitatif (Gandjar, 2012; Putra, 2004).

Berdasarkan FI V, fase gerak yang digunakan untuk menganalisis sefadroksil dalam bentuk sediaan *dry syrup* adalah dapar fosfat pH 5 dan asetonitrile dengan perbandingan 96 : 4 (Kemenkes RI, 2014). Govinda (2014) melakukan analisis sefadroksil dalam sediaan tablet menggunakan metode KCKT dengan fase gerak dapar fosfat pH 3,5 dan asetonitril dengan perbandingan 65:35 (Govinda, 2014) atau dengan fase gerak dapar fosfat pH 5,0 dan asetonitril dengan perbandingan 96:4 (Devaliya, 2009). Penggunaan dapar sebagai fase gerak juga dilakukan oleh Kao (2014) KH_2PO_4 : asetonitril (65:35 v/v). Fase gerak dapar fosfat, metanol dan asetonitril dengan perbandingan 90:2:8 digunakan pada analisis sefadroksil oleh Kano (2012). Namun dalam praktiknya, penggunaan dapar pada sistem KCKT dihindari karena sifat dapar yang lebih cepat merusak kolom. Dapar terbuat dari asam dan garamnya atau basa dan garamnya dimana garam tersebut memiliki sifat cepat mengkristal sehingga dapat menyumbat kolom. Sehingga tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui sistem KCKT non dapar untuk analisis sefadroksil dan mengetahui pengaruh penyimpanan pada suhu kamar (25-30°C) dan suhu lemari pendingin (8°C)

terhadap kadar sefadroksil *dry syrup* yang telah di rekonstitusi.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat. Sefadroksil *dry syrup*, sefadroksil (*USP*), metanol (*Macroon HPLC grade*) dan akuabides. Satu unit alat KCKT (*Waters 600 Controller*) dengan detektor UV-Vis 2489, kolom *Sunfire C18 5 μ m (4,6 x 250 mm)*, neraca analitik (*Mettler toledo*) *membrane filters 0,4 5 μ m (Phenex)*, Spektrofotometer Ultraviolet-visibel (*Shimadzu Pharmaspec UV-1700*), *ultrasonic cleaner (Branson 5510)* dan alat-alat gelas yang umum digunakan di laboratorium.

Pembuatan Larutan Induk

Sefadroksil monohidrat baku ditimbang secara seksama sebanyak 50,0 mg dan dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 mL. Ditambah akuades 10 mL dikocok dan kemudian di sonikasi selama 5 menit. Lalu ditambah akuades hingga tanda batas, dikocok hingga homogen sehingga didapat larutan dengan kadar 1000 μ g/mL.

Pembuatan Larutan Kerja

Larutan kerja sefadroksil monohidrat dibuat dengan rentang konsentrasi 6-16 μ g/mL dalam pelarut akuabides. Kemudian disaring menggunakan membran filter 0,45 μ m.

Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Larutan standar 10 μ g/mL dianalisis menggunakan spektrofotometer UV dengan kisaran panjang gelombang 200-400 nm. Nilai panjang gelombang serapan maksimum dipilih untuk analisis.

Uji Kesesuaian Sistem

Larutan kerja sefadroksil 10 bpj disaring dengan membran filter Phenex 0,45 μ m kemudian diinjeksikan sebanyak 20 μ L ke sistem KCKT (*Waters 600 Controller*) detektor UV-Vis 2489 dengan kolom *Sunfire C18 5 μ m (4,6 x 250 mm)*, fase gerak akuabides, metanol (*HPLC grade*) dan asetronitril (*HPLC grade*) dan detektor spektrofotometri UV. Untuk mendapatkan kondisi yang optimal dilakukan percobaan dengan mengubah komposisi fase gerak serta laju alir, sehingga dihasilkan kromatogram yang memenuhi persyaratan, yaitu: $N \geq 2000$, $T_f \leq 2$, $k' 2 - 10$ dan %SBR (Simpangan Baku Relatif) $\leq 2\%$. (Kemenkes, 2014)

Validasi Metode Analisis

Metode ini telah divalidasi dengan menggunakan parameter: spesifisitas, linieritas, batas deteksi dan kuantisasi, akurasi dan presisi.

1. Spesifisitas

Larutan kerja 10 µg/ml, larutan sampel simulasi dan larutan blangko diinjeksikan secara terpisah. Hasil kromatogram dilihat waktu retensinya.

2. Linearitas

Larutan kerja yang telah disaring dengan membran 0,45 µm, diambil sebanyak 20 µL kemudian disuntikkan ke dalam KCKT. Luas area yang dihasilkan dicatat dan dibuat persamaan linier hubungan antara kadar dan luas area kromatogram. Nilai *r* dari persamaan tersebut menggambarkan linieritas. Persamaan dinyatakan linier jika nilai *r* yang diperoleh lebih besar dari *r* tabel. Uji Batas Deteksi dan Batas Kuantisasi

Batas deteksi (BD) dan batas kuantisasi (BK) dihitung dari data kurva kalibrasi dengan rumus sebagai berikut:

$$BD = \frac{3 (Sy/x)}{b}$$

$$BK = \frac{10 (Sy/x)}{b}$$

3. Uji Akurasi

Uji akurasi dilakukan dengan metode simulasi. Sampel simulasi dibuat dengan konsentrasi Sefadroksil 80%, 100% dan 120% dari kadar yang tertera dalam label (125mg/5mL). Larutan simulasi dipipet 2 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL, ditambahkan akuades sampai tanda batas lalu disaring. Larutan tersebut diambil sebanyak 1 mL dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL

kemudian ditambahkan akuabides sampai tanda batas dan dikocok. Larutan tersebut menggunakan membran 0,45 µm. Sebanyak 20 µL filtrat disuntikkan ke dalam KCKT. Persen perolehan kembali (%Recovery) dapat ditentukan dengan rumus:

$$\% Recovery = \frac{Kadar\ terukur}{Kadar\ teoritis} \times 100\%$$

4. Uji Presisi

Larutan simulasi yang mengandung 100% sefadroksil (125mg/5mL) dibuat sebanyak enam botol. Larutan simulasi dipipet 2 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL, ditambahkan akuades sampai tanda batas kemudian disaring. Larutan dipipet 1 mL dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL kemudian ditambahkan akuabides sampai tanda batas dan dikocok. Larutan disaring dengan membran 0,45 µm, kemudian diambil sebanyak 20 µL disuntikan ke KCKT sebanyak tiga kali. Uji presisi (keseksamaan) ditentukan dengan parameter SBR (Simpangan Baku Relativ) dengan rumus:

$$\%SBR = \frac{SB}{\bar{X}} \times 100 \%$$

Keterangan: SBR = Simpangan Baku Relatif

SB = Simpangan Baku

$\bar{X}$ = Kadar rata-rata sampel

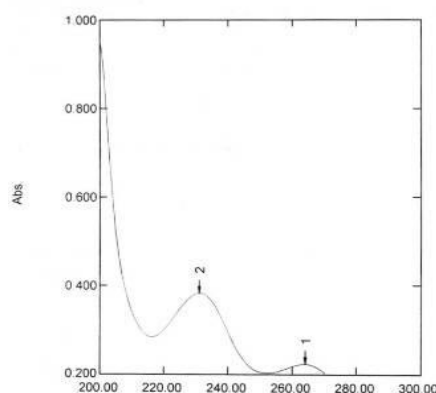
Penetapan Kadar Sampel

Sampel dry syrup yang mengandung sefadroksil (125mg/5mL) direkonstitusi menggunakan akuades kemudian disimpan pada dua kondisi yang berbeda yaitu di dalam ruangan (suhu 25-30°C) dan lemari pendingin (8°C). Pada hari ke-0, 3, 5, 7 dan 14, sampel dikocok menggunakan vortex selama 1 menit, larutan sampel dipipet 2 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL, ditambahkan akuades sampai tanda batas kemudian disaring (1 mL filtrat pertama dibuang). Larutan tersebut dipipet sebanyak 1 mL dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL. Kemudian ditambahkan akuabides sampai tanda batas dan disaring menggunakan membran 0,45 µm. Sebanyak 20 µL filtrat disuntikkan ke dalam KCKT. Kromatogram yang terbentuk diamati dan diukur luas area puncaknya. Luas area puncak yang didapat, di dihitung kadar sefadroksil pada sampel dengan cara diplotkan terhadap persamaan regresi liniernya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini sefadroksil ditetapkan kadarnya pada panjang gelombang 230 nm (Gambar 1) dengan menggunakan fase gerak yang tidak mengandung dapar. Uji kesesuaian sistem di dilakukan untuk mendapatkan pemisahan dan bentuk kromatogram yang memenuhi persyaratan sesuai Farmakope Indonesia. Hasil uji

kesesuaian sistem tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.



Gambar 1. Spektrum serapan maksimum sefadroksil 10 µg/ml dalam air

Tabel 1. Sistem KCKT untuk Sefadroksil

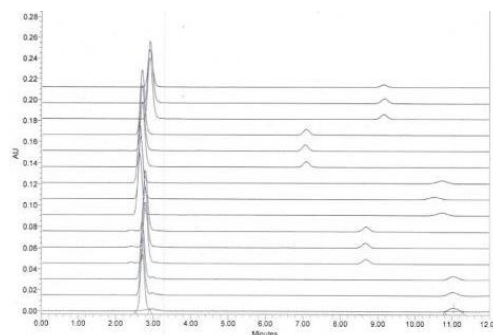
Parameter Uji	Hasil
Lempeng teoritis (<i>N</i>)	2318
Faktor pengekoran (<i>Tf</i>)	1,2
Faktor kapasitas (<i>k'</i>)	12,8
% SBR waktu retensi	1,1

Pemilihan kondisi yang optimum ini berdasarkan pada parameter sesuai dengan Farmakope Indonesia, yaitu faktor pengekoran <2, nilai lempeng teoritis ≥ 2000, dan nilai faktor kapasitas (*k'*) 2-10. Hasil dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Parameter Uji Kesesuaian Sistem

Parameter	Kondisi Pengembangan Metode
Detektor	Ultraviolet 230 nm

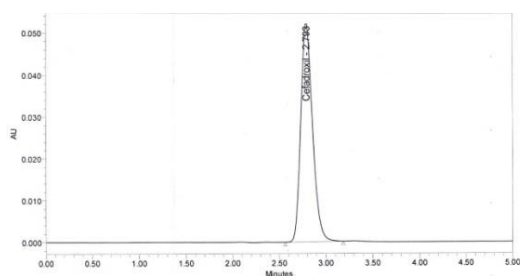
Kolom	Sunfire C18 5 μ m (4,6 x 250 mm)
Fase gerak	metanol:air (55:45)
Laju Alir	1 ml/menit
Temperatur kolom	Suhu ruang
Waktu retensi	2,79 menit



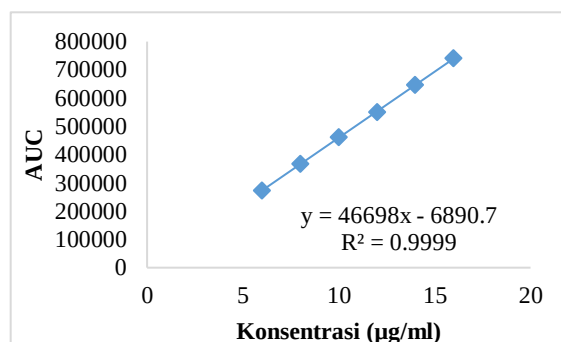
Gambar 3. Kromatogram sefadroksil pada sampel

Validasi Metode Analisis

Spesifisitas ditentukan dengan membandingkan waktu retensi sefadroksil baku dengan sampel simulasi yang mengandung zat tersebut. Dari hasil pengujian dapat terlihat terdapat pergeseran waktu retensi antara baku (2,793 menit) dengan sampel simulasi (2,91 menit) hal ini dapat dipengaruhi oleh keberadaan matriks di dalam sampel simulasi. Akan tetapi perbedaan waktu retensi tersebut tidak terlalu jauh, sehingga sistem KCKT masih dapat digunakan untuk analisis.



Gambar 2. Kromatogram larutan baku sefadroksil 10 µg/ml



Gambar 4. Kurva kalibrasi sefadroksil (6-16 µg/ml)

Tabel 3 Hasil Parameter Validasi

Parameter	Nilai
Persamaan regresi linier	$Y = 46698X - 6890,7$
Koefisien korelasi (r)	0,999
Simpangan baku residual (Sy/x)	1399,255
Koefisien variansi regresi (Vx0)	0,273%
Batas Deteksi	0,090 µg/ml
Batas Kuantisasi	0,30 µg/ml

Akurasi (Ketepatan)

Akurasi diukur sebagai banyaknya analit yang diperoleh kembali pada suatu pengukuran. Pada pengujian dilakukan dengan menggunakan sampel simulasi (*spike placebo recovery*). Akurasi dari sefadroksil dilakukan pada 3 rentang 80, 100 dan 120%. Diperoleh range akurasi sebesar 98,76% - 99,34%. Hasil tersebut berada pada kisaran syarat akurasi yaitu 90-120% (Kemenkes RI, 2014).

Tabel 4 Rata-rata perolehan kembali sefadroksil dalam sampel simulasi

Konsentrasi (µg/ml)	Rekoveri ±SB	SBR (%)
8	99,34 ± 0,219	0,220
10	98,76 ± 0,123	0,125
12	99,34 ± 0,115	0,116

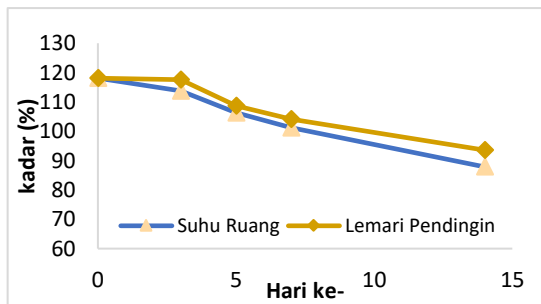
Presisi (Ketelitian)

Presisi menyatakan metode analisa yang teliti akan memberikan hasil pengukuran tetap pada setiap waktu dari sampel yang sama. Presisi dilakukan selama tiga hari (*interday precission*) masing-masing dilakukan 6 kali pengulangan. Presisi dinyatakan sebagai simpangan baku (SB) atau simpangan baku relative (%SBR) dengan nilai di bawah 2%.

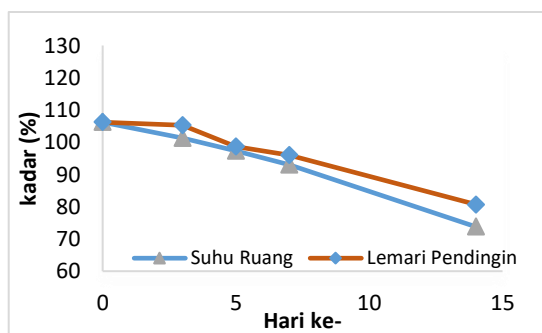
Tabel 5 Nilai simpangan baku relatif sefadroksil dalam sampel simulasi

Replikasi	Konsentrasi (µg/ml) pada hari ke-		
	1	2	3
1	9,965 ±	10,072 ±	10,453 ±
	0,023	0,015	0,054
2	9,935 ±	10,064 ±	10,556 ±
	0,032	0,088	0,068
3	9,914 ±	9,857 ±	10,591 ±
	0,024	0,045	0,007
4	9,930 ±	10,097 ±	10,498 ±
	0,015	0,058	0,017
5	9,953 ±	10,106 ±	10,474 ±
	0,039	0,014	0,063
6	9,921 ±	10,158 ±	10,552 ±
	0,005	0,045	0,086
Rata - Rata	9,936	10,059	10,521
SB	0,028	0,107	0,069
SBR(%)	0,281	1,065	0,659

Sampel sefadroksil *dry syrup* dipilih sebanyak dua merek. Untuk mengetahui pengaruh suhu penyimpanan terhadap kadar sefadroksil dilakukan rekonstitusi sirup sefadroksil menggunakan akuades, kemudian disimpan selama 14 hari di suhu ruang dan di dalam lemari es. Sampel diambil pada hari ke-0, 3, 5, 7 dan 14 kemudian dianalisis menggunakan KCKT. Kadar sefadroksil diperoleh dari persamaan regresi linear, kemudian dihitung persentase kadarnya.



Gambar 5. Grafik penurunan kadar sefadroksil pada sampel A yang disimpan di suhu ruang dan lemari pendingin



Gambar 6. Grafik penurunan kadar sefadroksil pada sampel B yang disimpan di suhu ruang dan lemari pendingin

Kadar sefadroksil dalam sampel mengalami penurunan hingga di bawah 90% setelah disimpan lebih dari 7 hari. Hal ini mengakibatkan kadar yang tidak sesuai dengan persyaratan farmakope yaitu di rentang 90-120%.

Meskipun kadar selama 7 hari masih memenuhi syarat sesuai farmakope, tidak menjadikan dasar bahwa penggunaan antibiotik ini dapat dikonsumsi selama 7 hari. Penggunaan sirup sefadroksil tidak boleh melebihi 3 hari tetap harus dipatuhi.

Uji korelasi Pearson dilakukan menggunakan SPSS Statistic 20. Dari hasil yang didapat, bahwa pada suhu ruang (25-30°C) dan pada suhu lemari pendingin (8°C) secara statistik tidak memiliki hubungan (korelasi) dengan nilai signifikansi >0,05 sehingga H0 diterima, artinya dengan perbedaan suhu ruang (25-30°C) dan pada suhu lemari pendingin (8°C) tidak menyebabkan penurunan kadar secara signifikan sehingga sediaan yang disimpan baik pada suhu ruang (25-30°C) dan pada suhu lemari pendingin (8°C) masih dapat dikonsumsi dan memberikan efek yang hampir sama.

KESIMPULAN

1. Sistem KCKT non dapar yang dapat digunakan untuk analisis sefadroksil dalam sediaan *dry syrup* adalah kolom *Sunfire C18* 5µm (4,6 x 250 mm), fase gerak metanol:air (55:45 v/v), laju alir 1 mL/menit, dan detektor UV pada 230 nm.
2. Kedua sampel yang disimpan pada suhu ruangan mengalami tingkat degradasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan sampel yang disimpan pada lemari pendingin. Akan tetapi, secara statistik diketahui bahwa perbedaan suhu penyimpanan tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar (Sig >0,05).

DAFTAR PUSTAKA

- Alzomor, A.K.Y., Noman, N.M., & Esmail, Y.A., (2018): Stability Of Reconstituted Cefadroxil Oral Suspension Using Three Types Of Water At Different Storage Conditions. *Research Journal of Life Science, Bioinformatics, Pharmaceuticals and Chemical Sciences*, 4(5), 627-630
- Bhandare, P.S., and Yadav, A.V., (2017): A review on Dry Syrup for Paediatrics, *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, vol. 9, issue 1, 25-31.
- Connors, K.A., Amidon, G.L., Stella V.J. (1992): Stabilitas Kimiawi Sediaan Farmasi, Buku Pegangan bagi Tenaga Farmasi Edisi kedua, Semarang, IKIP Semarang Press, 295-301.
- Devaliya, R. And Jain, U.K., (2009): Noval Estimation of Cefadroxil in Tablet Dosage Forms by RP-HPLC, India, *Oriental Journal of Chemistry*, Vol. 25(4), 1053 -1058.
- Gandjar, I.G. dan Rohman, A. (2012): Kimia Farmasi Analisis Cetakan X, Yogyakarta, Pustaka Pelajar, 378-400, 456-473.
- Govinda, R., Uma, S., Phanindra., Mahesh, N. (2014): Development and validation of RP-HPLC method for the estimation of Cefadroxil Monohydrate in bulk and its tablet dosage form, *Bapatla. Adv. Pharm. Edu. & Res.*, 71-74.
- Harmita. (2008): Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya, *Majalah Ilmu Kefarmasian Volume 1 No.3*, Jakarta.
- Kano, E.K., Serra, C.H.R., Koono, E.E.M., Fukuda, K., and Porta, V., (2012): An Efficient HPLC-UV Method for Quantitative Determination of Cefadroxil in Human Plasma and Its Application in Pharmacokinetics Studies, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 35:1871–1881.
- Kementerian Kesehatan RI, (2014): Farmakope Indonesia Edisi V, Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta, 1124-1125, 1127, 1537-1539, 1669.
- Putra, E. (2004): Kromatografi Cair Kinerja Tinggi dalam Bidang Farmasi, USU Digital Library, Sumatera Utara.
- Rao, K. G., Shankar, B. U., Phanindra, B. and Naik, M. B., (2014): Development and validation of RP-HPLC method for the estimation of Cefadroxil Monohydrate in bulk and its tablet dosage form, *J. Adv. Pharm. Edu. & Res.*, vol. 4, Issue 1., 71-74.
- Tjay, T.H. dan Rahardja , K. (2007): Obat-Obat Penting : Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya Edisi VI Cetakan I, Jakarta, PT. Elex Media Komputindo, 54-56, 59, 63-64, 68-69.