

**Review: Analisis Senyawa Kombinasi Sediaan Obat Flu menggunakan
Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)**

Laporan Tugas Akhir

**Pricella Fadhila Choirunnisa
11161159**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

**Review: Analisis Senyawa Kombinasi Sediaan Obat Flu menggunakan
Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)**

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Pricella Fadhila Choirunnisa
11161159**

Bandung, Agustus 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



Fauzan Zein Muttaqin

(Dr. apt. Fauzan Zein Muttaqin, M.Si.)



(apt. Purwaniati, M.Si.)

ABSTRAK

Review: Analisis Senyawa Kombinasi Sediaan Obat Flu menggunakan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)

Oleh :

Pricella Fadhila Choirunnisa

11161159

Abstrak

Saat ini banyak sediaan obat flu yang beredar dengan berbagai merk dagang. Obat flu yang beredar merupakan suatu bentuk sediaan multikomponen. Sediaan multikomponen merupakan sediaan obat yang terdiri dari beberapa zat aktif. Suatu sediaan obat harus memenuhi beberapa persyaratan untuk menjamin kualitas sediaan obat. Salah satu persyaratannya adalah kadar obat yang dikandung harus memenuhi persyaratan farmakope. Untuk menetapkan kadar senyawa dalam sediaan obat flu dapat menggunakan metode KCKT. Dalam review jurnal ini penulis mendeskripsikan analisis kadar senyawa kombinasi sediaan flu menggunakan KCKT. Metode KCKT yang paling banyak digunakan yaitu KCKT fase terbalik (KCKT-FT) dengan sistem fase diam C18, dan fase gerak KH_2PO_4 dan metanol. Pemilihan fase gerak didasarkan pada pemisahan senyawa yang dilihat dari bentuk kromatogram, waktu retensi yang singkat, kepolaran, fase gerak, dan harga pelarut.

Kata kunci : analisis obat flu; kombinasi obat flu; KCKT

ABSTRACT

Review: Analysis of Compound Levels of Commons Cold Drug Preparations Using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Method

By :

Pricella Fadhila Choirunnisa

11161159

Abstract

Nowadays many cold medicine preparations circulating with various trademarks. Flu medicine circulating is a multi-component dosage form. Multicomponent preparations are drug preparations consisting of several active substances. A drug preparation must meet several requirements to ensure the quality of drug preparations. One of the requirements is that the drug content contained must meet pharmacopeia requirements. To determine the levels of compounds in cold medicine preparations, you can use the HPLC method. In the review of this journal, the authors describe the analysis of the levels of flu compound preparations using HPLC. Most widely used HPLC method is reverse phase HPLC (RP-HPLC) with the stationary phase C18, the mobile phase KH₂PO₄ and methanol. The selection of the mobile phase is based on the separation of the compound as seen from its peak, the short retention time, polarity, and the price of the solvent.

Keywords: *analysis cold drug; cold drug combination; HPLC*

KATA PENGANTAR

Puji syukur senantiasa saya ucapkan kepada Allah SWT Tuhan semesta alam yang telah memberikan karunia, nikmat, rahmat, dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul '**Review: Analisis Kadar Senyawa Kombinasi Sediaan Obat Flu menggunakan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)**' dapat diselesaikan dengan baik.

Penyusunan proposal skripsi ini tidak terlepas dari dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, untuk itu penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dan bimbingannya selama pembuatan proposal. Oleh karena itu, dengan rasa hormat penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Ibu apt., Elis Susilawati, M.Si. selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi di Universitas Bhakti Kencana Bandung yang telah membantu dan memberikan bimbingan untuk penyusunan Karya Tulis Ilmiah.
2. Bapak Dr. apt., Fauzan Zein Muttaqin, M.Si. selaku pembimbing utama yang telah membantu dan memberikan bimbingan selama penyusunan proposal tingkat akhir.
3. Ibu apt., Purwaniati, M.Si. selaku pembimbing serta yang telah membantu dan memberikan bimbingan selama penyusunan proposal tingkat akhir.
4. Bapak dan Ibu dosen Universitas Bhakti Kencana yang telah memotivasi dan memberikan ilmunya.
5. Orangtua tercinta dan keluarga yang selalu mendoakan, mendukung, memberi nasehat, semangat dan dorongan serta memberikan bantuan baik moril maupun materil selama kegiatan penyusunan proposal tingkat akhir.
6. Seluruh rekan – rekan seperjuangan program studi S1 angkatan 2016 Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana angkatan 2016 yang sama-sama berjuang dan telah memberikan dukungan serta semangat selama penyusunan proposal tingkat akhir.

Dengan segala kerendahan hati penulis menyadari banyak kekurangan dalam penyusunan proposal ini dan masih jauh dari kesempurnaan. Maka dari itu, penulis memohon maaf atas kekurangannya serta penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan proposal tingkat akhir pada masa yang akan datang. Penulis juga mengharapkan supaya proposal tingkat akhir ini dapat bermanfaat baik bagi penulis maupun yang membacanya.

Bandung, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	viii
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	9
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	10
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	11
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	33
DAFTAR PUSTAKA	34

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Kombinasi sediaan obat flu, efek farmakologi, dan keuntungan dari kombinasi tersebut	12
Tabel 5.2 Metode analisis yang digunakan dalam analisis obat flu	14

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Skema aliran KCKT	5
Gambar 2.2 Insrumen KCKT	6
Gambar 5.1. Spektrum overlay 10 ppm dalam metanol	11
Gambar 5.2. Kromatogram Pemisahan Senyawa Guaifenesin dan Dekstrometorfan ...	30
Gambar 5.3. Kromatogram Pemisahan Senyawa Teofilin, Guaifenesin, dan Difenhidramin	31
Gambar 5.4. Kromatogram Pemisahan Senyawa Bromheksin dan Difenhidramin ...	3

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
KCKT	Kromatografi Cair Kinerja Tinggi
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
GC	Gas Chromatography
GC-MS	Gas Chromatography – Mass Spectrometry
KLT	Kromatografi Lapis Tipis
TF	Tailing Factor
LoD	Limit of Detection
LoQ	Limit of Quantification
μL	mikroliter

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Flu biasa (*common-cold*), salesma atau batuk pilek adalah infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) yang sangat sering terjadi di masyarakat Indonesia. Saat ini banyak beredar obat batuk pilek dengan berbagai merk dagang. Obat batuk pilek yang beredar termasuk suatu bentuk sediaan multikomponen. Sediaan multikomponen merupakan sediaan farmasi yang terdiri dari beberapa zat aktif. Sediaan kombinasi dengan beberapa zat aktif ini dimaksudkan untuk memudahkan pasien dalam meminum obat dan dapat meningkatkan efek dari masing - masing zat aktif (Gitawati, 2014).

Obat flu ada dalam berbagai bentuk sediaan (tablet, sirup, dll.) Obat flu seringkali mengandung campuran kompleks senyawa nitrogen sebagai bahan aktif. Obat flu terdapat dalam proporsi yang bervariasi dan sangat berbeda, memiliki sifat beragam yang melekat pada formulasi dan tindakan yang diinginkan, dan sering memiliki beberapa sifat fisik dan kimia yang serupa. Hal ini membuat komposisi senyawa obat susah dipisahkan (Vignaduzzo & Kaufman, 2013).

Setiap obat memiliki beberapa persyaratan yang harus dipenuhi untuk menjamin kualitas sediaan obat. Salah satu persyaratannya adalah kadar obat yang dikandung harus memenuhi persyaratan kadar seperti yang tercantum dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya. Sediaan obat yang berkualitas baik akan menunjang tercapainya efek terapeutik yang diharapkan (Yuliantiny, Rendrika, & Hermanto, 2017).

Salah satu metode untuk melakukan penetapan kadar adalah KCKT atau Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. KCKT merupakan metode analisa yang dapat digunakan untuk kontrol kualitas obat karena dapat menghasilkan pemisahan yang sangat efisien dan mempunyai sensitivitas deteksi yang tinggi. KCKT dapat digunakan untuk menentukan kestabilan suatu produk obat termasuk analisis kuantitatif maupun kualitatif produk obat (Adriyani, Rifai, & Yulianty, 2018).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis melakukan review jurnal mengenai analisis kadar sediaan obat flu menggunakan metode KCKT atau Kromatografi Cair Kinerja Tinggi.

1.2 . Rumusan masalah

1. Bagaimana hasil pemisahan senyawa kombinasi dalam sediaan obat flu dengan metode KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi)?
2. Apakah hasil validasi analisis senyawa secara simultan dalam sediaan obat flu dengan KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi) memenuhi persyaratan?

1.3 . Tujuan Penelitian

1. Memisahkan senyawa kombinasi dalam sediaan obat flu menggunakan metode KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi)
2. Menganalisis data validasi yang didapat dari sediaan obat flu dengan metode KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi)

1.4. Hipotesis penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah analisis senyawa multikomponen dalam suatu sediaan dapat dilakukan menggunakan instrument KCKT

1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Waktu penelitian dilakukan pada bulan Januari 2020 – Juni 2020. Bertempat di Laboratorium Universitas Bhakti Kencana Bandung, yang bertempat di Jl. Soekarno Hatta No.754, Cipadung Kidul, Kec. Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat 40614.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Influenza

2.1.1. Definisi Influenza

Influenza (flu) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus myxovirus. Ada empat jenis virus influenza diantaranya influenza A, B, dan C. Virus influenza A menyebabkan epidemi flu musiman, dan virus influenza B menyebabkan wabah sporadis (Ghebrehewet, Macpherson, & Ho, 2016). Influenza dapat terjadi sepanjang tahun di daerah iklim tropis dan subtropics, dapat terjadi kenaikan kasus selama musim dingin atau musim hujan (Uyeki, 2017).

2.1.2. Gejala Umum dan Faktor Resiko

Gejala umum dari influenza diantaranya myalgia, sakit kepala, malaise, batuk kering, sakit tenggorokan, dan hidung tersumbat. Sangat memungkinkan bila ada gejala gastrointestinal mual, muntah, dan diare (Ghebrehewet et al., 2016). Adapun faktor resiko dari penyakit influenza adalah:

- Daya tahan tubuh menurun
- Kondisi lingkungan hidup (kepadatan penduduk yang tinggi)
- Perubahan musim/cuaca
- Penyakit Paru Obstruksif Kronik (PPOK)
- Usia lanjut

(IDI, 2017)

2.1.3. Patofisiologi Influenza

Influenza terjadi di saluran pernafasan atas yang disebabkan infeksi oleh virus bernama myxovirus. Virus influenza menginfeksi epitel pernafasan dimana hemagglutinin (HA) dibelah. Penularan terjadi melalui kontak droplet inhalasi dari penderita dengan orang yang rentan terkena influenza. Virus influenza A dapat menyebabkan pneumonia akut, sedangkan virus influenza B hanya terjadi jika ada wabah sporadis (terjadi di panti jompo, panti asuhan) (Kalil & Thomas, 2019).

2.1.4. Terapi Influenza

Tujuan utama pengobatan penyakit influenza adalah penurunan gejala sejak onset 24 jam dan penurunan keparahan penyakit. Pada pasien dengan penyakit influenza yang parah direkomendasikan mengkonsumsi obat antivirus yang diantaranya adalah oseltamivir, zanamivir, peramivir, dan baloxavir (diindikasikan untuk penyakit influenza tanpa komplikasi dan diatas umur 12 tahun). Oseltamivir dan zanamivir hanya digunakan untuk pasien dengan influenza parah. (Gaitonde, Moore, & Morgan, 2019).

Oseltamivir dan zanamivir bekerja dengan menghambat neuraminidase. Keduanya memblokir pelepasan dan penyebaran partikel virus baru dari sel inang. Zanamivir diberikan pada pasien secara inhalasi dengan menggunakan

diskhaler, dan disarankan diberikan untuk pasien dengan penyakit asthma atau PPOK (penyakit paru obstruksi kronis) atau pasien yang mengalami penurunan puncak laju aliran ekspirasi (FEV1) selama pengobatan (Perrie, 2006).

Adamantine aktif melawan virus influenza A tapi tidak bisa melawan virus influenza B. Mekanisme kerja adamantine dengan menghambat pelepasan virus, direkomendasikan untuk pengobatan dan profilaksis. Adamantine memiliki harga yang lebih murah dari obat golongan penghambat neuraminidase. Namun karena memiliki efek samping lebih merugikan terutama yang berkaitan dengan sistem saraf pusat (gugup, kecemasan, dan pusing) adamantine tidak direkomendasikan kembali. Sejumlah produk yang mengandung analgesik, antihistamin, dan dekonjestan tersedia untuk mengurangi gejala flu tanpa komplikasi dan sering direkomendasikan. (Perrie, 2006)

2.2. KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi)

HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) adalah teknik kromatografi yang digunakan untuk memisahkan, mengidentifikasi, menetapkan kadar komponen campuran misalkan pemisahan senyawa kimia atau identifikasi konstituen dari sampel biologis (Siouffi, 2005).

Pemisahan campuran senyawa dengan KCKT didasarkan pada perbedaan afinitas terhadap bahan adsorben dalam kolom atau fase gerak, yang menyebabkan perbedaan kecepatan pemisahan dari tiap senyawa. Pemisahan KCKT bergantung pada beberapa parameter yaitu polaritas, laju alir, pH, komposisi, dan beberapa parameter yang menjadi sifat matriks sampel diantaranya: jenis dan sifat fase diam, juga factor lingkungan (suhu dan jenis detector) (Sahu et al., 2018).

KCKT dengan detektor UV, fluorimetri, atau MS (massa) paling banyak digunakan untuk analisis. Metode lain untuk menentukan kadar senyawa diantaranya UV spectroscopy, Kromatografi Lapis Tipis (KLT), Kromatografi Gas (KG), GC-MS, Capillary Electrophoresis dan Spektrofotometri multivariat. Spektrofotometri, GC, atau metode yang membutuhkan pemisahan KLT bila digunakan untuk menganalisis senyawa multikomponen seperti sediaan obat flu/batuk dapat mengganggu kandungan matriks sampel, sehingga tidak cocok digunakan untuk menganalisis senyawa multi komponen. (Sawant & Borkar, 2014).

2.2.1. Klasifikasi KCKT

Berdasarkan jenis stasionernya yang digunakan untuk pemisahan, KCKT terbagi menjadi dua yaitu fase normal dan fase terbalik:

a. KCKT – Fase Normal

KCKT fase normal memisahkan analit berdasarkan kepolaran. Fase diam KCKT bersifat polar dan fase geraknya bersifat non polar. Sampel bersifat nonpolar akan terelusi lebih dulu

b. KCKT – Fase Terbalik

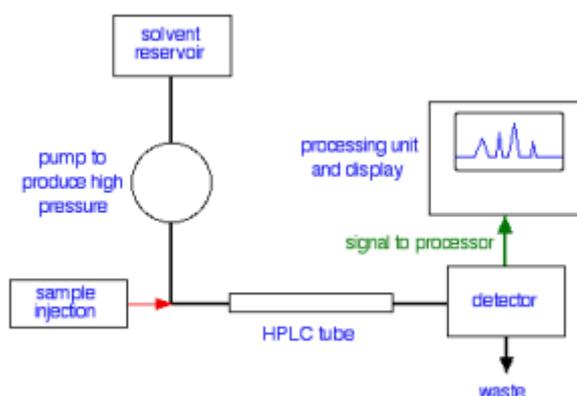
KCKT fase terbalik memiliki fase diam bersifat non polar dan fase gerak bersifat polar. Dengan KCKT fase terbalik, sampel polar akan terelusi lebih dulu daripada sampel nonpolar. KCKT fase terbalik lebih banyak digunakan

karena kebanyakan bahan alam dan bahan baku obat yang dianalisis menggunakan KCKT bersifat polar.

(Sahu et al., 2018)

2.2.2. Cara Kerja KCKT

Sampel yang akan dianalisis diinjeksikan dalam volume kecil kedalam aliran fase gerak, Pergerakan analit dalam kolom diperlambat oleh adanya interaksi kimia atau fisik dengan fase diam. Jumlah analit yang diperlambat tergantung pada sifat analit dan sifat komponen fase diam dan fase gerak. Waktu yang dibutuhkan untuk suatu analit terelusi disebut waktu retensi; waktu retensi dalam kondisi tertentu dianggap sebagai karakteristik identifikasi dari suatu analit. Pelarut yang digunakan mencakup kombinasi air atau berbagai campuran larutan senyawa organik (umumnya asetonitril dan metanol). Air mungkin mengandung buffer atau garam untuk membantu pemisahan analit seperti asam trifluoroasetat yang bertindak sebagai pasangan ion. Pemilihan pelarut, aditif, dan gradien bergantung pada sifat analit dan fase diamnya (Kumar, Bharadwaj, Gupta, & Kumar, 2015).



Gambar 2.1. Skema aliran KCKT (Kumar et al., 2015)

2.2.3. Instrumen KCKT

1. Penampung fasa gerak

Fase gerak ditampung dalam wadah kaca, dan biasanya terdiri dari campuran solven polar dan non polar

2. Pompa

Pompa mengirimkan fase gerak dari penampung atau *reservoir* ke kolom lalu dialihkan ke dalam detektor. Tekanan pompa berkisar sekitar 42000 KPa, yang bergantung pada dimensi kolom, ukuran partikel, laju aliran, dan komposisi fase gerak.

3. *Sample Injector*

Injektor dapat berupa infus soliter atau *computerized injector*. Injektor pada KCKT memiliki daya tamping 0.1 sampai 100 mL dengan kemampuan dibawah tekanan tinggi (hingga 4000 psi).

4. Kolom

Kolom biasanya terbuat dari stainless steel berukuran panjang 50 mm sampai 300 mm dengan diameter 2 sampai 5 mm. Kolom berfungsi sebagai tempat terjadinya pemisahan komponen sampel.

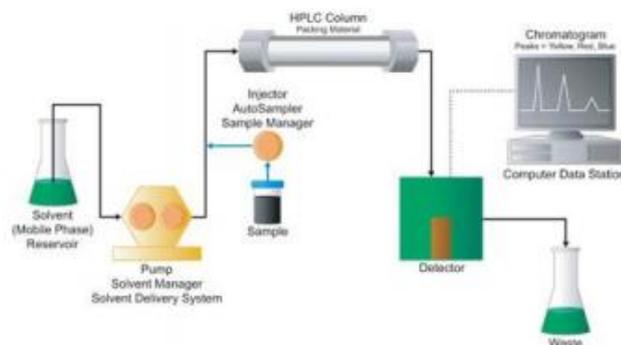
5. Detektor

Detektor yang terletak diujung kolom bertugas untuk mendeteksi analit yang terelusi dari kolom kromatografi. Detektor yang biasa digunakan diantaranya spektroskopi UV, fluoresensi, spektrometri massa, dan elektrokimia.

6. Data Output (Integrator)

Sinyal dari detektor dikumpulkan pada perekam grafik atau integrator elektronik yang berfluktuasi dalam kualitas dan kapasitasnya untuk memproses dan menyimpan informasi kromatografi. PC menampilkan hasil analisis dari detektor dalam hasil yang tidak sulit untuk ditafsirkan.

(Thammana, 2016)



Gambar 2.2. Instrumen KCKT (Kumar et al., 2015)

2.2.4. Parameter KCKT

Ada beberapa syarat parameter KCKT diantaranya:

1. Waktu retensi

Waktu retensi merupakan parameter yang paling banyak digunakan untuk analit, dan yang paling mudah untuk dianalisis. Walaupun mudah dianalisis, waktu retensi merupakan parameter universal yang paling akhir. Waktu retensi analit bergantung pada laju alir fase gerak dan stabilitas laju alir. Semakin cepat laju alir, semakin singkat waktu retensi.

2. Faktor Retensi (k')

Faktor kapasitas (k) didefinisikan sebagai perbandingan antara waktu yang dibutuhkan solut berada dalam fase diam dan waktu yang dibutuhkan solut dalam fase gerak. Harga faktor retensi (k') optimal adalah berkisar antara 2 sampai 5.

3. Resolusi (R_s)

Tujuan sederhana KCKT adalah mendapatkan pemisahan campuran sampel. Untuk mencapai tujuan ini, diperlukan untuk menghitung ukuran kuantitatif dari pemisahan relatif atau resolusi. Resolusi, R_s , dari dua puncak berdekatan didefinisikan sebagai perbandingan jarak antara dua puncak, dibagi dengan rata-rata lebar puncak.

4. Efisiensi (*theoretical plates*)
Untuk kolom kromatografi, jumlah lempeng atau *theoretical plate number* (N) didasarkan pada konsep lempeng teoritis pada kolom yang digunakan sebagai ukuran efisiensi.
5. Puncak Asimetri
Kurva isotherm dapat berubah menjadi dua puncak asimetris yakni membentuk puncak yang berekor (*tailing*) dan adanya puncak pendahulu (*fronting*) jika ada perubahan rasio perbandingan fase gerak. *Tailing* dan *fronting* tidak diinginkan karena dapat menyebabkan pemisahan kurang baik dan data retensi kurang reproduksibel

(Thammana, 2016)

2.2.5. Validasi Metode

1. Akurasi (%recovery)
Akurasi adalah kedekatan nilai terukur dengan nilai yang diterima. Akurasi menunjukkan penyimpangan antara nilai rata – rata yang dianalisis dengan nilai sebenarnya. Akurasi dihitung dari hasil pengujian sebagai persentase analit yang diperoleh kembali dari hasil analisis. Dinyatakan dengan %Recovery dengan penetapan kadar yang diketahui atau ditambahkan.
2. Presisi (%RSD)
Presisi adalah tingkat kesesuaian antara hasil analisis yang diperoleh pada beberapa sampel yang dianalisis dengan KCKT. Terdiri dari dua komponen yaitu pengulangan dan presisi menengah. Presisi menengah atau *intermediate precision* didapat dari variasi hasil analisis seperti hari yang berbeda, instrument yang berbeda, dan analisis yang berbeda. Presisi dinyatakan dalam %RSD
3. Linieritas
Linieritas adalah kemampuan prosedur analisis untuk mendapat respon yang berbanding lurus dengan konsentrasi analit dalam sampel. Jika metode linier, hasil pengujian sebanding dengan konsentrasi analit dalam rentang sampel tertentu. Linieritas dinyatakan dengan kemiringan garis regresi yang lurus.
4. Limit of Detection (LoD) dan Limit of Quantification (LoQ)
LoD adalah jumlah terendah analit dalam sampel yang dapat dideteksi, namun tidak terhitung secara pasti. LoD didasarkan pada rasio *signal-to-noise* (S/N) (3:1), biasanya dinyatakan sebagai konsentrasi analit dalam sampel. Sedangkan LoQ adalah jumlah terendah analit dalam sampel yang dapat ditentukan secara kuantitatif dengan presisi dan akurasi yang sesuai. LoQ didasarkan pada rasio *signal-to-noise* (S/N) (10:1). Rumus:

$$LOD = 3.3 \left(\frac{SD}{S} \right) \text{ dan } LOQ = 10 \left(\frac{SD}{S} \right)$$

5. Spesifitas
Spesifitas adalah kemampuan untuk menilai adanya analit komponen seperti pengotor, produk degradasi, dan eksipien. Spesifitas hanya menganalisis komponen yang diinginkan tanpa adanya gangguan dari zat lain.
6. Robustness
Robustness adalah kemampuan suatu metode analisis untuk tidak terpengaruh pada variasi metode terhadap parameter (misalnya pH, komposisi fase gerak, suhu, dan pengaturan instrument).

7. Uji degradasi

Degradasi adalah uji untuk menganalisa penguraian yang disebabkan oleh beberapa kondisi tertentu pada berbagai kondisi. Uji degradasi diantaranya ada oksidasi, degradasi kondisi asam, degradasi kondisi basa, degradasi pada suhu panas, dan degradasi yang disebabkan oleh lampu UV (*photo stability*).
(Kumar et al., 2015)