



## PROFIL DISOLUSI TERBANDING TEOFILIN TABLET GENERIK, NAMA DAGANG, DAN SEDIAAN LEPAS LAMBAT

### *THE COMPARATIVE DISSOLUTION PROFILE OF GENERIC TABLET THEOPHYLLINE, TRADE NAMES, AND SUSTAINED RELEASE*

**Muhammad Tegar Tri Rizky<sup>1</sup>, Gabena Indrayani Dalimunthe<sup>1\*</sup>, Minda Sari Lubis<sup>1</sup>, Rafita Yuniarti<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Nusantara Al Washliyah, Jl. Garu II No. 93, Medan

Korespondensi :

Gabena Indrayani Dalimunthe : Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Nusantara Al Washliyah, Jl. Garu II No. 93, Medan, 20147  
No. Hp: 085262615909

\*Email: [gabenaindrayani@yahoo.co.id](mailto:gabenaindrayani@yahoo.co.id)

#### ABSTRAK

Saat ini industri farmasi memproduksi berbagai bentuk sediaan obat. Hal ini membuat kebanyakan masyarakat bingung dalam memilih obat untuk dikonsumsi sesuai kebutuhannya. Padahal berbagai bentuk sediaan obat mempunyai tujuannya masing-masing dalam penggunaannya, diantaranya dengan laju pelepasan berbeda. Dalam hal ini profil laju pelepasan obat sangat penting diperhatikan, mulai dari konsentrasi waktu awal mula obat masuk ke dalam darah sampai habisnya terabsorpsi oleh tubuh.

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat profil disolusi dari teofilin tablet generik, nama dagang, dan sustained release. Uji disolusi untuk melihat laju pelepasan teofilin dari tablet generik, nama dagang, dan lepas lambat dilakukan berbagai waktu dalam medium lambung buatan pH 1,2, dan untuk tablet sustained release juga dilakukan dalam medium berganti, lambung buatan pH 1,2 sampai menit ke 180, dilanjutkan dalam medium usus buatan pH 7,4 sampai menit ke 450.

Laju pelepasan teofilin hasil disolusi pada menit ke 240 dalam medium lambung buatan pH 1,2 menunjukkan pada tablet generik ( $98,29 \pm 0,60$ )%, nama dagang ( $99,85 \pm 0,80$ )%, dan sustained release ( $50,10 \pm 0,69$ )%. Laju pelepasan teofilin tablet sustained release dalam medium berganti, medium lambung buatan pH 1,2 pada 180 menit ( $46,09 \pm 0,69$ )%, dilanjutkan dalam medium usus buatan pH 7,4 sampai 450 menit ( $99,71 \pm 0,79$ )%. Kesimpulannya tablet teofilin nama dagang lebih cepat terlepas sempurna waktunya dibanding dengan tablet teofilin generik pada rentan waktu 75 menit sedangkan untuk teofilin sediaan lepas lambat membutuhkan waktu 4 jam untuk sediaan tersebut lepas sempurna.

**Kata kunci : Teofilin, Generik, Nama Dagang, Sediaan Lepas Lambat, Profil Disolusi**

#### ABSTRACT

Many pharmaceutical industries are competing in producing drugs in various dosage forms. This makes the general public confused in choosing drug preparations to be consumed according to their needs.

Even though the forms of these drug preparations already have their respective goals in consuming them and the rate of release as well. In this case, the dissolution profile is very important to the release rate of the drug in the body, which will be completely absorbed by the body so that it can be directly metabolized. Therefore, the author was interested in choosing the title of Comparable Dissolution Profile of Generic Tablet Theophylline, Trade Name, and Sustained Release. This research method included the Dissolution Test, which was to see the profile of the drug release rate that is proportional to time.

The theophylline release rate profile of the dissolution results showed the theophylline generic tablets (98.29%) the theophylline trade name tablets (99.85%), and sustained release theophylline (50.10%). The time required for the release of theophylline dissolution results in theophylline tablets Generic and trade name theophylline was 240 minutes, while sustained released theophylline had not been completely released at 240 minutes. The profile of the theophylline release rate resulting from the



dissolution of sustained-release theophylline in artificial gastric medium pH 1.2 is (46.09%) while in artificial intestinal medium pH 7.4 is (99.71%). In conclusion, trade name theophylline tablets are released more quickly than generic theophylline tablets at a time of 75 minutes, while delayed-release theophylline tablets take 4 hours for the preparation to be completely released.

**Keywords:** *Theophylline, Generic, Trade Name, Sustained Release, Dissolution Profile*

## **PENDAHULUAN**

Dewasa ini banyak industri farmasi yang berlomba-lomba dalam memproduksi obat dalam berbagai macam bentuk sediaan. Hal ini membuat masyarakat kebanyakan bingung dalam memilih sediaan obat untuk dikonsumsi sesuai dengan kebutuhannya. Padahal bentuk dari sediaan obat tersebut sudah mempunyai tujuannya masing-masing dalam mengonsumsinya dan laju pelepasannya juga berbeda.

Walaupun obat bisa menyembuhkan tetapi obat juga bisa mematikan bagi yang salah mengonsumsinya. Jika obat tersebut diminum dengan dosis dan aturan pakai yang tepat maka obat tersebut dapat menyembuhkan tetapi jika obat tersebut diminum dengan dosis dan aturan pakai yang salah maka obat itu akan jadi racun bagi yang mengonsumsinya. Oleh karena itu penggunaan obat harus sesuai dengan dosis dan aturan pakainya, apabila obat diberikan dalam dosis yang kecil maka obat tersebut tidak akan menimbulkan efek ke pasien tersebut (Anief, 1991).

Teofilin merupakan golongan methylxantin yang bekerja sebagai farmakologi, salah satu sebagai bronkodilator dan vasodilator (Schunack, 1990). Teofilin bekerja sebagai bronkodilator yang menghambat secara kompetitif enzim siklik nukleotida fosfodiesterase menghasilkan peningkatan kadar *adenosia monofosfat siklik* (CAMP) sehingga terjadi relaksasi langsung otot polos bronki (Siswandono, 2000).

Proses mulai masuknya obat ke dalam tubuh sampai dikeluarkan kembali disebut farmakokinetika. Yang termasuk ke dalam proses farmakokinetik ialah absorpsi, distribusi, biotransformasi, dan ekskresi obat. Untuk menghasilkan efek, sesuatu obat harus terdapat dalam kadar yang tepat pada tempat obat itu bekerja (Sutomo, 1991).

Alat uji disolusi berfungsi melepaskan dan melarutkan zat aktif dari sediaan. Pada dasarnya alat ini berfungsi mengekstraksi zat aktif dari sediaan dalam satuan waktu di bawah antar permukaan cairan solid, suhu, dan komposisi media yang dibakukan pada prinsipnya, alat uji disolusi terdiri atas bejana dan tutup, yang berfungsi sebagai wadah yang mendisolusi zat aktif; pengaduk, motor pemutar pengaduk; termometer; penangas air yang dilengkapi dengan thermostat (Siregar, 2010).

## **METODE**

### **Tempat dan Waktu Pelaksanaan**

Pengujian dilakukan Laboratorium Penelitian dan Terpadu Fakultas Farmasi Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah Medan.

### **Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat gelas laboratorium, timbangan analitik, neraca analitik (Shimadzu), pipet volume, disolusi tester, Spektrofotometri UV-Vis, maat pipet, bola hisap.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah teofilin baku (BPFI) sediaan teofilin tablet biasa generik, nama dagang, dan sustained release. kalium dihidrogen fosfat, natrium hidroksida 0,2 N, dan akuades.

### **Prosedur**

#### **Pembuatan larutan baku teofilin dalam media lambung buatan**

Ditimbang seksama teofilin baku sebanyak 100 mg, dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL, dilarutkan dengan larutan medium lambung buatan pH 1,2 dan dicukupkan sampai garis tanda. Diperoleh larutan induk baku I (LIB I) teofilin dengan konsentrasi =  $\frac{(100 \text{ mL} \times 1000 \mu\text{g})}{100 \text{ mL}} = 1000 \mu\text{g/mL}$

Dipipet 10 mL LIB I dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL, dicukupkan dengan larutan medium lambung buatan pH 1,2 sampai garis tanda, diperoleh larutan induk baku II (LIB II) dalam pelarut medium lambung buatan dengan konsentrasi =  $\frac{10 \text{ mL} \times 100 \mu\text{g/mL}}{100 \text{ mL}} = 100 \mu\text{g/mL}$ .

#### **Pembuatan larutan baku teofilin dalam media usus buatan**

Ditimbang seksama teofilin baku sebanyak 100 mg, dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL, dilarutkan dengan larutan medium usus buatan pH 7,4 dan dicukupkan sampai garis tanda.

Diperoleh larutan induk baku I (LIB I) teofilin dalam usus buatan pH 7,4 konsentrasi =  $\frac{(100 \text{ mL} \times 1000 \mu\text{g})}{100 \text{ mL}} = 1000 \mu\text{g/mL}$

Dipipet 10 mL LIB I dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL, dicukupkan dengan larutan medium usus buatan pH 7,4 sampai garis tanda, diperoleh larutan induk

baku II (LIB II) dalam medium usus buatan pH 7,4 dengan konsentrasi =  $\frac{10 \text{ mL} \times 100 \mu\text{g/mL}}{100 \text{ mL}} = 100 \mu\text{g/mL}$ .

### Panjang gelombang maksimum teofilin dalam lambung buatan

Menurut Moffat (2004), teofilin dalam pelarut asam, memberikan spektrum pada panjang gelombang maksimum 270 nm dengan nilai  $A_1^1 = 536$ . Menurut Hukum Lambert-Beert pengukuran yang mempunyai kesalahan terkecil pada absorbansi 0,4343, maka konsentrasi optimal larutan teofilin di dalam pelarut medium lambung buatan pH 1,2 untuk pengukuran diperhitungkan :

$$\begin{aligned} a &= A_1^1 \times b \times c & b &= \text{tebal kuvet} = 1 \text{ cm} \\ 0,4343 &= 536 \times C \times 1 \\ C \text{ (konsentrasi)} &= \frac{0,4343}{536} = 0,00081026 \text{ g/100mL} = 810,26 \mu\text{g/100mL} \\ &= 8,10 \mu\text{g /mL} = 8 \mu\text{g /mL}. \end{aligned}$$

Dibuat larutan dengan konsentrasi 8  $\mu\text{g /mL}$ , dengan cara dipipet 4,0 mL larutan induk baku II di dalam medium lambung buatan pH 1,2 (100  $\mu\text{g/mL}$ ) dimasukkan ke dalam labu tentukur 50 ml diencerkan dengan medium lambung buatan pH 1,2 sampai garis tanda, diperoleh konsentrasi larutan =  $\frac{4,0 \text{ mL} \times 100 \mu\text{g/mL}}{50 \text{ ml}} = 8 \mu\text{g/mL}$ , diukur panjang gelombang 200-400 nm, sebagai blanko digunakan medium lambung buatan pH 1,2, dicatat absorbansinya sehingga diperoleh absorbansi maksimum sebagai panjang gelombang maksimum theophylline baku di dalam medium lambung buatan pH 1,2

### Liniertitas kurva kalibrasi teofilin dalam medium lambung dan usus buatan

Dari induk baku II di dalam medium lambung buatan pH 1,2 (100  $\mu\text{g/mL}$ ) dipipet berturut-turut sebanyak, 2,0 mL, 3,0 mL, 4,0 mL, 5,0 mL dan 6,0 mL. Masing - masing dimasukkan ke dalam labu tentukur 50 ml ditambahkan medium lambung buatan pH 1,2 dan medium usus buatan pH 7,4 sampai batas tanda dan dikocok sampai homogen. Diperoleh larutan dengan konsentrasi 4,0  $\mu\text{g/ml}$ , 6,0  $\mu\text{g/ml}$ , 8,0  $\mu\text{g/ml}$ , 10,0  $\mu\text{g/ml}$ , 12,0  $\mu\text{g/ml}$ . Kemudian di ukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dengan menggunakan medium lambung buatan pH 1,2 dan usus buatan pH 7,4 sebagai blanko. Dari data serapan diperoleh dapat diketahui persamaan regresi dan koefisien korelasi teofilin dalam medium lambung buatan pH 1,2 dan usus buatan pH 7,4.

### **Uji Disolusi pada medium lambung buatan dan usus buatan**

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat tipe 1. Pengaturan alat: putaran pengaduk pada 100 rpm, jumlah medium disolusi 900 mL, dan suhu 37°C ( $\pm 0,5$ °C). Media yang digunakan yaitu median lambung buatan dan medium usus buatan dimasukkan ke dalam bejana disolusi, alat dijalankan dan diambil sampel sebanyak 5 mL. Untuk tablet biasa di dalam medium lambung buatan, diambil aliquot hasil disolusi setiap interval waktu pada menit ke 15 menit, 30 menit, 45 menit, 1 jam, 2 jam, 3 jam, dan 4 jam. Volume medium disolusi dijaga tetap 900 mL dengan menambahkan cairan medium dalam jumlah yang sama dengan volume aliquot yang diambil. Pengambilan cuplikan dilakukan pada posisi sama yaitu pertengahan antara permukaan medium disolusi dan bagian atas dari dayung tidak kurang 1 cm dari dinding wadah (Ditjen POM, 1995).

### **Uji disolusi dalam medium pH berganti**

Pengujian disolusi dengan medium berganti lambung buatan pH 1,2 dan usus buatan pH 7,4 hanya dilakukan untuk tablet teofilin sediaan lepas lambat, karena untuk tablet biasa nama dagang dan generik dimaksudkan pecah dan larut sempurna di dalam medium lambung. Sebanyak 900 mL dimasukkan ke dalam wadah disolusi dan temperatur suhu diatur pada suhu  $37 \pm 0,5$ °C dan kecepatan putarannya 100 rpm. Ke dalam wadah tersebut dimasukkan sampel sediaan tablet sediaan lepas lambat yang diuji. diambil aliquot hasil disolusi setiap interval waktu 15 menit, 30 menit, 1 jam, 2 jam, 3 jam, diambil 5 mL aliquot dengan menggunakan spuit.

## **Hasil dan Pembahasan**

### **Panjang gelombang maksimum teofilin dalam medium lambung buatan**

Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum larutan teofilin dalam medium lambung buatan menunjukkan bahwa hasil pengukuran panjang gelombang maksimum yang diperoleh 271,0 nm dengan absorbansi 0,39107, sedikit berbeda dengan literatur yaitu 270 nm. Menurut Farmakope Indonesia edisi IV perbedaan ini masih dalam batas yang diperolehkan yaitu pada rentang panjang gelombang 200-400 nm diperolehkan perbedaan 1 nm. Perbedaan panjang gelombang ini dapat terjadi kemungkinan disebabkan adanya perbedaan kondisi dan perlengkapan alat dan pelarut yang digunakan (Suhartati, 2017).

### Panjang gelombang maksimum teofilin dalam medium usus buatan

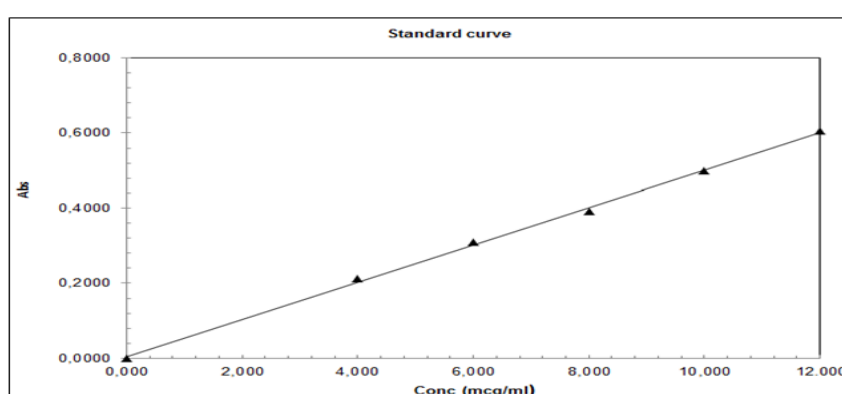
Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum larutan teofilin dalam medium usus buatan pH 7,4 menunjukkan bahwa hasil pengukuran panjang gelombang maksimum yang diperoleh 273,0 nm dengan absorbansi 0,40107, sedikit berbeda dengan literatur yaitu 275 nm. Perbedaan panjang gelombang ini dapat terjadi kemungkinan disebabkan adanya perbedaan kondisi dan perlengkapan alat dan pelarut yang digunakan (Suhartati, 2017). Selanjutnya untuk pengukuran absorbansi sampel hasil uji disolusi di dalam medium usus buatan pH 7,4 digunakan panjang gelombang maksimum 273 nm.

### Liniertitas kurva kalibrasi teofilin dalam medium lambung buatan

Hasil pengukurannya dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1 sebagai berikut :

**Tabel 1. Hasil pengukuran lineritas larutan baku teofilin dalam medium lambung buatan pH 1,2**

No	Konsentrasi	Absorbansi
1	0,000	0,000
2	4,000	0,211
3	6,000	0,308
4	8,000	0,391
5	10,000	0,499
6	12,000	0,605



Y = 0,0497 X + 0,0043  
r<sup>2</sup> Correlation Coefficient = 0,99944  
r<sup>2</sup> Multiple Correlation Coefficient = 0,99944

**Gambar 1. Kurva kalibrasi larutan baku teofilin dalam medium lambung buatan**

Tabel 1 dan Gambar 1 di atas menunjukkan hasil pengukuran absorbansi dari larutan teofilin dalam medium lambung buatan pH 1,2 diperoleh hubungan yang linier antara konsentrasi dengan absorbansi, karena koefisien korelasi yang diperoleh  $\geq 0,995$ .

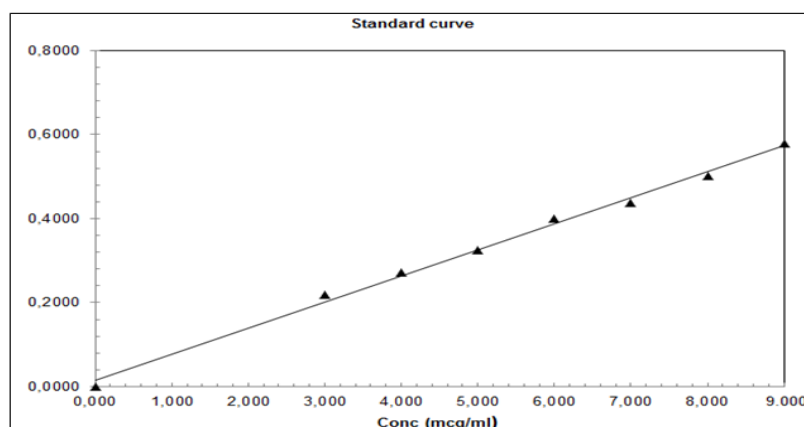
Perhitungan koefisien korelasi dan persamaan garis regresi dapat dilihat pada lampiran 5 dan 6, diperoleh harga koefisien korelasi 0,99944 dan persamaan garis regresi  $Y = 0,0497 X + 0,0043$  maka persamaan garis regresi yang diperoleh ini sudah cukup linier dan baik.

### Liniertitas kurva kalibrasi teofilin dalam medium usus buatan

Hasil pengukurannya dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 2:

**Tabel 2. Hasil pengukuran liniertitas larutan baku teofilin dalam medium usus buatan pH 7,4**

No	Konsentrasi	Absorbansi
1	0,000	0,000
2	3,000	0,21944
3	4,000	0,27258
4	5,000	0,32573
5	6,000	0,39887
6	7,000	0,43807
7	8,000	0,50189
8	9,000	0,57894



$Y = 0,06220 X + 0,0166$   
 $r^2$  Correlation Coefficient = 0,99780  
 $r^2$  Multiple Correlation Coefficient = 0,99780

**Gambar 2 Kurva kalibrasi larutan baku teofilin dalam medium usus buatan**

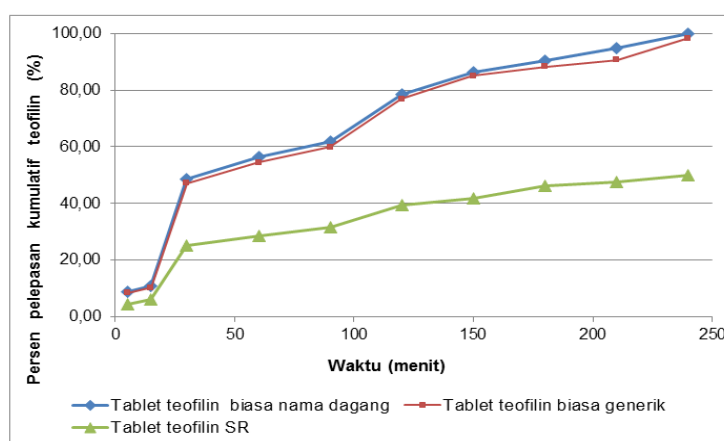
Tabel 2 dan Gambar 2 di atas menunjukkan pengukuran absorbansi dari larutan teofilin dalam medium usus buatan pH 7,4, terdapat hubungan linier antara konsentrasi dengan absorbansi, karena koefisien korelasi diperoleh  $\geq 0,995$ . Perhitungan persamaan garis regresi dan koefisien korelasi dapat dilihat pada lampiran 8 dan 9, diperoleh harga koefisien korelasi 0,99780 dan persamaan garis regresi  $Y = 0,06220 X + 0,0166$ , maka persamaan garis regresi ini sudah cukup linier dan baik.

### Hasil uji disolusi tablet teofilin di dalam medium lambung buatan

Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 3 dan Gambar 3:

**Tabel 3. Hasil uji disolusi tablet teofilin di dalam medium lambung buatan**

Menit ke	Persen pelepasan teofilin berbagai waktu		
	Tablet teofilin nama dagang	Tablet teofilin nama generik	Tablet teofilin SR
5	8,67 ± 0,21	8,39 ± 0,21	4,39 ± 0,07
15	10,87 ± 0,21	10,32 ± 0,21	6,03 ± 0,07
30	48,73 ± 1,60	47,13 ± 1,04	25,09 ± 0,40
60	56,32 ± 1,39	54,46 ± 1,04	28,45 ± 0,40
90	61,94 ± 1,37	59,89 ± 0,60	31,46 ± 0,69
120	78,62 ± 1,59	76,94 ± 0,59	39,48 ± 0,69
150	86,30 ± 2,12	85,02 ± 1,03	41,75 ± 1,38
180	90,47 ± 1,36	88,27 ± 0,60	46,09 ± 0,69
210	94,91 ± 0,79	90,62 ± 0,60	47,62 ± 0,40
240	99,85 ± 0,80	98,29 ± 0,60	50,10 ± 0,69



**Gambar 3. Kurva hasil uji disolusi tablet tofilin dalam medium lambung buatan pH 1,2**

Tabel 3 dan Gambar 3 di atas menunjukkan laju persen pelepasan teofilin hasil disolusi di dalam medium lambung buatan pH 1,2 dari sediaan tablet teofilin yang beredar di pasaran sampai menit ke 240, untuk tablet generik sebesar (98,29 ± 0,60)% dan nama dagang (99,85 ± 0,80)%, terlihat tidak berbeda secara signifikan, dan sudah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia Edisi V (2014) yaitu jumlah teofilin yang terlarut tidak kurang 85% (Q). Sedangkan untuk tablet teofilin sediaan lepas lambat persen pelepasan teofilin sampai menit ke 240 sebesar (50,10 ± 0,69)%, berbeda sangat signifikan dengan tablet generik dan nama dagang. Hal ini tentunya karena sediaan sustained release dirancang dimaksudkan untuk lepas lambat.

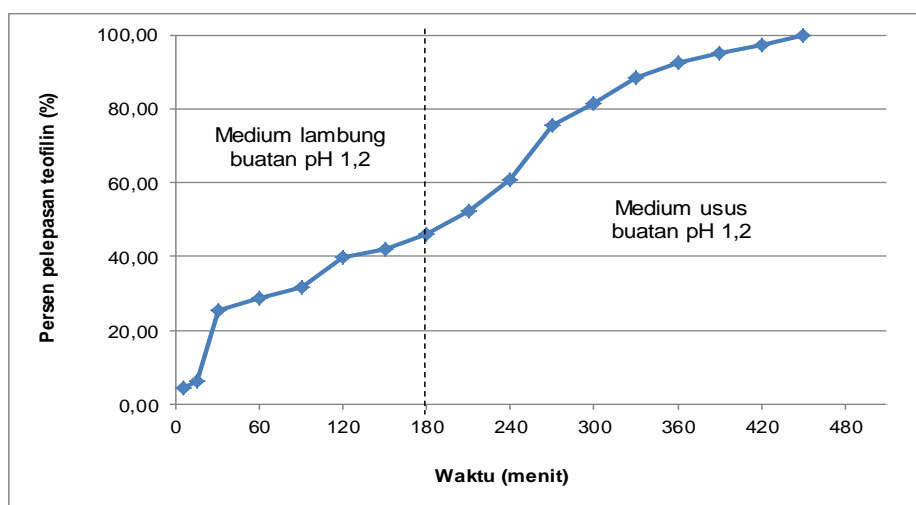


## Uji Disolusi Dalam Medium pH Berganti

Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 4. dan Gambar 4:

**Tabel 4. Hasil disolusi teofilin sediaan lepas lambat dalam medium berganti**

	Waktu (menit)	Persen teofilin yang terlepas (%)
Dalam medium lambung buatan pH 1,2	5	4,39 ± 0,07
	15	6,03 ± 0,07
	30	25,09 ± 0,40
	60	28,45 ± 0,40
	90	31,46 ± 0,69
	120	39,48 ± 0,69
	150	41,75 ± 1,38
	180	46,09 ± 0,69
	Dalam medium usus buatan pH 7,4	210
240		60,93 ± 1,39
270		75,49 ± 1,40
300		81,44 ± 1,38
330		88,31 ± 0,78
360		92,41 ± 0,79
390		95,15 ± 1,40
420		97,11 ± 1,36
450		99,71 ± 0,79



**Gambar 4. Kurva hasil uji disolusi tablet tofilin dalam medium berganti**

Tabel 4 dan Gambar 4 menunjukkan bahwa Tabel 3 dan Gambar 3 di atas menunjukkan persen pelepasan teofilin hasil disolusi dari sediaan tablet teofilin sediaan lepas lambat yang beredar di pasaran di dalam medium lambung buatan pH 1,2 sampai menit ke 180, masih sebesar (46,09 ± 0,69)%, selanjutnya disolusi dilanjutkan dalam medium berganti yaitu medium usus buatan pH 7,4, sampai menit ke 450 diperoleh teofilin terlepas (99,71 ± 0,79)%, dan sudah memenuhi persyaratan Farmakope



Indonesia Edisi V (2014) yaitu jumlah teofilin yang terlarut tidak kurang 85% (Q). Hal ini telah memenuhi rancangan sediaan tablet untuk lepas lambat.

### **Kesimpulan**

Pelepasan teofilin hasil disolusi dalam medium lambung buatan pH 1,2 pada menit ke 240 dari teofilin tablet generik sebesar  $(98,29 \pm 0,60)\%$ , hampir sama dengan tablet nama dagang  $(99,85 \pm 0,80)\%$  dan sangat berbeda dengan tablet sediaan lepas lambat  $(50,10 \pm 0,69)\%$ . Waktu yang dibutuhkan untuk pelepasan teofilin hasil disolusi pada teofilin tablet generik dan nama dagang di dalam medium lambung buatan pH 1,2 adalah 240 menit, sedangkan pada tablet teofilin sediaan lepas lambat belum terlepas sempurna. Pelepasan teofilin hasil disolusi dari tablet teofilin sediaan lepas lambat dalam medium berganti pada medium lambung buatan pH 1,2 menit ke 180 sebesar  $(46,09 \pm 0,69)\%$ , dan pada medium usus buatan pH 7,4 menit ke 450 sebesar  $(99,71 \pm 0,79)\%$ .

### **UCAPAN TERIMAKASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ayahanda tercinta Legiman Kasturi dan ibu tercinta Nur Asmah beserta keluarga. Ibu Dr. apt. Gabena Indrayani Dalimunthe, S.Si., M.Si selaku pembimbing dan seluruh dosen serta staff Fakultas Farmasi Universitas Muslim Nusantara Al Washliyah serta teman-teman farmasi stambuk 2017.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Anief, M. 1991. Apa yang Perlu Diketahui Tentang Obat. Penerbit Gajah Mada University Press. Yogyakarta. Hal 67
- Ditjen POM. 1995. Farmakope Indonesia. Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Moffat, C. 2005. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons Pharmaceutical, Body Fluids and Postmortem Material*. Edisi V. London. Pharmaceutical Press. EGC. Clarke Edition.
- Schunack, Walter, dan Mayer, Klaus. 1990. *Senyawa Obat*. Edisi III, Diperbarui. Gajah Mada University Press. Yogyakarta. Hal 23.
- Siregar C, Agoes G, Logawa B. 1992. *Validasi Mutu Sediaan Solida*. Sukmadjaja A; Mar'u U; Badruzaman S; editor; ITB, 1 Mei 1992. Bandung: Institut Teknologi Bandung
- Siwandono. 2000. *Kimia Medisinal*. Edisi II. Erlangga University Press. Surabaya. Hal. 402



- 
- Suhartati, Tati. 2017. *Dasar-dasar Spektrofotometri UV-VIS dan Spektrofotometri Massa Untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik*. Aura. Bandar Lampung. Hal 17
- Moffat, C. 2005. *Clarke's S Analysis of Drugs and Poisons Pharmaceutical, Body Fluids and Postmortem Material*. Edisi V. London. Pharmaceutical Press. EGC. Clarke Edition.