

**STUDI INTERAKSI ALFA MANGOSTIN DENGAN KATION  $Mg^{2+}$ ,  $Li^+$ ,  
DAN  $K^+$  YANG BIASA DIGUNAKAN DALAM REAKSI  
PENGGARAMAN SECARA *IN SILICO***

**SKRIPSI**

**VIDELA MASERA  
A183040**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2020**

**STUDI INTERAKSI ALFA MANGOSTIN DENGAN KATION  $Mg^{2+}$ ,  $Li^+$ ,  
DAN  $K^+$  YANG BIASA DIGUNAKAN DALAM REAKSI  
PENGKAWAN SECARA *IN SILICO***

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**VIDELA MASERA  
A183040**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2020**

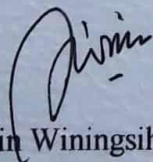
**STUDI INTERAKSI ALFA MANGOSTIN DENGAN KATION  $Mg^{2+}$ ,  $Li^+$ ,  
DAN  $K^+$  YANG BIASA DIGUNAKAN DALAM REAKSI  
PENGKARAMAN SECARA *IN SILICO***

**VIDELA MASERA  
A183040**

September 2020

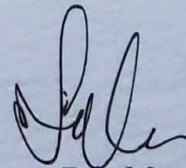
Disetujui oleh:

Pembimbing



apt. Wiwin Winingsih, M.Si.

Pembimbing



Dr. apt. Fauzan Zein Muttaqin, M.Si.

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarah dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

*Skripsi ini saya persembahkan untuk Allah SWT sebagai wujud rasa syukur atas rahmat dan hidayah-Nya, kedua orangtua, adik-adik saya, keluarga dan teman-teman yang menjadi inspirasi dan motivasi saya dalam menjalani pendidikan dan menyelesaikan skripsi ini.*

## ABSTRAK

Kulit buah manggis mengandung alfa mangostin yang memiliki berbagai efek farmakologis. Namun, perkembangannya menemui kendala karena kelarutan airnya yang rendah, yaitu 1:16064. Oleh karena itu, studi untuk meningkatkan kelarutannya dengan pembentukan garam harus dilakukan. Tujuan dari penelitian ini adalah mendesain garam alfa mangostin secara *in silico*, serta mengetahui kandidat kation yang tepat untuk membuat garam alfa-mangostin yang lebih larut. Pada penelitian ini, interaksi antara alfa mangostin dengan kandidat kation magnesium, litium, dan kalium yang dikalkulasi dengan Gaussian 09W menggunakan metode DFT/B3LYP, dimana digunakan basis set LANL2DZ untuk senyawa logam dan 6-311G untuk senyawa organik. Hasil optimasi geometri menunjukkan reaktivitas alfa mangostin pada gugus –OH dan C=O. Data studi interaksi dilihat berdasarkan energi aktivasi ( $E_a$ ) dan perubahan energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) dari hasil penggabungan alfa mangostin dan kandidat kation. Hasil energi aktivasi garam alfa mangostin yaitu AM-Li sebesar -50,02 kkal/mol; AM-Mg sebesar -3,06 kkal/mol; AM-K sebesar 26,74 kkal/mol. Sedangkan hasil perubahan energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) garam alfa mangostin yaitu AM-Li sebesar -40,87 kkal/mol; AM-Mg sebesar 1,60 kkal/mol; AM-K sebesar 35,49 kkal/mol. Berdasarkan hasil tersebut, interaksi paling berpotensi dengan alfa mangostin adalah dengan kandidat kation litium.

**Kata kunci:** Alfa Mangostin, *In Silico*, Penggaraman

## ABSTRACT

*Mangosteen's rind contains alpha-mangostin which has various pharmacological effects. However, its development has encountered obstacles due to its low water solubility, namely 1:16064. Therefore, studies to improve their solubility by salt formation should be carried out. This research aimed to design alpha-mangostin salt by in silico method and determine the right cation candidate to produce more soluble alpha-mangostin salt. In this study, interaction between alpha-mangostin and cation candidates such as magnesium, lithium, and potassium was calculated by Gaussian 09W using DFT/B3LYP method with LANL2DZ basis set for metal compounds and 6-311G for organic compounds. The results of geometry optimization showed that reactivity of alpha-mangostin compound was found in -OH and C=O groups. Interaction studies data were based on activation energy (Ae) and the change of Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) due to the combination of alpha-mangostin and cation candidates. The activation energy of alpha-mangostin salt generated in AM-Li was -50.02 kcal/mol; AM-Mg is -3.06 kcal/mol; AM-K is 26.74 kcal/mol. Furthermore, the change of Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) of alpha-mangostin salt generated in AM-Li was -40.87 kcal/mol; AM-Mg was 1.60 kcal/mol; AM-K was 35.49 kcal/mol. Based on these results, alpha mangostin had the best interaction with lithium compared with the other cations.*

**Keywords:** Alpha-mangostin, in silico, salt formation

## KATA PENGANTAR

Puji dan ayukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena berkat segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **Studi Interaksi Alfa Mangostin Dengan Kation  $Mg^{2+}$ ,  $Li^+$ , dan  $K^+$  yang Biasa Digunakan Dalam Reaksi Penggaraman Secara *In Silico***. Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Selama pelaksanaan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya dan penghormatan kepada:

1. Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya.
2. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
3. apt. Dewi Astriany, M.Si. selaku Wakil Ketua I Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
4. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
5. apt. Deby Tristiyanti, M.Farm. selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan, arahan dan semangat kepada penulis.
6. apt. Wiwin Winingsih, M.Si. dan Dr. apt. Fauzan Zein Muttaqin, M.Si. selaku dosen pembimbing atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta pengorbanan yang telah diberikan.
7. Staf dosen, administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
8. Orangtua dan segenap keluarga penulis yang selalu memberi doa dan dukungan secara moril maupun materil.
9. Rekan-rekan seperjuangan, mahasiswa kelas konversi 2018 yang telah memberikan inspirasi, bantuan, serta semangat selama berkuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
10. Maskuni sebagai rekan satu penelitian yang telah banyak membantu selama masa penelitian dan pembuatan naskah.



11. Seluruh keluarga Genk Timun Bawang Ijo dan Kosan Ijo yang senantiasa berbagi suka dan duka dimanapun dan kapanpun selama berkuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

12. Seluruh pihak tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Akhir kata, semoga skripsi ini bermanfaat bagi masyarakat luas, institusi pendidikan dan khususnya penulis sendiri.

Bandung, September 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>i</b>
<b>KUTIPAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PERSEMBAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xiii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Identifikasi Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.4. Kegunaan Penelitian .....	3
1.5. Waktu dan Tempat Penelitian .....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
2.1. Alfa Mangostin .....	4
2.2. Kelarutan .....	5
2.3. Pembentukan Garam .....	8
2.4. Energi Aktivasi .....	10
2.5. Energi Bebas Gibbs .....	11
2.6. Kimia Komputasi .....	12
2.7. Density Functional Theory (DFT) .....	13
<b>BAB III TATA KERJA</b> .....	<b>15</b>
3.1. Alat .....	15
3.2. Bahan .....	15
3.3. Metode Penelitian .....	15
3.3.1. Desain Penelitian .....	15
3.3.2. Prosedur Penelitian .....	15
3.3.3. Variabel Penelitian .....	16

<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>17</b>
4.1. Optimasi Geometri Struktur 3D.....	17
4.1.1. Pemetaan Potensial Elektrostatik ( <i>ESP-mapped</i> ).....	19
4.2. Studi Interaksi Alfa Mangostin dan Kandidat Kation.....	20
4.3. Analisis Data.....	24
4.3.1. Energi Aktivasi ( $E_a$ ).....	24
4.3.2. Energi Bebas Gibbs ( $G$ ).....	25
<b>BAB V KESIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....</b>	<b>27</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>28</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>32</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Istilah Perkiraan Kelarutan .....	5
2.2 Teknik Memperbaiki Kelarutan .....	6
2.3 Kandidat kimia garam yang aman untuk sediaan obat .....	9
4.1 Energi Aktivasi Produk Garam Alfa Mangostin .....	24
4.2 Hasil perhitungan perubahan energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) .....	25

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Kimia Alfa-Mangostin .....	4
4.1 Struktur 3D senyawa alfa mangostin sebelum optimasi geometri .....	18
4.2 Struktur 3D senyawa alfa mangostin setelah optimasi geometri .....	18
4.3 Pemetaan ESP senyawa alfa mangostin basis set 6-311G .....	19
4.4 Prediksi struktur produk garam alfa mangostin-magnesium .....	21
4.5 Prediksi struktur produk garam alfa mangostin-litium .....	22
4.6 Prediksi struktur produk garam alfa mangostin-kalium .....	23

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil Analisis Data .....	32

## DAFTAR SINGKATAN

FDA	: <i>Food Drug Administration</i>
IUPAC	: <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
MM	: Mekanika Molekul
HF	: Hatree Fock
DFT	: <i>Density Functional Theory</i>
IR	: Infra Red
UV	: Ultra Violet
B3LYP	: Becke-3 Lee-Yang-Parr
LANL2DZ	: Los Alamos National Laboratory 2-Double-Z
ESP	: <i>Electrostatic Potensial</i>
Li	: Litium
K	: Kalium
Mg	: Magnesium

## DAFTAR PUSTAKA

- Ainurraziqin, M.I., Sudarlin, Artsanti, P. 2018. “Kajian Teoritis Pengaruh Gugus Trifenilamin dan Sianoasetat Pada Sianidin Sebagai Senyawa Dye Sel Surya Tersensitasi (DSSC)” *Indonesian Journal of Material Chemistry* 1(1): 1-8.
- Aisha, A.F.A., Ismail, Z., Abu-Salah, K.M., Majid, A.M.S.A. 2011. “Solid Dispersions of  $\alpha$ -Mangostin Improve Its Aqueous Solubility Through Self-Assembly of Nanomicelles.” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 101(2): 815-825.
- Akman, F. 2016. “Spectroscopic Investigation, HOMO–LUMO Energies, Natural Bond Orbital (NBO) Analysis and Thermodynamic Properties of Two-Armed Macroinitiator Containing Coumarin with DFT Quantum Chemical Calculations.” *Can. J. Phys* 94: 1–11.
- Alfianto, E. 2015. “Implementasi Metode Teori Fungsional Kerapatan pada Bahasa C untuk Menghitung Energi Keadaan Dasar Berbagai Atom.” *Jurnal Arus Elektro Indonesia* 1(3): 1-5.
- Arunan, E., Desiraju, G.R., Klein, R.A., Sadlej, J., Scheiner, S., Ibon, A., Clary, D.C., Crabtree, R.H., Dannenberg, J.J., Hobza, P., Kjaergaard, H.G., Legon, A.C., Mannucci, B., and Nesbitt, D.J. 2011. “Definition of the Hydrogen Bond” *Pure Appl.Chem* 83(8): 1637–1641.
- Atkins, P. & Paula J.D. 2006. *Atkins’ Physical Chemistry*. 8th Edition. Oxford: Oxford University Press.
- Brady, J.E. 1994. *Kimia Universitas: Asas dan Struktur*. Jilid 1. Edisi Kelima. Jakarta: Penerbit Erlangga. Halaman 294.
- Bundesomchok, K., Filly, A., Rakotomanomana, N., Panichayupakaranat, P., Chemat, F. 2016. “Extraction of  $\alpha$ -Mangostin from *Garcinia mangostana* L. Using Alternative Solvents: Computational Predictive and Experimental Studies.” *LWT – Food Science and Technology*, 65: 297-303.
- Castellan, G.W. 1982. *Physical Chemistry*, 3<sup>rd</sup> ed., New York: Publising Company, Inc. P. 813; 817-818.
- Chang, R. 2005. *Kimia Dasar: Konsep-Konsep Inti*. Edisi Ketiga. Jilid 2. Jakarta: Penerbit Erlangga. Halaman 175.
- Christel, A.S, Bergström, Per Larsson. 2018. “Computational Prediction of Drug Solubility in Water-Based Systems: Qualitative and Quantitative Approaches Used in the Current Drug Discovery and Development Setting.” *International Journal of Pharmaceutics* 540(1-2): 185-193.
- Cotton, F.A, dan Wilkinson, G. *Kimia Anorganik Dasar*. Jakarta: UI Press. Halaman 6-7; 13.
- Departemen Kesehatan. 1979. *Farmakope Indonesia*. Jilid III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman XXX.



- Elder, D.P., Holm, R., Lopez de Diego, H. 2012. "Use of Pharmaceutical Salts and Cocrystals to Address the Issue of Poor Solubility." *International Journal of Pharmaceutics* 453(1): 88-100.
- Goldenhuys, W.J., Gaasch, K.E., Watson, M., Allen, D.D., Van der Schyf, C.J. 2006. "Optimizing the Use of Open-Source Software Applications in Drug Discovery." *DDT* 11 (3/4): 127-132.
- Gupta, D., Bhatia, D., Dave, V., Sutariya, V., Gupta, S.V. 2018. "Salts of Therapeutic Agents: Chemical, Physicochemical, and Biological Considerations." *Molecules* 23(7): 1-15.
- Heidar-Zadeh, F., M. Richer, S. Fias, R.A. Miranda-Quintana, M. Chan, M. Franco-Perez, C. E. Gonzalez-Espinoza, T.D. Kim, C. Lanssens, A.H.G. Patel, X.D. Yang, E. Vohringer-Martinez, C. Cardenas, T. Verstraelen, and P. W. Ayers. 2016. "An Explicit Approach to Conceptual Density Functional Theory Descriptors of Arbitrary Order" *Chem. Phys. Lett.* 660: 307–312.
- Hong, T.T. dan Nuwarda, R.F. 2018. "Efek Farmakologi  $\alpha$ -Mangostin dari Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* Linn)." *Farmaka* 16(1): 91-98.
- Hutagalung, G. 2018. Perhitungan Electronic Band Structure dan Fonon Dos Silikon Menggunakan Metode DFT dan Teknik Hamburan Neutron Inelastik. *Skripsi*. FMIPA. Medan: Universitas Sumatera Utara. Halaman 17.
- Ibrahim, M.Y., Hashim, N.M., Mariod, A.A., Mohan, S., Abdulla, M.A., Abdelwahab, S.I., Arbab, I.A. 2014. " $\alpha$ -Mangostin from *Garcinia mangostana* Linn: An Updated Review of Its Pharmacological Properties." *Arabian Journal of Chemistry* 12(3): 1-13.
- Indah, P.P. 2015. "Effectivity of Xanthone of Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) Rind as Anticancer." *J Majority* 4(1): 33-38.
- Jeffrey, G.A. 1997. *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford: Oxford University Press.
- Kementerian Pertanian, "Ekspor Holtikultura Naik 12 Persen di 2018, Ini Upaya Kementan" (On-line), tersedia di: <http://balitsa.litbang.pertanian.go.id/ind/index.php/berita-terbaru/724-ekspor-holtikultura-naik-12-persen-di-2018-ini-upaya-kementan> (19 Januari 2020).
- Lewars, E.G. 2011. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer. P. 4; 445-446.
- Li, X., Li, Y., Shi, Y., and Gutman, I. "Note on the HOMO–LUMO Index of Graphs" *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.* 70: 85-96.
- Makary, P. 2014. "Principles of Salt Formation" *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences* 2(4): 1-4.
- Male, Y.T., Sutapa, I.W., Ranglalin, O.M. 2015. "Computational Study Natural Color Essence (Dyes) As Active Material on Organic Solar Cell with Density Functional Theory (DFT)" *Ind. J. Chem. Res.* 2: 205-212.

- Martin, A., Swarbrick, J., Cammarta, A. 1993. *Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik*, Jilid I. Edisi III. Jakarta: UI Press. Halaman 558-560.
- McGrath, M.P. 2009. "On the 6-311G Basis Set of Bromine" *The Journal of Chemical Physics* 130: 176101.
- Muchtaridi, Dermawan, D., Yusuf, M. 2018. "Molecular Docking, 3D Structure-Based Pharmacophore Modeling, and ADME Prediction of Alpha Mangostin and its Derivatives against Estrogen Receptor Alpha". *J Young Pharm.* 10(3): 252-259.
- Narulita, H. 2014. "Studi Praformulasi Ekstrak Etanol 50% Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.)". *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah. Halaman 34-35.
- Ophardt, C.E. 2003. "Molecular Electrostatic Potential" <http://chemistry.elmhurst.edu/vchembook/211elecpotential.html> (1 September 2020).
- Oxtoby, D.W., Gillis, H.P., Nachtrieb, N.H. 2001. *Prinsip-Prinsip Kimia Modern*. Edisi 4. Jilid 1. Jakarta: Penerbit Erlangga. Halaman 65.
- Pamungkas, G., dan Sanjaya, I.G.M. 2013. "Kajian Teoritis untuk Menentukan Celah Energi Porphirin Terkonjugasi Logam Kalsium Menggunakan Teori Fungsional Kerapatan (DFT)" *Journal of Chemistry* 2(1): 54-61.
- Patil, S.K., Wagh, K.S., Parik, V.B., Akarte, A.M., Baviskar, D.J. 2011. "Strategies for Solubility Enhancement of Poorly Soluble Drugs." *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 8(2): 74-80.
- Politzer, P., and Murray, J.S. 2002. "The Fundamental Nature and Role of the Electrostatic Potential in Atoms and Molecules." *Theor Chem Acc* 108: 134-142.
- Pongajow, N.T., Juliandri, Hastiawan, I. 2013. "Density Functional Theory untuk Penentuan Geometri dan Karakteristik Ikatan dari Kompleks Ni(II)-Dibutilditiokarbamat dan Co(II)-Dibutilditiokarbamat." *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir PTNBR – BATAN*. Bandung. Hal. 197-202.
- Pongajow, N.T., Juliandri, Hastiawan, I. 2017. "Penentuan Geometri dan Karakteristik Ikatan Senyawa Kompleks Ni(II)-Dibutilditiokarbamat dengan Metode Density Functional Theory." *IJAS* 7(2): 33-36.
- Pranowo, H.D. 2011. *Pengantar Kimia Komputasi*. Bandung: Lubuk Agung. Halaman 1-13.
- Prianto, B. 2010. "Pemodelan Kimia Komputasi". *Berita Dirgantara*. Halaman 6-9.
- Rahman, A.Z. dan Sanjaya, I.G.M. 2012. "Rasionalisasi Jalur Sintesis Laevifonol dari *trans*-Resveratrol dengan Menggunakan Teori Fungsional Kerapatan (DFT)." *Journal of Chemistry* 1(1): 1-9.

- Sastrohamidjojo, H. 2010. *Kimia Dasar*. Yogyakarta: UGM Press. Halaman 223.
- Savjani, K.T., Gajjar, A.K., Savjani J.K. 2012. "Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques" *ISRN Pharmaceutics* 2012(2012): 1-10.
- Serajuddin, A.T.M. 2007 "Salt Formation to Improve Drug Solubility." *Advanced Drug Delivery Reviews* 59(7): 603-616.
- Setiadji, S., Ivansyah, A.L., dan Pribadi, A.B. 2015. "Studi Komputasi Senyawa Berbasis Anisil Indol dengan Senyawa Akseptor Asam Sianoakrilik Sebagai Sensitizer Solar Sel Organik" *al Kimiya* 2(1): 40-45.
- Setianto, Men, L.K., Panatarani, C., Joni, I.M. 2020. "Visualization the Electrostatic Potential Energy Map of Graphene Quantum Dots" *AIP Conference Proceedings* 2219. Solo. 060001.
- Setyawan D., Retno S., Yusuf, H., Primaharinastiti, R. 2013. "Preparation and Characterization of Artesunate-Nicotinamide Cocrystal by Solvent Evaporation and Slurry Method." *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 7(1): 62-65.
- Stahl, P.H., and Wermuth, C.G. 2002. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*. Weinheim: Wiley-VCH. P. 4.
- Sulakhdin. 2019. *Kimia Dasar: Konsep dan Aplikasi dalam Ilmu Tanah*. Yogyakarta: Deepublish Publisher. Halaman 82.
- Sulistiyani, E.T. 2012. "Teori Fungsional Densitas dan Penerapannya pada Struktur Atom." *Prosiding Pertemuan Ilmiah XXVI HFI Jateng & DIY*. Yogyakarta. Halaman: 123-128.
- Svehla, G. 1979. *Buku Teks Analisis Anorganik Kualitatif Makro dan Semimikro, Bagian I, Edisi Kelima*. Jakarta: PT. Kalman Media Pustaka. Halaman 29.
- Syukri, S. 1999. *Kimia Dasar, Jilid 2*. Bandung: Penerbit ITB. Halaman 330-331; 409-418; 495-500.
- Taufiq, F.M. 2014. "Blast it: Kimia Komputasi". *komput@si*. <http://www.komputasi.lipi.go.id> (19 Januari 2020).
- Widyaningsih, L. 2009. "Pengaruh Penambahan Kosolven Propilen Glikol Terhadap Kelarutan Asam Mefenammat". *Skripsi*. Fakultas Farmasi. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta. Halaman 16-17.
- Willybrordus, Y.P.A.P., dan Hendriani, R. 2016. "Review: Teknik Peningkatan Kelarutan Obat". *Farmaka* 14 (2): 288-297.