Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 12, No. 2, 2007, halaman 73-81
Akreditasi DIKTI Depdiknas RI No. 49/DIKTI/Kep/2003

ISSN : 1410 – 0177

Identifikasi Beberapa Obat Antivirus dan Antikanker dalam berbagai Sediaan

Asmaedy Samah
Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Andalas

Diterima tanggal : 02 Juli 2007 disetujui : 13 Agustus 2007

Abstract

It has been obtained a qualitative analysis of several antiviral (acyclovir, inosiplex, idoxuridine and oseltamivir) and anticancer drugs (fluorouracil, metothrexate and cisplatine). The samples of this research were generic drugs in several dosage forms such as tablet, ophthalmic solution, capsule, injection solution and cream, which were obtained from several drug stores in Padang. Method used of this research was chemical reaction and spectrophotometer infrared. The research analysis by using chemical reaction was positive with its functional groups. Which in its micro crystal test, it obtained the result of different and specifies form of crystals. Instead, in spectrophotometer infrared analysis, it obtained specifies spectrum of drugs.+

Keywords : antivirus, antikanker, identifikasi

Pendahuluan

Penemuan obat baru semakin meningkat pada saat ini terutama untuk obat–obat antivirus dan antikanker. Dengan berkembangnya penemuan obat–obat tersebut maka distribusinya juga akan meningkat. Oleh sebab itu perlu pengawasan dan pengontrolan obat untuk mencegah terjadinya pemalsuan dan penyalahgunaan obat yang merugikan masyarakat. (Creswel, 1972)

Obat antivirus seperti asiklovir, inosipleks, idoksuridin dan oseltamivir serta obat antikanker, antara lain flourourasil, metotreksat dan sisplatin telah umum digunakan (Dollery, 1991)

Ada dua metode yang digunakan untuk identifikasi beberapa obat antivirus (asiklovir, inosipleks, idoksuridin dan oseltamivir) dan antikanker (flourourasil, sisplatin dan metotreksat) yaitu secara reaksi kimia termasuk test reaksi warna dan test mikrokristal serta spektrofotometri inframerah, karena data hasil pemeriksaan secara reaksi kimia dan spektrofotometri inframerah tidak dicantumkan pada Farmakope Indonesia (Vogel's, 1978)

Metodologi Penelitian

Alat dan Bahan

Erlenmeyer, gelas ukur, lumpang dan stamper, batang pengaduk, corong, kertas saring, tabung reaksi, spatel, plat tetes, botol reagen, pipet tetes, timbangan analitik (ADAM AAA 250EL), cawan penguap, penangas air, mikroskop (Carton trinokular no. 93465), kamera (Nikon), spektrofotometer IR (Spektro one FT-IR).

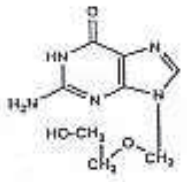
Sampel berupa sediaan generik dari asiklovir (tablet 200 mg dan krim 5 gram, PT. Indofarma) inosipleks (tablet 500 mg, Newport Pharmaceutical), idoksuridin (tetes mata 5 ml, Cendrid®, Pt. Cendo Farma), oseltamivir (kapsul 75 mg, PT. Indofarma), cisplatin (larutan injeksi 20 ml, Kalbe Farma, Tbk.), flourourasil (larutan injeksi 10 ml, Curacil®, Kalbe Farma Tbk.), metotreksat (tablet 2,5 mg, PT. Indofarma), aquadest, etanol, aseton, kloroform, natrium hidroksida p, ammonium hidroksida p, besi (III) klorida p, besi kompleks, asam nitrat pekat, asam sulfat pekat, asam klorida pekat, kalium ferisianida p, antimon (III) klorida p, bismut (II) nitrat p, kalium nitrat p, kalium permanganat p, larutan Iodium p, natrium karbonat p, kalium iodida, perak nitrat p, ammonium molibdat, raksa (II) klorida, tembaga (II) sulfat, natrium nitril, asam sulfanilat, kalium natrium tartrat dan kobalt nitrat (Sastrohamidjojo, 1991)

Pemeriksaan Sampel Berdasarkan Gugus Fungsi

a. Asiklovir

1. Reaksi Mureksid
   Sejumlah 10 mg zat ditambah 1,5 ml hidrogen peroksida dan 5 tetes H_2SO_4 pekat. Dipanaskan di atas penangas air sampai kering. Sisa diberi beberapa tetes NH_3 6N, maka terbentuk warna merah ungu (Kovar, 1987; schunack, 1990).
2. Reaksi isonitril
   Sejumlah zat dilarutkan dalam etanol kemudian direduksi dengan beberapa tetes kloroform dan basa alkali dalam etanol. Dipanaskan, maka tercium bau khas isonitril (Kovar, 1987 ; Roth, 1998).
3. Reaksi Diazo
   Dibuat larutan NaOH 1N kemudian direaksikan dengan 4 tetes larutan obat

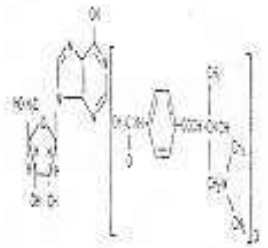
ditambah 2 tetes pereaksi Diazo A dan 2 tetes pereaksi Diazo B. Dipanaskan , maka terbentuk warna merah (Kovar, 1987; Roth,1998).



Gambar 1. Struktur Molekul Asiklovir

b. Inosipleks

1. Reaksi Mureksid
   Sejumlah 10 mg zat ditambah 1,5 ml hidrogen peroksida dan 5 tetes H_2SO_4 pekat. Dipanaskan di penangas air sampai kering. Sisa diberi beberapa tetes NH_3 6N, maka terbentuk warna merah ungu (Schunack, 1990).

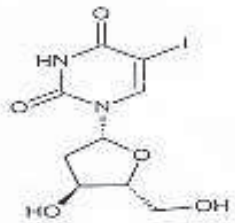


Gambar 2. Struktur Molekul Inosipleks

2. Reaksi isonitril.
   Sejumlah zat dilarutkan dalam etanol kemudian direduksi dengan beberapa tetes kloroform dan basa alkali dalam etanol. Dipanaskan, maka tercium bau khas isonitril (Kovar, 1987; Roth,1998).
4. Reaksi Diazo
   Dibuat larutan NaOH 1N kemudian direaksikan dengan 4 tetes larutan obat ditambah 2 tetes pereaksi Diazo A dan 2 tetes pereaksi Diazo B. Dipanaskan , maka terbentuk warna merah (Kovar, 1987; Roth,1998).
5. Reaksi Fehling
   Sejumlah 10 mg zat ditambah 2 tetes pereaksi Fehling A dan 2 tetes pereaksi Fehling B. Kemudian dipanaskan di atas penangas air selama 30 menit, maka terbentuk warna merah bata (Kovar, 1987; Roth,1998).
6. reaksi Amina Aromatik Primer
   Sejumlah 50 mg zat dilarutkan dalam 1 ml HCl 3N. Larutan direaksikan dengan 2 tetes pereaksi Diazo A, kemudian dituangkan ke dalam 2 ml pereaksi Diazo B, terbentuk warna merah jingga (Kovar, 1987).

c. Idoksuridin

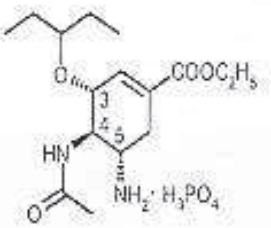
1. Reaksi Diazo
   Dibuat larutan NaOH 1N kemudian direaksikan dengan 4 tetes larutan obat ditambah 2 tetes pereaksi Diazo A dan 2 tetes pereaksi Diazo B. Dipanaskan di atas penangas air, maka terbentuk warna merah (Kovar, 1987; Roth,1998).
2. Reaksi amina sekunder
   Zat dilarutkan dalam 2 ml HCl 3N dan didinginkan pada suhu 5°C. Kemudian direaksikan dengan 2 ml $NaNO_2$ 1 %. 5 menit kemudian, larutan diencerkan dengan 5 ml air, dikocok 2 kali dengan 5 ml eter. Larutan eter diuapkan. Sisa penguapan ditambah 50 mg fenol, dipanaskan sebentar di atas penangas air lalu didinginkan. Setelah dingin, direaksikan dengan 1 ml H_2SO_4 pekat, maka terbentuk warna biru hijau pekat, jika dituang ke dalam air berubah menjadi warna merah (Kovar, 1987)



Gambar 3. Struktur Molekul Idoksuridin

d. Oseltamivir

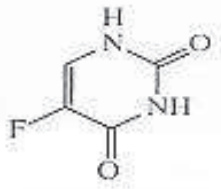
1. Reaksi isonitril
   Sejumlah 10 mg zat dilarutkan dalam etanol kemudian direduksi dengan beberapa tetes kloroform dan basa alkali dalam etanol. Dipanaskan di atas penangas air, maka tercium bau khas isonitril (Kovar, 1987; Roth,1998).
2. Reaksi Mayer
   Zat dilarutkan dalam pelarut yang cocok sehingga terbentuk larutan jernih, kemudian ditambah beberapa tetes asam sulfat sampai bersifat asam lemah, lalu ditambah beberapa tetes pereaksi Mayer, maka terbentuk endapan putih kekuningan (Kovar, 1987).



Gambar 4. Struktur Molekul Oseltamivir

e. Fluorourasil

1. Reaksi amina sekunder
   Zat dilarutkan dalam 2 ml HCl 3N dan didinginkan pada suhu 5°C. Kemudian direaksikan dengan 2 ml $NaNO_2$ 1 %. 5 menit kemudian, larutan diencerkan dengan 5 ml air, dikocok 2 kali dengan 5 ml eter. Kemudian larutan eter diuapkan. Sisa penguapan ditambah 30 mg fenol, dipanaskan sebentar di atas penangas air, lalu didinginkan. Setelah dingin, direaksikan dengan 1 ml H_2SO_4 pekat, terbentuk warna biru hijau pekat, jika dituang ke dalam air berubah menjadi warna merah (Kovar, 1987)

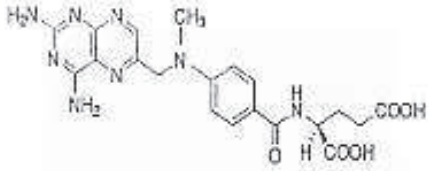


FLUOROURACIL

Gambar 5. Struktur molekul fluorourasil

f. Metotreksat

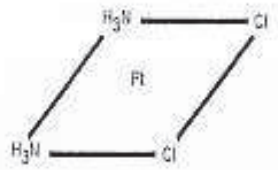
1. Reaksi Diazo
   Dibuat larutan NaOH 1N kemudian direaksikan dengan 4 tetes larutan obat ditambah 2 tetes pereaksi Diazo A dan 2 tetes pereaksi Diazo B. Dipanaskan, terbentuk warna warna merah (Kovar, 1987; Roth,1998).
2. Reaksi isonitril
   Sejumlah 10 mg zat dilarutkan dalam etanol kemudian direduksi dengan beberapa tetes kloroform dan basa alkali dalam etanol. Dipanaskan di atas penangas air, maka tercium bau khas isonitril (Kovar, 1987; Roth,1998).
3. Fehling
   Sejumlah 10 mg zat direaksikan dengan 2 tetes pereaksi Fehling A dan 2 tetes pereaksi Fehling B. Dipanaskan di atas penangas air selama 30 menit maka terbentuk warna merah bata (Kovar, 1987 ; Roth, 1998)



Gambar 6. Struktur Molekul Metotreksat

g. Sisplatin

1. Reaksi Chen - Kao
   Sejumlah zat dilarutkan dalam 1 ml aquadest, kemudian direaksikan dengan 1 tetes larutan garam cupri (II) sulfat dan 1 ml NaOH 4 N, terbentuk warna biru dan jika ditambah 5 ml larutan eter, lapisan eter berubah menjadi hijau kebiruan dan endapan hitam(Kovar, 1998).

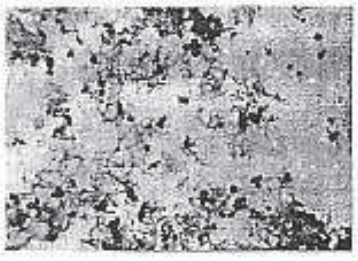


Gambar 7. Struktur Molekul Sisplatin

Pemeriksaan Sampel Secara Mikrokristal

a. Asiklovir

Beberapa mg zat direaksikan dengan 2 tetes larutan NH_4OH 1 N dan 2 tetes larutan Iod. Dipanaskan sebentar, maka terbentuk kristal spesifik jika dilihat di bawah mikroskop (Dollery, 1991)



Gambar 8. Kristal asiklovir dengan skala 100x (Kristal Asiklovir Dengan Reagen Iodoform)

b. Inosipleks

Beberapa mg zat direaksikan dengan 2 tetes larutan besi kompleks di atas kaca objek, maka terbentuk kristal dilihat di bawah mikroskop.

Gambar 9. Kristal inosipleks dengan skala 100x 9 (Kristal Inosipleks Dengan Reagen Besi Kompleks)

c. Idoksuridin

Beberapa mg zat ditambah 2 tetes campuran alkohol-air di atas kaca objek, maka terbentuk kristal spesifik jika dilihat di bawah mikroskop.

Gambar 10. Kristal idoksuridin dengan skala 100x (Kristal Idoksuridin Dengan Reagen Campuran Alkohol-Air)

d. Oseltamivir

Beberapa mg zat ditambah 2 tetes campuran alkohol-air di atas kaca objek, maka terbentuk kristal jika dilihat di bawah mikroskop.

Gambar 11. Kristal oseltamivir dengan skala 40x (Kristal Oseltamivir Dengan Reagen Alkohol-Air)

e. Fluorourasil

Beberapa mg zat ditambah dua tetes campuran aseton-air di atas kaca objek, maka terbentuk kristal jika dilihat di bawah mikroskop.

Gambar 12. Kristal fluorourasil dengan skala 40x (Kristal Fluorourasil Dengan Reagen Aseton-Air)

f. Metotreksat

Beberapa mg zat ditambah 2 tetes campuran alkohol-air di atas kaca objek, maka terbentuk kristal jika dilihat di bawah mikroskop.

Gambar 13. Kristal metotreksat dengan skala 40x (Kristal Metotreksat Dengan Reagen Alkohol-Air)

g. Sisplatin

Beberapa mg zat ditambah 2 tetes larutan besi kompleks di atas kaca objek, maka terbentuk kristal jika dilihat di bawah mikroskop.

Gambar 14. Kristal sisplatin dengan skala 400x Kristal Sisplatin Dengan Reagen Besi Kompleks

Pemeriksaan Sampel Dengan Berbagai Pereaksi

a. Test dengan larutan Antimon(III) Klorida ($SbCl_3$)

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan larutan antimon (III) klorida. Diamati warna yang terbentuk.

b. Test dengan HCl pekat

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes larutan HCl pekat, bila perlu dengan pemanasan. Diamati warna yang terjadi.

c. Test dengan HNO_3 pekat

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes larutan HNO_3 pekat, bila perlu dengan pemanasan. Diamati warna yang terbentuk.

d. Test dengan H_2SO_4 pekat

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan larutan H_2SO_4 pekat. Diamati warna yang terjadi.

e. test dengan larutan Bismut (II) Nitrat ($Bi(NO_3)_2$)

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes larutan bismut (II) nitrat. Diamati warna yang terbentuk

f. Test dengan larutan Besi Kompleks

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes larutan besi kompleks. Diamati warna yang terbentuk.

g. Test dengan Besi (III) klorida ($FeCl_3$)

Reaksikan 4 tetes larutan sampel dengan 4 tetes larutan besi (III) klorida. Diamati warna yang terbentuk.

h. Test dengan pereaksi Bouchardat

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan pereaksi Bouchardat. Diamati warna yang terbentuk.

i. Test dengan pereaksi Dragendorf

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes pereaksi Dragendorf. Diamati warna yang terjadi.

j. Test dengan larutan Perak Nitrat ($AgNO_3$)

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes larutan perak nitrat. Diamati warna yang terbentuk.

k. Test dengan pereaksi Frohde

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes pereaksi Frohde. Diamati warna yang terjadi.

l. Test dengan $K_3Fe(CN)_6$

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes $K_3Fe(CN)_6$. Diamati warna yang terbentuk.

m. Test dengan larutan Kalium Nitrat (KNO_3)

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes larutan kalium nitrat. Diamati warna yang terbentuk.

n. Test dengan larutan Iod (I_2)

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes larutan Iod. Diamati warna yang terbentuk.

o. Test dengan larutan $KMnO_4$ dan NaOH 1 N

2 tetes larutan direaksikan dengan 2 tetes larutan $KMnO_4$ dan 2 tetes larutan NaOH 1 N . Diamati perubahan warna yang terjadi.

p. Test dengan larutan $KMnO_4$ dan Natrium Hidroksida (Na_2CO_3)

2 tetes larutan sampel direaksikan dengan 2 tetes larutan $KMnO_4$ dan 2 tetes larutan Na_2CO_3. Diamati perubahan warna yang terjadi.

q. Test dengan NaOH 1N

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan NaOH 1 N, bila perlu dengan pemanasan. Diamati warna yang terbentuk.

r. Test dengan NH4OH 1 N

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes larutan NH4OH 1 N, bila perlu dengan pemanasan. Diamati warna yang terbentuk.

s. Test dengan pereaksi Nessler

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes pereaksi Nessler. Diamati warna yang terbentuk.

t. Test dengan pereaksi Parry

4 tetes larutan sampel direaksikan dengan 4 tetes pereaksi Parry. Diamati warna yang terbentuk

Ekstraksi Sampel dari Sediaan

a. Asiklovir (tablet 200 mg)

2 buah tablet digerus di dalam lumpang sampai halus, pindahkan ke dalam gelas kimia, dilarutkan dengan 10 ml metanol kemudian disaring dan diambil residunya. Residu ditambah 50 ml NH_4OH 0,1 N sampai larut. Disaring dengan kertas saring, filtrat ditampung dalam erlenmeyer, dipindahkan ke dalam cawan penguap. Kemudian diuapkan di atas penangas air pada suhu 70 – 80 ^{0}C sampai terbentuk serbuk (Day R.A. and A.L. 1980 ; Departement of health, 2001)

b. Asiklovir (krim 5 gram)

2 buah krim dikeluarkan dari tube, ditambah 30 ml HCl 1 N lalu dikocok. Disaring dengan kertas saring, filtrat ditampung dalam erlenmeyer,

dipindahkan ke dalam cawan penguap. Kemudian diuapkan di atas penangas air pada suhu 70-80 °C sampai terbentuk serbuk. Serbuk yang didapat dilarutkan lagi dengan larutan NH_2OH 0,1 N dan disaring dengan kertas saring, filtrat ditampung dalam erlenmeyer, dipindahkan ke dalam cawan penguap. Kemudian diuapkan di atas penangas air pada suhu 70 – 80 °C sampai terbentuk serbuk. (Silverstein , 1974; Katzung, 1989)

c. Inosipleks (tablet 500 mg)

1 buah tablet digerus di dalam lumpang sampai halus, dipindahkan ke dalam gelas kimia, dilarutkan dengan 50 ml etanol yang telah diasamkan dengan asam tartrat sampai larut. Disaring dengan kertas saring, filtrat ditampung dalam erlenmeyer, dipindahkan ke dalam cawan penguap. Kemudian diuapkan di atas penangas air pada suhu 70- 80 °C sampai terbentuk serbuk.

d. Idoksuridin (tetes mata 5 ml)

Larutan dari 2 buah vial dipipet 10 ml dan dimasukkan ke dalam cawan penguap. Kemudian diuapkan di atas penangas air pada suhu 70- 80 °C sampai seluruh pelarut menguap dan terbentuk serbuk.

e. Oseltamivir (kapsul 75 mg)

Serbuk dari 3 buah kapsul dikeluarkan dari cangkang kapsul, gerus di dalam lumpang sampai halus, dipindahkan ke dalam gelas kimia, dilarutkan dengan 50 ml etanol sampai larut. Disaring dengan kertas saring, filtrat ditampung dalam erlenmeyer, dipindahkan ke dalam cawan penguap. Kemudian diuapkan di atas penangas air pada suhu 70-80 °C sampai terbentuk serbuk.

f. Flourourasil (larutan injeksi 10 ml)

Larutan dari 1 buah vial dipipet 10 ml dan dimasukkan ke dalam cawan penguap. Kemudian diuapkan di atas penangas air sampai semua pelarut menguap dan terbentuk serbuk.

g. Metotreksat (tablet 2,5 mg)

10 buah tablet digerus di dalam lumpang sampai halus, dipindahkan ke dalam gelas kimia, dilarutkan dengan 30 ml NH_2OH 0,1 N sampai larut. Disaring dengan kertas saring, filtrat ditampung dalam erlenmeyer, dipindahkan ke dalam cawan penguap. Kemudian diuapkan di atas penangas air pada suhu 70-80 °C sampai terbentuk serbuk.

h. Sisplatin (larutan injeksi 20 ml)

Larutan dari 1 buah vial dipipet 20 ml dan masukkan ke dalam cawan penguap. Kemudian diuapkan di atas penangas air pada suhu 70- 80 °C sampai seluruh pelarut menguap dan terbentuk serbuk (Farmakope Indonesia, 1995 ; Departement of health, 2001 ; The United States Pharmacopoeia, 2004 ; American Hospital Formulary service, 2002).

Analisis Secara Spektrofotometri Inframerah

Senyawa hasil ekstraksi ditimbang 1 mg, digerus dengan pelet KBr, dibuat pelet yang transparan dengan alat penekan hidrolik. Zat yang telah terdispersi homogen dalam pelet dimasukkan ke dalam spektrofotometer infra merah. Analisis serapan – serapan infra merah yang dihasilkan pada daerah gugus fungsi dan sidik jari (Silverstein, 1974 ; Sudjadi,1983)

Hasil

Analisis beberapa senyawa obat antivirus dan antikanker secara reaksi kimia memberikan hasil sesuai dengan gugus fungsi dan golongannya didapat asiklovir mengandung inti purin, gugus amina dan gugus OH. Inosipleks mengandung inti purin, gugus amina dan gugus OH. Idoksuridin mengandung gugus OH dan amina sekunder. Oseltamivir mengandung gugus OH dan amina. Fluorourasil mengandung gugus amina. Metotreksat mengadung gugus OH dan gugus amina. Sedangkan sisplatin mengandung gugus amina (Lotterer, 1993; Kovar 1987; Creswel, 1972)

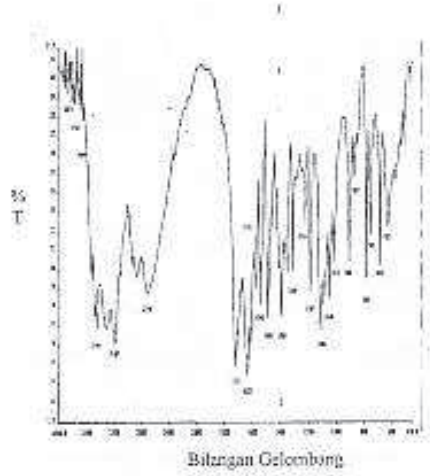
Analisis senyawa-senyawa obat tersebut dengan berbagai pereaksi memberikan hasil berupa warna dan atau endapan pada beberapa pereaksi kimia.

Pada analisis secara mikrokristal, senyawa-senyawa obat memberikan kristal yang berbeda dan spesifik dengan berbagai reagen (Waldman, 1997)

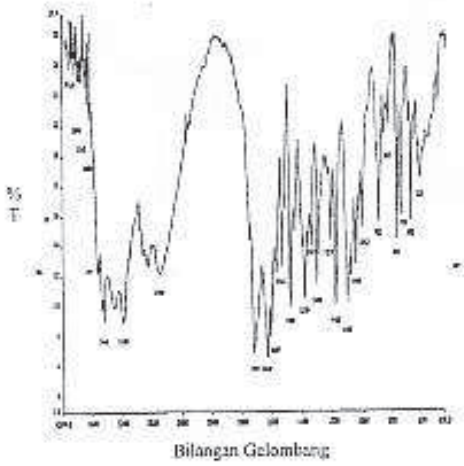
Pada spektrofotometri inframerah, didapat puncak – puncak serapan yang kuat pada bilangan gelombang :

a. Asiklovir : 3441 cm^{-1} (regang N-H), 3187 cm^{-1} (regang O-H), 2710 cm^{-1} (regang C-H), 1717 cm^{-1} (regang C=O), 1632 cm^{-1}(regang C=N), lihat gambar 15 dan gambar 16
b. Inosipleks : 3306 cm^{-1} (regang N-H), 2918 cm^{-1} (regang C-H), 1671 cm^{-1} (regang C=O), 1608 cm^{-1} (regang C=N), lihat gambar 17.
c. Idoksuridin : 3406 cm^{-1} (regang N-H), 1675 cm^{-1} (regang C=O), lihat gambar 18.
d. Oseltamivir : 3352 cm^{-1} (regang N-H), 2967 cm^{-1} (regang C-H), 1715 cm^{-1} dan 1663 cm^{-1} (regang C=O), lihat gambar 19.
e. Fluorourasil : 3658 cm^{-1} (regang N-H), 1686 cm^{-1} (regang C=O), lihat gambar 20.
f. Metotreksat : 3392 cm^{-1} (regang N-H), 1700 cm^{-1} (regang C=O), 1606 cm^{-1} (regang C=C), lihat gambar 21.

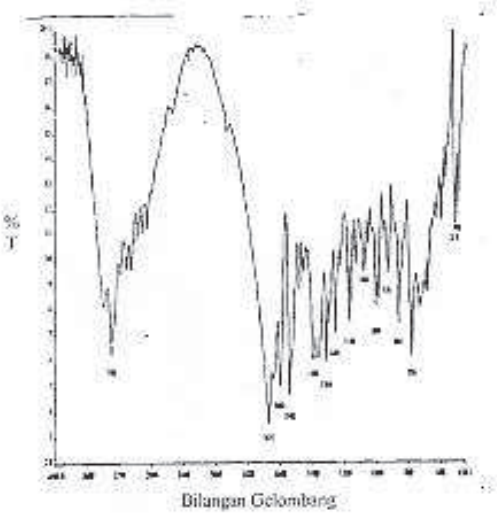
g. Sisplatin : 3286 cm^{-1} (regang N-H), lihat gambar22



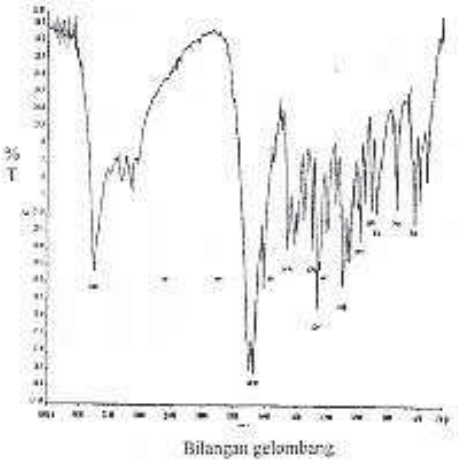
Gambar 15. Spektrum inframerah asiklovir



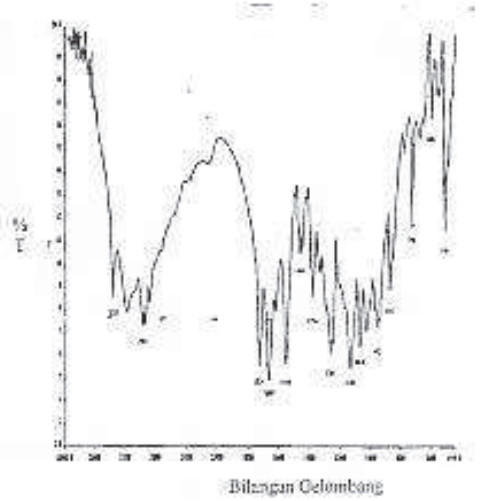
Gambar 16. Spektrum inframerah asiklovir krim



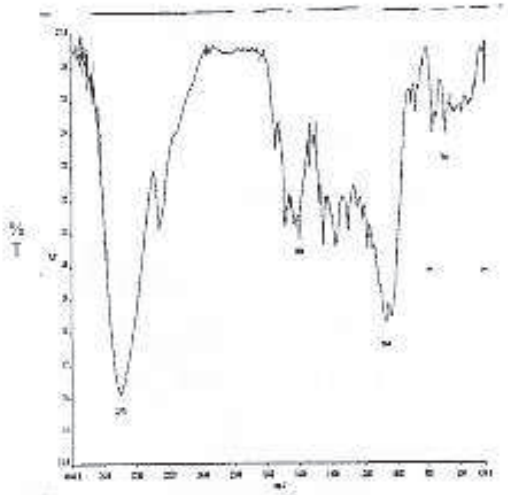
Gambar 17. Spektrum inframerah inosipleks



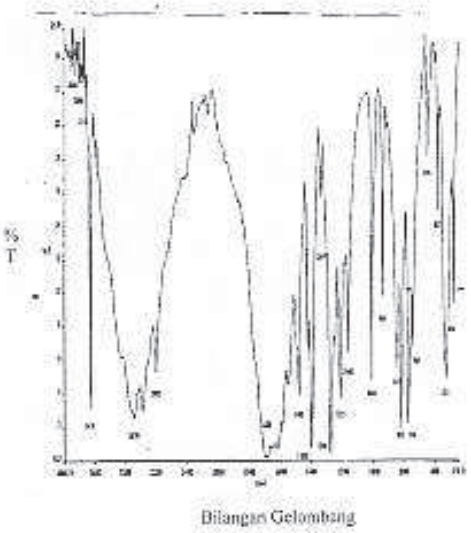
Gambar 18. Spektrum inframerah idoksuridin



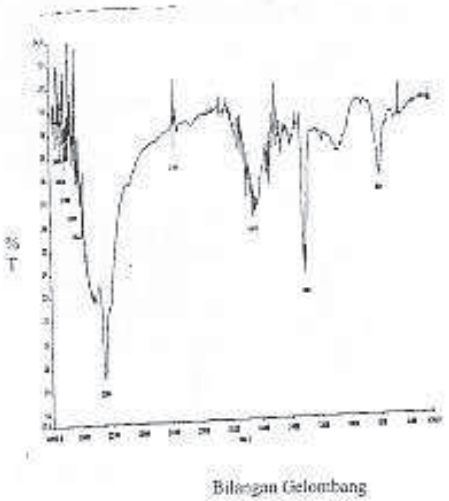
Gambar 19. Spektrum inframerah oseltamivir



Gambar 21. Spektrum inframerah metotreksat



Gambar 20. Spektrum inframerah fluorourasil



Gambar 22. Spektrum inframerah sisplatin

Daftar Pustaka

American Hospital Formulary service., *Drug Information*, Published by Authority of the Board of the American Society of Health System Pharmacist, 2002

Creswell, Clifford J., *Spectral Analysis of Organic Compound, an Infroductory Programmed Text*, 2nd edition, Burgess Publishing Company, The United State, 1972.

Dollery, Sir Colin, *Therapeutic drugs*, Churchill Livingstone, London, 1991

Department of Health, Sicial Services & Public Safety, *British Pharmacopeia*, Published by the Stationary Office, London, 2001

Day, R.A and A.L. Underwood, *Quantitatif Analysis*. Edisi IV, Prentice- Hall, Inc. Engewood Clitfs, N.J. USA, 1980

Farmakope Indonesia, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 1995

Feldman, S., F.A. Hayes, S. Chaudary and M. Ossi, Inosiplex for Localized Herpes zoster in Childhood Cancer Patients : Preliminary Controlled Study, *J. Antimicrobial Agents and chemotherapy*, 14:495-497, 1978

Farmakope Indonesia, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 1995

Kovar, A., *Identifikasi Obat*, Edisi IV, Institut Teknologi Bandung, Bandung, 1987.

Katzung, B. G., Farmakologi Dasar dan Klinik, Edisi III, alih bahasa oleh Staf Dosen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Penerbit buku Kedokteran EGC, Jakarta, 1989.

Lotterer, Bercher E., *Kumpulan Data Klinik Farmakologi*, diterjemahkan oleh Untung Widodo, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 1993

Roth, J.H., and G. Blaschke, *Analisis Farmasi*, Edisi III, diterjemahkan oleh Dr. Sarjono Kreman dan Dr. Slamet Ibrahim, Universitas Gadjah Mada Press, Yogyakarta, 1998

Schunack, W. K., Mayer Hacke, *Senyawa Obat*, Edisi III, diterjemahkan oleh Joke R. Wattimena dan Sriwoelan Scebita, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 1990

Sudjadi, *Penentuan Struktur Senyawa Organik*, Penerbit Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 1983

Setiadarma, K., *Validasi Prosedur Farmasi*. Proseding Temu Ilmiah nasional Bidang Farmasi, Institut teknologi Bandung, bandung, 1997

Sastrohamidjojo, Hardjono, *Spektroskopi*, Liberty, Yogyakarta, 1991.

Silverstein, Robert Milton, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 3th edition, John Wiley & Sons, Inc., Canada, 1974

The United States Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia Convention, Rogville, Md, XXIV, 2004.

Vogel's, *Text Book Of Quantitatif Anorganik Analysis*, 4th Ed, Longman, London and New York, 1978.

Waldman, R. H. and R. Ganguly, Therapeutic Efficacy of Inosiplex (Isoprinosine®) in Rhinovirus Infection, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 284 : 153-159, 1977