

VALIDASI METODE ANALISIS UNTUK PENETAPAN KADAR TABLET ASAM MEFENAMAT SECARA SPEKTROFOTOMETRI ULTRAVIOLET

Noviny Ramayany Uno¹⁾, Sri Sudewi¹⁾, Widya Astuty Lolo¹⁾

¹⁾Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

ABSTRACT

The level of active substance is a requirement that must be met to ensure the quality of drugs, to make the determination of drug levels is needed a method that has been validated. This study aims to determine the validity and the levels of mefenamic acid in tablet dosage using UV spectrophotometry and determine the suitability of levels tablet mefenamic acid with trade name and generic with the requirement levels according to the Indonesian Pharmacopoeia fourth edition (1995). Its validity were tested based on the parameters of accuracy used standard addition method and precision parameters. Based on the results the linearity value was obtain $r = 0.9979$ with limits of detection (LOD) is 0.1246 ppm and limits of quantitation (LOQ) is 0.4154 ppm. The results showed levels of mefenamic acid in tablet dosage trade name (1) is 11.3580 ± 0.6344 ppm, trade names (2) is 11.3044 ± 0.4147 ppm, generic (1) is $11.3044 \pm 0,5664$ ppm, generic (2) was 11.604 ± 0.4180 ppm. It showed mefenamic acid levels in tablet dosage generic and trade names fulfill level requirements contained in the Indonesian Pharmacopoeia fourth edition (1995).

Keywords: Mefenamic acid, Method validation, UV spectrophotometry

ABSTRAK

Pemeriksaan kadar zat aktif merupakan persyaratan yang harus dipenuhi untuk menjamin kualitas sediaan obat, untuk melakukan penetapan kadar obat dibutuhkan suatu metode yang telah divalidasi. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan validitas dan menentukan kadar asam mefenamat dalam sediaan tablet menggunakan metode spektrofotometri UV serta mengetahui kesesuaian kadar tablet asam mefenamat nama dagang dan generik dengan persyaratan kadar menurut Farmakope Indonesia Edisi IV (1995). Validitasnya diuji berdasarkan parameter akurasi dengan metode penambahan baku dan parameter ketelitian. Berdasarkan hasil diperoleh nilai linearitas sebesar $r = 0,9979$ dengan batas deteksi (LOD) 0,1246 ppm dan (LOQ) 0,4154 ppm. Hasil penelitian menunjukkan kadar asam mefenamat dalam sediaan tablet nama dagang (1) adalah $11,3580 \pm 0,6344$ ppm, nama dagang (2) adalah $11,3044 \pm 0,4147$ ppm, generik (1) adalah $11,3044 \pm 0,5664$ ppm, generik (2) adalah $11,604 \pm 0,4180$ ppm. Ini menunjukkan kadar asam mefenamat dalam sediaan tablet generik maupun nama dagang memenuhi persyaratan kadar yang tertera dalam Farmakope Indonesia Edisi IV (1995).

Kata kunci : Asam mefenamat, Validasi metode, Spektrofotometri UV

PENDAHULUAN

Sediaan tablet Asam mefenamat dijumpai dengan nama dagang dan nama generik. Harga obat generik lebih murah dari obat merek dengan jenis dan kegunaan yang sama. Harganya yang terbilang murah membuat masyarakat tidak percaya bahwa obat generik sama kualitasnya dengan obat bermerek, dengan anggapan bahwa obat yang lebih mahal harganya, mutunya lebih baik dari pada obat yang murah (Wibowo, 2009). Oleh karena itu untuk membandingkan mutu obat generik dan obat merek perlu dilakukan penetapan kadar sehingga setelah mengetahui kadarnya masyarakat dapat memilih obat mana yang akan digunakan sesuai dengan kemampuan dan kebutuhannya.

Persyaratan kadar asam mefenamat menurut Farmakope Indonesia edisi IV (1995), yaitu tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110%. Untuk melakukan penetapan kadar obat dalam suatu sediaan dibutuhkan suatu metode yang teliti dan akurat.

Menurut Mulja dan Suharman (1995), penetapan kadar dapat dilakukan secara analisis instrumental menggunakan metode Spektrofotometri UV-Vis. Alasan menggunakan metode

spektrofotometri UV karena berdasarkan penelitian Dieki (2012), asam mefenamat dalam sediaan tablet dapat ditetapkan kadarnya secara spektrofotometri ultraviolet pada serapan maksimum 285 nm. Selain itu, menurut Hahne (2002), menggunakan metode spektrofotometri UV terdapat banyak keuntungan, yaitu lebih mudah, cepat dan spesifik untuk analisis zat uji.

Suatu metode analisis baru dapat dipakai atau digunakan bila telah dilakukan validasi dan kondisinya disesuaikan dengan laboratorium dan peralatan yang tersedia, meskipun metode yang akan dipakai tersebut telah di publikasikan pada jurnal, buku teks atau buku resmi seperti farmakope (Indrayanto, 1994). Hal ini dikarenakan adanya perbedaan dan keterbatasan alat, bahan kimia, atau kondisi lain yang menyebabkan metode tersebut tidak dapat diterapkan secara keseluruhan. Sehingga sering dilakukan modifikasi, penyederhanaan maupun perbaikan metode (Nasution, 2006). Maka dilakukan modifikasi penentuan kadar Asam mefenamat secara spektrofotometri Ultraviolet yang disesuaikan dengan parameter validasi.

Permasalahan dalam penelitian ini adalah Apakah metode spektrofotometri UV yang digunakan dapat memenuhi kriteria validasi metode analisis dan apakah zat aktif asam mefenamat dalam sediaan tablet dapat ditentukan kadarnya secara spektrofotometri ultraviolet serta apakah zat aktif asam mefenamat dalam sediaan tablet dengan nama dagang dan generik memenuhi persyaratan kadar yang ditetapkan Farmakope Indonesia edisi IV (1995).

Berdasarkan latar belakang diatas maka penelitian ini bertujuan untuk Menentukan validitas dari metode spektrofotometri yang digunakan, menentukan kadar asam mefenamat dalam sediaan tablet menggunakan metode spektrofotometri ultraviolet serta mengetahui kesesuaian kadar tablet asam mefenamat dengan nama dagang dan generik dengan persyaratan kadar menurut Farmakope Indonesia edisi IV (1995).

METODOLOGI PENELITIAN

Alat dan bahan

Alat yang digunakan adalah spektrofotometer UV Merk Shimadzu 00787, Neraca analitik KERN ACJ 220-4M, alat –alat gelas, mortir dan stamper. Bahan yang digunakan adalah zat aktif

asam mefenamat, 2 sampel tablet asam mefenamat dagang, 2 sampel tablet asam mefenamat generik , metanol p.a, Aquabidestilata (Otsuka).

Pengambilan Sampel

Sampel diperoleh dari apotek-apotek di kota Manado. Sampel yang digunakan yaitu asam mefenamat merk dagang dan generik dalam bentuk sediaan tablet.

Pembuatan larutan baku Asam mefenamat konsentrasi 250 ppm

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 $y = bx+a$.

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 gelombang

maksimum. Uji ketelitian ini dilakukan dengan lima kali pengulangan.

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.

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 :

$$Q = \frac{k \times Sb}{S1}$$

Keterangan :

$$Q = \text{LOD atau LOQ}$$

$k = 3$ untuk batas deteksi atau 10

untuk batas kuantitasi

S_b = Simpangan baku respon

analitik dari blangko

S_1 = Arah garis linier (kepekaan arah)

dari kurva antara respon terhadap

konsentrasi = slope (b pada persamaan

garis $y = bx + a$)

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. Selanjutnya 20 tablet yang telah memenuhi keseragaman bobot digerus hingga halus dan homogen lalu sampel serbuk ditimbang dan dilarutkan hingga konsentrasi 250 ppm lalu encerkan hingga konsentrasi 11 ppm, kemudian dibaca absorbansinya. Penetapan kadar dilakukan dengan pengulangan sebanyak 3 kali dan dilakukan terhadap 2 sampel tablet asam mefenamat generik dan 2 sampel asam mefenamat dagang.

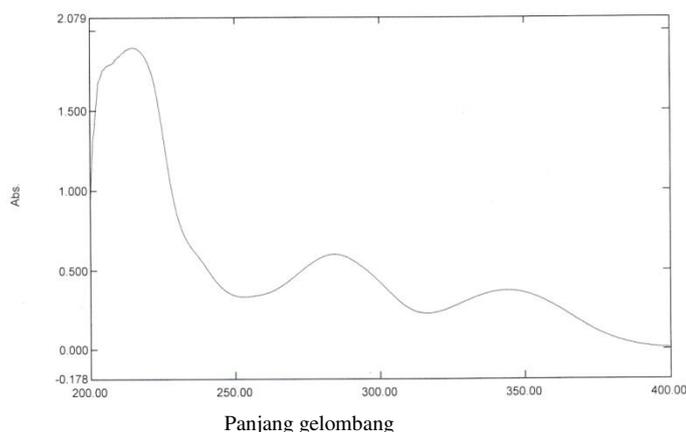
HASIL PENELITIAN

Pengambilan sampel

Sampel diperoleh dari apotek – apotek dikota Manado, dimana sampel terbagi atas sampel tablet asam mefenamat generik (1), tablet asam mefenamat generic (2), tablet asam mefenamat dagang (1), tablet asam mefenamat dagang (2). Selanjutnya sampel dianalisis di Laboratorium Analisis program studi farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi Manado.

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum Asam mefenamat

Pada penelitian ini untuk menentukan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV sehingga diperoleh panjang gelombang 284,50 nm pada konsentrasi 9 ppm yang merupakan konsentrasi optimum karena *peak* pada konsentrasi ini menunjukkan hasil yang baik dan hampir sesuai dengan literatur yang ada (Dieki, 2012). Hasil panjang gelombang yang diperoleh sedikit mengalami pergeseran panjang gelombang dengan literatur. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada gambar 1 dan tabel 1.



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

Tabel 1. Data absorbansi pada panjang gelombang maksimum

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	343.50	0.370	
2	⊕	284.50	0.597	
3	⊕	215.00	1.891	
4	⊖	316.50	0.227	
5	⊖	253.00	0.331	

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. Setelah dilakukan pengukuran panjanggelombang maksimum berada pada 284,50 nm dengan ini diketahui hasil yang diperoleh terjadi pergeseran panjang gelombang dari literatur (Dieki, 2012) yakni 285 nm, 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.

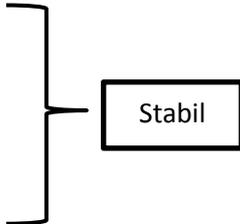
Penentuan *Operating Time*

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 284,5 nm dengan konsentrasi yang dipilih yaitu 11 ppm dengan rentang waktu 0 – 10 menit menunjukkan absorbansi yang stabil sejak 0 menit hingga menit ke – 6 dengan hasil absorbansi yaitu 0,650. Hal ini menunjukkan bahwa berdasarkan

kestabilannya waktu optimal untuk pembacaan absorbansi adalah pada 6 menit awal. Data *Operating Time* dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Data operating time dalam 10 menit

Time (menit)	Absorbansi
0	0.650
1	0.650
2	0.650
3	0.650
4	0.650
5	0.650
6	0.650
7	0.660
8	0.660
9	0.660
10	0.660



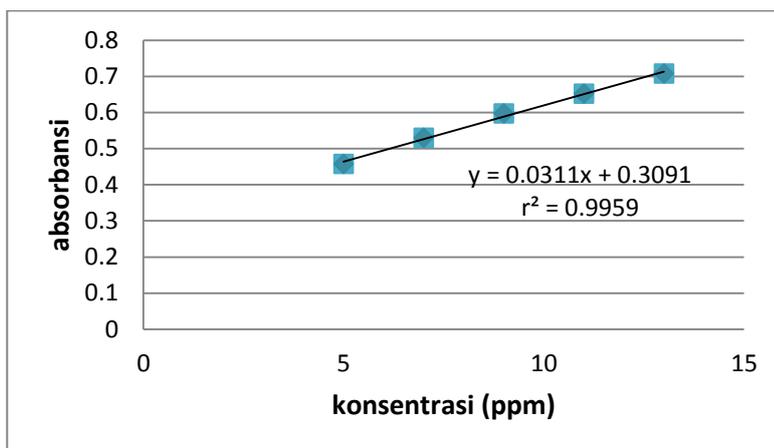
Pembuatan kurva kalibrasi Asam mefenamat dan uji linieritas

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 seri konsentrasi 5 ppm, 7 ppm, 9 ppm, 11 ppm, dan 13 ppm dari larutan baku asam mefenamat 250 ppm sehingga diperoleh 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 $y = 0,0311x + 0,3091$ dengan koefisien korelasi $r = 0,9979$. 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 penentuan linieritas dari konsentrasi yang telah dibuat dapat dilihat pada tabel

3, sedangkan kurva baku dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 3. Kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut metanol

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 atau simpangan baku relatif (koefisien variasi) 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 replikasi pada konsentrasi 11 ppm sebesar 0,08336 dengan nilai koefisien variasi (KV) sebesar 0,749%, menurut Harmita, 2004, nilai koefisien variasi < 2% menunjukkan bahwa metode tersebut memberikan presisi yang baik, sehingga ketelitian alat yang diperoleh yaitu 99,251%. Data hasil percobaan dapat dilihat pada tabel 4 dengan data perhitungan lampiran 4.

Tabel 3. Data hasil uji ketelitian

Data / pengulangan	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)
--------------------	------------	-------------------

1	0,652	11,0257
2	0,653	11,0579
3	0,656	11,1543
4	0,657	11,1865
5	0,658	11,2186
Rata – rata	0,6552	11,1286
SD		0,08336

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 92,75%, dimana persen perolehan kembali ini dapat diterima karena memenuhi syarat akurasi yaitu pada rentang rata –rata persen perolehan kembali 80 – 110 % (Harmita, 2004). Dengan menunjukkan bahwa metode ini memberikan akurasi yang baik.

Tabel 4. Data hasil uji ketepatan

Data	Absorbansi Awal	Absorbansi setelah + baku 5ml	Konsentrasi Awal (ppm)	Konsentrasi setelah + baku 5 ml (ppm)	<i>% recovery</i>
1	0,451	0,593	4,5627	9,1286	91,318%
2	0,452	0,594	4,5948	9,1608	91,320%
3	0,453	0,597	4,6270	9,2572	94,604%
4	0,453	0,598	4,6270	9,2894	93,248%
5	0,454	0,599	4,6592	9,3215	93,246%
		Rata-rata			92,75%
		SD			1,417 ppm

Pengujian 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 0,1246 sedangkan batas kuantitas yang diperoleh 0,4154.

Penentuan kadar Asam mefenamat dalam sediaan tablet

Tabel dibawah ini merupakan hasil penetapan kadar Asam mefenamat pada sediaan tablet.

Tabel 5. Data hasil kadar Asam mefenamat dalam sediaan tablet

Sampel	Abs.	Konsentrasi (ppm)	Kadar (%)	Kadar rata-rata (%)	Kadar rata-rata (ppm)	Ket.
Asam Mefenamat generik (1)	0,649	10,9293	99,357	103,254	11,3580 ± 0,6344	Terdeteksi
	0,653	11,0579	100,526			
	0,685	12,0868	109,88			
Asam Mefenamat Generik (2)	0,650	10,9614	99,649	102,767	11,3044 ± 0,4147	Terdeteksi
	0,657	11,1865	101,695			
	0,675	11,7653	106,957			
Asam Mefenamat Dagang (1)	0,650	10,9614	99,649	102,767	11,3044 ± 0,5664	Terdeteksi
	0,651	10,9936	99,942			
	0,681	11,9582	108,711			
Asam Mefenamat Dagang (2)	0,655	11,1222	101,111	105,495	11,604 ± 0,4180	Terdeteksi
	0,677	11,8295	107,541			
	0,678	11,8617	107,834			

Berdasarkan data diatas, kadar asam mefenamat dalam sediaan tablet generik (1) diperoleh kadar rata-rata 11,3580 ppm dengan simpangan baku 0,6344, tablet asam mefenamat generik

(2) 11,3044 ppm dengan simpangan baku 0,4147, tablet asam mefenamat dagang (1) diperoleh kadar rata-rata 11,3044ppm dengan simpangan baku 0,5664, dan untuk asam mefenamat

dagang (2) diperoleh kadar rata-rata 11,604 ppm dengan simpangan baku 0,4180 ppm ini menunjukkan seluruh kadar rata-rata diatas batas deteksi LOD yaitu 0,1246 ppm, ini berarti seluruh sampel dapat terdeteksi.

Hasil kadar rata-rata dalam persen tablet generik (1) yaitu 103,254%, tablet generik (2) yaitu 102,767%, untuk tablet asam mefenamat nama dagang (1) yaitu 102,767% sedangkan tablet nama dagang (2) kadarnya 105,495%, ini menunjukkan kadar asam mefenamat dalam sediaan tablet generik maupun dagang memenuhi persyaratan kadar yang tertera dalam Farmakope Indonesia Edisi IV tahun 1995 yaitu tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110%.

Kesimpulan

1. Hasil uji validasi metode ini menunjukkan ketelitian dan ketepatan yang memenuhi persyaratan validitas analisis dimana hasil ketelitian alat 99,251% dan ketepatan rata-rata 92,75% dengan batas deteksi yang diperoleh adalah 0,1246 ppm sedangkan batas kuantitas 0,4154 ppm.
2. Hasil penelitian menunjukkan kadar asam mefenamat dalam sediaan tablet nama dagang (1) adalah $11,3580 \pm 0,6344$ ppm, nama

dagang (2) adalah $11,3044 \pm 0,4147$ ppm, generik (1) adalah $11,3044 \pm 0,5664$ ppm, generik (2) adalah $11,604 \pm 0,4180$ ppm.

3. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa semua sampel tablet yang diuji baik yang generik maupun dagang memenuhi standar persyaratan tablet menurut Farmakope Indonesia Edisi IV Tahun 1995.

Saran

Disarankan kepada peneliti selanjutnya agar dapat menentukan kadar asam mefenamat dalam sediaan tablet dengan membandingkan antara metode spektrofotometri dan KCKT.

DAFTAR PUSTAKA

- Dieki, R. 2012. *Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal Terhadap Karakteristik Kokristal Asam Mefenamat Dengan Asam Tartrat*. UI press : Depok.
- Ditjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Departemen Kesehatan RI :Jakarta.
- Hahne, R. M. A. 2002. *Fundamentals of Industrial Hygiene*. Edisi 5. National Safety council : New York.
- Harmita, 2004. *Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya*. Departemen Farmasi FMIPA-UI :Jakarta.

- Higuchi, T. 1961. *Pharmaceutical Analysis*. Intersciens Publ :New York.
- Holme, D. J., Peck, H. 1983. *Analytical Biochemistry*. Longman :London.
- Indrayanto, G. 1994. *Metode Validasi Pada Analisis Dengan Kromatografi*. Medika J. Kedokteran dan farmasi : Jakarta.
- Mulja, M., Suharman. 1995. *Analisis Instrumenta*. Airlangga UniversityPress :Surabaya.
- Nasution, A. Y. 2006. *Validasi Metode Analisis Nifedipin Dalam Plasma In Vitro Secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi*. Skripsi Program Sarjana Ekstensi Farmasi UI, Depok.
- Rohman, A. 2007. *Kimia Analisis Farmasi*. Cetakan Pertama. Pustaka Pelajar :Yogyakarta
- Shargel, L. 1985. *Biofarmasetika Dan farmakokinetika Terapan*. Penerjemah Fasich. Edisi kedua. Surabaya : Penerbit Universitas Erlangga.
- Wibowo, A. 2009. *Cerdas Memilih Obat Dan Mengenali Penyakit*. PT. Lingkar Pena Creativa : Jakarta.