

VALIDASI METODE SPEKTROFOTOMETRI UV PADA ANALISIS PENETAPAN KADAR ASAM MEFENAMAT DALAM SEDIAAN TABLET GENERIK

Siska Musiam, Riza Alfian

Akademi Farmasi ISFI Banjarmasin

E-mail : siska.musiam@gmail.com

ABSTRAK

Pengawasan dan pemeriksaan mutu sediaan farmasi dimaksudkan untuk menjamin sediaan obat mengandung bahan dengan mutu dan jumlah yang telah ditetapkan dan mengikuti prosedur analisis standar. Contoh sediaan obat yaitu tablet generik Asam mefenamat. Penetapan kadar Asam mefenamat tablet dapat dilakukan dengan menggunakan metode spektrofotometri UV. Sebelum dilakukan analisis penetapan kadar perlu dilakukan validasi metode analisis untuk membuktikan metode tersebut memenuhi persyaratan untuk digunakan.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui validasi metode spektrofotometri UV pada analisis penetapan kadar Asam mefenamat tablet generik yang ditentukan berdasarkan parameter-parameter tertentu. Jenis penelitian adalah penelitian deskriptif dengan melakukan validasi metode spektrofotometri UV menggunakan tablet generik Asam mefenamat sebagai sampel dari PT. X. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh sampel yang mengandung Asam mefenamat. Pengujian ini dilakukan replikasi sebanyak 3 kali. Parameter validasi meliputi Akurasi, Presisi, limit deteksi (LOD) dan limit kuantitasi (LOQ).

Hasil penelitian menunjukkan metode spektrofotometri UV dapat digunakan (valid) untuk penetapan kadar Asam mefenamat dalam sediaan tablet generik karena dari hasil uji validasi metode ini menunjukkan nilai linieritas sebesar $r = 0,9980$, akurasi (99,86%) dan presisi (1,73%) yang valid dan memenuhi syarat uji validasi dengan batas deteksi (LOD) 1,4828 ppm dan batas kuantitas (LOQ) 4,9425 ppm. Hasil penelitian menunjukkan kadar Asam mefenamat dalam sediaan tablet generik adalah $102,081\% \pm 0,1298$ memenuhi standar persyaratan tablet menurut Farmakope Indonesia Edisi V Tahun 2014 yaitu tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105%. Maka berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa metode spektrofotometri UV pada analisis penetapan kadar Asam mefenamat dalam tablet generik berdasarkan parameter akurasi, presisi, LOD dan LOQ dinyatakan valid.

Kata kunci : Asam mefenamat, Validasi metode, Spektrofotometri UV

Artikel diterima: 10 Februari 2017

Diterima untuk diterbitkan: 23 Maret 2017

Diterbitkan: 30 Maret 2017

Abstract

Supervision and quality control of pharmaceutical preparation are intended to ensure the medicine contains material with predetermined quality and amount which follow standart analysis procedure. For example, Mefenamic acid tablets. Determination of Mefenamic acid can be analyzed by using UV spectrophotometry method. Before determination of Mefenamic acid analysis is done, it is necessary to validate the method of analysis in order to prove that the method meets the requirement for use.

The purpose of this study was to determine the validation of UV spectrophotometry method in the analysis determination of Mefenamic acid in generic tablets produced by looking at certain parameters. The type of the research was descriptive which is done by validating UV spectrophotometry method by using a generic tablet as a sample from the PT. X. The Population in this research were all generic tablets containing Mefenamic acid. The test was performed 3 times replication. The validation parameters included accuracy, precision, limit of detection (LOD) and limit of quantitation (LOQ).

The results showed UV spectrophotometry method can be used (valid) to determination of Mefenamic acid in the generic tablet because of this method validation test results demonstrated the linearity value of $r = 0,9980$, accuracy (99.86%) and precision (1.73%) were valid and qualified validation test to the detection limit (LOD) 1.4828 ppm and quantity limit (LOQ) 4.9425 ppm. The result showed determination of Mefenamic acid in tablet generic is $102,081\% \pm 0,1298$ is fulfill determination of requirments contained in the Indonesian Pharmacopoeia 2014 Edition V is not less than 95% and not more than 105%. Therefore, based on the result of this study, it can be concluded that the UV spectrophotometry method in the analysis determination of generic Mefenamic acid tablets based on parameters of accuracy, precision, LOD and LOQ is valid.

Key word : *Mefenamic acid, Method validation, UV spectrophotometry*

PENDAHULUAN

Validasi instrumen adalah suatu proses pembuktian melalui pengujian analisis di laboratorium untuk memberikan data tentang kehandalan suatu metode dari suatu prosedur yang digunakan. Validasi instrumen merupakan bagian dari program penjaminan mutu sebagai upaya untuk memberikan jaminan terhadap

kehasiat, kualitas dan keamanan produk-produk industri farmasi. Salah satu jenis validasi adalah validasi metode analisis. Tujuan validasi metode analisis adalah untuk membuktikan bahwa semua metode analisis (cara / prosedur pengujian) yang digunakan dalam pengujian maupun pengawasan mutu senantiasa

mencapai hasil yang diinginkan secara konsisten. Parameter validasi metode analisis yaitu akurasi, presisi, linearitas, batas deteksi / *Limit Of Detection* (LOD) dan batas kuantitasi / *Limit Of Quantitation* (LOQ), selektivitas, kekasaran, dan ketahanan (Aswad dkk., 2008).

Sediaan farmasi pada umumnya harus melalui pengawasan dan pemeriksaan mutu. Hal ini dimaksudkan untuk menjamin bahwa sediaan obat mengandung bahan dengan mutu dan jumlah yang telah ditetapkan dan mengikuti prosedur analisis standar, sehingga sediaan ini mencapai efek terapeutik yang diharapkan (Naid dkk., 2011).

Saat ini banyak dijumpai zat aktif dalam berbagai bentuk sediaan, salah satunya adalah tablet. Dalam sediaan obat tersebut dinyatakan bahwa sediaan tersebut mengandung zat aktif sesuai dengan komposisi (Anggraeni, 2015). Asam mefenamat merupakan salah satu contoh sediaan tablet yang beredar dipasaran.

Asam mefenamat merupakan salah satu obat yang paling banyak dijumpai di masyarakat, selain mudah diperoleh, Asam mefenamat juga

memiliki harga yang terjangkau (Noviny dkk., 2015). Untuk mengetahui mutu dari obat, salah satu hal yang biasanya dilakukan adalah dengan melakukan uji penetapan kadar yang dapat dilakukan dengan metode analisis yang biasanya digunakan dalam penetapan kadar.

Sebelum dilakukan penetapan kadar dengan menggunakan spektrofotometer, maka perlu dilakukan validasi metode penetapan kadar. Untuk melakukan validasi metode maka parameter yang digunakan yaitu akurasi, presisi dan linearitas. (Gandjar dan Rohman, 2007). Dari pernyataan diatas penulis memilih metode spektrofotometri ultraviolet sebagai metode yang digunakan pada penetapan kadar Asam mefenamat dalam sediaan tablet. Metode ini memiliki keuntungan antara lain dapat digunakan untuk analisis suatu zat dalam jumlah kecil, pengerjaan mudah, sederhana, cukup sensitif dan selektif biayanya relatif murah dan mempunyai kepekaan analisis cukup tinggi. Untuk menguji keabsahan dari metode ini dilakukan validasi dengan parameter akurasi, presisi, limit

deteksi dan limit kuantitasi. Oleh karena itu, peneliti melakukan penelitian validasi metode spektrofotometri UV pada analisis penetapan kadar Asam mefenamat dalam sediaan tablet generik.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui validasi metode spektrofotometri UV pada penetapan kadar Asam mefenamat tablet generik yang dihasilkan dengan cara melihat parameter akurasi, presisi, LOD dan LOQ.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini termasuk dalam analisis deskriptif dengan melakukan validasi metode Spektrofotometri UV pada analisis kadar Asam mefenamat. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh tablet generik yang mengandung Asam mefenamat dari PT. X. Metode pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan teknik Aksidental yaitu teknik pengambilan sampel berdasarkan spontanitas. Kriteria Inklusi adalah tablet Asam mefenamat generik dari PT. X, tablet Asam mefenamat generik 500 mg, tablet Asam mefenamat generik tidak bersalut. Kriteria Eksklusi adalah

tablet Asam mefenamat kombinasi, tablet Asam mefenamat generik yang sudah rusak atau kadaluarsa.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometri UV rayleigh 1800, erlenmeyer, timbangan analitik, labu takar 10 ml; 25 ml; 50 ml; 100 ml, gelas ukur 10 ml, gelas beker, batang pengaduk, mikro pipet 100 μ - 1000 μ (Dragon Lab), corong, kuvet quartz dan kertas saring. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah serbuk Asam mefenamat *pro analisis*, metanol *pro analisis*, tablet generik Asam mefenamat PT. X.

Pengambilan Sampel

Sampel diperoleh dari Apotek Y di Kota Banjarmasin. Sampel yang digunakan yaitu tablet Asam mefenamat generik dari pabrik PT. X.

Pembuatan Larutan Baku Asam mefenamat konsentrasi 500 ppm

Ditimbang 50 mg Asam mefenamat *pro analisis* dimasukan ke dalam labu ukur dan Tambahkan metanol hingga volume 100,0 ml, dikocok hingga homogen sehingga diperoleh konsentrasi 500 ppm yang

akan digunakan untuk pembuatan seri konsentrasi.

Penentuan *Operating Time*

Dari larutan baku 500 ppm diambil 1,3 ml kemudian diencerkan dengan metanol hingga volume 25,0 ml dikocok hingga homogen dan dimasukkan ke dalam kuvet kemudian dibaca absorbansinya sampai hasil absorbansi yang diperoleh relatif konstan pada panjang gelombang 285 nm hingga diperoleh nilai absorbansi yang sama minimal 3 kali dengan rentang waktu 1 menit.

Penetapan Panjang Gelombang Maksimum

Dari larutan baku Asam mefenamat 500 ppm diambil 1,3 ml lalu diencerkan dengan metanol hingga volume 25,0 ml sehingga diperoleh konsentrasi 13 ppm. Larutan dengan konsentrasi 13 ppm tersebut dikocok hingga homogen dan dimasukkan ke dalam kuvet kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 200-400 nm.

Pembuatan Kurva Baku

Dari larutan baku 500ppm dibuat seri konsentrasi 7, 9, 13, 17, 21 dan 25 ppm dengan memipet 0,35 ml ; 0,45 ml; 0,65 ml; 0,85 ml; 1,05 ml;

dan 1,25 ml kemudian diencerkan dengan metanol hingga volume 25,0 ml kocok hingga homogen dan baca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Dari data hasil absorbansi dapat dihitung persamaan kurva bakunya sehingga diperoleh persamaan garis $y = bx + a$.

Ketepatan (*Accuracy*)

Ditimbang 12,5 mg Asam mefenamat *pro analisis* dimasukkan ke dalam labu ukur tambahkan metanol hingga volume 25,0 ml kocok hingga homogen, kemudian dibuat larutan seri 17, 21 dan 25 ppm dengan memipet 0,34 ml; 0,42 ml dan 0,5 ml tambahkan metanol hingga volume 10,0 ml kocok hingga homogen kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum dengan masing-masing replikasi sebanyak 3 kali.

Ketelitian (*Precision*)

Dari data hasil absobansi ketepatan (*accuracy*) diperoleh nilai rata-rata % *recovery* kemudian dihitung nilai *Relative Standar Deviasi* (RSD) *recovery*.

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 :

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

Ket:

Q = LOD atau LOQ

K = 3 untuk batas deteksi atau 10 untuk batas kuantitasi

Sb = Simpangan baku respon analitik dari blanko

S1 = arah garis linier (kepekaan) dari kurva antara respon terhadap konsentrasi = slope (b pada persamaan garis $y = bx + a$)

Penetapan Kadar Asam Mefenamat

Enam tablet Asam mefenamat generik digerus hingga halus dan homogen kemudian ditimbang bobot serbuknya, kemudian dari serbuk tersebut diambil 14,8 mg kemudian di larutkan dalam metanol hingga volume 25,0 ml kocok hingga homogen. Dari larutan tersebut

diambil 0,34 ml tambahkan metanol hingga volume 10,0 ml kemudian baca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum.

HASIL PENELITIAN

Penggambilan Sampel

Sampel diperoleh dari Apotek Y di Kota Banjarmasin, yaitu sampel tablet Asam mefenamat generik. Selanjutnya sampel dianalisis di Laboratorium Kimia Farmasi, Akademi Farmasi ISFI Banjarmasin.

Penentuan *Operating Time*

Penentuan *Operating Time* dilakukan untuk mengetahui kestabilan Optimal. Penentuan *Operating Time* ditentukan dengan mengukur absorbansi pada panjang gelombang maksimum yang terdapat pada literatur yaitu 285 nm hingga diperoleh nilai absorbansi yang sama minimal 3 kali dengan konsentrasi 13 ppm dengan rentang waktu 1 menit menunjukan absorbansi yang stabil pada menit ke – 6 dengan hasil absorbansi yaitu 0,379. Data *Operating Time* dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1. Data *Operating Time*

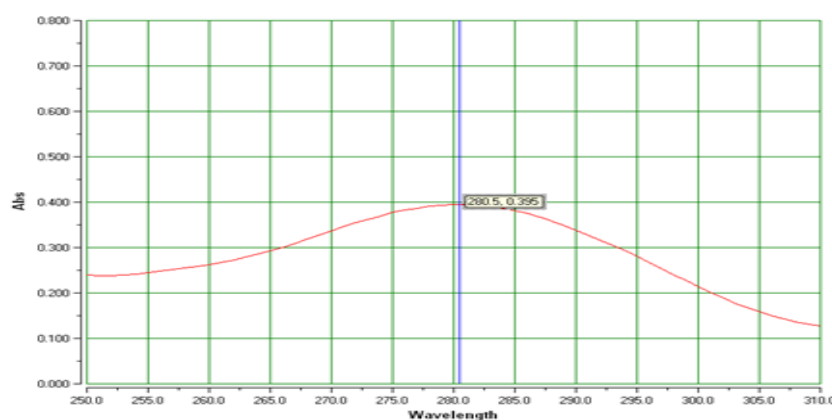
Time (menit)	Absorbansi
1	0,379
2	0,380
3	0,379
4	0,379
5	0,378
6	0,379
7	0,379
8	0,379

Stabil

Penetapan Panjang Gelombang Maksimum

Tujuan penentuan panjang gelombang maksimum agar mengetahui daerah serapan yang dapat dihasilkan dari larutan baku Asam mefenamat yang dilarutkan dengan metanol. Penentuan panjang gelombang dilakukan pada larutan Asam mefenamat konsentrasi 13

ppm, diukur serapannya pada panjang gelombang antara 200 – 400 nm bersama dengan larutan blanko. Larutan blanko yang digunakan adalah metanol *pro analisis*. Metanol *pro analisis* berfungsi untuk menghilangkan serapan dari zat yang tidak diuji atau pelarut agar tidak mempengaruhi serapan dari Asam mefenamat.



Gambar 1. Kurva Panjang Gelombang Maksimum Larutan Asam Mefenamat 13 ppm

Menurut gambar 1 diketahui panjang gelombang maksimum Asam mefenamat adalah 280,5 nm, sedangkan hasil panjang gelombang tersebut tidak sama dengan teori yaitu 285 nm. Hal itu terjadi akibat pergeseran panjang gelombang Asam mefenamat disebut pergeseran hipokromik, yaitu pergeseran gelombang kearah yang lebih kecil disebabkan suatu gugus atau perubahan pelarut sehingga menyebabkan penurunan nilai intensitas serapan maksimum.

Penentuan Kurva Baku Asam Mefenamat dan Uji Linieritas

Metode analisis biasanya didasarkan pada literatur yang sudah ada menggunakan instrumen yang sama atau hampir sama (Gandjar dan Rohman, 2007). Oleh karena itu perlu dilakukan validasi metode diawali dengan pembuatan kurva baku dan linieritas yang diperoleh dengan cara membuat seri konsentrasi 7 ppm, 9 ppm, 13 ppm, 17 ppm, 21 ppm dan 25 ppm sehingga diperoleh hasil absorbansi pada panjang gelombang maksimum.

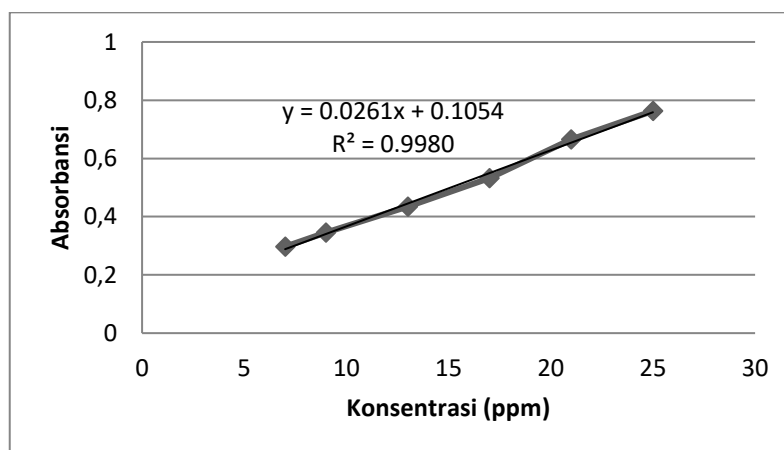
Persamaan kurva baku merupakan hubungan antara sumbu x dan sumbu

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 baku yang diperoleh adalah $y = 0,0261x + 0,1054$ dengan koefisien korelasi $r = 0,9980$. 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 konsentrasi yang sesuai dengan kriteria penerimaan koefisien korelasi (r) yang telah memenuhi persyaratan koefisien korelasi menurut literatur yang berkisar antara 0,998 - 1,002 (Ambarwati dkk., 2015). Hasil penentuan linieritas dari konsentrasi yang telah dibuat dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Data Absorbansi Larutan Seri Kadar

No.	Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
1	7	0,297
2	9	0,345
3	13	0,434
4	17	0,532
5	21	0,665
6	25	0,763

Kurva larutan Asam mefenamat dapat dilihat pada gambar 2



Gambar 2. Kurva Baku Larutan Asam Mefenamat

Ketepatan (Accuracy)

Akurasi dihitung berdasarkan data absorbansi larutan kadar 17 ppm, 21 ppm dan 25 ppm. Data absorbansi dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Data Hasil Absorbansi Akurasi

Konsentrasi (ppm)	Replikasi	Absorbansi
17	1	0,546
	2	0,547
	3	0,546
21	1	0,644
	2	0,643
	3	0,643
25	1	0,772
	2	0,771
	3	0,771

Dari data tersebut dapat dihitung nilai *recovery* atau perolehan kembali dari kadar yang terukur atau kadar hasil dibandingkan dengan kadar yang sebenarnya dikalikan 100%. Nilai inilah yang akan dijadikan nilai akurasi. *Recovery* dapat dirumuskan sebagai berikut :

$$\text{Recovery} = \frac{\text{Kadar Hasil}}{\text{Kadar Sebenarnya}} \times 100\%$$

Nilai *recovery* dari larutan sampel bisa dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Data Nilai *Recovery* dan *Relative Standar Deviasi* (RSD) Larutan Sampel

Konsentrasi (ppm)	Replikasi	Abs	Kadar hasil (ppm)	Recovery
17	1	0,546	16,881	99,301%
	2	0,547	16,920	99,527%
	3	0,546	16,881	99,301%
21	1	0,644	20,636	98,267%
	2	0,643	20,598	98,084%
	3	0,643	20,598	98,084%
25	1	0,772	25,540	102,16%
	2	0,771	25,502	102,008%
	3	0,771	25,502	102,008%
				Recovery = 99,86%
				RSD Recovery = 1,73%

Pada penelitian ini berdasarkan tabel rata-rata nilai % *recovery* adalah 99,86% berada dalam rentang 98-102% (US FDA), sehingga dapat disimpulkan bahwa data di atas memiliki nilai *recovery* yang valid dan memenuhi persyaratan uji validasi yang ditetapkan.

Ketelitian (*Precision*)

Pengujian presisi dengan menggunakan rumus *Relative*

Standar Deviasi (RSD) dari serangkaian data *recovery* pada pengujian akurasi dengan cara membandingkan Standar Deviasi (SD) nilai *recovery* pada uji akurasi dengan rata-rata nilai *recovery* dikalikan 100%. Rumus RSD dapat dilihat dibawah ini :

$$\text{RSD} = \frac{\text{Standar Deviasi (SD)}}{\text{Rata - rata Data}} \times 100\%$$

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

Persyaratan uji ini dikatakan valid dan memenuhi persyaratan uji validasi apabila memiliki nilai RSD lebih kecil dari 2% (Gandjar dan Rohman, 2007). Pada penelitian ini berdasarkan data nilai *recovery* larutan sampel, diperoleh nilai RSD sebesar 1,73% yang berarti memiliki nilai presisi yang valid dan memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan.

Penentuan Batas Deteksi / *Limit of Detection* (LOD) dan Batas Kuantitasi / *Limit of Quantitation* (LOQ)

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). Pada penelitian ini diperoleh nilai LOD yaitu 1,4828 ppm yang artinya pada konsentrasi tersebut masih dapat dilakukan pengukuran sampel yang memberikan hasil ketelitian suatu alat berdasarkan tingkat akurasi individual hasil analisis, sedangkan nilai LOQ yaitu 4,9425 ppm artinya pada konsentrasi tersebut bila dilakukan pengukuran masih dapat memberikan kecermatan analisis.

Penetapan Kadar Asam Mefenamat Tablet Generik

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

Tabel 5. Data Hasil Kadar Asam Mefenamat dalam Sediaan Tablet Generik

Sampel	Replikasi	Abs	Konsentrasi (ppm)	Kadar (%)	Kadar rata-rata (%) \pm SD
Asam Mefenamat Generik	1	0,558	18,490	102,006%	102,081 \pm 0,1298
	2	0,558	18,490	102,006%	
	3	0,559	17,379	102,231%	

Berdasarkan data diatas, kadar Asam mefenamat dalam sediaan tablet generik diperoleh kadar rata-rata 102,081% dan SD yaitu 0,1298. Hasil kadar rata-rata dalam persen tablet generik ini menunjukkan kadar Asam

mefenamat dalam sediaan tablet generik memenuhi persyaratan kadar yang tertera dalam Farmakope Indonesia Edisi V tahun 2014 yaitu tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari jumlah yang tertera pada etiket.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan maka dapat diambil kesimpulan yaitu metode penetapan kadar Asam mefenamat dalam sediaan tablet generik dengan menggunakan metode spektrofotometri UV dinyatakan valid, karena hasil uji validasi metode ini menunjukkan akurasi (99,86%) dan presisi (1,73%) yang valid dan memenuhi syarat uji validasi dengan batas deteksi (LOD) 1,4828 ppm dan batas kuantitas (LOQ) 4,9425 ppm. Hasil penelitian dalam penetapan kadar Asam mefenamat tablet generik diperoleh rata – rata kadar yaitu 102,081% dan SD yaitu 0,1298 yang menunjukkan bahwa Asam mefenamat tablet generik memenuhi standar persyaratan tablet Asam mefenamat menurut Farmakope Indonesia Edisi V Tahun 2014 yaitu tidak kurang dari 95% dan tidak lebih

dari 105% dari jumlah yang tertera pada etiket.

DAFTAR PUSTAKA

- Ambarwati, M. F. Palupi dan Patriana U., 2008, *Validasi Metode Uji Kadar Albendazol dengan menggunakan Spektrofotometer UV/Vis*, Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan, Bogor.
- Anggraeni, A.N. 2015, *Validasi Metode Spektrofotometri UV Pada Analisis Paracetamol Dalam Tablet Generik*, Banjarmasin: Akademi Farmasi ISFI Banjarmasin.
- Anonim, 2014, *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Aswad, M., Fatmawaty, A., Nursamsiar., Rahmawanti., 2011, *Validasi Metode Spektrofotometri Sinar Tampak Untuk Analisis Formalin Dalam Tahu*, Makassar: Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin Makassar dan Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi

(STIFA) Kebangsaan
Makassar.

Gandjar, I.G., dan Rohman, A., 2007,
Kimia Farmasi Analisis,
Yogyakarta: Pustaka Pelajar.

Naid, T., Kasim, S., Pakaya, M.,
2011, *Majalah Farmasi dan
Farmakologi, Vol 15*,
Fakultas Farmasi,
Universitas Hasanuddin
Makassar.

Noviny, R.U., Sri, S., Widya, A.L.,
2015, *Jurnal Ilmiah
Farmasi-UNSRAT Vol. 4
No. 4 November*. Program
Studi Farmasi FMIPA
UNSRAT, Manado