

FORMULASI DAN EVALUASI STABILITAS FISIK SUSPENSI IBUPROFEN DENGAN MENGGUNAKAN NATROSOL HBR SEBAGAI BAHAN PENSUSPENSI

Emilia^{*)}, Wintari TAURINA^{*)} dan Andhi FAHRURROJI
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak
ami_pjs91@yahoo.com : ai_bella17@yahoo.co.id

ABSTRACT

Ibuprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug which is practically insoluble in water it can be made in the form of suspension. Suspension requires suspending agent such as natrosol HBR for increasing the viscosity and reducing the rate of sedimentation that can produce stable suspension. The aimed of this research is to find the influence of natrosol HBR as the suspending agent toward physical stability of suspension. The method used in the manufacture of ibuprofen suspension is dispersion method. Ibuprofen suspensions were made with variation concentrations of 1%; 1.5%; 2% natrosol HBR respectively. In order to know the physical stability of suspension, it should be carried out organoleptic, density test, particle size distribution, viscosity test, sedimentation volume, redispersibility and pH test. The test result for three formulation suspensions for 30 days storage showed that the physical stability changed in various showed concentration of natrosol. This research shown that the formulation with concentration of Natrosol Hbr 1% showed the best physical stability of the three formulas which indicated by the required results of the density test, sedimentation volume and redispersibility as well as the best particle size distribution and viscosity of the three formulas ibuprofen suspensions.

Keywords: *suspension, ibuprofen, natrosol HBR*

PENDAHULUAN

Ibuprofen (Gambar 1) merupakan obat yang praktis tidak larut dalam air dan merupakan obat antiinflamasi nonsteroid yang umumnya digunakan sebagai obat penurun panas anak di masyarakat. Salah satu cara untuk mengatasi masalah kelarutan ibuprofen adalah dengan membuat formulasi suspensi ibuprofen sehingga dihasilkan sediaan yang stabil.

Pada sediaan suspensi, selain adanya zat aktif juga diperlukan bahan pensuspensi. Bahan pensuspensi digunakan untuk

meningkatkan viskositas dan memperlambat sedimentasi sehingga dapat menghasilkan suatu suspensi yang stabil⁽¹⁾.

Pembuatan formulasi suspensi ibuprofen dalam penelitian ini menggunakan bahan pensuspensi berupa natrosol HBR yang merupakan turunan selulosa. Penelitian terkait yang memanfaatkan natrosol HR sebagai bahan pensuspensi pada suspensi enalapril maleate menghasilkan suspensi yang stabil dengan uji viskositas dan pH tidak menunjukkan perubahan yang signifikan selama 30 hari penyimpanan yang dievaluasi setiap 7 hari⁽²⁾. Akan tetapi,

belum ada penelitian yang menggunakan natrosol HBR sebagai bahan pensuspensi untuk suspensi ibuprofen. Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian tentang formulasi suspensi ibuprofen dengan menggunakan natrosol HBR sebagai bahan pensuspensi beserta evaluasi stabilitas fisik suspensi yang dihasilkan tersebut, sehingga melalui penelitian ini diharapkan dapat ditemukan konsentrasi yang tepat untuk menghasilkan suspensi ibuprofen yang stabil. Adapun evaluasi stabilitas fisik yang dilakukan meliputi organoleptis, volume sedimentasi, redispersi, massa jenis, viskositas, distribusi ukuran partikel dan pengukuran pH yang dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu ruangan tanpa terpapar cahaya selama 30 hari dan dievaluasi setiap 7 hari.

METODOLOGI

Alat

Corong (Pyrex), gelas ukur (Pyrex), kompor listrik (Schott, tipe D-55122), mikroskop (Zeiss Primostar), mixer (Zeppelin, tipe B5A), mortir, objek glas, pH meter (Horiba, tipe B-212), piknometer (Pyrex), pipet ukur (Pyrex), stamper, stopwatch, tabung reaksi

(Pyrex), timbangan elektrik (Ohaus, tipe PA2102), *viscometer stormer* (Krebs, tipe BGD183).

Bahan

Akuades, perasa jeruk (Gunacipta Multirasa), Natrosol Hbr (Aqualon, batch J0325/12), pewarna jingga (Gunacipta Multirasa), sukrosa (Sweet Indolampung), serbuk ibuprofen (Shandong Xinhua Pharmaceutical, batch 12083609), natrium sitrat.

Pembuatan Suspensi Ibuprofen

Formula suspensi ibuprofen dibuat ke dalam 3 bentuk formula (Tabel 1) untuk mengetahui berapakah konsentrasi natrosol HBr yang paling baik sebagai bahan pensuspensi. Tahapan awal, dikalibrasi botol yang akan digunakan. Kemudian larutkan natrosol HBr dalam air panas. Selanjutnya sukrosa dan natrium sitrat dilarutkan ke dalam sejumlah aquadest. Dimasukkan ibuprofen ke dalam bahan pensuspensi dan ditambahkan larutan sukrosa dan natrium sitrat. Suspensi ditambahkan perasa jeruk dan pewarna jingga, lalu dimixer hingga selama 10 menit dengan kecepatan *mixing flour*.

Tabel 1. Formula Suspensi Ibuprofen

Bahan	Formula		
	F1	F2	F3
Ibuprofen (g)	2,00	2,00	2,00
Natrosol HBR %	1,00	1,50	2,00
Sukrosa (g)	25,00	25,00	25,00
Natrium sitrat (g)	2,00	2,00	2,00
Perasa jeruk (mL)	0,50	0,50	0,50
Pewarna jingga (mL)	0,25	0,25	0,25
Aquadest (mL)	ad 100,00	ad 100,00	ad 100,00

Evaluasi Stabilitas Fisik Suspensi Ibuprofen

1. Organoleptis

Pemeriksaan organoleptik yang dilakukan meliputi bau, warna, dan rasa

2. Massa Jenis

Piknometer kosong yang bersih dan kering ditimbang (a). Kemudian aquadest dimasukkan ke dalam piknometer dan ditimbang beratnya (b). Piknometer dibersihkan dan dikeringkan. Suspensi ibuprofen dimasukkan ke dalam piknometer, kemudian ditimbang beratnya (c). Massa jenis suspensi ibuprofen ditentukan menggunakan persamaan (1).

$$\rho = \frac{c-a}{b-a} \times \rho \dots \dots \dots (1)$$

3. Distribusi Ukuran Partikel

Suspensi diencerkan dan dibuat sediaan yang cukup antara 3-5 sediaan diatas objek glass. Kemudian objek glass yang berisi preparat yang akan diamati diletakkan di tengah-tengah meja benda.

Lensa objektif diturunkan sampai berjarak kira-kira 3 mm dengan benda yang akan diamati. Sambil melihat melalui lensa okuler, pengatur kasar diputar ke atas sehingga partikel yang akan diamati terlihat jelas. Kemudian dihitung nilai antilog SD diameter dari 20 partikel suspensi tersebut. Jika nilai antilog SD < 1,2, maka jumlah partikel yang diukur ≥ 500. Sedangkan jika nilai antilog SD > 1,2 maka jumlah partikel yang harus diukur adalah ≥ 1000. Selanjutnya dilakukan pengelompokkan dengan menentukan ukuran partikel yang terkecil yang tersebar. Dibuat grafik distribusi ukuran partikel dan ditentukan harga diameternya.

4. Viskositas

Tahapan awal, ditentukan nilai Kv viscometer stormer dengan sampel suspensi ibuprofen. Sampel dimasukkan ke dalam wadah. Sampel dinaikkan hingga tanda batas pada dayung terendam, tepat letaknya di tengah

sampel. Rem dilepas sehingga pemberat akan meluncur ke bawah. Lakukan prosedur dengan pemberat anak timbangan yang bervariasi (W) yaitu: 30, 60, 90, 120, dan 150 gram. Dicatat nilai rpm yang dihasilkan pada setiap anak timbangan yang berbeda. Selanjutnya dicari nilai regresi linier dari bobot anak timbangan (x) vs rpm (y) sehingga diperoleh persamaan (2). Nilai y pada persamaan regresi dianggap nol, sehingga dapat dicari nilai x (Wf). Ditentukan viskositasnya dengan menggunakan persamaan (3).

$$y = bx + a \dots\dots\dots (2)$$

$$\eta = \frac{Kv(W-Wf)}{rpm} \dots\dots\dots (3)$$

5. Volume Sedimentasi

Suspensi ibuprofen dimasukkan ke dalam gelas ukur 10 mL dan disimpan pada suhu kamar serta terlindung dari cahaya secara langsung. Volume suspensi ibuprofen yang diisikan merupakan volume awal (Vo). Perubahan volume diukur dan dicatat setiap selama 30 hari tanpa pengadukan hingga tinggi sedimentasi konstan. Volume tersebut merupakan volume akhir (Vu). Volume sedimentasi dapat ditentukan dengan menggunakan persamaan 4.

$$F = Vu/Vo \dots\dots\dots (4)$$

6. Redispersi

Uji Redispersi dilakukan setelah evaluasi volume sedimentasi selesai dilakukan. Tabung reaksi berisi suspensi ibuprofen yang telah dievaluasi volume sedimentasinya diputar 180 derajat dan dibalik ke posisi semula. Kemampuan redispersi baik bila suspensi telah terdispersi sempurna dan diberi nilai 100%. Setiap pengulangan uji redispersi pada sampel yang sama, maka akan menurunkan nilai redispersi sebesar 5%.

7. Pengukuran pH

Suspensi ibuprofen dituangkan ke dalam wadah khusus pada pH meter secukupnya. Tunggu hingga pH meter menunjukkan posisi tetap, pH yang ditampilkan pada layar digital pH meter dicatat

Analisis Data

Data hasil pengamatan uji stabilitas fisik Data yang diperoleh dari pengujian dibandingkan dengan persyaratan-persyaratan yang terdapat dalam literatur serta dianalisis menggunakan *software R* versi 2.15.2 dengan uji Kruskal Wallis pada modul *R-Comander*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengamatan Organoleptis

Berdasarkan hasil pengamatan organoleptis yang meliputi warna, bau dan rasa yang diamati setiap 7 hari sekali pada masing-masing formula suspensi ibuprofen dapat terlihat terjadi perubahan organoleptis pada suspensi ibuprofen tersebut. Tabel 2 menggambarkan adanya perubahan bau

yang awalnya suspensi ini memiliki aroma jeruk menjadi berbau obat. Adapun perubahan warna yang terjadi adalah suspensi yang pada awalnya memiliki warna jingga cerah berubah menjadi jingga kekuningan. Sedangkan perubahan rasa suspensi ibuprofen yaitu berkurangnya rasa jeruk yang kuat.

Tabel 2. Hasil Pengamatan Organoleptis

Organoleptis	Formula	Waktu penyimpanannya (hari)				
		0	7	14	21	30
Bau	F1	-	+	+	+	+
	F2	-	+	+	+	+
	F3	-	+	+	+	+
Warna	F1	-	-	+	+	+
	F2	-	-	-	+	+
	F3	-	-	-	-	+
Rasa	F1	-	-	-	+	+
	F2	-	-	-	+	+
	F3	-	-	-	-	+

Keterangan:

- + : Ada perubahan
- : Tidak ada perubahan
- F1 : Natrosol HBr 1%
- F2 : Natrosol HBr 1,5%
- F3 : Natrosol HBr 2%

Perubahan organoleptis yang terjadi selama 30 hari penyimpanan suspensi menandakan adanya ketidakstabilan pada sediaan suspensi ibuprofen ini. Hal ini dapat diakibatkan adanya perubahan partikel obat dalam suspensi ibuprofen yang dihasilkan, Kondisi ini didukung dengan hasil uji distribusi partikel obat yaitu adanya perubahan stabilitas partikel obat yang disimpan selama 30 hari. Perubahan organoleptis yang terjadi pada sediaan

suspensi dapat diakibatkan oleh ketidakseragaman distribusi bahan penyusun suspensi, pertumbuhan kristal atau adanya perubahan pada partikel obat⁽³⁾.

Pengukuran Massa Jenis

Hasil uji massa jenis pada yang ditunjukkan pada tabel 3, diketahui bahwa ketiga formula suspensi ibuprofen telah memenuhi syarat massa jenis suspensi yaitu >1,00 g/cm³.

Tabel 3. Hasil Perhitungan Pada Evaluasi Stabilitas Fisik ($\bar{x} \pm SD$, n=3)

Waktu (Hari)	Formula	ρ (g/cm ³)	η (poise)	F	pH	Redispersi (%)	d (μ m)
1	F1	1,09 ± 0,00	50,20 ± 0,03	1,00 ± 0,00	4,2 ± 0,00	80,00 ± 0,00	47,68 ± 4,65
7		1,09 ± 0,00	49,77 ± 0,17	0,98 ± 0,00	4,0 ± 0,11		
14		1,08 ± 0,00	47,20 ± 0,06	0,96 ± 0,00	3,9 ± 0,05		
21		1,07 ± 0,00	47,24 ± 0,16	0,96 ± 0,00	3,9 ± 0,00		
30		1,07 ± 0,00	46,75 ± 0,01	0,96 ± 0,00	3,9 ± 0,00		
1	F2	1,11 ± 0,00	80,40 ± 0,45	1,00 ± 0,00	4,1 ± 0,00	90,00 ± 0,00	52,99 ± 0,46
7		1,09 ± 0,00	78,19 ± 0,03	1,00 ± 0,00	3,9 ± 0,05		
14		1,08 ± 0,00	72,35 ± 0,21	1,00 ± 0,00	3,9 ± 0,05		
21		1,08 ± 0,00	69,36 ± 0,14	0,98 ± 0,00	3,8 ± 0,05		
30		1,07 ± 0,00	64,44 ± 0,13	0,98 ± 0,00	3,7 ± 0,05		
1	F3	1,10 ± 0,00	205,20 ± 1,44	1,00 ± 0,00	4,0 ± 0,00	70,00 ± 0,00	55,14 ± 2,21
7		1,10 ± 0,00	199,42 ± 0,05	1,00 ± 0,00	4,0 ± 0,00		
14		1,09 ± 0,00	197,06 ± 0,06	1,00 ± 0,00	3,8 ± 0,00		
21		1,09 ± 0,00	196,05 ± 0,78	0,99 ± 0,00	3,8 ± 0,00		
30		1,08 ± 0,00	195,50 ± 0,15	0,99 ± 0,00	3,7 ± 0,00		

Keterangan:

ρ = Massa jenis

η = Viskositas

F = Volume Sedimentasi

d = Garis tengah partikel

Adanya perubahan massa jenis pada masing-masing formula suspensi ibuprofen ini diperkuat dengan hasil uji Kruskal-Wallis. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan signifikan massa jenis suspensi ibuprofen selama penyimpanan selama 30 hari.

Pengukuran Distribusi Ukuran Partikel

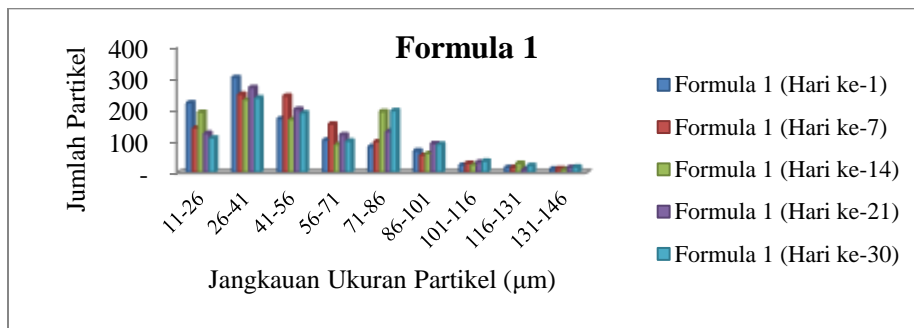
Hasil uji distribusi ukuran partikel suspensi ibuprofen disajikan ke dalam bentuk histogram (Gambar 1-3). Setelah dianalisis secara statistik, data ukuran partikel suspensi tersebut memiliki distribusi

yang normal. Ukuran partikel suspensi ibuprofen meningkat seiring dengan bertambahnya waktu penyimpanannya. Hal ini dapat diakibatkan adanya pertumbuhan kristal. Fenomena ini lebih dikenal dengan nama *Ostwald Ripening* yaitu berubahnya partikel kecil menjadi partikel besar yang diakibatkan oleh adanya perubahan temperatur penyimpanan. Adanya perubahan partikel obat ini diperkuat dengan hasil uji Kruskal-Wallis. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada ukuran partikel obat selama

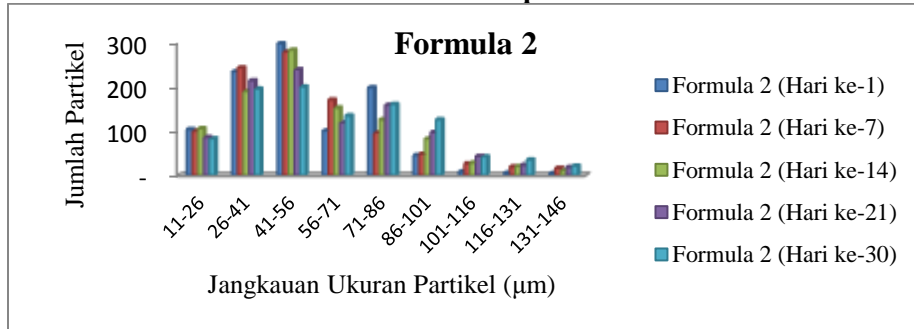
penyimpanan 30 hari. Selanjutnya dilakukan perhitungan diameter ukuran partikel suspensi.

Berdasarkan data pada tabel 3, maka dapat diketahui bahwa ukuran partikel suspensi ibuprofen bertambah seiring dengan bertambahnya konsentrasi bahan

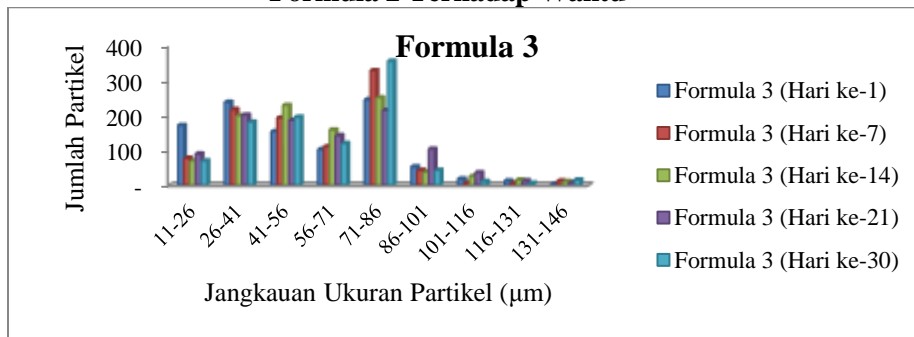
pensuspensi yang digunakan. Pada kebanyakan suspensi sediaan farmasi yang baik, diameter partikel berkisar antar 1,00-50,00 $\mu\text{m}^{(4)}$. Hasil yang paling baik yaitu formula 1 (natrosol HBR 1%) dengan rata-rata diameter ukuran partikel sebesar 47,68 μm



Gambar 1. Histogram Perbandingan Distribusi Ukuran Partikel Formula 1 Terhadap Waktu



Gambar 2. Histogram Perbandingan Distribusi Ukuran Partikel Formula 2 Terhadap Waktu



Gambar 3. Histogram Perbandingan Distribusi Ukuran Partikel Formula 3 Terhadap Waktu

Pengukuran Viskositas

Viskositas suspensi ibuprofen bertambah seiring bertambahnya konsentrasi bahan pensuspensi yang ditunjukkan pada tabel 3. Viskositas F3 terlihat menyimpang jauh dari viskositas F1 dan F2. Hal ini dapat diakibatkan adanya pengaruh perubahan temperatur F3. Viskositas sediaan cair yang mengandung natrosol akan meningkat ketika suhu rendah dan sebaliknya⁽⁵⁾. Viskositas sediaan cair yang mengandung 1% natrosol HBr adalah 15-25 poise⁽⁶⁾. Hasil yang paling baik yaitu F1 dengan rata-rata nilai viskositas 50,20 poise, dimana nilai ini jauh dari nilai viskositas yang baik secara teoritis. Hal ini dapat saja disebabkan oleh adanya bahan tambahan lain seperti sukrosa yang dapat meningkatkan viskositas⁽⁶⁾. Ketiga formulasi suspensi ibuprofen mengalami penurunan viskositas selama penyimpanan 30 hari.

Selain dipengaruhi oleh perubahan temperatur, penurunan viskositas pada suspensi yang menggunakan bahan pensuspensi dari golongan polisakarida (natrosol HBr) seiring dengan bertambahnya usia sediaan tersebut dapat diakibatkan oleh adanya pertumbuhan bakteri pada sediaan tersebut⁽⁷⁾. Adanya perubahan viskositas pada masing-masing formula diperkuat dengan hasil uji Kruskal- Wallis yang

dilanjutkan dengan uji Wilcoxon. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan signifikan viskositas setiap formula selama penyimpanan 30 hari.

Pengukuran Volume Sedimentasi

Berdasarkan hasil perhitungan nilai F yang ditunjukkan pada tabel 3, menunjukkan adanya penurunan nilai F pada masing-masing sediaan yang disimpan selama 30 hari. Volume sedimentasi pada suspensi dengan pelarut air akan menurun ketika konsentrasi ion meningkat⁽⁸⁾. Adanya perubahan konsentrasi ion pada masing-masing formula dapat disebabkan oleh adanya perubahan pH. Sediaan cair yang mengandung natrosol HBr dengan pH rendah akan menyebabkan terjadinya hidrolisis asam dan umumnya terjadi pada polimer polisakarida yang larut air⁽⁵⁾. Adanya perubahan nilai F pada masing-masing formula diperkuat dengan hasil uji Kruskal-Wallis. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan signifikan viskositas selama penyimpanan 30 hari.

Pengamatan Redispersi

Berdasarkan data hasil pengujian redispersi yang ditunjukkan pada tabel 3, maka dapat terlihat bahwa pada F1 dan F2 kemampuan redisperasi dari sediaan suspensi ibuprofen meningkat seiring dengan meningkatnya penggunaan seri

konsentrasi bahan pensuspensi. Suspensi yang terdispersi kembali dengan mudah pada umumnya memiliki nilai F dan viskositas tinggi karena rendahnya nilai F mengindikasikan telah terjadinya caking⁽⁹⁾. Akan tetapi pada F3 tidak mengikuti pola di atas, hal ini ditunjukkan dengan dihasilkannya nilai persen redispersi yang terkecil dari semua formula yang ada. Hal ini diakibatkan tingginya viskositas F3 sehingga sediaan sukar untuk dievaluasi dan membutuhkan pengulangan uji redispersi yang lebih banyak daripada formula lainnya.

Pengukuran pH

Berdasarkan hasil pengukuran pH yang ditunjukkan pada tabel 3, dapat diketahui bahwa pH ketiga formula suspensi memenuhi syarat uji pH suspensi ibuprofen yaitu berada pada rentang 3,5-5,0⁽¹⁰⁾. Selain itu, pH ketiga formula suspensi diketahui meningkat seiring bertambahnya konsentrasi dari natrosol HBr. Hal ini dapat disebabkan oleh natrosol HBr yang bersifat asam. Semakin lama waktu penyimpanan, akan mengakibatkan penurunan pH sediaan. Hal ini dapat diakibatkan oleh tidak tersedianya buffer sebagai penyangga pH suspensi. Sediaan cair yang mengandung natrosol dengan pH kurang dari 5 cenderung kurang stabil dan sering kali terjadi hidrolisis⁽⁶⁾. Selain itu, faktor terkontaminasinya suspensi

dengan lingkungan sehingga terjadinya penguraian senyawa yang bersifat asam seperti natrosol HBr dan ibuprofen juga dapat menjadi penyebab perubahan pH suspensi. Adanya perbedaan pH pada masing-masing formula diperkuat dengan hasil uji Kruskal-Wallis. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan pH yang signifikan pada suspensi yang disimpan selama 30 hari.

Penentuan Konsentrasi Natrosol HBR Paling Baik Sebagai Bahan Pensuspensi

Uji stabilitas fisik menghasilkan konsentrasi natrosol HBr 1% sebagai konsentrasi paling baik yang dapat digunakan sebagai bahan pensuspensi pada suspensi ibuprofen. Suspensi ibuprofen dengan konsentrasi natrosol HBr 1% menunjukkan hasil uji massa jenis, volume sedimentasi, redispersi dan pH yang memenuhi syarat. Massa jenis suspensi ibuprofen dengan konsentrasi natrosol HBr 1% adalah $>1\text{g/cm}^3$. Volume sedimentasi suspensi ibuprofen dengan konsentrasi natrosol HBr 1% mendekati nilai 1. Suspensi ibuprofen dengan konsentrasi natrosol HBr 1% termasuk suspensi yang mudah diredispersikan. pH suspensi ibuprofen dengan konsentrasi natrosol HBr 1% memenuhi persyaratan pH suspensi ibuprofen yaitu 3,5-5,0. Selain itu, hasil uji

distribusi ukuran partikel dan viskositas pada suspensi ibuprofen dengan konsentrasi natrosol HBr 1% merupakan yang paling baik dari ketiga formula suspensi ibuprofen meskipun terjadi perubahan stabilitas distribusi ukuran partikel dan viskositas setelah suspensi disimpan selama 30 hari.

KESIMPULAN

Stabilitas fisik ketiga formula dengan konsentrasi natrosol HBr 1%, 1,5% dan 2% tidak stabil secara organoleptis, viskositas dan distribusi ukuran partikel. Ketiga formula menunjukkan hasil uji stabilitas massa jenis, volume sedimentasi, redispersi, dan pH yang baik. Stabilitas fisik suspensi yang paling stabil adalah formula dengan seri konsentrasi natrosol HBr 1% yang ditunjukkan dengan hasil dari uji massa jenis, volume sedimentasi, redispersi dan pH yang memenuhi syarat, serta hasil uji distribusi ukuran partikel dan viskositas yang paling baik dari ketiga formula suspensi ibuprofen.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chasanah, N., 2010, Formulasi Suspensi Doksisisiklin Menggunakan Suspending Agentpulvis Gummi Arabici: Uji Stabilitas Fisik Dan Daya Antibakteri, *Skripsi*, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta
2. Sosnowska, K., Winnicka, K., dan Koanik, A.C., 2009, Stability Of Extemporaneous Enalapril Maleate Suspensions For Pediatric Use Prepared From Commercially Available Tablets, *Acta Pol. Pharm.*, **66**(3): 321-326
3. Jain, G., Khar,R.K., dan Ahmad, F.J., 2011. *Theory and Practice of Physical Pharmacy*, London: Elsevier, Hal.459-470
4. Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, UI-Press, Jakarta, Hal. 355-356
5. Aqualon, 1999, *Natrosol Hydroxyethylcellulose: Physical and Chemical Properties*, Hercules Incorporated, Wilmington, Hal. 10-11
6. Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Cook, W.G., dan Fenton, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*, Pharmaceutical Press, London, Hal. 311, 641
7. Nep, E.I., dan Conway, B.R., 2011. Evaluation of Grewia Polysaccharide Gum as A Suspending Agent, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **3**(2): 168-173
8. Chen, J., dan Anandarajah, A., 1998, *Pore Fluid Properties and Compressibility of Kaolinite, Clays Clay Miner.*, **46** (2): 145-152.

9. Intelligens, 2003, *Optimizing Redispersible Suspension with INForm*, (Online), www.intelligensys.co.uk/models/extras/suspension-nn.pdf dikunjungi 24 Mei 2013
10. Gowan, W.G., 1994. *Aqueous pharmaceutical suspension for substantially water insoluble pharmaceutical actives*, (Online), <http://www.google.com/patents/US5374659> dikunjungi 24 Mei 2013.