



## Validasi Metode Analisis Fenilbutazon dalam Pembawa Vesikular Etosom secara Spektrofotometri UV-Vis

**Rezky Dwi Fitriani<sup>1</sup>, Nur Illiyyin Akib<sup>2</sup>, Muhammad Handoyo Sahumena<sup>3</sup>**

<sup>1,2,3</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Sulawesi Tenggara

[rezkydwifitriani@gmail.com](mailto:rezkydwifitriani@gmail.com)

---

### **Kata Kunci :**

fenilbutazon, etosom,  
spektrofotometri UV-Vis,  
validasi metode analisis

### **ABSTRAK**

Fenilbutazon telah digunakan selama bertahun-tahun untuk mengobati Rheumatoid arthritis karena sifat analgetiknya serta memiliki daya anti inflamasi yang kuat. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh validasi metode analisis fenilbutazon dalam vesikel etosom secara spektrofotometri UV-Vis yang valid. Analisis kadar fenilbutazon dilakukan dengan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 266nm. Parameter validasi metode dalam penelitian ini meliputi linieritas, batas deteksi, batas kuantifikasi, presisi, akurasi dan spesifisitas. Berdasarkan hasil validasi yang dilakukan diketahui parameter linearitas yang ditunjukkan dengan nilai koefisien korelasi ( $r$ ) sebesar 0,999 dengan persamaan  $y = 0,036x + 0,305$ , batas deteksi 0,556  $\mu\text{g/mL}$  dan batas kuantifikasi sebesar 1,855  $\mu\text{g/mL}$ , parameter presisi yang dinyatakan dengan %RSD sebesar 0,088% untuk presisi intraday dan presisi interday rata rata %RSD adalah 0,152%, parameter akurasi berdasarkan %recovery dengan standar adisi 2  $\mu\text{g/mL}$ , 6  $\mu\text{g/mL}$  dan 10  $\mu\text{g/mL}$  berturut-turut adalah 103,03%, 100,60% dan 101,84% serta parameter spesifisitas, terbentuk puncak dengan  $\lambda$  maks yang sama dengan standar.

---

### **Keywords :**

*phenylbutazone, ethosome,  
UV-Vis spectroscopy, analysis  
method validation.*

### **ABSTRACT**

*Phenylbutazone has been used for years to treat Rheumatoid arthritis due to its analgesic properties and strong anti-inflammatory effects. This research aims to obtain validation of the analysis method for phenylbutazone in ethosome vesicles using UV-Vis spectroscopy. The analysis of phenylbutazone levels was conducted using UV-Vis spectroscopy at a wavelength of 266nm. The method validation parameters in this study include linearity, detection limit, quantification limit, precision, accuracy, and specificity. Based on the validation results, the linearity parameter showed a correlation coefficient ( $r$ ) of 0.999 with the equation  $y = 0.036x + 0.305$ , the detection limit was 0.556  $\mu\text{g/mL}$ , and the quantification limit was 1.855  $\mu\text{g/mL}$ . The precision parameter, expressed as %RSD, was 0.088% for intraday precision and the average %RSD for interday precision was 0.152%. The accuracy parameter based on %recovery with standard additions of 2  $\mu\text{g/mL}$ , 6  $\mu\text{g/mL}$ , and 10  $\mu\text{g/mL}$  were 103.03%, 100.60%, and 101.84%, respectively. The specificity parameter indicated the formation of peaks with the same maximum wavelength as the standard.*

## PENDAHULUAN

Fenilbutazon adalah obat NSAID (Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs) turunan pirazolon. Mekanisme kerjanya didasarkan atas penghambatan siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2) yang berperan dalam memacu pembentukan prostaglandin dan tromboksan dari asam arakidonat. Prostaglandin merupakan molekul pembawa pesan pada proses inflamasi (radang) (Sudjadi dan Rohman, 2012). Fenilbutazon efektif dalam pengobatan serangan gout akut serta memiliki daya antiinflamasi yang kuat (Betram G.Katzung 1994). Fenilbutazon memiliki aktivitas antiinflamasi yang lebih kuat sehingga telah digunakan selama bertahun-tahun untuk mengobati Rheumatoid arthritis (Day dkk., 2000).

Fenilbutazon sangat sukar larut dalam air, tetapi mudah larut dalam aseton dan dalam eter serta larut dalam etanol (Depkes RI, 1995). Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat di saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (poorly soluble drugs) seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (rate limiting step) pada proses absorpsi obat (Neha dkk., 2012; Zaini E dkk., 2014). Guna memperbaiki kelarutan serta mengatasi efek samping tersebut maka fenilbutazon diberikan melalui sistem penghantaran berbentuk vesikel etosom (Kee dan Evelyn, 1996).

Etosom merupakan vesikel pembawa yang lembut yang mengandung fosfolipid, etanol dengan konsentrasi yang tinggi, propilen glikol dan air (Korting H.C., 1991). Etosom dapat membawa molekul obat dengan berbagai macam karakteristik fisikokimia seperti hidrofilik, lipofilik ataupun amfifilik (Parashar dkk., 2013). Etosom telah dilaporkan terbukti mampu menembus kulit dan memungkinkan penghantaran senyawa kimia dari permukaan kulit ke dalam berbagai stratum kulit, bahkan sirkulasi sistemik (Touitou, E., dan Godin, B., 2000).

Validasi metode analisis bertujuan untuk memastikan dan mengkonfirmasi bahwa metode tersebut sudah sesuai untuk tujuan penggunaannya. Validasi adalah proses dimana prosedur dievaluasi untuk menjamin kemanjuran dan keandalan untuk analisis sehingga sangat diperlukan sebagai kontrol kualitas. Parameter yang harus ditentukan dalam validasi metode analisis yaitu linearitas, Limit of Detection (LOD), Limit of Quantitation (LOQ), presisi, akurasi, spesifitas, ketangguhan (ruggedness) dan kekuatan (robustness) (Riyanto, 2014).

Berdasarkan uraian di atas, penelitian tentang validasi metode analisis fenilbutazon dalam pembawa vesikular etosom sangat penting dilakukan demi menjamin prosedur analisis, serta mengetahui tingkat kepercayaan yang dihasilkan dari metode yang digunakan (Miller, 2000; Wardani, 2007).

## METODE PELAKSANAAN

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Kalibrasi
  - a. Pembuatan larutan stok 100  $\mu\text{g/mL}$ 

Larutan stok fenilbutazon dibuat pada konsentrasi 100  $\mu\text{g/mL}$ , dengan menimbang sebanyak 10 mg fenilbutazon dan dilarutkan dengan menggunakan etanol di dalam gelas kimia. Larutan fenilbutazon kemudian dimasukkan dalam labu takar 100 mL dan dicukupkan volumenya hingga tanda tera.
  - b. Penentuan Panjang Gelombang ( $\lambda_{\text{maks}}$ )

Larutan stok fenilbutazon 100  $\mu\text{g/mL}$  dipipet sebanyak 10 mL kemudian dimasukkan kedalam labu takar 100 mL dan dicukupkan volumenya dengan menggunakan etanol hingga tanda tera sehingga diperoleh larutan fenilbutazon 10  $\mu\text{g/mL}$ . Larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk menentukan panjang gelombang maksimum.
  - c. Pembuatan kurva kalibrasi  
Larutan stok fenilbutazon 100  $\mu\text{g/mL}$  dibuat 5 seri variasi konsentrasi larutan baku yaitu 2, 4, 6, 8 dan 10  $\mu\text{g/mL}$ . Larutan stok 100  $\mu\text{g/mL}$  dipipet sebanyak 2, 4, 6, 8, dan 10 mL kemudian masing-masing dimasukkan ke dalam labu takar 100 mL dan dicukupkan volumenya

menggunakan air suling hingga tanda tera. Larutan yang telah dibuat, diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum

## 2. Pembuatan Formula

Proses pembuatan formula fenilbutazon-etosom dibuat dalam volume 50 mL diambil dari penelitian Dawu (2015) sebelumnya pada konsentrasi optimum yaitu fosfatidilkolin 3%, etanol 35%, propilen glikol 30% dan air suling 31,9%, yang dilakukan dengan menggunakan metode panas. Proses pembuatan dilakukan pada suhu 40°C. Fosfatidilkolin didispersikan dalam air suling menghasilkan campuran (1). Etanol dan fenilbutazon dicampur dalam wadah yang berbeda menghasilkan campuran (2). Propilen glikol dan sisa etanol dicampur menghasilkan campuran (3). Campuran (3) dimasukkan ke dalam campuran (1) dan diaduk menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan 700 rpm selama 10 menit membentuk campuran (4). Campuran (2) dimasukkan ke dalam campuran (4). Air suling ditambahkan sedikit demi sedikit dan pengadukan dilanjutkan selama 5 menit hingga terbentuk suspensi. Suspensi didinginkan pada suhu ruang lalu disimpan dalam lemari pendingin. Ukuran vesikel diperkecil dengan metode sonikasi.

## 3. Validasi metode analisis

### a. Linearitas

Linearitas dihitung secara statistik melalui koefisien korelasi ( $r$ ). Perhitungan tersebut dapat dilakukan dengan cara memasukkan konsentrasi dan absorbansi larutan baku. Pengujian linearitas berdasarkan nilai  $r$  pada persamaan regresi linear. Data yang diperoleh selanjutnya diproses dengan metode kuadrat terkecil, untuk selanjutnya dapat ditentukan nilai kemiringan (slope), intersep, koefisien korelasinya menggunakan persamaan (Gandjar dan Rohman, 2007) :

### b. LOD dan LOQ

Batas deteksi dan batas kuantitasi dihitung secara statistik melalui persamaan regresi linear dari kurva standar. Perhitungan tersebut dapat dilakukan dengan cara memasukkan absorbansi larutan baku hasil pengukuran ke dalam persamaan regresi linear yang diperoleh.

### c. Presisi

Uji presisi dilakukan dengan membuat larutan fenilbutazon murni dengan konsentrasi 10  $\mu\text{g/mL}$ . Sebanyak 10 mL larutan stok 100  $\mu\text{g/mL}$  dimasukkan dalam labu takar 100 mL, dicukupkan volumenya dengan etanol sampai tanda tera. Kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum dan diulangi pengukurannya sebanyak 10 kali, selanjutnya dapat diketahui nilai standar deviasi dan relative standar deviasi dari data yang didapatkan (Miller, 2000) :

### d. Akurasi

Uji akurasi dilakukan dengan metode simulasi yaitu penambahan sejumlah bahan baku berkhasiat dalam jumlah yang diketahui ke dalam plasebo, dengan menambahkan 50 mg fenilbutazon dalam etosom. Suspensi etosom-fenilbutazon diambil 10 mL, disentrifugasi pada kecepatan 6000 rpm selama 2 jam. Hasil sentrifugasi diambil 1 mL, kemudian dilarutkan dalam 100 mL etanol. Diambil 1 mL kemudian ditambahkan 9 mL etanol, dilakukan 3 kali pengulangan. Larutan diukur pada panjang gelombang maksimum. Hal yang sama dilakukan untuk penambahan 60 mg dan 70 mg (Miller, 2000).

### e. Spesifitas

Uji spesifitas dilakukan dengan membuat larutan fenilbutazon murni dengan konsentrasi 0,1% sebanyak 50 mL dan diukur serapannya secara spektrofotometri UV-Vis. Dibuat suspensi etosom tanpa fenilbutazon (blanko) dan diukur serapannya secara spektrofotometri UV-Vis. Dibuat pula suspensi fenilbutazon dalam etosom konsentrasi 0,1% dan diukur serapannya secara spektrofotometri UV-Vis (Khoshneviszadeh, 2015)..

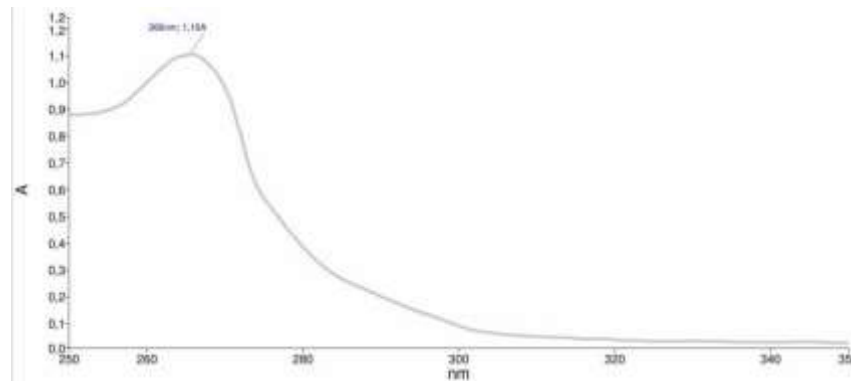
## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pembuatan Kurva Kalibrasi

#### 1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum ( $\lambda_{\text{maks}}$ )

Penelitian ini dimulai dengan penentuan panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{\text{maks}}$ ) fenilbutazon menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada rentang panjang gelombang 200-400

nm. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{maks}$ ) fenilbutazon disajikan pada gambar 11 :



Gambar 11.  $\lambda$  maks larutan standar fenilbutazon

Menurut Depkes RI (1995) fenilbutazon memiliki panjang gelombang ( $\lambda_{maks}$ ) yaitu 264 nm, sedangkan  $\lambda_{maks}$  yang dihasilkan setelah pengukuran adalah 266 nm. Perbedaan ini dapat disebabkan karena masing-masing alat memiliki sensitifitas yang berbeda. Adapun faktor lain seperti: (1) jenis pelarut (polar, non polar), (2) kadar larutan, jika konsentrasi tinggi akan terjadi polimerisasi yang menyebabkan  $\lambda$  maksimum berubah sama sekali atau harga  $I_o < I_a$ , (3) tebal kuvet, jika digunakan kuvet dengan tebal berbeda akan memberikan spektrum serapan yang berbeda, dan (5) cahaya, cahaya adalah sumber energi. Kondisi lampu yang digunakan juga akan mempengaruhi  $\lambda$  maksimum.

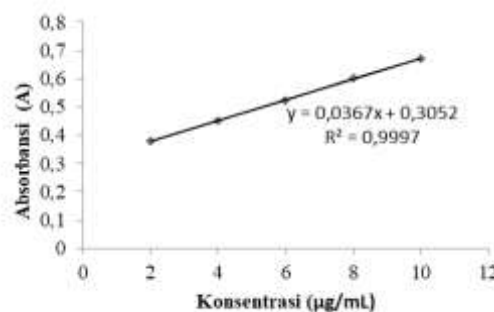
## 2. Pembuatan Kurva Baku Fenilbutazon

Kurva baku merupakan standar dari sampel tertentu yang dapat digunakan sebagai pedoman ataupun acuan untuk sampel tersebut pada pengamatan. Pembuatan kurva baku fenilbutazon dilakukan dengan membuat larutan baku fenilbutazon dalam lima variasi konsentrasi yaitu 2  $\mu\text{g/mL}$ , 4  $\mu\text{g/mL}$ , 6  $\mu\text{g/mL}$ , 8  $\mu\text{g/mL}$  dan 10  $\mu\text{g/mL}$ . Pembuatan kurva baku bertujuan untuk mengetahui hubungan antara konsentrasi larutan dengan nilai serapannya sehingga konsentrasi analit dalam sampel dapat diketahui (Harvey, 2000).

## Validasi Metode Analisis

### 1. Linearitas

Linearitas adalah kemampuan metode analisis untuk memberikan respon proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Sebagai parameter adanya hubungan linear digunakan koefisien korelasi ( $r$ ) pada analisis regresi linear  $y = bx + a$ . Hubungan yang ideal dicapai jika nilai  $b = 0$  dan  $r = +1$  atau  $-1$  bergantung pada arah garis, sedangkan nilai  $a$  menunjukkan kepekaan analisis terutama instrumen yang digunakan (Miller, 2000). Harga koefisien korelasi ( $r$ ) yang mendekati 1 menyatakan hubungan yang linear antara konsentrasi dengan serapan yang dihasilkan, dengan kata lain peningkatan nilai serapan analit berbanding lurus dengan peningkatan konsentrasinya yang sesuai dengan kriteria penerimaan koefisien korelasi ( $r$ ) yang baik yaitu  $r \geq 0,999$  (Miller, 2000). Kurva kalibrasi fenilbutazon disajikan dalam Gambar 12 :



Gambar 12. Kurva kalibrasi larutan standar fenilbutazon seri

Hubungan yang linear antara konsentrasi dan absorbansi diperoleh dari penelitian ini dengan persamaan garis  $y = 0,036x + 0,305$  dan nilai koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,999 menunjukkan kriteria penerimaan yang baik, sehingga dapat dikatakan metode analisis ini memenuhi kriteria parameter linearitas.

## 2. Batas Deteksi (LOD) dan Batas Kuantitasi (LOQ)

Batas deteksi adalah yang terkecil konsentrasi analit yang dapat dideteksi secara statistik pengukuran dan masih dapat diandalkan sementara batas kuantitasi adalah konsentrasi analit terkecil yang bisa diukur (Miller, 2005). Hasil perhitungan statistik (Lampiran 3) diperoleh nilai LOD sebesar 0,556  $\mu\text{g/mL}$  dan nilai LOQ sebesar 1,855  $\mu\text{g/mL}$ . Nilai LOD menunjukkan bahwa pada konsentrasi 0,556  $\mu\text{g/mL}$  merupakan konsentrasi terendah dari larutan baku fenilbutazon yang masih dapat terdeteksi oleh spektrofotometri UV-Vis sedangkan nilai LOQ menunjukkan bahwa pada konsentrasi 1,855  $\mu\text{g/mL}$  merupakan konsentrasi terendah dari larutan fenilbutazon yang masih dapat dikuantifikasi melalui persamaan regresi yang diperoleh dari kurva baku fenilbutazon.

## 3. Presisi

Presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran yang homogen. Uji presisi dilakukan untuk mengetahui ketelitian instrument spektrofotometer UV-Vis. Uji presisi dilakukan dengan membuat larutan fenilbutazon murni dengan konsentrasi 10  $\mu\text{g/mL}$ . Hasil uji presisi dapat dilihat dalam table 3.

**Tabel 3.** Hasil uji presisi

No	Uji Presisi	Hari Ke	%RSD
1	Inter-day	Pertama	0,088%
		Pertama	0,088%
2	Intra-day	Ke-dua	0,037%
		Ke-tiga	0,332%

Presisi diukur sebagai simpangan baku atau simpangan baku relatif (RSD). Berdasarkan hasil perhitungan, diperoleh nilai presisi inter-day dengan nilai SD = 0,088 dan nilai %RSD = 0,088%. Untuk presisi intraday dari perolehan %RSD hari pertama, hari kedua dan hari ketiga secara berturut-turut adalah 0,088%, 0,037% dan 0,332%, sehingga diperoleh nilai %RSD rata-rata presisi intra-day adalah 0,152%. Maka dapat dipastikan bahwa instrument spektrofotometer UV-Vis mempunyai ketelitian yang sangat tinggi karena nilai %RSD yang diperoleh  $\leq 1\%$ .

## 4. Akurasi

Akurasi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Tujuan dilakukannya uji akurasi adalah untuk melihat kepekaan metode terhadap data yang dihasilkan. Uji akurasi dilakukan dengan metode simulasi, yaitu dilakukan dengan pembuatan etosom tanpa fenilbutazon, kemudian masing-masing ditambahkan fenilbutazon dengan kadar 50 mg, 60 mg dan 70 mg. Setiap sampel diambil 10 mL dan disentrifugasi dengan kecepatan 600 rpm/jam. Supernatan diambil dan diukur serapannya pada panjang gelombang 266 nm dengan spektrofotometer UV-Vis. Hasil spektra serapan analisis kemudian dibandingkan dengan kadar standar yang ditambahkan pada sampel. Hasil uji akurasi disajikan dalam table 4.

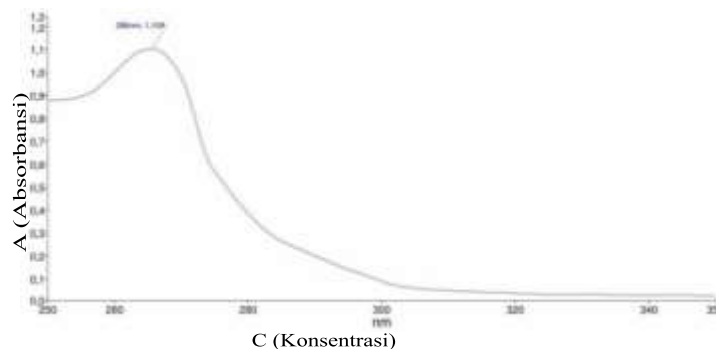
**Tabel 4.** Hasil uji akurasi (%recovery)

Konsentrasi (x)	Absorbansi (y)	%recovery	%recovery rata-rata
50 mg	0,393	97,76 %	98,13 %
	0,392	96,64 %	
	0,395	100 %	
60 mg	0,409	96,26 %	97,50 %
	0,412	99,06 %	
	0,410	97,2 %	
70 mg	0,427	96,8 %	98,66 %
	0,431	100 %	
	0,430	99,2 %	

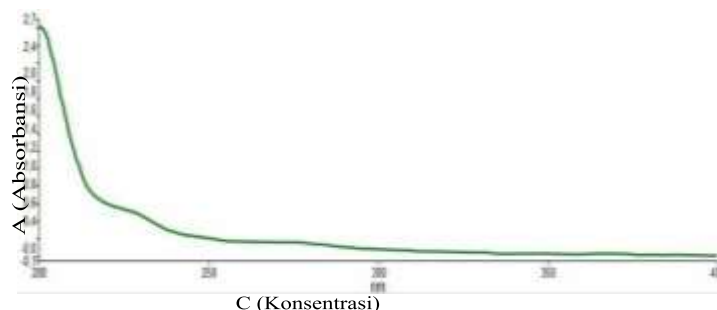
Akurasi metode dapat dilihat dari hasil perolehan kembali fenilbutazon pada sampel. Hasil rata-rata % recovery menunjukkan bahwa % recovery sesuai dengan standar yang ditetapkan yaitu 80-110 (Gandjar dan Rohman, 2012). Karena itu, secara keseluruhan keakuratannya persyaratan pengujian dapat diterima karena memenuhi spesifikasi yang ditentukan.

#### 5. Spesifitas

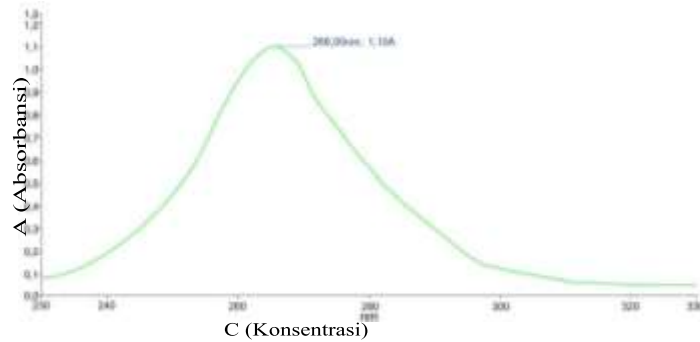
Spesifitas adalah kemampuan suatu metode untuk dapat mengukur zat tertentu saja secara cermat dan seksama dengan adanya komponen lain yang mungkin ada dalam matriks sampel. Uji spesifitas bertujuan untuk mengetahui perubahan maupun pergeseran panjang gelombang fenilbutazon karena adanya matriks etosom. Berikut adalah spektrum serapannya ditunjukkan pada gambar:



**Gambar 13.**  $\lambda$  maks larutan fenilbutazon



**Gambar 14.**  $\lambda$  maks etosom



**Gambar 15.**  $\lambda$  maks fenilbutazon dalam etosom

Panjang gelombang maksimum larutan fenilbutazon yang ditunjukkan oleh gambar 13 adalah 266 nm, sedangkan gambar 14 etosom tanpa fenilbutazon tidak menunjukkan adanya puncak. Panjang gelombang maksimum 266 nm dapat dilihat pula pada gambar 15, yaitu panjang gelombang dari fenilbutazon dalam vesikel etosom. Ini menunjukkan nilai yang identik, yang artinya metode spektrofotometri UV-Vis dapat membaca fenilbutazon secara cermat dan seksama meskipun terdapat komponen matriks etosom dalam sampel, menandakan bahwa metode spektrofotometri UV-Vis memenuhi kriteria spesifik atau selektif. Dari proses validasi yang dilakukan, diperoleh hasil seperti pada tabel 5.

**Tabel 5.** Hasil Uji Validasi

No	Kriteria Validasi	Hasil	Standar Yang Diperyaratkan
1	Linearitas	0,999	$\geq 0,999$
2	Batas deteksi ( <i>LOD</i> )	0,556525 $\mu\text{g/mL}$	-
3	Batas Kuantifikasi ( <i>LOQ</i> )	1,855083 $\mu\text{g/mL}$	-
4	Presisi	0,08854%	$\leq 2\%$
5	Akurasi	102,28%, 100,60%, 101,84 %	90-107 %
6	Spesifisitas	Terbentuk puncak dengan $\lambda$ maks yang sama dengan standar	Terbentuk puncak dengan $\lambda$ maks yang sama dengan standar

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil validasi metode dan analisis fenilbutazon dalam sistem pembawa vesikular etosom secara spektrofotometri UV-Vis, dapat disimpulkan bahwa metode spektrofotometri UV-Vis untuk analisis fenilbutazon, diperoleh persamaan  $y = 0,036x + 0,035$  dengan linearitas ( $r$ ) = 0,999 dari rentang konsentrasi 2-10 $\mu\text{g/mL}$ , batas deteksi (*LOD*) 0,556525 $\mu\text{g/mL}$  dan batas kuantifikasi (*LOQ*) 1,855083 $\mu\text{g/mL}$ . Nilai presisi yang baik ditunjukkan dengan nilai %RSD yang diperoleh presisi intraday dan presisi inter-day adalah  $\leq 2\%$  yaitu 0,088545% untuk presisi interday dan presisi intraday rata-rata %RSD adalah 0,152864979%, rata-rata %recovery dari ketiga konsentrasi 2 mg/mL, 6 mg/mL, dan 10 mg/mL secara berturut-turut adalah 103,03%, 100,60%, 101,84% dan diperoleh pula spesifisitas yang baik yaitu terbentuk puncak dengan  $\lambda$  maks yang sama dengan standar.

## Saran

Berdasarkan hasil validasi metode dan analisis fenilbutazon dalam sistem pembawa vesikular etosom secara spektrofotometri UV-Vis, kami merekomendasikan penggunaan metode spektrofotometri UV-Vis untuk analisis fenilbutazon.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akib, N. I., Latifah R. dan Marianti A. M., 2012, Uji Permeasi In Vitro Gel Etosom Vitamin c, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, Vol. 16, No. 1: 1- 2.
- Akib, N. I., Suryani, Halimahtussaddiyah R. dan Niken P., 2014, Preparasi Fenilbutazon dalam Pembawa Vesikular Etosom dengan Berbagai Variasi Konsentrasi Fosfatidilkolin dan Etanol, *Medula* Vol. 2 No. 1: 112-114.
- B POM RI, 2008, *Informatarium Obat Nasional Indonesia*, Balai Pemeriksaan Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta: 10-12.
- Dawu, Y., 2015, Preparasi, Karakterisasi, dan Optimasi Fenilbutazon dalam Pembawa Vesikuler Etosom, *Skripsi, Universitas Halu Oleo*, Kendari: 24- 38.
- Depkes RI, 1979, *Farmakope Indonesia Edisi III*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta: 665-666.
- Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta: 665-666.
- Dipiro, J.T., Robert L.T., Gary C.Y., Gary R.M., Barbara G.W., dan Michael P., 2008, *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach, Seventh Edition*, McGraw-Hill Medical, New York: 200-2004.
- Ebel. 1992. *Obat Sintetik*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press: 10-12. Fatimah Is, 2003, Analisis Fenol dalam Sampel Air Menggunakan Spektrofotometri Derivatif, *LOGIKA*, Vol. 9, No. 10: 21-23.
- Gandjar, I. G. dan Rohman, A., 2007, *Kimia Farmasi Analisis, Pustaka Pelajar*, Yogyakarta: 8-406.
- Gandjar, I. G. dan Rohman, A., 2012, *Analisis Obat, Pustaka Pelajar*, Yogyakarta: 64-70.
- Gennaro, A. R., 2000, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition*, Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia: 87-112.
- Gregoriadis, G., 2007, *Liposome Technology; Liposome Preparation and Related Techniques Third Edition, Volume I*, Informa Healthcare USA Inc., New York: 84.
- Hardjasaputra, p., Gunadi B., Sembiring dan Insan K., 2002, *Data Obat di Indonesia*, Grafindian Medipress, Jakarta: 404. Hart, F. D. dan Denis, B., 1959, Phenylbutazone and Its Derivates. *British Medical Journal*, hal: 1087.
- Kee, J.L dan Evelyn R.H., 1996, *Farmakologi, Pendekatan Proses Keperawatan*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Hal:1.
- Korting, H.C., 1991, A Topical Liposome Drugs to Come: What The Patent Literature Tell Us, *American Akademik Dermatology*, dalam Gilman, A.G, Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basic of Therapeutics*, tanpa tahun, Ed.10, diterjemahkan oleh Amalia Hanif, dkk., Penerbit EGC, Jakarta, 2008: 56-72.
- Khoshneviszadeh R., Bibi Sedigheh Fazly Bazzaz, Mohammad Reza Housaindokht, Azadeh Ebrahim-Habibi, dan Omid Rajabi, 2015, UV Spectrophotometric Determination and Validation of Hydroquinone in Liposome, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, Vol. 14 (2): 473- 478.
- Latheesjlal, L., Phanitejaswini P., Soujanya Y., Swapna U., Sarika V. dan Moulika G., 2011, Transdermal Drug Delivery System: An Overview, *International Journal of FarmTech Researce*, Vol. 3, No. 4 : 2140-2148.
- Lees, P. dan Toutain, P. L., 2013, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Metabolism, Toxicology and Residues of Phenilbutazone in Humans and Horses, *The Veterinary Journal*, Volume 196 : 294-301.
- Lucida, H., Salman, dan M. Sukma H., 2008, Uji Daya Peningkat Penetrasi Virgin Coconut Oil (VCO) dalam Basis Krim, *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, Vol. 13(1), hal: 2-5.
- Mashuni, T.S. Akbar dan M. Jahiding, 2017, Development of Cypermethrin Pesticide Detection Methode using Ultra Violet-Visible Spectrophotometry, *Asian Journal of Chemistry*, Vol. 29,

No.2 : 348.

- Miller, J.C and Miller J.N., 1991, Statistik untuk Kimia Analisis, edisi kedua, diterjemahkan oleh Suroso ITB, Bandung, hal: 109-120. Miller, J.N and Crowther, J.B., 2000, Analytical Chemistry in a GMP Environment, a Practical Guide, John Willey and Sons Inc., New York : 84-99.
- Nandure, H.P., Prashant P., Prabhanjan G. dan Vidya L., 2013, Ethosome: A Novel Drug Carrier, International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences, Vol. 2, No. 3, Page 18-30.
- Neha, Preeti, C., Atin, K., Rajan, P., Kumar, M. R., Santanu, M., Pardeep, K., Munsab, A., & Shamim, A. (2012). Approaches to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs and different parameter to screen them, Novel Science International Journal of Pharmaceutical Science, 1(4), 171-182.
- Noorhidayah, Alfi Y. dan Eka S., 2013, Terapi Kompres Panas terhadap Penurunan Tingkat Nyeri Klien Lansia dengan Nyeri Rematik, Terapi Kompres Panas, Vol. 01 No.01: 74.
- Parashar, T., Soniya, Sachan, R., Singh, V., Singh, G., Tyagi, S., Patel, C. dan Gupta, A., 2013, Ethosomes: A Recent Vesicle Of Transdermal Drug Delivery System. International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences, Vol. 2, No. 2 : 285-292.
- Pawar, P., Rajan K., Ashish J. dan Shoyab A., 2015, Ethosomes: A Novel Tool for Herbal Drug Delivery, International Journal Pharmacy & Pharmaceutical Research, Vol. 3 (4): 191-194.
- Pearce, E. C., 2009, Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis, PT. Gramedia, Jakarta: 29-33.
- Pratima N.A dan Tiwari S., 2012, Ethosomes: A Novel Tool for Transdermal Drug Delivery, International Journal of Research in Pharmacy and Science, Vol. 2 (1): 1-10.
- Purnama, H. dan Soraya R. M., 2016, Studi In-Vitro Ketoprofen Melalui Rute Transdermal, Farmaka, Vol. 14 No. 1: 2-3.
- Rakesh, R. dan Anoop, K. R., 2012, Ethosomes for Transdermal and Topical Drug Delivery, International Journal of Pharmacy Pharmaceutical Science, Vol. 4: 17.
- Setiono H. M. dan avriliaana D. A., 2013, Penentuan Jenis Solven dan pH Optimum pada Analisis Senyawa Delphinidin dalam Kelopak Bunga Rosela dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis, Jurnal Teknologi Kimia dan Industri, Vol. 2 No. 2: 91-92.
- Shingade, G., Swapnil J., Kulkarni S., Rahul H., Nilesh P. dan Pramod S, 2012, Review On: Ethosomes As Novel Carrier, International Journal of Universal Pharmacy and Life Sciences, Vol. 2, No. 3 : 534-545.
- Sirait, R.S., 2009, Penerapan Metode Spektrofotometri Ultraviolet Pada Penetapan Kadar Nifedipin Dalam Sediaan Tablet, Skripsi, Universitas Sumatera Utara, Medan, hal: 31-36.
- Sudjadi dan Rohman A., 2012, Analisis Farmasi, Penerbit Pustaka Pelajar, Jogjakarta: 49-86.
- Toutou, E., and Godin, B., 2000, Enhanced De-livery Into and Across The Skin by Ethosomal Carries, Drug Development Research, 50: 406-415, dalam Deny, F., dkk, 2006, Penggunaan Vitamin E dan Vitamin C Topikal dalam Bidang Kosmetik, Majalah Kedokteran Andalas, No. 2 Vol. 30: 40.
- Wardani, L. A., 2012, Validasi Metode Analisis dan Penentuan Kadar Vitamin C pada Minuman Buah Kemasan dengan Spektrofotometri UV-Vis, Universitas Indonesia, Depok, hal: 5-6. Watson, D.G., 2013, Analisis Farmasi Edisi 2, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta: 18-21.
- You Y., Cornelius E. Uboh, Lawrence R. Soma, Fuyu Guan, Xiaoqing Li, Jeffrey A. Rudy, dan Jinwen Chen, 2009, Screening, Quantification, and Confirmation of Phenylbutazone and Oxyphenbutazone in Equine Plasma by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry, Journal of Analytical Toxicology, Vol. 33: 41-42.
- Zaini E, Agnesia S W, Rini A. Enhancement of Dissolution Rate of Meloxicam by co-grinding Technique Using Hydroxypropylmethylcellulose, Journal of Chem. And Pharm. Res, 2014 6 (11) : 263-268.