

FORMULASI DAN EVALUASI STABILITAS FISIK SUSPENSIBUPROFEN MENGUNAKAN KOMBINASI POLIMER SERBUK GOM ARAB DAN NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA

Inna Zamdan
STIKES An- nasher Kaliwadas, Sumber , Cirebon Jawa Barat Indonesia
zamdan_inna@yahoo.com

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai formulasi dan evaluasi stabilitas fisik suspensi ibuprofen menggunakan gom arab dan natrium karboksimetilselulosa sebagai zat pensuspensi. konsentrasi gom arab dan natrium karboksimetilselulosa adalah 2,5 : 0,25 5 : 0,5 2,5 : 0,75 dan 5 : 1% untuk F1, F2, F3 dan F4 berturut-turut. Evaluasi stabilitas fisik dilakukan selama 8 minggu yang meliputi organoleptis, bobot jenis, viskositas, volume sedimentasi, redispersi, pH, *freeze thaw cycling*, pertumbuhan kristal dan distribusi ukuran partikel. Dari hasil penelitian diketahui konsentrasi gom arab dan natrium karboksimetilselulosa mempengaruhi stabilitas fisik suspensi ibuprofen.

Kata kunci : Ibuprofen, Suspensi, Polimer, Gom arab, Natrium Karboksimetilselulosa

ABSTRACT

The research about formulation and evaluation of physical stability of ibuprofen suspension using arabic gom and natrium carboxymethylcellulose as suspending agent had been done. Concentration of arabic gom and natrium carboxymethylcellulose were 2.5 : 0.25, 5 : 0.5, 2.5 : 0.75 and 5 : 1 % for F1, F2, F3 and F4 respectively. Evaluation of physical stability had been done for 8 weeks, ie organoleptic, density, viscosity, volume of sedimentation, redispresion, pH, freeze thaw cycling, crystal growth and particle size distribution. Concentration of arabic gom and natrium carboxymethylcellulose had been influenced the physical stability of suspension.

Keywords : Ibuprofen, Suspension, Polimer, Pulvis Gummi Arabici, Natrium Carboxymethylcellulose

ENDAHULUAN

Suspensi dapat didefinisikan sebagai preparat yang mengandung partikel obat yang terbagi secara halus disebarkan secara merata dalam pembawa dimana obat menunjukkan kelarutan yang sangat minimum (Ansel, 2008). Suspensi adalah sediaan cair yang mengandung partikel padat tidak larut yang terdispersi dalam fase cair (Kementerian Kesehatan RI, 2014). Tablet, kapsul, suspensi dan berbagai larutan sediaan farmasi (Ansel, 2008). Formulasi obat dalam sediaan suspensi memiliki keuntungan yaitu rasanya yang lebih enak juga dapat meningkatkan absorpsi obat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat (Hussein *et al.*, 2009). Selain itu, ada beberapa alasan lain pembuatan suspensi oral untuk banyak pasien yaitu bentuk cair lebih disukai daripada bentuk padat (tablet Atau kapsul dari obat yang sama), mudahnya menelan cairan, mudah diberikan untuk anak-anak juga mudah diatur penyesuaian dosisnya untuk anak (Ansel, 2008). Kesulitan dalam formulasi suspensi adalah pembasahan fase padat oleh medium suspensi, yang artinya, suspensi merupakan suatu sistem yang tidak dapat bercampur (Lachman, *et al.*, 1994).

Kestabilan fisik dari suspensi sendiri bisa didefinisikan sebagai keadaan di mana partikel tidak menggumpal dan tetap terdistribusi merata di seluruh sistem dispersi. Karena

keadaan yang ideal jarang menjadi kenyataan, maka perlu untuk menambah pernyataan bahwa jika partikel- partikel tersebut mengendap, maka partikel-partikel tersebut harus dengan mudah disuspensi kembali dengan sedikit pengocokan saja (Martin, *et al.*, 1993).

Dalam penelitian ini digunakan ibuprofen sebagai obat yang memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam air, merupakan golongan obat anti inflamasi nonsteroid derivat asam propionat yang mempunyai efek analgetik dan antipiretik (Gunawan *et al.*, 2008). Untuk zat-zat yang sukar untuk dibasahi, sebaiknya dibuat menjadi suspensi, namun zat-zat yang bersifat hidrofobik biasanya memiliki afinitas yang lebih kuat terhadap udara daripada cairan, cairan sulit untuk menghilangkan udara di sekitar zat padat sehingga partikel-partikel padat cenderung membentuk *agregat* yang diselubungi udara dan akan mengambang diatas permukaan medium pendispersi. Akan tetapi, kesulitan ini dapat diatasi dengan penambahan surfaktan (Voight, 1994).

Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah Serbuk gom arab dan Natrium karboksimetilselulosa, dimana Natrium karboksimetilselulosa merupakan turunan dari selulosa dan sering digunakan dalam industri pangan. Kegunaannya antara lain sebagai *suspending agent*, *stabilizing agent* (Rowe, *et al.*, 2009), sedangkan Serbuk gom arab adalah hidrokoloid yang mudah larut dalam air. Serbuk gom arab dapat meningkatkan stabilitas dengan peningkatan viskositas. Serbuk gom arab merupakan bahan pengental suspensi yang efektif karena kemampuannya melindungi koloid (cahyadi, 2008). Konsentrasi Natrium karboksimetilselulosa dan Serbuk gom arab yang digunakan sebagai *suspending agent* adalah 0,25-1 % untuk Natrium karboksimetilselulosa dan 5-10 % untuk Serbuk gom arab (Rowe, *et al.*, 2009).

METODE PENELITIAN

Alat visikometer stomer (Autonics PRO8- 2DN), gelas ukur (Iwaki), corong, mortir, stamper, pH meter (Hanna), botol kaca, Spektrofotometer UV – VIS (UV-1800 Shimadzu), Spektrofotometer Infra Red (Thermo Scientific), Mikroskop (Smic), Optilap (Advance).

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Ibuprofen (PT Indofarma), Serbuk Gom Arab (PT Brataco), Natrium karboksimetilselulosa (PT Brataco), Propilenglikol (PT Brataco), Sorbitol 70 % (PT Brataco), Oleum citri (PT Brataco), Aquadest.

Formulasi

Tabel I. Formulasi Sediaan Suspensi Ibuprofen

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu timbangan digital analitik (Ohaus), spatel, kertas perkamen, kaca arloji, cawan penguap, beaker glass (Iwaki), batang pengaduk, lemari pendingin, autoklaf, piknometer (Iwaki),

Pembuatan Suspensi

Semua bahan ditimbang, Serbuk gom arab dilarutkan dengan air sebanyak 7 kalinya dalam lumpang, Natrium karboksimetilselulosa ditaburkan kedalam air panas sebanyak 20 kalinya dan biarkan sampai mengembang dalam lumpang lain, kemudian dicampurkan larutan Serbuk gom arab dan larutan Natrium karboksimetilselulosa, ibuprofen dilarutkan dengan propilenglikol, tambahkan sorbitol gerus homogen.

Skala diatur sehingga menunjukkan angka nol. Berikan beban tertentu dan lepaskan kunci pengatur putaran sehingga beban turun dan mengakibatkan bob berputar. Catatlah waktu yang diperlukan bob untuk berputar 100 kali putaran. Dengan menambah dan mengurangi beban akan didapat pengukuran pada beberapa kecepatan geser.

Evaluasi Sediaan Suspensi

Penyimpanan dilakukan selama 8 minggu dan dilakukan evaluasi stabilitas fisik suspensi ibuprofen meliputi pemeriksaan:

1.

Bahan	Komposisi tiap formulasi (% b/v)			
	F1	F2	F3	F4
Ibuprofen	2	2	2	2
Gom arab	2,5	5	2,5	5
Natrium karboksi metilselulosa	0,25	0,5	0,75	1
Propilenglikol	25	25	25	25
Sorbitol 70 %	20	20	20	20
Oleum Citri	4 tetes	4 tetes	4 tetes	4 tetes
<i>Sunset Yellow</i>	0,1	0,1	0,1	0,1
Aquadest sampai	100	100	100	100

Organoleptis (Sana *et al.*, 2012) Evaluasi organoleptis suspense dilakukan dengan menilai perubahan rasa, warna, dan bau.

2. Bobot jenis (Departemen kesehatan Republik Indonesia, 1995)

Bobot jenis diukur dengan menggunakan piknometer. Pada suhu ruang, piknometer yang kering dan bersih ditimbang (A gram). Kemudian diisi dengan air dan ditimbang kembali

(A₁ gram). Air dikeluarkan dari piknometer dan piknometer dibersihkan. Sediaan lalu diisi dalam piknometer dan timbang (A₂ gram). Bobot jenis sediaan dihitung dengan persamaan sebagai berikut:

R PM : rotasi per menit

t : waktu yang dibutuhkan bob untuk berputar 100 kali (s)

Hitung viskositas sediaan pada tiap kecepatan geser dengan persamaan sebagai berikut:

$$\eta = \frac{M}{\text{RPM}} \times K_v \quad \text{—}$$

Keterangan:

η : viskositas (cp) M : beban (g)

K_v : konstanta alat (cp/g s) Kurva dibuat berdasarkan hubungan antara kecepatan geser terhadap beban yang diberikan pada setiap sediaan.

4. Pengukuran pH (Aremu & Oduyela, 2015)

Suspensi ibuprofen ditentukan dengan menggunakan pH meter digital. Kalibrasi alat, lalu elektroda dari pH meter digital dicelupkan ke dalam suspensi, biarkan selama 30 detik, catat nilai pH yang muncul pada layar alat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi suspensi ibuprofen ini dilakukan setelah pengukuran volume sedimentasi konstan. Dilakukan secara manual dan hati-hati, tabung reaksi diputar 180° dan dibalikkan ke posisi semula. Formulasi yang dievaluasi ditentukan berdasarkan jumlah putaran yang diperlukan untuk mendispersikan kembali endapan partikel ibuprofen agar kembali tersuspensi. Kemampuan redispersi baik bila suspensi telah terdispersi sempurna dan diberi nilai 100%. Setiap pengulangan uji redispersi pada sampel yang sama, maka akan menurunkan nilai redispersi sebesar 5%. 2003).

Sebanyak 50 mL dari masing-masing formula dibekukan pada suhu 4° C dan dicairkan pada suhu 40° C secara bergantian selama 24 jam sebanyak enam siklus lalu dilanjutkan dengan evaluasi pertumbuhan kristal dengan pengamatan mikroskopis langsung menggunakan mikroskop cahaya yang dilengkapi dengan kamera.

Masing-masing formula dievaluasi distribusi ukuran partikel yang dilakukan secara mikroskopis cahaya menggunakan lensa okuler pada 100x (10x10) yang dilengkapi kamera. Ukuran partikel dilakukan dengan mengukur 1000 partikel untuk menghasilkan suatu produk obat yang stabil. Obat-obatan yang kelarutannya kecil dalam air merupakan suatu permasalahan besar dalam industri farmasi. Salah satu obat yang praktis tidak larut dalam air adalah ibuprofen. Oleh karena ibuprofen praktis tidak larut dalam air, maka dapat dibuat dalam bentuk suspensi jika diinginkan dalam sediaan bentuk cair (Ansel, 2008).

Untuk memformulasi suatu sediaan obat terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan zat aktif dan zat tambahan yang akan dipakai untuk memformulasi sediaan tersebut.

Pada penelitian ini pembuatan suspensi dibuat dengan metode presipitasi karena zat aktif yaitu ibuprofen merupakan obat yang praktis tidak larut dalam air. Dengan pelarut organik dilakukan dengan zat yang tak larut dalam air dilarutkan dulu dalam pelarut organik yang dapat bercampur dengan air, dalam penelitian ini digunakan pelarut organik propilenglikol (Anief, 1994).

Hambatan utama dalam memformulasikan suspensi adalah kestabilan fisiknya. Obat yang tidak larut dapat memisah dari fase pembawa dan tersuspensi dengan pengocokan ringan. Pengendapan dan agregasi dapat menyebabkan pembentukan *caking* yang sulit untuk

terdispersi kembali, ini adalah ciri dari sistem deflokulasi, dimana partikel tidak mudah mengendap tetapi sulit terdispersi kembali. Oleh karena itu, edispersi pada formulasi zat tidak larut dalam pembawa adalah persyaratan penting dalam evaluasi suspensi, juga merupakan persyaratan penting bahwa obat tetap homogen dan stabil secara fisik selama penyimpanan (Nep & Conway, 2011). Oleh karena itu diperlukan penggunaan *suspending agent* untuk meningkatkan kestabilan fisik suspensi Suspensi yang telah dibuat kemudian dievaluasi untuk mengetahui kestabilan fisik dari suatu sediaan suspensi dalam jangka waktu penyimpanan 8 minggu.

Pada evaluasi organoleptis dilakukan pengamatan berupa warna, bau, dan rasa selama 8 minggu. Pengamatan warna, bau dan rasa tidak mengalami perubahan selama 8 minggu penyimpanan seperti yang dapat dilihat pada Tabel II.

Tabel II. Hasil evaluasi organoleptis

No	Formul a	Parameter	Minggu ke							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1	F1	Warna	K	K	K	K	K	K	K	K
		Bau	J	J	J	J	J	J	J	J
		Rasa	M	M	M	M	M	M	M	M
2	F2	Warna	K	K	K	K	K	K	K	K
		Bau	J	J	J	J	J	J	J	J
		Rasa	M	M	M	M	M	M	M	M
3	F3	Warna	K	K	K	K	K	K	K	K
		Bau	J	J	J	J	J	J	J	J
		Rasa	M	M	M	M	M	M	M	M
4	F4	Warna	K	K	K	K	K	K	K	K
		Bau	J	J	J	J	J	J	J	J
		Rasa	M	M	M	M	M	M	M	M
Keterangan :										
K : Kuning J : Jeruk M : Manis										
F1 : Gom arab 2,5 %, Na CMC 0,25 % F2 : Gom arab 5 %, Na CMC 0,5 %										
F3 : Gom arab 2,5 %, Na CMC 0,75 % F4 : Gom arab 5 %, Na CMC 1 %										

Keempat formula tetap stabil secara organoleptis, penambahan konsentrasi gom arab dan natrium karboksimetilselulosa dari konsentrasi rendah ke konsentrasi tinggi tidak mempengaruhi warna, bau maupun rasa suspensi ibuprofen. Pada evaluasi bobot jenis, jika pembawa yang digunakan adalah air, maka bobot jenis yang dihasilkan umumnya lebih besar daripada bobot jenis pembawanya pada Tabel III.

Tabel III. Hasil evaluasi bobot jenis

Formula	ρ (g/mL)
F1	1,14
F2	1,12
F3	1,09
F4	1,08

Diketahui bahwa keempat formula suspensi ibuprofen telah memenuhi syarat bobot jenis suspensi yaitu $>1,00$ g/mL karena pada sediaan suspensi ibuprofen ini pembawa yang digunakan berupa air. Pengujian viskositas dilakukan untuk mengetahui seberapa besar konsistensi sediaan dan menunjukkan kekentalan dari suatu sediaan yang di ukur dengan viskometer stomer. Viskositas yang terlalu tinggi tidak diharapkan karena dapat menyebabkan masalah penuangan suspensi dari wadah dan sulitnya sediaan untuk terdispersi kembali (Martin, *et al.*, 1993). Hasil evaluasi viskositas dapat dilihat pada tabel IV, V, VI dan VII. viskositas yang terlalu tinggi dapat menyebabkan masalah penuangan suspensi dari wadah dan sulitnya sediaan untuk terdispersi kembali. Dari evaluasi viskositas, formula F3 memiliki peningkatan nilai viskositas yang paling kecil dari sebelum maupun setelah penyimpanan selama 8 minggu.

Tabel IV. Hasil evaluasi viskositas suspensi ibuprofen formula F1

Beban (g)	Sebelum penyimpanan			Setelah penyimpanan		
	Rata-rata (s)	Rpm (s^{-1})	η (cp)	Rata-rata (s)	Rpm (s^{-1})	η (cp)
50	87,5	68,57	37,92	31	193,55	13,43
60	73,5	81,63	38,22	27,5	218,18	14,3
70	67	89,55	40,65	26,5	226,41	16,07
80	59,5	100,84	41,25	24,5	244,89	16,98
90	53,5	112,15	41,73	22,5	266,67	17,55
100	55,5	108,11	48,1	21,5	279,07	18,63

Tabel V. Hasil evaluasi viskositas suspensi ibuprofen formula F2

Beban (g)	Sebelum penyimpanan			Setelah penyimpanan		
	Rata-rata (s)	Rpm (s^{-1})	η (cp)	Rata-rata (s)	η (cp)	η (cp)
50	122,5	48,98	53,08	47	127,65	20,36
60	105,5	56,87	54,86	42,5	141,17	22,1
70	92	65,22	55,81	,5	164,38	22,14
80	81,5	73,62	56,51	32,5	184,61	22,53
90	73	82,19	56,94	30	200	23,4
100	67	89,55	58,07	28	214,28	24,26

Tabel VI. Hasil evaluasi viskositas suspensi ibuprofen formula F3

Beban (g)	Sebelum penyimpanan			Setelah penyimpanan		
	Rata-rata (s)	Rpm (s^{-1})	η (cp)	Rata-rata (s)	Rpm (s^{-1})	η (cp)
50	408	14,7	176,8	75,5	79,47	32,71
60	360	16,67	187,2	64	93,75	33,28
70	308,5	19,45	187,16	60,5	99,17	36,70
80	270,5	22,18	187,55	54	111,11	37,44
90	232,5	25,81	181,35	50	120	39
100	203	29,56	17,93	45	133,33	39

Tabel VIII. Hasil evaluasi pH suspensi ibuprofen

Formula	Minggu ke							
	1	2	3	4	5	6	7	8
F1	5,03	4,99	4,99	4,99	5,00	5,00	5,02	5,00
F2	5,06	5,06	5,07	5,06	5,04	5,03	5,03	5,04
F3	5,23	5,22	5,22	5,22	5,21	5,22	5,21	5,21
F4	5,15	5,15	5,17	5,16	5,15	5,16	5,16	5,16

Hasil pengukuran pH yang dapat dilihat pada tabel VIII, diketahui bahwa pH keempat formula suspensi ibuprofen tidak berada pada rentang antara 3,6 dan 4,6 untuk suspensi ibuprofen (Kementerian kesehatan Republik Indonesia, 2014), Selain itu, pH sediaan harus dipertahankan tetap berada dalam pH asam karena ibuprofen pemberian oral diabsorpsi 95 % dilambung (Tjay & Rahardja, 2007). Hal ini karena tidak tersedianya buffer sebagai penyangga pH suspensi. Pada Tabel IX dapat dilihat hasil evaluasi volume sedimentasi suspensi ibuprofen

Formula	Minggu			
	1	2	3	4
F1	0,08	0,15	0,19	0,28
F2	0,01	0,04	0,06	0,08
F3	0,03	0,05	0,08	0,1
F4	0,01	0,02	0,03	0,05

Hasil evaluasi volume sedimentasi suspensi ibuprofen uji volume sedimentasi dilakukan untuk mengetahui rasio pengendapan (F) yang terjadi selama penyimpanan waktu tertentu. Pengujian volume sedimentasi yang mana suspensi dengan Volume sedimentasi yang baik dari keempat formula adalah pada F1 yang mempunyai harga < 1 atau > 1 . Selanjutnya, uji redispersi dapat dilihat pada Tabel X, ini dilakukan untuk mengetahui kemampuan suspensi untuk dapat terdispersi kembali secara homogen dengan pengocokan ringan. Redispersi dipengaruhi oleh viskositas dari sediaan, dimana semakin tinggi viskositas maka redispersibilitas yang dihasilkan semakin rendah (Popa & Ghica, 2011).

Tabel X. Hasil evaluasi redispersi suspensi ibuprofen.

Formula	Jumlah perlakuan	% Redispersi
F1	>10 kali	Terbentuk <i>caking</i>
F2	6 kali	75
F3	5 kali	75
F4	7 kali	65

Redispersi juga dipengaruhi oleh partikel yang terbentuk dalam suatu sistem suspensi, apabila terjadi *caking* pada suspensi, maka akan sulit terdispersi kembali. Sedangkan pada partikel yang membentuk flok, sediaan masih dapat terdispersi secara homogen (Anief, 1994).

Uji *freeze thaw* dapat diterapkan untuk menekan suspensi dengan tujuan pengujian kestabilan. Perlakuan ini mendorong pertumbuhan partikel dan menunjukkan keadaan kemungkinan dimasa yang akan datang setelah penyimpanan yang lama pada temperatur

kamar. Dengan demikian, penting sekali bersiap-siap terhadap perubahan dan distribusi ukuran partikel serta kebiasaan kristal (Lachman, *et al.*, 1994).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil kesimpulan bahwa kombinasi natrium karboksimetilselulosa dan serbuk gom arab sebagai bahan pensuspensi dapat meningkatkan dan mempengaruhi stabilitas fisik suspensi ibuprofen.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M., (1994). *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- nsel, H.C. (2008). *Pengantar bentuk sediaan farmasi*. (Edisi IV). Penerjemah: Parida Ibrahim. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI-Press).
- Aremu, O.I., & Oduyela, O.O. (2015). Evaluation of Metronidazole suspensions. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 9 (12), 439-450.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*. (Edisi IV). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Gebresamuel, N., & Gebre-Mariam, T. (2013). Evaluation of suspending agent properties of two local *Opuntia* spp. *muchilago* on Paracetamol suspension. *Journal of Pharmacy and Sciences*. 26 (1), 23-29.
- Gunawan, S.G., Setiabudy, S., Nafrialdi., & Elysbeth. (2008). *Farmakologi dan Terapi*. (Edisi 5). Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Hussein, W., Waqar, S., Khalid, S., & Naveed, S. (2009). Importance of bioavailability of drug with reference to dosage form and formulation. *Journal of Pharmaceutics and Cosmetology*. 2 (7), 39-44.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia*. (Edisi V). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (1994). *Teori dan praktek farmasi industri I* (Edisi 3). Penerjemah: Siti Suyatmi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Madjid, S., Naser, D. M., & Djavad, F. (2003). Prevention of crystal growth in Acetaminophen suspension by the use of Polyvinyl pyrrolidone and Bovine serum albumin. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutics Sciences*. 11 (3), 139-148.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (1993). *Farmasi fisik jilid II* (Edisi 3). Penerjemah: Joshita Djajadisastra. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Nep, E.I., dan Conway, B.R. (2011). Evaluation of Grewia polysaccharide gum as a suspending agent. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutics Sciences*. 3 (2), 168-152.
- Panda, M., Patro, G., & Malpani, A. (2011). Formulation and evaluation of Norfloxacin suspension with β - cyclodextrin complexation. *International Journal of Pharmaceutics Sciences Review and Research*. 9 (1), 173-177.
- Popa, L., & Ghica, M.V. (2011). Ibuprofen pediatric suspension design and optimized by response surface. *Journal of Physical and Colloidal Chemistry*. 59 (4), 500-506.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., & Quinn, M.E. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients*, (6th ed). Washington D.C : Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.

- Sana, S., Rajani, A., Sumedha, N., & Mahesh, B. (2012). Formulation and evaluation of taste masked oral suspension of Dextromethorphan hydrobromide. *International Journal of Drug Development and Research*. 4 (2), 159-172.
- Shah, K., Shrivastava S. K., & Mishra, P. (2014). Formulation and evaluation of suspension: Mefenamic acid produgs. *Journal of Pharmacy and Sciences*. 27 (4), 917-923.
- Tjay, T. H., & Rahardja, K. (2007). *Obat- Obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek sampingnya* (edisi IV). Jakarta: PT. Elex Media Komputindo Kelompok Kompas-Gramedia.
- Voight, R. (1994). *Buku Teknologi Farmasi*. (Edisi 5). Penerjemah: Soendani Noerono. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.

