

## ANALISIS BAHAN KIMIA OBAT ASAM MEFENAMAT DALAM JAMU PEGAL LINU DAN JAMU REMATIK YANG BEREDAR DI KOTA MANADO

Rifani Hutami Supardi<sup>1)</sup>, Sri Sudewi<sup>1)</sup>, Defny S. Wewengkang<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

### ABSTRACT

*Drug chemicals materials, which are often added in pegal linu and rheumatism herbs, were Mefenamic Acid. This study was conducted to determine the possibility of the contains of mefenamic acid levels in the pegal linu and rheumatism herbals. Ten kinds of pegal linu and rheumatism herbals which circulate in the city of Manado, were used in this study. Validation of parameters of analysis method are linearity, accuracy, precision, LOD and LOQ using UV spectrophotometry method at maximum wavelength of 291 nm. The result obtained by Precision test is qualified according to value of 99,992%. Accuracy qualifies according to value of ie (80 – 100%) 86,3752%. Based on LOD obtained is 0,0534 and LOQ is 0,1781. In herbal samples of 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, and 10, containing mefenamic acid of 0,4606 ppm, 0,3373 ppm, 0,2002 ppm, 0,5017 ppm, 0,4827 ppm, 0,3722 ppm and 0,1802 ppm, respectively while sample 3 and sample 6 with a mean levels of 0,0262 ppm, and 0,0164 ppm showed concentrations below LOD, this means that mefenamic acid in the sample was not detected.*

**Keywords :** mefenamic acid, DCM, pegal linu, rheumatism, herbs

### ABSTRAK

Bahan kimia obat yang sering ditambahkan ke dalam jamu pegal linu dan jamu rematik adalah Asam mefenamat. penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kandungan kadar asam mefenamat dalam jamu pegal linu dan jamu rematik. Jamu pegal linu dan jamu rematik digunakan pada penelitian ini yaitu 10 macam merek jamu pegal linu dan jamu rematik yang beredar di kota manado. Parameter validasi metode analisis adalah linearitas, akurasi, presisi, LOD dan LOQ menggunakan metode Spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimal 291 nm. Hasil yang diperoleh uji presisi memenuhi syarat sesuai dengan nilai yaitu 99,992%. Akurasi memenuhi syarat sesuai dengan nilai (80 - 100%) yaitu 86,3752%. Berdasarkan LOD yang diperoleh yaitu 0,0534 dan LOQ yaitu 0,1781. Pada jamu sampel 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, dan sampel 10 mengandung asam mefenamat sebesar 0,4604 ppm, 0,4725 ppm, 0,3373 ppm, 0,2002 ppm, 0,5017 ppm, 0,4827 ppm, 0,3722 ppm dan 0,1802 ppm. Sedangkan sampel 3 dan sampel 6 dengan kadar rata-rata 0,0262 ppm dan 0,0164 ppm, menunjukkan konsentrasi di bawah LOD ini berarti asam mefenamat pada sampel tidak terdeteksi.

**Kata kunci :** Asam Mefenamat, BKO, jamu pegal linu dan jamu rematik

## **PENDAHULUAN**

Jamu adalah bahan tanaman yang digunakan secara tradisional. Jamu tidak memerlukan pembuktian ilmiah sampai dengan klinis, tetapi cukup dengan bukti empiris secara turun-menurun.

Asam mefenamat merupakan salah satu bahan obat yang memiliki efek analgesik. Asam mefenamat merupakan derivat asam antranilat dan termasuk kedalam golongan obat Anti Inflamasi Nonsteroid (AINS) (Munaf, 1994).

Asam mefenamat merupakan suatu senyawa organik dengan rumus kimia  $C_{15}H_{15}NO_2$ , dengan nama lain Asam N-2,3-xililantranilat acid. Memiliki massa molekuler 241.29 g/mol, dengan berbentuk Serbuk hablur putih atau hampir putih. Melebur pada Suhu lebih kurang  $230^{\circ}C$  disertai peruraian. Asam mefenamat Larut dalam alkali hidroksida, agak sukar larut dalam kloroform, sukar larut dalam etanol dan metanol, praktis tidak larut dalam air (Anonim, 1995).

Bahan kimia obat merupakan senyawa kimia obat yang ditambahkan dengan sengaja kedalam jamu dengan tujuan memberikan efek yang diinginkan tercapai lebih cepat dari biasanya (Anonim, 2010).

Validasi metode analisis menurut *United States Pharmacopoeia* (USP) dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis yang digunakan akurat, spesifik dan reproduksibel serta tahan pada kisaran analit yang akan di analisis. Suatu metode analisis harus divalidasi untuk melakukan verifikasi

bahwa parameter-parameter kinerjanya cukup mampu untuk mengatasi problem analisis (Gandjar, 2007).

Spektrofotometri serapan merupakan pengukuran suatu interaksi antara radiasi elektromagnetik dan molekul atau atom dari suatu zat kimia. Teknik yang sering digunakan dalam analisis farmasi meliputi spektrofotometri ultraviolet, cahaya tampak, infra merah dan serapan atom. Jangkauan panjang gelombang untuk daerah ultraviolet adalah 200-400 nm, daerah cahaya tampak 400-800 nm (Anonim, 1995).

## **METODE PENELITIAN**

### **Waktu dan Tempat**

Penelitian ini dilaksanakan pada Bulan Desember 2016 – Maret 2017 di Laboratorium Analisis Farmasi Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi.

### **Alat dan Bahan**

#### **a. Alat**

Alat yang digunakan adalah mortir, stamfer, alat – alat gelas, neraca analitik (KERN AC 22 – 4M), chamber, mikropipet, plat silika GF<sub>254</sub>, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 00787).

#### **b. Bahan**

Bahan-bahan yang digunakan adalah 5 merek jamu pegal linu dan rematik yang dijual di sekitar kota Manado, Asam Mefenamat murni, metanol (pa), etil asetat (pa), aseton (pa),

kloroform (pa), toluene (pa), diklorometan (pa), dan etanol (pa).

### **Prosedur Kerja**

#### **Pengambilan Sampel**

Sampel jamu pegal linu dan rematik diambil di toko obat herbal di daerah kota Manado. Total sampel yang diambil 5 jenis jamu dengan berbagai merek yang berbeda.

#### **Pembuatan larutan baku**

Ditimbang 12,5 mg zat aktif asam mefenamat dimasukkan kedalam labu ukur dan tambahkan 50 mL metanol, dikocok hingga homogen sehingga diperoleh konsentrasi 250 ppm yang akan digunakan untuk pembuatan seri konsentrasi.

#### **Penetapan panjang gelombang maksimum**

Dari larutan baku asam mefenamat 250 ppm diambil 0,36 mL lalu diencerkan dengan metanol sampai volume 10 mL hingga diperoleh konsentrasi 9 ppm. Larutan dengan konsentrasi 9 ppm tersebut dikocok hingga homogen dan dimasukkan kedalam kuvet kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 200 – 400 nm.

#### **Penetapan Operating time**

Dari larutan baku 250 ppm diencerkan menjadi konsentrasi 11 ppm dengan cara diambil 0,44 mL larutan 250 ppm, tambahkan metanol sampai volume 10 mL kocok hingga homogen lalu dibaca absorbansinya sampai hasil absorbansi yang diperoleh relatif konstan dengan rentang waktu 1 menit.

#### **Pembuatan Kurva Baku**

Dari larutan baku 250 ppm dibuat seri konsentrasi 5, 7, 9, 11 dan 13 ppm dengan cara diambil 0,2 mL larutan baku kemudian encerkan dengan metanol sampai 10 mL untuk konsentrasi 5 ppm selanjutnya untuk konsentrasi 7, 9, 11 dan 13 ppm dilakukan cara yang sama lalu dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Dari data hasil absorbansi dapat dihitung persamaan kurva bakunya sehingga diperoleh persamaan garis  $y = ax + b$ .

#### **Validasi Metode Analisis**

##### **a. Linearitas**

Dibuat masing masing konsentrasi asam mefenamat yang mengacu pada pembuatan kurva baku. Masing masing konsentrasi dilakukan pengukuran ulang sebanyak 5 kali dengan alat spektrofotometri UV-Vis. Dibuat kurva baku dan persamaan garis linear untuk uji kuantitatif dari sampel yang diduga mengandung asam mefenamat.

##### **b. Ketelitian (precision)**

Dari larutan baku asam mefenamat 250 ppm dibuat larutan baku dengan konsentrasi 11 ppm dengan cara seperti pada pembuatan seri konsentrasi. Larutan baku asam mefenamat dengan konsentrasi 11 ppm tersebut dibaca absorbansinya pada panjang gelombangmaksimum. Uji ketelitian ini dilakukan dengan lima kali pengulangan.

##### **c. Ketepatan (Accuracy)**

Ditimbang 12,5 mg zat aktif asam mefenamat secara duplo dan masing –

masing dimasukkan kedalam labu takar, pada salah satu labu takar ditambahkan 5 mL larutan baku asam mefenamat konsentrasi 250 ppm. Kedua sampel tersebut ditambahkan metanol hingga volume 50 mL. Dikocok hingga homogen kemudian dari masing – masing larutan tersebut diambil 0,2 mL dan diencerkan dengan metanol hingga volumenya tepat 10 mL lalu dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Uji ketepatan metode dilakukan dengan penambahan larutan baku 250 ppm dengan 5 kali pengulangan. Hasil absorbansi digunakan untuk menghitung persen perolehan kembali.

$$\% \text{Perolehan Kembali} = \frac{Cv - CA}{C * A}$$

Keterangan

Cv: Konsentrasi total sampel yang diperoleh dari pengukuran

CA: Konsentrasi sampel sebenarnya

C\*A : Konsentrasi analit yang ditambahkan

d. Batas Deteksi dan Batas Kuantitas

Penentuan Batas Deteksi / *Limit Of Detection* (LOD) dan Batas Kuantitasi / *Limit Of Quantitation* (LOQ). LOD dan LOQ dihitung melalui persamaan garis linier dari kurva kalibrasi, dengan rumus :

$$SD = \frac{\sqrt{\sum (xi - \bar{x})^2}}{n-1}$$

$$LOD = \frac{3 \times SD}{S}$$

$$LOQ = \frac{10 \times SD}{S}$$

Keterangan

SD : Standar Deviasi (simpangan Baku)

S : arah garis linier dari kurva antar respon terhadap konsentrasi = slope (b pada persamaan garis  $y = ax + b$ )

x : Konsentrasi hasil analisis

n : Jumlah pengulangan analisis

$\bar{x}$  : Konsentrasi rata rata hasil analisis

### Preparasi Sampel Spektrofotometri UV-Vis

Timbang 12,5 mg secara seksama sampel yang diperkirakan mengandung asam mefenamat, kemudian letakkan dalam labu takar 50 mL kemudian tambahkan dengan metanol. Dipipet 250  $\mu$ L tambahkan dengan metanol sampai 10 mL kemudian dibaca menggunakan spektrofotometri UV-Vis.

### Penetapan Kadar Sampel

Timbang 12,5 mg zat aktif asam mefenamat lalu dilarutkan dengan metanol hingga volumenya 50 mL dari larutan tersebut diencerkan dengan metanol seperti pada pembuatan seri konsentrasi hingga 11 ppm kemudian dibaca absorbansinya. Penetapan kadar dilakukan dengan pengulangan sebanyak 3 kali dan dilakukan terhadap 5 sampel jamu pegalinu dan jamu rematik.

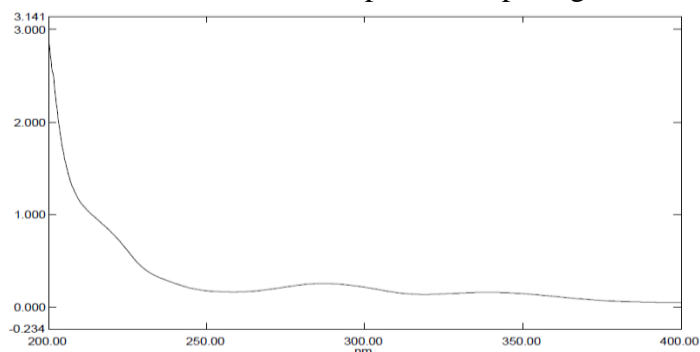
### Analisis Kuantitatif

Dari larutan standar diperoleh hasil panjang gelombang maksimal, persamaan kurva baku dan nilai Rf, persamaan kurva baku digunakan untuk menghitung kadar asam mefenamat di dalam sampel kemudian dianalisis menggunakan Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang

maksimum dan pada panjang gelombang inilah didapatkan data absorbansi yang maksimum. Data absorbansi yang diperoleh kemudian dicari kadarnya menggunakan persamaan kurva baku dan dihitung persamaan  $y = bx+a$

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Penentuan panjang gelombang serapan maksimum Asam mefenamat



Gambar 2. Kurva absorbansi zat aktif asam mefenamat dalam konsentrasi 9 ppm dengan pelarut metanol.

Pada penelitian ini untuk menentukan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV sehingga diperoleh panjang gelombang 291 nm pada konsentrasi 9 ppm yang merupakan konsentrasi optimum karena *peak* pada konsentrasi ini menunjukkan hasil yang hampir sesuai dengan literatur yang ada yakni 285 nm (Dieki, 2012) namun masih dalam kisaran daerah serapan optimum asam mefenamat karena nilai pergeseran tidak lebih dari 3% panjang gelombang maksimum dalam literatur sehingga dapat dikatakan hasil pengukuran yang dilakukan memenuhi syarat penggunaannya untuk analisis.

Tujuan penentuan panjang gelombang maksimum agar mengetahui daerah serapan yang dapat dihasilkan berupa nilai absorbansi dari larutan baku asam mefenamat yang dilarutkan dengan metanol kemudian diukur serapannya menggunakan alat spektrofotometer UV pada rentang panjang gelombang 200-400 nm. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada gambar 1.

### Penentuan *Operating Time*

Setelah menentukan panjang gelombang maksimum perlu dilakukan *Operating Time* untuk mengetahui waktu kestabilan optimal. Penentuan *Operating Time* ditentukan dengan mengukur absorbansi pada panjang gelombang maksimum yang ditentukan dalam penelitian ini yaitu 291 nm dengan konsentrasi yang dipilih yaitu 11 ppm dengan rentang waktu 1 – 10 menit menunjukkan absorbansi yang stabil sejak 1 menit hingga menit ke – 10 dengan hasil absorbansi yaitu 0,01. Hal ini menunjukkan bahwa berdasarkan kestabilannya waktu optimal untuk pembacaan absorbansi adalah pada menit 1 sampai menit ke 10. Data *Operating Time* dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Data Operating Time menit 1 – 10.

No.	Time (Minut)	Absorbance
1	1.0	0.01
2	2.0	0.01
3	3.0	0.01
4	4.0	0.01
5	5.0	0.01
6	6.0	0.01
7	7.0	0.01
8	8.0	0.01
9	9.0	0.01
10	10.0	0.01

**Validasi Metode**

**Pembuatan kurva kalibrasi Asam mefenamat dan uji linieritas**

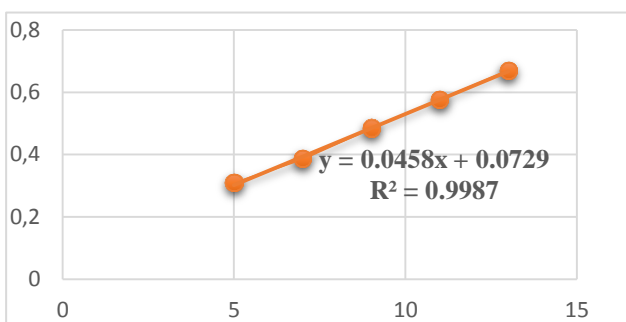
Metode analisis biasanya didasarkan pada literatur yang sudah ada menggunakan instrumen yang sama atau hampir sama (Rohman, 2007). Oleh karena itu perlu dilakukan validasi metode diawali dengan pembuatan kurva kalibrasi dan linieritas. Dalam penelitian ini kurva kalibrasi diperoleh dengan cara membuat 5 seri konsentrasi dari larutan baku asam mefenamat 250 ppm yang dihubungkan dengan hasil absorbansi pada panjang gelombang maksimum.

Persamaan kurva kalibrasi merupakan hubungan antara sumbu x dan sumbu y dimana sumbu x dinyatakan

dengan konsentrasi yang diperoleh sedangkan sumbu y merupakan absorbansi atau serapan yang diperoleh dari hasil pengukuran sehingga persamaan regresi linier dari kurva kalibrasi yang diperoleh adalah  $y = 0,0458x + 0,0729$  dengan koefisien korelasi  $r = 0,9987$ . Harga koefisien korelasi (r) yang mendekati 1 menyatakan hubungan yang linier antara konsentrasi dengan serapan yang dihasilkan, dengan kata lain peningkatan nilai absorbansi analit berbanding lurus dengan peningkatan konsentrasinya yang sesuai dengan kriteria penerimaan koefisien korelasi (r) yang baik menurut (Sharger, 1985) adalah  $r \geq 0,9970$ . Hasil kurva baku dapat dilihat pada table 2 dan gambar 2.

Tabel 2. Data hasil kurva baku.

Konsentrasi	Absorbansi
5	0,308
7	0,395
9	0,485
11	0,567
13	0,670



Gambar 3. Kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut etanol

**Uji Ketelitian**

Salah satu persyaratan yang mendasar dalam suatu analisis adalah ketepatan dan ketelitian. Dalam penelitian ini untuk mendukung validasi metode digunakan parameter penelitian. Selanjutnya untuk mengukur parameter presisi yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji yang diukur melalui penyebaran hasil dari rata-rata secara terulang. Presisi diukur sebagai simpangan baku berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap replikasi sampel yang diambil dari campuran yang

homogen (Harmita, 2004). Dengan kata lain metode dapat menghasilkan nilai rata-rata yang sangat dekat dengan nilai sebenarnya dimana simpangan baku (SD) dan koefisien variasi (KV) sebagai parameter ukur. Adapun hasil perhitungan simpangan baku (SD) dari data yang diperoleh dan 5 kali pengulangan pada konsentrasi 11 ppm sebesar 0,07762 dengan nilai koefisien variasi (KV) sebesar 0,00736% menurut (Harmita, 2004) nilai koefisien variasi < 2% menunjukkan bahwa metode tersebut memberikan presisi yang baik, sehingga ketelitian alat yang diperoleh yaitu 99,992%. Data hasil percobaan dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Data hasil uji ketelitian

Data Pengulangan	Absorbansi	Konsentrasi
1	0,552	10,4606
2	0,554	10,4825
3	0,557	10,5699
4	0,559	10,6135
5	0,560	10,6353

Rata – rata	10,5523
SD	0,07762

### Uji Ketepatan

Pada parameter validasi selanjutnya yaitu akurasi yang dinyatakan sebagai persen perolehan kembali atau (*% recovery*) analit yang ditambahkan. Akurasi dapat ditentukan dengan 2 cara yaitu, metode simulasi (*spiked – placebo recovery*) atau dengan metode penambahan baku (*standart addition method*) seperti yang digunakan pada penelitian ini. Dalam metode penambahan baku, dilakukan dengan membuat larutan konsentrasi 5 ppm dengan 5 kali pengulangan kemudian dibaca absorbansinya sebelum dan setelah penambahan konsentrasi larutan baku 250 ppm. Setelah perhitungan, maka nilai rata – rata *%recovery* yang diperoleh sebesar 86,38% dimana persen perolehan kembali ini dapat diterima karena memenuhi syarat akurasi yaitu pada rentang rata –rata persen perolehan kembali 80 – 110 % (WHO, 1992). Dengan menunjukkan bahwa metode ini memberikan akurasi yang baik.

Tabel 4. Data hasil uji ketepatan

Data	Absorbansi Awal	Absorbansi sebelum + baku 5 mL	Konsentrasi Awal	Konsentrasi setelah + baku 5 mL	Persen recovery (%)
1	0,292	0,488	4,7838	9,0633	85,59
2	0,297	0,493	4,8930	9,1724	85,588
3	0,304	0,499	5,0458	9,3034	85,152
4	0,307	0,506	5,1113	9,4563	86,96
5	0,312	0,515	5,2205	9,6528	88,646
Rata – rata					86,38%

**Batas Uji dan Batas Deteksi**

Setelah mendapatkan kurva kalibrasi yang memenuhi persyaratan analisis, selanjutnya data yang diperoleh dari konsentrasi tiap analit yang memberikan absorbansi berbeda untuk diolah untuk menentukan batas deteksi (LOD) dan batas kuantitas (LOQ). Batas deteksi merupakan konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi (Harmita, 2004)

dan batas deteksi yang diperoleh adalah 0,0534 sedangkan batas kuantitas yang diperoleh 0,1781.

**Analisis kuantitatif**

**Penentuan kadar Asam mefenamat dalam sediaan jamu pegal linu dan jamu rematik**

Tabel dibawah ini merupakan hasil penetapan kadar Asam mefenamat pada jamu pegal linu dan jamu rematik.

Tabel 6. Data hasil kadar Asam mefenamat dalam jamu pegal linu dan jamu rematik.

Sampel	Abs	Konsentrasi	Kadar	Kadar rata-rata (%)	Kadar rata-rata ppm	Ket
Sampel 1	0,092	0,4170	3,7909%	2,3027%	0,2533 ppm ± 0,4604	Terdeteksi
	0,088	0,3290	2,9963%			
	0,079	0,0133	0,1209%			
Sampel 2	0,035	-0,8275	-7,5227%	-5,7079	0,6345 ppm ± -0,4725	Terdeteksi
	0,028	-0,9803	-8,911%			
	0,023	-0,0957	-0,87%			
Sampel 3	0,062	-0,2379	-2,1627%	0,1181%	-0,0691 ppm ± -0,0264	Tidak terdeteksi
	0,065	0,0152	1,1381%			
	0,065	0,0152	1,1381%			
Sampel 4	0,073	0,0002	0,00018%	0,70006%	-0,1227 ppm ± 0,3373	Terdeteksi
	0,069	0,0006	5,4545			
	0,056	-0,3690	-3,3545			
Sampel 5	-0,052	-2,2270	-24,790%	-26,246%	-2,8871 ppm ± 0,2002	Terdeteksi
	-0,056	-2,8144	-25,585%			
	-0,070	-3,1200	-28,363%			

Berdasarkan data diatas, kadar asam mefenamat dalam sediaan jamu pegalinu dan jamu rematik pada sampel 1, 2, 4, dan sampel 5 menunjukkan konsentrasi di atas

batas deteksi LOD yaitu 0,0534 ppm ini berarti asam mefenamat pada sampel terdeteksi. Sedangkan pada sampel 3 menunjukkan konsentrasi di bawah batas



deteksi LOD yaitu 0,0534 ppm ini berarti asam mefenamat pada sampel tidak terdeteksi.

Hasil dari kadar rata-rata (%) sampel 2, 3, dan sampel 5 menunjukkan kadar asam mefenamat dalam jamu pegal linu dan jamu rematik memenuhi persyaratan Farmakope Herbal Indonesia dan Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 007 Tahun 2012 Obat tradisional dilarang mengandung, etil alkohol lebih dari 1%, sedangkan pada sampel 1 dan sampel 4 menunjukkan kadar asam mefenamat dalam jamu pegal linu dan jamu rematik tidak memenuhi persyaratan Farmakope Herbal Indonesia dan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 007 Tahun 2012.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian analisis kuantitatif menunjukkan hasil dari kadar rata-rata (%) pada sampel 1 dan sampel 4 menunjukkan kadar asam mefenamat dalam jamu pegal linu dan jamu rematik tidak memenuhi persyaratan Farmakope Herbal Indonesia dan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 007 Tahun 2012.

## SARAN

Disarankan kepada peneliti selanjutnya agar dapat menentukan kadar Asam mefenamat pada jamu pegal linu dan jamu rematik dengan metode volumetri ataupun KCKT.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Balai Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta.
- Anonim. 2012. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 007 Tahun 2012 *tentang Registrasi Obat Tradisional*. Menteri Kesehatan RI, Jakarta.
- Dieki, R. 2012. *Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal Terhadap Karakteristik Kokristal Asam Mefenamat Dengan Asam Tatrak*. UI press : Depok.
- Gandjar, G.H., dan Rohman, A., 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar, Jakarta.
- Harmita.2004. *Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya*. Departemen Farmasi FMIPA-UI, Jakarta.
- Munaf, S. 1994. *Catatan Kuliah Farmakologi*. EGC press, Palembang.
- Shargel, L. 1985. *Biofarmasetika Dan Farmakokinetika Terapan*. Penerjemah Fasich Edisi kedua. Surabaya : Penerbit Universitas Erlangga.
- WHO, 1992. *The International Pharmacopeia*. Edisi ke-empat. Electronic Version Geneva : World Health Organization.

