

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Deskripsi Metode Pendekatan Literatur *Review*

Literatur *review* adalah suatu metode yang sistematis, eksplisit dan reprodusiabel untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan sintesis terhadap karya-karya hasil penelitian dan hasil pemikiran yang sudah dihasilkan oleh para peneliti dan praktisi. Literatur *review* bertujuan untuk membuat analisis dan sintesis terhadap pengetahuan yang sudah ada terkait topik yang akan diteliti untuk menemukan ruang kosong bagi penelitian yang akan dilakukan. Tujuan yang lebih rinci dari metode literatur *review* yaitu: menyediakan latar/basis teori untuk penelitian yang akan dilakukan, mempelajari kedalaman atau keluasan penelitian yang sudah ada terkait topik yang akan diteliti dan menjawab pertanyaan-pertanyaan praktis dengan pemahaman terhadap apa yang sudah dihasilkan oleh penelitian terdahulu (Okoli & Schabram, 2012).

Artikel atau jurnal yang digunakan didapatkan dari *Google scholar*, *Science Direct* maupun *Elsevier* dengan kata kunci sesuai tema *review* artikel yang dibuat yaitu dengan kata kunci: “Artikel mengenai uji disolusi pada tablet asam mefenamat” atau “*Journal about dissolution tester of mefenamic acid tablet*”. Artikel atau jurnal yang didapat harus dilakukan *screening* awal terlebih dahulu untuk mengetahui kelayakan dan keakuratan artikel atau jurnal, untuk jurnal internasional dilakukan pengecekan status terindeks Scimago meliputi *index quartil (Q)*, *H-index*, *Impact factor*, *DOI* dan juga *Scimago Journal Range (SJR)*. Sementara, untuk jurnal nasional dilakukan

pengecekan status akreditasi SINTA meliputi pengecekan *H-index*, *impact factor*, ISSN dan juga *index* SINTA.

Artikel atau jurnal yang bisa dipakai memiliki kriteria khusus, dimana artikel atau jurnal tersebut harus terkhusus mengkaji mengenai uji disolusi pada sediaan tablet atau kaplet konvensional dengan rentang tahun publikasi artikel atau jurnal pada tahun 2011-sekarang (10 tahun terakhir) serta terindex SINTA, minimum S3 maupun terindex Scimago dengan index minimum Q3, dimana semakin kecil index semakin bagus juga kategori artikel atau jurnal yang *publish*.

B. Informasi Jumlah dan Jenis Artikel

Jurnal yang digunakan pada penelitian literatur *review* ini berjumlah 5 jurnal yang terdiri dari 4 jurnal internasional terakreditasi Scimago dan 1 jurnal nasional terakreditasi SINTA yang merupakan hasil penelitian eksperimental yang dilakukan dengan analisis secara kuantitatif maupun kualitatif. Informasi artikel yang dikaji dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3. 1. Informasi Artikel yang Dikaji

1. Artikel Pertama

Nama Jurnal	:	SCIENTIA Jurnal Farmasi dan Kesehatan
Judul	:	Studi Komparatif Laju Disolusi Tablet Asam Mefenamat Generik Bermerek Yang Beredar Dikota Pekanbaru
Publisher	:	Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Perintis Padang
Tahun	:	2020
Volume & Halaman	:	Volume 10, Hal 160-165
H-Index	:	7
Impact Factor	:	0,5
Quartil/SINTA	:	S3
SJR	:	-

e-ISSN	:	2502-1834
DOI	:	-
Sampel	:	10 sampel sediaan kaplet asam mefenamat generik bermerek 500 mg yang beredar di kota Pekanbaru dengan berbagai variasi harga.

2. Artikel Kedua

Nama Jurnal	:	<i>Scientia Pharmaceutica</i>
Judul	:	<i>Dissolution Profile of Mefenamic Acid Solid Dosage Forms in Two Compedal and Biorelevant (FaSSIF) Media</i>
Publisher	:	MDPI AG
Tahun	:	2015
Volume & Halaman	:	Volume 84, Hal 181-190
H-Index	:	41
Impact Factor	:	-
Quartil/SINTA	:	Q2
SJR	:	0,51
e-ISSN	:	00368709,22180532
DOI	:	10.3797/scipharm.ISP.2015.09
Sampel	:	3 kaplet asam mefenamat 500 mg inovator, generik bermerek dan generik tidak bermerek, yang semuanya diambil dari sampel pasar Indonesia.

3. Artikel Ketiga

Nama Jurnal	:	<i>Asian Journal of Pharmaceutical Science & Technology</i>
Judul	:	<i>Formulation and Evaluation of Mefenamic Acid Tablets by Using Modified Starch</i>
Publisher	:	<i>Shenyang Pharmaceutical University</i>
Tahun	:	2012
Volume & Halaman	:	Volume 2, Hal 46-53
H-Index	:	39
Impact Factor	:	-
Quartil/SINTA	:	Q1
SJR	:	1,02
e-ISSN	:	2248-9185
DOI	:	10.18854/kpsr.2012.46.4.003
Sampel	:	4 tablet asam mefenamat modifikasi <i>starch</i> 400 mg

4. Artikel Keempat

Nama Jurnal	:	<i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i>
Judul	:	<i>Assesment of Mefenamic Acid Polymorphs in Commercial Tablets Using Chemometric Coupled to MIR and NIR Spectroscopies. Prediction of Dissolution Performance</i>
Publisher	:	<i>Elsevier</i>
Tahun	:	2018
Volume & Halaman	:	Volume 149, Hal 603-611
H-Index	:	127
Impact Factor	:	3,935
Quartil/SINTA	:	Q1
SJR	:	0,78
e-ISSN	:	0731-7085
DOI	:	10.1016/j.jpba.2017.11.053
Sampel	:	2 tablet asam mefenamat komersial 500 mg

5. Artikel Kelima

Nama Jurnal	:	<i>Pharmaceutics Journal</i>
Judul	:	<i>Modeling of Disintegration and Dissolution Behavior of Mefenamic Acid Formulation Using Numeric Solution of Noyes-Whitney Equation With Cellular Automata On Microtomographic and Algorithmically Generated Surfaces</i>
Publisher	:	MDPI AG
Tahun	:	2018
Volume & Halaman	:	Volume 10, 296
H-Index	:	50
Impact Factor	:	-
Quartil/SINTA	:	Q1
SJR	:	1,05
e-ISSN	:	19994923
DOI	:	10.3390/pharmaceutics10040259
Sampel	:	4 tablet asam mefenamat modifikasi 250 mg

C. Isi Artikel

1. Artikel pertama

Judul Artikel : Studi Komparatif Laju Disolusi Tablet Asam Mefenamat Generik Bermerek Yang Beredar Dikota Pekanbaru.

Nama Jurnal : SCIENTIA Jurnal Farmasi dan Kesehatan.

Penerbit : Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Perintis Padang.

Volume & : Volume 10, Hal 160-165.

Halaman

Tahun Terbit : 2020

Penulis Artikel : Deni Anggraini, Anita Lukman, Putri Melati.

Isi Artikel

Tujuan : Untuk membandingkan laju disolusi 10 sampel Penelitian sediaan kaplet asam mefenamat generik bermerek yang beredar di apotek kota Pekanbaru dengan berbagai variasi harga.

Metode

Penelitian

Desain : Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium untuk melihat serta membandingkan profil disolusi 10 sampel sediaan kaplet asam mefenamat generik bermerek yang beredar di apotek kota Pekanbaru dengan berbagai variasi harga.

- Populasi dan sampel : Populasi dalam penelitian ini adalah 37 kaplet obat asam mefenamat generik bermerek yang berada di apotek kota Pekanbaru, dan didapatkan 10 merek kaplet asam mefenamat generik bermerek yang diambil secara *random* sebagai sampel pengujian.
- Instrument : *Dissolution tester Electrolab* tipe II (dayung), Spektrofotometri UV-Vis Shimadzu, *disintegration tester BJ-2 Lordesan* dan *hardness tester Stokes Monsato*.
- Metode Analisa : 1. Penentuan Populasi dan Sampel
- Populasi dalam penelitian ini adalah 37 kaplet obat asam mefenamat generik bermerek yang berada di apotek kota Pekanbaru, dimana data didapatkan dari *survey* yang dilakukan peneliti terhadap beberapa apotek dikota Pekanbaru pada tahun 2018 dan pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling* berdasarkan data penjualan perusahaan farmasi di Indonesia pada tahun 2016 yang dibuat oleh *PharmaBoardroom* (2017) yang masuk kriteria top 15 perusahaan farmasi dan didapat 10 merek asam mefenamat generik bermerek yang diambil secara *random* sebagai sampel pengujian.

2. Uji Kekerasan

Pengujian dilakukan terhadap 10 kaplet yang diambil secara acak. Sebuah kaplet diletakkan diantara pengapit tetap dengan plat datar yang diam, tablet dijepit dengan memutar alat penekan. Angka yang ditunjukkan oleh jarum pada skala dinyatakan sebagai titik nol. Alat penekan diputar kembali sampai tablet retak dan pecah.

3. Uji waktu hancur

Pengujian dilakukan terhadap 6 kaplet yang diambil secara acak. Pengujian dilakukan dengan cara mengisi alat uji waktu hancur dengan 900 mL aquadest sebagai media, dan suhu pada alat adalah $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, lalu dimasukkan 1 kaplet pada masing masing keranjang, dimasukkan cakram ke tiap tabung, lalu alat dijalankan selama 30 menit, ditunggu hingga semua kaplet hancur, diangkat keranjang dan diamati semua tablet, dicatat waktu kaplet pertama hancur dan kaplet terakhir hancur.

4. Uji disolusi

Disolusi kaplet asam mefenamat dengan menggunakan alat apparatus *USP* tipe II (dayung)

dengan kecepatan 75 rpm selama 45 menit, media disolusi yaitu 40 mL etanol 96 % dan dapar fosfat pH 8 hingga volume 800 mL. Pengambilan filtrat pada menit ke 5, 15, 25, 35 dan 45. Filtrat disaring dan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimum yaitu 285,5 nm.

- Hasil Penelitian :
1. Berdasarkan hasil uji kekerasan keseluruhan tablet didapatkan hasil uji kekerasan masing-masing kaplet yaitu: 4,2 kg/cm² ; 10,8 kg/cm² ; 9,9 kg/cm² ; 10,3 kg/cm² ; 9,9 kg/cm² ; 8,3 kg/cm²; 9,4 kg/cm²; 10,4 kg/cm²; 11,5 kg/cm² dan 11,5 kg/cm².
 2. Berdasarkan hasil uji waktu hancur keseluruhan tablet didapatkan hasil uji waktu hancur masing-masing kaplet yaitu: 19 menit 11 detik, 9 menit 15 detik, 4 menit 13 detik, 20 menit 46 detik, 10 menit 23 detik, 4 menit 27 detik, 3 menit 16 detik, 2 menit 20 detik, 11 menit 46 detik dan 24 menit 37 detik.
 3. Hasil uji disolusi dari 10 sampel kaplet asam mefenamat, diperoleh hasil profil disolusi dari ke-

10 kaplet asam mefenamat pada menit ke 45 berkisar dari 65-79%. Hasil uji disolusi masing-masing kaplet yaitu: 74,030%; 76,547%; 67,221%; 65,359 %; 71,947 %; 79,185 %; 65,519 %; 72,019%; 65,207 % dan 75,688 %.

Kesimpulan dan : 1. Kesimpulan .:

Saran

- a. Hasil uji kekerasan menunjukkan bahwa seluruh sampel kaplet asam mefenamat bermerek dagang yang diujikan memenuhi persyaratan kekerasan tablet untuk bobot kaplet 500 mg sebesar 7–12 kg/cm².
- b. Hasil uji waktu hancur menunjukkan bahwa keseluruhan sampel kaplet asam mefenamat bermerek dagang yang diujikan memenuhi persyaratan, waktu hancur asam mefenamat yang baik yaitu tidak lebih dari 30 menit.
- c. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh sampel kaplet asam mefenamat yang diuji disolusi memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia Edisi V yaitu pelepasan obat berkisar 65% dalam waktu 45 menit.

- d. Hasil uji statistik *ANOVA* satu arah $p > 0,05$ tidak terdapat perbedaan signifikan antara harga tablet dengan laju disolusi.

2. Saran : -

Tabel 3. 2. Rangkuman Evaluasi Artikel 1

Tablet	Kekerasan (kg/cm²)	Waktu hancur (Menit)	Uji disolusi (%)
1	4,2	19 menit 11 detik	74,030
2	10,8	9 menit 15 detik	76,547
3	9,9	4 menit 13 detik	67,221
4	10,3	20 menit 46 detik	65,359
5	9,9	10 menit 23 detik	71,947
6	8,3	4 menit 27 detik	79,185
7	9,4	3 menit 16 detik	65,519
8	10,4	2 menit 20 detik	72,019
9	11,5	11 menit 46 detik	65,207
10	11,5	24 menit 37 detik	75,688

2. Artikel Kedua

Judul Artikel : *Dissolution Profile of Mefenamic Acid Solid Dosage Forms in Two Compedial and Biorelevant (FaSSIF) Media.*

Nama Jurnal : Scientia Pharmaceutica.

Penerbit : MDPI AG.

Volume & : Volume 84, Hal 181-190.

Halaman

Tahun Terbit : 2015

Penulis Artikel : Wilda Nurhikmah, Yeyet Cahyati Sumirtapura, Jessie Sofia Pamudji.

Isi Artikel

Tujuan Penelitian : Untuk mempelajari profil disolusi asam mefenamat dari sediaan kaplet yang beredar dipasaran Indonesia dengan tiga metode disolusi yang berbeda yaitu *United States of Pharmacopeia (USP)*, *Pharmacopeia of the People's Republic of China (PPRC)* dan *Fasted Simulated Small Intestinal Fluid (FaSSIF)*

Metode

Penelitian

Desain : Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium untuk melihat profil disolusi beberapa kaplet inovator dan generik yang beredar di Indonesia menggunakan tiga metode yang berbeda.

Populasi dan sampel : Produk yang diuji terdiri dari 3 kaplet asam mefenamat 500 mg inovator, generik bermerek dan generik tidak bermerek, yang semuanya diambil dari sampel pasar Indonesia.

Instrument : *Orbital shaker*, apparatus *USP* Tipe I, spektrofotometri UV.

Metode Analisa : 1. Uji Kelarutan
Uji kelarutan kaplet asam mefenamat dilakukan dalam 10 mL medium dengan menggunakan *orbital*

shaker yang diatur pada suhu 37°C dengan kecepatan putaran 100 *rpm* dan sampel diambil pada 1,2,3,4,8,12,24 dan 48 jam.

2. Uji disolusi

Uji disolusi dengan metode *USP* menggunakan 3 unit produk obat, dimana menggunakan *buffer* tris 900 mL dengan pH 9 yang mengandung Natrium lauril sulfat sebagai media disolusi, yang diuji menggunakan apparatus *USP* tipe I dengan kecepatan putaran 100 *rpm* selama 45 menit. Dalam percobaan 5 mL sampel medium disolusi diambil pada 15, 30, 45, 60, 90 dan 120 menit.

Penggantian dengan volume yang sama dari media segar untuk mempertahankan volume media disolusi total konstan dilakukan setelah setiap kali pengambilan sampel. Sampel yang diambil dari media disolusi segera disaring, diencerkan dengan media disolusi yang sesuai dan diuji dengan metode spektrofotometri UV. Persentase kumulatif obat yang terlarut dari produk yang diuji dihitung dengan memperhitungkan sampel yang diambil sebelumnya.

3. Uji kadar obat

Kadar obat diukur menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 285 nm dan alat diverifikasi terlebih dahulu sebelum digunakan untuk pengujian.

- Hasil Penelitian :
1. Berdasarkan hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa kelarutan asam mefenamat pada metode *USP* sekitar 2 mg/mL. Berdasarkan data tersebut, metode disolusi *USP* dengan volume 900 mL memiliki kapasitas yang tinggi untuk melarutkan obat (asam mefenamat) dosis tinggi (500 mg) hingga 100%.
 2. Berdasarkan hasil uji disolusi masing-masing kaplet dengan metode *USP* yaitu $43,37 \pm 8,34$; $85,24 \pm 9,24$ dan $98,11 \pm 4,26$.

- Kesimpulan dan :
1. Kesimpulan :

Saran Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa kelarutan asam mefenamat sekitar 2 mg/mL. Pada uji disolusi, persentase obat yang larut dalam metode *USP* setelah 45 menit, 2 dari 3 produk mencapai lebih dari 75%, sehingga 2 produk yang diuji dapat memenuhi persyaratan pembubaran *USP*.

2. Saran : -

Tabel 3. 3. Rangkuman Evaluasi Artikel 2

Kaplet PN	Hasil Uji Disolusi (%)		Hasil Kelarutan (mg/mL)
	Kaplet GN	Kaplet ML	
43,37±8,34	85,24±9,24	98,11±4,26	2

3. Artikel ketiga

Judul Artikel : *Formulation and Evaluation of Mefenamic Acid Tablets by Using Modified Starch.*

Nama Jurnal : *Asian Journal of Pharmaceutical Science & Technology.*

Penerbit : *Shenyang Pharmaceutical University.*

Volume & : Volume 2, Hal 46-53.

Halaman

Tahun Terbit : 2012

Penulis Artikel : Amaravathi Vikram, S Firoz, D Kishore, Y Chandra Mouli, T Venkataramudu.

Isi Artikel

Tujuan : Untuk meningkatkan profil disolusi asam mefenamat
 Penelitian menggunakan pati modifikasi (*starch*).

Metode

Penelitian

Desain : Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium untuk melihat pengaruh penambahan *starch* dalam upaya meningkatkan profil disolusi

formulasi tablet asam mefenamat.

- Populasi dan sampel : Tablet diambil dari empat *batch* yang berbeda, dimana berat masing-masing tablet asam mefenamat yaitu 400 mg yang dibuat dengan granulasi basah dan kempa langsung menggunakan zat tambahan *starch* sitrat, dispersi padat *starch* sitrat-asam mefenamat, selulosa mikrokristalin dan laktosa.
- Instrument : *Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)*, Mettler Toledo DSC 822e, difraktometer sinar X XPERT-PRO, *Monsanto hardness tester*, *fribilator roche*, *disintegrator (model TDL-082 electrolab)*, *spektrofotometri UV* dan *USP XXIV tipe II* (dayung).
- Metode Analisa : 1. Persiapan *starch*-sitrat
20 gram asam sitrat dilarutkan dalam 20 mL air suling dan pH diatur menjadi 3,5 dengan larutan Natrium hidroksida 10M dan volume larutan dibuat hingga 50 mL dengan menambahkan air suling. Larutan asam sitrat dicampur dengan 50 gram *starch* dalam nampan *stainless steel* dan dikondisikan selama 16 jam pada suhu kamar (28°C). Nampan kemudian ditempatkan dalam oven udara panas dan dikeringkan pada suhu 60°C selama 6 jam.

Campuran yang dihasilkan digiling dan dikeringkan lebih lanjut dalam oven udara panas dan dikeringkan pada suhu 130°C selama 2 jam. Dari campuran kering asam sitrat yang tidak bereaksi dihilangkan dengan mencuci produk dengan air suling. Produk yang dicuci dikeringkan pada suhu 50°C untuk menghilangkan air sepenuhnya. *Starch* sitrat kering digiling dan diukur ukurannya.

2. Karakterisasi *starch* -sitrat

a. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*

Spektrum *FTIR starch*, asam sitrat dan *starch* sitrat diperoleh pada spektrofotometer *FTIR Thermo-IR 200*. Teknik pelet KBr digunakan untuk menyiapkan sampel. Spektrum direkam di wilayah spektral dari 4000 hingga 400cm⁻¹.

b. Pemindaian kalorimetri diferensial atau

Differential scanning calorimetry (DSC)

Analisis *DSC* dari *starch*, asam sitrat dan *starch* sitrat dilakukan dengan menggunakan Mettler Toledo *DSC 822e*. Sampel ditimbang dan dikemas dalam panci aluminium dengan alas datar. Nitrogen cair digunakan sebagai pendingin. Sampel dipindai pada 10°C / menit pada rentang suhu 0-300°C.

c. Difraksi sinar-x

Sifat kepadatan *starch* dan *starch* sitrat dilakukan dengan *X-RD* dengan menggunakan difraktometer sinar X XPERT-PRO. Pola difraksi direkam pada suhu kamar pada kisaran 3 hingga 80 (2θ).

3. Sifat fisikokimia

Sifat fisikokimia seperti kelarutan, pH, titik leleh, viskositas, indeks pengembangan, uji sifat pembentuk gel, densitas, densitas curah, sudut diam, indeks kompresibilitas *starch* sitrat ditentukan berdasarkan metode Chowdary *et al* (2011).

4. Persiapan dispersi padat

Dispersi padat dibuat dengan metode penguapan pelarut. Dispersi padat dibuat dalam rasio 1:2, obat : pembawa. Sejumlah asam mefenamat dimasukkan ke dalam mortir kering dan ditambahkan metanol secukupnya untuk mendapatkan larutan obat yang jernih. *Starch* sitrat kemudian ditambahkan dan dicampur. Bubur kental diremas untuk penguapan metanol dan kemudian dikeringkan pada suhu 55°C sampai kering. Massa kering dihaluskan dan diayak melalui mesh no. 80 dan disimpan dalam desikator.

5. Kadar obat dalam dispersi padat

50 mg asam mefenamat ditimbang dan dipindahkan ke dalam labu takar 50 mL, metanol ditambahkan dan dicampur isinya secara menyeluruh untuk melarutkan obat dari dispersi padat dan didiamkan selama 1 jam, solusinya disaring. Larutan filter 1ml ditarik ke dalam labu ukur 100mL. Volume dibuat hingga 100mL dengan metanol dan diuji pada 279 nm untuk asam mefenamat.

6. Persiapan tablet asam mefenamat

Tablet asam mefenamat dibuat dengan menggunakan obat murni dan dispersi padat (1:2) dengan metode granulasi basah dan metode kempa langsung menggunakan *starch* sitrat, selulosa mikrokristalin sebagai pembawa kempa langsung. *Batch* MF1 dan MF2 diformulasikan dengan metode kompresi langsung dan *batch* MF3 dan MF4 diformulasikan dengan metode granulasi basah. Tablet dari empat *batch* yang berbeda dengan berat masing-masing tablet asam mefenamat yaitu 400 mg.

7. Metode kempa langsung

Semua bahan ditimbang sesuai formula yang

diberikan dan melewati saringan no 40. Bahan-bahan tersebut dicampur untuk waktu yang cukup untuk mendapatkan pencampuran bahan yang seragam dalam kantong polietilen tertutup. Campuran bubuk dikompresi ke dalam tablet menggunakan mesin *tablet rotary punch*.

8. Metode granulasi basah

Granul dibuat dengan menggunakan akasia sebagai pengikat dan air sebagai cairan granulasi. Semua bahan ditimbang dan dicampur untuk waktu yang cukup untuk mendapatkan campuran yang seragam dengan mengikuti teknik pengenceran geometris. Air kemudian ditambahkan dan dicampur secara menyeluruh untuk mendapatkan massa adonan.

Massa adonan kemudian dilewatkan pada saringan no 12 untuk mendapatkan butiran basah. Granul basah dikeringkan pada suhu 60°C selama 2 jam. Granul yang sudah kering diayak lagi melalui saringan no 16. Magnesium stearate dan *talk* kemudian ditambahkan ke dalam granul dan diaduk rata. Granul dikompres menjadi tablet menggunakan mesin *tablet rotary punch*.

9. Evaluasi sifat alir

Sifat alir campuran tablet yang disiapkan dievaluasi dengan sudut istirahat, *carr'indeks s*, *hausner'rasio*. Sudut istirahat dihitung dengan metode corong tetap. Densitas yang disadap dan curah digunakan untuk perhitungan *carr'indeks* dan *hausner'rasio s*.

10. Evaluasi tablet

Tablet yang disiapkan dievaluasi untuk variasi berat, waktu hancur, kekerasan, kerapuhan. Kekerasan dan kerapuhan ditentukan dengan menggunakan *Monsanto hardness tester* dan *friabilator roche*. Waktu hancur ditentukan dengan menggunakan alat *disintegrator (model TDL-082 electrolab)*, air sebagai cairan pengujian.

11. Kadar obat dalam tablet

20 tablet dari setiap *batch* tablet siap digunakan untuk penentuan kandungan obat. 20 tablet ditimbang dan dijadikan serbuk. Dari serbuk tablet, 100 mg ekuivalen ditimbang dan dipindahkan ke dalam labu ukur 100 mL. Metanol ditambahkan dan dicampur isinya secara menyeluruh untuk melarutkan obat dan

didiamkan selama 1 jam. Solusinya disaring; larutan filter diencerkan dengan tepat dan diuji pada 279 nm untuk asam mefenamat menggunakan spektrofotometri UV.

12. Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk kumpulan tablet yang disiapkan dengan menggunakan peralatan *USP* XXIV tipe II (dayung). Uji disolusi dilakukan pada suhu $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan putaran dayung 50 *rpm* menggunakan *buffer* fosfat pH 7,4 sebagai media disolusi. Sampel 5 mL ditarik pada interval waktu yang berbeda hingga 60 menit dan 5mL media disolusi bebas obat segar ditambahkan untuk menggantikan sampel yang ditarik. Sampel disaring (filter membran $0,45\mu$) dan diencerkan dengan tepat dan dianalisis asam mefenamat pada 279 nm menggunakan spektrofotometri UV. Percobaan disolusi dilakukan dalam tiga replikasi.

Hasil Penelitian : 1. Persiapan *starch* -sitrat

Asam sitrat dapat membentuk anhidrida reaktif pada pemanasan dengan melepaskan molekul air. Anhidrida reaktif dapat bereaksi dengan *starch* dalam campuran reaksi untuk membentuk *starch* sitrat.

2. Karakterisasi *starch* -sirat

a. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)*

Starch menunjukkan puncak yang signifikan pada $3214,29\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan peregangan OH, $2920,80\text{ cm}^{-1}$. *Starch* sirat menunjukkan puncak yang signifikan pada $3379,37\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan peregangan OH, $1705,09\text{ cm}^{-1}$; menunjukkan peregangan C=O, $1146,86\text{ cm}^{-1}$; menunjukkan peregangan COC. Peregangan C=O, ikatan karakteristik peregangan COC tidak ada dalam pati.

Asam mefenamat menunjukkan puncak yang signifikan pada $3307,40\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan peregangan NH, pita intens pada $1570,04\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan tekukan NH, $1645,18\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan peregangan C=O, 746 cm^{-1} menunjukkan peregangan aromatik. Puncak karakteristik ini juga diamati pada spektrum *FTIR* formulasi dispersi padat yang menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara obat dan polimer.

b. Pemindaian Kalorimetri diferensial/ *Differential scanning calorimetry (DSC)*

Tidak ada puncak endotermik yang diamati pada

starch dan *starch* sitrat. Asam sitrat menunjukkan titik leleh pada 156,56°C. Hasil *DSC* menunjukkan bahwa struktur *starch* dan *starch* sitrat tidak sepenuhnya berbentuk kristal.

c. Difraksi sinar-x

Studi difraksi sinar-X dapat digunakan untuk memprediksi kristalinitas *starch* dan *starch* sitrat. *XRD starch* menunjukkan puncak intens pada nilai 2θ 5,881, 16.945, 17.024, 17.123, 17.262, 17.319, 17.433, 17.6, 17.739. *Starch* sitrat menunjukkan puncak yang intens pada 16.686, 16.806, 17.101, 17.366, 17.471, 17.799 dan 18,057, puncak intens berada pada nilai 2θ tertentu dan intensitas *starch* sitrat dari puncak menurun tetapi tersebar di wilayah nilai 2θ . Hasil *XRD starch* dan *starch* sitrat ditemukan berbeda dan menunjukkan bahwa kristalinitas *starch* dan *starch* sitrat yang ditemukan berbeda. Struktur kristalinitas meningkat dalam kasus *starch* sitrat. Perubahan kristalinitas mungkin karena penambahan asam sitrat ke *starch*.

3. Sifat fisikokimia

Starch ditemukan berbentuk butiran sederhana (bulat dan poligonal). Granula *starch* terdiri dari

struktur semikristalin. *Starch* sitrat yang disiapkan ternyata berwarna putih pudar dan bersifat semikristalin. Sifat semikristalin selanjutnya disesuaikan dengan *DSC*. Titik leleh *starch* sitrat ditentukan dengan menggunakan alat titik lebur. *Starch* dan *starch* sitrat tidak memiliki titik leleh tetapi hangus pada suhu 238°C.

Hasil *DSC* selanjutnya menunjukkan bahwa *starch* dan *starch* sitrat tidak memiliki titik leleh. *Starch* terhidrolisis pada pemanasan dan diubah menjadi gel/pasta dan tidak ditemukan dalam kasus *starch* sitrat. Sifat pembengkakan *starch* sitrat dalam air dibandingkan dengan *starch* dan ditemukan bahwa *starch* sitrat memiliki pembengkakan 1100% dalam air. *Starch* sitrat ditemukan tidak larut dalam air, *buffer* berair pH 1,2, 4,5, 7,4 dan pelarut organik. *Starch* sitrat menunjukkan sifat aliran yang baik.

Sifat fisik *starch* yang disiapkan yaitu memiliki sifat tidak larut dalam semua pelarut berair dan organik; pH 4,78; viskositas 0,9906 cps; kepadatan 0,605 g/cc; sudut istirahat 20,04°; dan indeks kompresibilitas 8,33%.

4. Kadar obat dalam dispersi padat

Kadar obat dalam dispersi padat ditentukan dengan menggunakan spektrofotometri UV. Kadar obat dalam dispersi padat ditemukan 99,473%.

5. Evaluasi sifat alir

Sudut istirahat masing-masing *batch* yaitu: 23,14±0,86; 22,49±1,18; 21,59±0,72; dan 21,02±0,68. *Index carr* masing-masing *batch* yaitu: 15,86±0,25; 13,25±0,41; 14,5±0,10; dan 15,06±0,73. Sementara, *rasio hausner* masing-masing *batch* yaitu: 1,11±0,07; 1,13±0,01; 1,13±0,01; dan 1,15±0,03.

Campuran tablet yang disiapkan memiliki sifat alir yang baik. Nilai sudut istirahat, *indeks carr*, rasio hausner masih dalam batas.

6. Evaluasi tablet

Tablet dari empat *batch* yang berbeda masing-masing mengandung 100 mg asam mefenamat dibuat dengan granulasi basah dan metode kempa langsung. Hasil studi *FTIR* menunjukkan bahwa tidak ada interaksi obat yang diamati. Campuran tablet yang disiapkan dievaluasi untuk sifat aliran dan hasil ini menunjukkan bahwa campuran tablet yang disiapkan

memiliki sifat aliran yang baik. Berat rata-rata berkisar antara 400,21 hingga 402,21 mg. Variasi berat untuk semua tablet yang diformulasikan berada dalam batas Farmakope Indonesia Edisi V.

Ketebalan tablet berkisar antara 5,12 mm hingga 5,16 mm untuk tablet asam mefenamat, semua tablet yang diformulasikan menunjukkan ketebalan yang seragam. Persentase kerapuhan semua formulasi berada dalam batas (Batas: NMT 1,0%) dan memiliki kekuatan mekanik yang dibutuhkan. Kekerasan berbagai formulasi tablet seragam dengan 7-8 kg/cm² (n=3), yang diperlukan untuk mempertahankan kekuatan mekanik.

Waktu hancur $0,26 \pm 0,15$ - $1,46 \pm 0,41$ menit. Tablet yang dibuat dengan menggunakan *starch* sitrat hancur lebih cepat dibandingkan dengan tablet yang disiapkan laktosa dan selulosa mikrokristalin. Sifat pembengkakan *starch* sitrat membantu disintegrasi tablet.

7. Kadar obat dalam tablet

Kadar obat ditemukan dalam kisaran 98,05-99,71% dan nilai kadar obat masing-masing *batch* yaitu: 98,05263; 99,23684; 99,0000; dan 99,71053.

8. Uji disolusi

Studi disolusi *in vitro* dilakukan dalam *buffer* fosfat pH 7,4 dan menunjukkan pelepasan obat maksimum pada akhir 45 menit. Formulasi MF4 menunjukkan jumlah pelepasan obat maksimum pada 45 menit. Efisiensi pelarutan tablet menunjukkan bahwa peningkatan kelarutan dan laju disolusi asam mefenamat.

Tingkat disolusi awal ditingkatkan hingga 8.572. Pada akhir 45 menit tablet komersial menunjukkan pelepasan obat maksimum 51,15% sedangkan tablet MP1, MP2, MP3 dan MP4 menunjukkan 37,18%, 29,13%, 92,6 dan 98,52% masing-masing. *DE45* tablet komersial, MF1, MPF, MF3 dan MF4 ditemukan dalam urutan 27,67, 19,08, 14,46, 48,03 dan 54.19. Rata-rata laju disolusi ditingkatkan hingga 5,123.

Waktu yang dibutuhkan oleh formulasi MP4 untuk melepaskan 50% obat adalah 8,35 menit. Parameter pembubaran (*DE*, *MDR*, *Rp*, *t50%*) tablet menunjukkan bahwa peningkatan laju disolusi asam mefenamat dari tablet yang disiapkan oleh *starch* sitrat sebagai pembawa kempa langsung dan sebagai

penghancur dispersi padat bila dibandingkan dengan tablet yang dibuat dengan menggunakan selulosa mikrokristalin dan laktosa.

Kesimpulan dan : 1. Kesimpulan

Saran Dalam penelitian ini *starch* sitrat dibuat dengan mereaksikan asam sitrat dengan *starch* pada suhu tinggi. *Starch* sitrat yang disiapkan ditemukan tidak larut dalam air, pelarut organik, pH asam dan basa. *Starch* sitrat menunjukkan sifat aliran yang baik. *Starch* sitrat dikarakterisasi dengan *FTIR*, *DSC* dan *XRD* dan hasil ini menunjukkan bahwa struktur *starch* telah dimodifikasi.

Starch yang dimodifikasi secara kimia memiliki sifat pembengkakan yang baik tanpa menempel ketika dipanaskan dalam air dianggap sebagai eksipien yang menjanjikan untuk formulasi tablet dan juga sebagai pembawa dispersi padat untuk meningkatkan laju disolusi obat yang sukar larut dalam air.

Hasil *FTIR* mengungkapkan bahwa tidak ada interaksi antara obat dan polimer. Parameter disolusi asam mefenamat ditingkatkan dalam tablet yang dibuat dengan menggunakan *starch* sitrat sebagai

disintegrant kempa langsung bila dibandingkan dengan tablet yang dibuat dengan menggunakan selulosa mikrokristalin dan laktosa.

Disimpulkan bahwa *starch* sitrat adalah *excipient* yang menjanjikan untuk formulasi tablet dan juga sebagai pembawa dispersi padat untuk meningkatkan laju disolusi obat yang sukar larut dalam air.

2. Saran : -

Tabel 3. 4. Rangkuman Evaluasi Artikel 3

Tablet	Hasil Uji Disolusi (%)
MF1	37,18
MF2	29,13
MF3	92,6
MF4	98,52
Komersial	51,15

4. Artikel keempat

Judul Artikel : *Assesment of Mefenamic Acid Polymorphs in Commercial Tablets Using Chemometric Coupled to MIR and NIR Spectroscopies. Prediction of Dissolution Performance.*

Nama Jurnal : *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.*

Penerbit : *Elsevier.*

Volume & : Volume 149, Hal 603-611.

Halaman

- Tahun Terbit : 2018
- Penulis Artikel : Marina Antonio, Ruben M.Maggio.
- Isi Artikel
- Tujuan : Untuk menggunakan *fitur* diferensial dalam spektrum
- Penelitian *MIR* dan *NIR* formulasi I dan formulasi II untuk mengembangkan metodologi analitik kuantitatif, untuk konten *polimorf* dengan metode kemometrik, serta mengeksplorasi dan menganalisis kinerja disolusi *polimorf* dan campurannya dengan metodologi multivariat untuk memberikan model yang dapat memperkirakan profil disolusi asam mefenamat.
- Metode
- Penelitian
- Desain : Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium dengan metodologi analitik kuantitatif, kemometrik dan multivariate untuk memberikan model yang dapat memperkirakan profil disolusi asam mefenamat.
- Populasi dan sampel : 2 tablet asam mefenamat 500 mg komersial dan modifikasi *polimorf*
- Instrument : Mikroskop optik digital (Seiwa Optical, Tokyo, Jepang), dilengkapi dengan 10×, 40× dan 100×

perbesaran dan sebagai lensa 5× kamera digital Beion CMOS 5,0 megapiksel [Shanghai Beion Medical Technology Co.,Ltd., Shangai, Cina; resolusi 2592×1944 (H×V)]; kalorimeter pemindaian diferensial DSC60 model Shimadzu (Shimadzu Corp., Kyoto, Jepang); IONOMEX (IONOMEX, Buenos Aires, Argentina); Spektrometer *FTIR* Shimadzu Prestige 21 (Shimadzu Corp., Kyoto, Jepang); Spektrometer *NIRS DS2500* FOSS (FOSS, Hillerod, Dinamarca); *dissolution tester* Hanson SR8Plus (Hanson Research, Chatsworth, USA), dikonfigurasi sebagai peralatan *USP II* (dayung); spektrofotometer *UV-DAD Agilent 8453* (Agilent Technologies, Santa Clara, USA).

Metode Analisa : 1. Penentuan kalorimetri

Sebuah kalorimeter pemindaian diferensial *DSC60* model Shimadzu (Shimadzu Corp., Kyoto, Jepang), digunakan untuk melakukan penentuan kalorimetri. Sampel (~5mg) ditempatkan dalam panci aluminium tertutup berlubang dengan lubang jarum untuk menyeimbangkan tekanan. Panci tertutup dipanaskan pada suhu $5^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ antara 30 dan 300°C , di bawah aliran nitrogen yang konstan (50mL min^{-1}).

Panci aluminium kosong digunakan sebagai referensi. Titik leleh ditentukan dengan instrumen titik leleh IONOMEX (IONOMEX, Buenos Aires, Argentina). Sampel dipanaskan pada suhu $10^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ hingga 195°C ; kemudian, laju pemanasan diubah menjadi $1^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$.

2. Penentuan spektrum *MIR* dan *NIR*

Spektrum *MIR* diperoleh dalam spektrometer *FTIR* Shimadzu Prestige 21 (Shimadzu Corp., Kyoto, Jepang) pada rentang bilangan gelombang $3800\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ dengan resolusi 4 cm^{-1} , menggunakan aksesoris *ATR* berbasis berlian (*GladiATR*, Pike Technologies, Madison, USA) yang dilengkapi dengan unit kontrol suhu. Untuk mencapai rasio sinyal terhadap *noise* yang cukup, sampel diukur dalam tiga replikasi.

Spektrum *NIR* diukur pada suhu kamar dalam mode reflektansi dengan spektrometer *NIRS* DS2500 FOSS (FOSS, Hillerod, Dinamarca). Setiap sampel (700mg) ditempatkan dalam sel kuarsa melingkar untuk padatan, sampel diukur dalam tiga replikasi dan spektrum *NIR* dikumpulkan dalam kisaran spektral 400-2500 nm.

3. Pembuatan media disolusi

Larutan fosfat monobasa dari kalium dan NaOH disiapkan keduanya dengan konsentrasi 0,2M. Larutan fosfat (500mL) dipindahkan ke gelas kimia 2000mL dan ditambahkan larutan NaOH 470 mL agar mencapai pH 8 atau 9. Sebagai surfaktan, bisa ditambahkan Natrium lauril sulfat sebanyak 35 gram, diaduk konstan sampai terlarut sempurna.

4. Uji disolusi

Diskriminan profil disolusi *polimorf* dinilai sebagai langkah karakterisasi fungsional. Mempertimbangkan kelarutan asam mefenamat yang buruk dan rekomendasi beberapa Farmakope Internasional, media dasar dan surfaktan digunakan untuk melakukan pengujian. Sampel diuji menggunakan *buffer* fosfat pada pH 8 dan 9.

Uji disolusi dilakukan menggunakan alat disolusi Hanson SR8 Plus (*Hanson Research, Chatsworth, USA*), dikonfigurasi sebagai peralatan apparatus *USP* tipe II (dayung) dan kecepatan putaran dayung 100 *rpm* selama 120 menit. Pelarutan dilakukan dalam 900mL medium pelarutan terpilih yang termostatisasi pada suhu 37°C.

Media disolusi sebelumnya dihilangkan gasnya dengan sonikasi. Sebanyak 3 mL sampel diambil untuk menentukan konsentrasi asam mefenamat terlarut dengan menggunakan spektrofotometer *UV-DAD Agilent 8453* (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) pada panjang gelombang 342 nm. Setiap uji disolusi dilakukan replikasi 6 kali.

5. Persiapan bentuk kristal asam mefenamat

Untuk mendapatkan formulasi I, kira-kira 5g asam mefenamat ditimbang dan dilarutkan dalam 190 mL NaOH 5N. Kemudian, HCl 6,6N ditambahkan tetes demi tetes sampai tercapai pH 2, dengan pengadukan mekanis yang konstan. Pembentukan endapan putih segera diamati dan dibiarkan semalaman (4°C) untuk pembentukan kristal. Setelah itu, disaring di bawah vakum dan residu ditempatkan dalam oven vakum (60°C) untuk benar-benar menghilangkan kandungan kelembaban.

Formulasi II diperoleh dengan sedikit modifikasi literatur. Enam alikuot asam mefenamat (200mg) ditempatkan dalam gelas kedap udara tabung, di bawah N₂ atmosfer, dan dipanaskan hingga 160°C selama 48 jam. Kemudian suhu dinaikkan hingga

180°C dan dipertahankan konstan selama 24 jam. Setelah diperoleh hasil, *polimorf* disimpan dalam desikator pada suhu kamar dan terlindung dari cahaya.

6. Persiapan sampel

Untuk mengembangkan metode kuantitatif untuk penentuan kemurnian produk komersial formulasi 1, diperlukan persiapan sampel kalibrasi dan validasi yang mengandung campuran berbeda dari kedua *polimorf*, dan *excipients* dalam proporsi yang setara serta cocok untuk tablet komersial.

a. Matriks *excipients*

Timbang dan campur komponen berikut: metilselulosa (9,55g), tepung jagung (95,53g), silikon dioksida (2,00g), selulosa mikrokristalin (96,61g), natrium kroskarmelosa (3,52g), natrium lauril sulfat (8,90g) dan magnesium stearat (2,00g). Ukuran sampel masing-masing *excipients* sebelumnya dihomogenkan dengan pengayakan, pengumpulan fraksi terdiri antara 100 dan 140 mesh. Selanjutnya, pencampuran mekanis komponen dilakukan.

b. Sampel untuk analisis kuantitatif

Seperangkat sampel kalibrasi dan validasi berisi

lima level: 0,750, 0,800, 0,850, 0,900, dan 1,00w/w; dan empat level: 0,780, 0.830, 0.880 dan 0.9500w/w. Penimbangan dilakukan dengan matriks *excipients* untuk mendapatkan rasio asam mefenamat/ *excipients* masing-masing 500mg/212,18mg dan untuk mencapai berat 1,424g untuk setiap sampel. Selanjutnya, pencampuran mekanis komponen dilakukan selama 30 menit. Kedua set disiapkan dalam rangkap dua, menghasilkan total 18 sampel. Karena asam mefenamat komersial terbukti menjadi formulasi I sepanjang karakterisasinya, asam mefenamat komersial digunakan untuk preparasi sampel model.

c. Sampel komersial I

Sepuluh tablet dipilih secara acak. Untuk setiap tablet, penutup dilepas dan inti tablet dihancurkan dengan hati-hati dan direduksi menjadi bubuk, untuk menghindari konversi *polimorf*, ukuran partikel dihomogenkan dengan cara diayak, pada ayakan 100-140 mesh.

d. Sampel komersial II

Sebuah alikuot dari sampel yang diperoleh digunakan untuk persiapan sampel tablet komersial

berduri. Proporsi yang sesuai dengan 15% dari formulasi II ditambahkan ke sampel bubuk. Kandungan *excipients* yang sesuai juga ditambahkan. Campuran diperlakukan sama dengan set kalibrasi dan validasi.

7. Perangkat lunak kemometrik dan grafik

Analisis eksplorasi data, statistik dan grafik dilakukan dengan menggunakan Origin 8.0 (OriginLab Co., Northampton, USA) dan *Microsoft office Excel 2003* (Microsoft, Redmond, USA). Perhitungan *PLS* dilakukan dengan menggunakan *MVCI Toolbox* yang tersedia dari (<http://www.iquir-conicet.gov.ar/descargas/mvc1.rar>) dijalankan di Matlab R2010a (Mathworks, Natick, AS). Perhitungan regresi linier berganda (*MLR*) dilakukan dengan menggunakan *Design-Expert 7.0* (Stat-Ease, Minneapolis, USA).

Hasil Penelitian : 1. Karakterisasi bentuk padat

Formulasi 1 muncul sebagai kristal dalam bentuk jarum berwarna kekuningan yang jelas. Di sisi lain, formulasi II menunjukkan kristal keabu-abuan prismatic, ketika titik lebur ditentukan, pada *COM* (195-200°C) dan formulasi I (200-205°C), tetapi

formulasi II meleleh pada suhu yang lebih tinggi (215–220°C). Demikian juga, ketika analisis *DSC* dilakukan, dua puncak endotermik diamati untuk formulasi I pada 170°C dan 238°C, keduanya terkait dengan transformasi formulasi I ke formulasi II dan penggabungan (sebagai formulasi II) masing-masing. Formulasi II menunjukkan puncak endotermik tunggal pada 233°C, yang dikaitkan dengan titik lelehnya.

2. Penentuan spektrum MIR dan NIR

Spektrum *MIR* dari *polimorf* asam mefenamat dibagi dalam tiga wilayah utama untuk analisis lebih lanjut: 3500-1800 cm^{-1} , 1800-1650 cm^{-1} dan daerah sidik jari (1650–750 cm^{-1}). Pertama, daerah 3500-1800 cm^{-1} mengandung banyak sinyal tetapi hanya puncak yang relevan untuk *polimorf* asam mefenamat yang terletak sekitar 3350 cm^{-1} dalam formulasi II atau 3311 cm^{-1} dalam formulasi I, sesuai dengan literatur. Di daerah kedua 1800-1650 cm^{-1} , tidak ada substansial perbedaan, sedangkan di wilayah sidik jari, ada banyak perbedaan kecil yang masih penting untuk klasifikasi *polimorf*.

Ketika spektrum *MIR* dari *COM* dianalisis, terbukti menjadi sangat mirip dengan formulasi I mengenai posisi dan intensitas puncak. Pengamatan bersama dengan analisis termal memungkinkan untuk menyimpulkan bahwa struktur kristal yang ada di *COM* adalah formulasi I. Puncak pada 2926 cm^{-1} dan 2900 cm^{-1} memiliki intensitas yang berbeda pada setiap *polimorf*. Fenomena yang sama dapat diamati pada puncak pada 1619 cm^{-1} dan 1600 cm^{-1} atau $1574,8\text{ cm}^{-1}$ dan $1537,7\text{ cm}^{-1}$. Puncak pada 1360 cm^{-1} biasanya ditemukan dalam formulasi I sementara bahu pada 1324 cm^{-1} adalah karakteristik untuk formulasi II. Puncak kecil ditemukan pada 1120 cm^{-1} di formulasi I, digeser ke 1130 cm^{-1} dalam formulasi II.

Perbedaan diamati antara tiga puncak antara 898 cm^{-1} dan 786 cm^{-1} yang memiliki intensitas berbeda di setiap *polimorf*. Puncak pada 768 cm^{-1} dan 756 cm^{-1} ditemukan formulasi II dan puncak formulasi I ditemukan di wilayah ini (764 cm^{-1}). Puncak pada 718 cm^{-1} dan 637 cm^{-1} hanya ada dalam formulasi I dan sinyal pada 696 cm^{-1} intensitasnya lebih rendah di formulasi I daripada di formulasi II.

Dapat dilihat bahwa daerah dengan perbedaan spektral terbesar terletak antara 2000 dan 2500nm. Namun, kedua *polimorf* menunjukkan perbedaan melalui seluruh rentang spektral. Di antara sinyal-sinyal ini, puncak pada 1566 dan 2366 $\text{nm}/\text{min}^{-1}$ formulasi I dan pada 1533 dan 2109 $\text{nm}/\text{min}^{-1}$ formulasi II harus disorot.

3. Uji disolusi-prediksi profil disolusi

Data diselidiki untuk menentukan bagaimana rasio *polimorf* (dinyatakan sebagai isi formulasi I b/b) mempengaruhi laju disolusi, dari waktu ke waktu. Seperti yang diharapkan, model waktu disolusi pertama tidak signifikan. Hal ini dapat dijelaskan oleh variabilitas besar yang melekat pada tahap awal disolusi, yang menyembunyikan variasi karena *polimorf*. Laju disolusi untuk waktu antara 10 dan 45 menit dapat diprediksi oleh model linier yang signifikan.

Model *MLR* digunakan untuk memperkirakan profil disolusi sampel komersial dan sampel komersial berduri, mulai dari kandungan formulasi I yang dihitung dengan model *NIR-PLS* (1.028 dan 0.880w/w, masing-masing). Dari hasil uji disolusi

menunjukkan bahwa dalam waktu 45 menit, profil disolusi sampel asam mefenamat komersial menunjukkan profil disolusi diatas 90%. Adapun hasil uji disolusi masing-masing tablet yaitu 93% dan 96%.

4. Analisis data *NIR*

Spektrum *NIR* diperoleh dalam rentang spektral 400-2500nm, masing-masing sampel diukur dalam rangkap tiga dan spektrum yang diperoleh dirata-rata. Prosedur ini diulang dua kali, menghasilkan total 20 spektrum untuk set kalibrasi dan 16 untuk set validasi. Parameter optimal ditemukan mengikuti kriteria *PRESS* minimum (Prediction Error Sum of Squares). *Pretreatment* pemusatan rata-rata, lima faktor *PLS* dan rentang spektral 400-2500 nm dipilih sebagai parameter optimal.

Validasi internal dilakukan dengan menganalisis angka-angka keunggulan untuk memverifikasi apakah metode tersebut cocok untuk ruang lingkup yang diusulkan. sebuah r^2 nilai yang lebih tinggi dari 0,950 dan nilai *RMSD* yang rendah memastikan kesesuaian model yang baik dengan data *NIR*. Selain itu, sensibilitas analitis yang tinggi dan *LOQ* (0,10%

kristal). Perbedaan kritis digunakan untuk menetapkan identitas bentuk kristal yang diperoleh dan obat massa komersial (*COM*).

Dengan mempertimbangkan sifat pembeda *polimorf* dari dioptimalkan dengan validasi silang menggunakan kriteria *PRESS* minimum. Kalibrasi tidak menunjukkan bias atau kesalahan sistematis selama prediksi dan model menghasilkan pemulihan yang memuaskan pada set validasi ($100,4 \pm 1,0\%$ untuk *NIR* dan $104,3 \pm 8,2\%$ untuk *MIR*), dimana *MIR* menunjukkan hasil dispersi yang lebih tinggi. Namun, hanya *NIR-PLS* yang dapat secara memuaskan memprediksi kandungan formulasi 1 dalam sampel komersial dan sampel komersial berduri masing-masing $102,8 \pm 0,1\%$ dan $103,5 \pm 0,5\%$.

Data disolusi sampel kalibrasi juga dianalisis untuk memodelkan hubungan antara disolusi dan pengulangan dari 10 sampel kalibrasi digunakan sebagai input *MLR*. Korelasi yang signifikan antara konten *polimorf* dan pembubaran *IFA* dalam kisaran 10-45 menit ditemukan. Seluruh pembubaran profil (rata-rata dari model yang digunakan) untuk memprediksi profil disolusi. Konjungsi kedua model

dikembangkan estimasi pembubaran dapat bertindak sebagai alat pelengkap dalam *QbD* model *NIR-PLS* dan estimasi pembubaran dapat bertindak sebagai alat pelengkap dalam *QbD* lingkungan, untuk menganalisis implikasi konten *polimorf* dalam produk yang diformulasikan. Dari hasil uji disolusi diketahui bahwa keseluruhan sampel menunjukkan hasil uji disolusi lebih dari 90% dalam waktu 45 menit.

2. Saran : -

Tabel 3. 5. Rangkuman Evaluasi Artikel 4

Tablet	Hasil Uji Disolusi (%)
Komersial I (KI)	93
Komersial II (KII)	96

5. Artikel kelima

Judul Artikel : *Modeling of Disintegration and Dissolution Behavior of Mefenamic Acid Formulation Using Numeric Solution of Noyes-Whitney Equation With Cellular Automata On Microtomographic and Algorithmically Generated Surfaces.*

Nama Jurnal : *Pharmaceutics Journal.*

Penerbit : MDPI AG.

Volume & : Volume 10, 296.

Halaman

Tahun Terbit : 2018

Penulis Artikel : Reiji Yokoyama, Go Kimura, Christian M.Schleputz, Jorg Huwylar, Maxim Puchkov.

Isi Artikel

Tujuan : Untuk menstimulasi profil disolusi dan disintegrasi Penelitian formulasi asam mefenamat yang sukar larut dengan menerapkan solusi numerik untuk perhitungan disolusi berdasarkan persamaan *Noyes-Whitney* dan model automata seluler untuk disintegrasi tablet.

Metode

Penelitian

Desain : Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium dengan tujuan untuk menstimulasi profil disolusi dan disintegrasi formulasi asam mefenamat yang sukar larut.

Populasi dan sampel : 4 tablet asam mefenamat modifikasi 250 mg (*SIGMA, St.Louis,MO, USA*)

Instrument : *Mixer* geser tinggi (MYCROMIX, OYSTARHüttlin, Schopfheim, Jerman); screen mill (Fitz mill model L1A, Fitz Patrick, Waterloo, ON, Canada); *tablet rotary punch*; timbangan elektrik (AX204 Delta Range, Mettler Toledo, Greifensee, Swiss); jangka

sorong digital (CD-15CPX, Mitutoyo, Kanagawa, Jepang); piknometri helium (AccuPyc 1330, Micrometrics, Norcross, GA, USA); alat uji kekerasan (*Tablet Tester* 8M, Dr. Schleuniger Pharmatron, Allschwil, Swiss); ayakan getar (Vibro, Retsch, Haan, Germany); beamline TOMCAT X02DA; mikroskop cahaya optik (Optique Peter, Lentilly, Prancis); kamera pco.Edge 5.5 sCMOS dengan 2560× 2160 piksel (h×v); penguji disintegrasi (Sotax DT3, Sotax AG, Allschwil, Swiss); alat disolusi *USP* II (dayung) (AT7smart, Sotax, Allschwil, Swiss); spektrofotometer sinar tampak ultraviolet (UV/Vis) (Lambda 25, Perkin Elmer, Waltham, MA, USA).

Metode Analisa : 1. Persiapan tablet

Formulasi tablet asam mefenamat 250 mg yang digunakan untuk penelitian yaitu asam mefenamat, D-manitol, selulosa mikrokristalin, dan natrium kroskarmelosa ditimbang dan digranulasi dalam *mixer* geser tinggi (MYCROMIX, OYSTARHüttlin, Schopfheim, Jerman).

Bubuk dicampur selama 1 menit pada kecepatan *impeller* 250 rpm. Selanjutnya dilakukan proses

granulasi pada kecepatan *impeller* 250 rpm dengan kecepatan *chopper* 2000 rpm. Larutan berair hidroksipropil selulosa (10% w/w) ditambahkan pada kecepatan semprot sekitar 5 g/menit. Setelah menambahkan larutan pengikat, air ditambahkan pada laju semprotan yang sama untuk menyiram saluran. Proses dilanjutkan selama 1 menit. Butiran basah yang diperoleh dikeringkan dan digiling menggunakan *screen mill* (Fitz mill model L1A, Fitz Patrick, Waterloo, ON, Canada).

Butiran yang telah digiling dicampur dengan natrium kroskarmelosa dan magnesium stearat sebagai fase luar. Tablet dikompresi menggunakan simulator pemadatan (StylOne, Medel pharma, Beynost, Prancis). Waktu tunggu target untuk pra-kompresi dan kompresi utama ditetapkan ke 25 ms. Satu set *punch* bermuka datar 11,28 mm digunakan untuk persiapan formulasi.

2. Penentuan porositas tablet dan kekuatan tarik

Rata-rata berat tablet dievaluasi dengan timbangan elektrik (AX204 Delta Range, Mettler Toledo, Greifensee, Swiss). Selain itu, diameter tablet dan ketebalan tablet dievaluasi dengan jangka

sorong digital (CD-15CPX, Mitutoyo, Kanagawa, Jepang). Semua nilai berat, diameter, dan ketebalan tablet yang diperoleh berada dalam deviasi 1%.

Kepadatan sebenarnya dari semua bahan baku dievaluasi menggunakan piknometri helium (AccuPyc 1330, Micrometrics, Norcross, GA, USA). Kepadatan tablet yang sebenarnya dihitung menurut persamaan, di mana ρ tablet adalah massa jenis sebenarnya (g/cm^3) dari tablet dan masing-masing bahan baku dalam tablet. Kekerasan tablet dievaluasi menggunakan alat uji kekerasan (*Tablet Tester 8M*, Dr. Schleuniger Pharmatron, Allschwil, Swiss). Kekerasan tablet dapat diubah menjadi kekuatan tarik (MPa).

3. Pengukuran distribusi ukuran granul

Distribusi ukuran granul diukur menggunakan metode analisis ayakan dengan ayakan getar (Vibro, Retsch, Haan, Germany), dilengkapi dengan 1000-, 710-, 500-, 355-, 250-, 180-, 125-, dan 90 μm saringan.

4. Mikrotomografi sinar-x

Mikrotomografi sinar-x sinkronisasi pengukuran

tablet dilakukan pada beamline TOMCAT X02DA dari Sumber Cahaya Swiss di Institut Paul Scherrer (Villigen, Swiss). Berkas sinar-x yang dihasilkan oleh sumber magnet lentur superkonduktor dimonokromatisasi menjadi energi berkas 19,9 keV menggunakan *bandwidth* besar ($\Delta E/E \sim 2\%$) monokromator *multilayer* Ru/C.

Sampel ditempatkan dalam berkas sinar-X yang pada dasarnya paralel sekitar 25 m dari sumbernya. Proyeksi radiografi sampel diubah menjadi cahaya tampak oleh 20- μm -tebal LuAG: Ce sintilator digabungkan ke mikroskop cahaya optik dengan perbesaran 10 kali lipat (Optique Peter, Lentilly, Prancis), ditempatkan 12 mm hilir sampel untuk mendapatkan beberapa tingkat peningkatan tepi untuk rekonstruksi fase kontras. Gambar yang diperbesar direkam menggunakan kamera pco.Edge 5.5 sCMOS dengan 2560×2160 piksel (h \times v) dari 6,5 μ dalam ukuran m, menghasilkan ukuran piksel efektif 0,65 μm dan bidang pandang (FOV) 1,66 mm \times 1,40 mm (jam \times v).

Diameter sampel tablet secara signifikan lebih besar dari jendela yang digunakan untuk akuisisi

proyeksi; oleh karena itu, hanya bagian tengah tablet yang direkonstruksi dengan diameter bagian yang sama dengan 2,0 mm. Rekonstruksi tomografi dihitung setelah menerapkan filter kontras fase berbasis propagasi jarak tunggal, menggunakan rasio $\beta = 50$, dengan algoritma rekonstruksi *gridrec* menggunakan filter *ramp* standar. Hal ini menghasilkan kontras yang cukup kuat antara fase komponen.

Data volume dipangkas menjadi 3701×3701 piksel dalam bidang pemotongan aksial selama rekonstruksi, sehingga membatasi perluasan horizontal rekonstruksi menjadi sekitar 2,0 mm. Pemrosesan preparatif dari data yang direkonstruksi dilakukan di *Image J 1.51j8 (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)* dengan terlebih dahulu menggabungkan dengan faktor 4 di semua dimensi menggunakan fungsi rata-rata untuk mengurangi jejak memori yang diperlukan untuk perhitungan yang efektif, diikuti oleh *Superpiksel SLIC*, analisis *clustering* untuk segmentasi komponen tablet.

Dalam file format file gambar (*TIFF*) *multipage tagged* yang dihasilkan, masing-masing komponen

piksel yang sesuai dipetakan menurut jenisnya (misalnya, untuk asam mefenamat, nilai 1 diterapkan) dan diimpor langsung ke modul pengaturan dan pemadatan partikel dari perangkat lunak.

5. Uji disintegrasi

Waktu hancur diukur menggunakan penguji disintegrasi (Sotax DT3, Sotax AG, Allschwil, Swiss), menurut metode *United States Pharmacopeia (USP)* 24. Pengujian dilakukan dalam 900 mL *buffer* natrium fosfat 50 mM (pH 6,8) yang mengandung 1% *CTAB* pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ($n = 3$). Semua tes dilakukan dalam tiga replikasi menggunakan enam tablet untuk setiap tes.

6. Uji disolusi

Uji disolusi tablet dan granul yang tidak dipadatkan dilakukan dengan menggunakan alat disolusi *USP* II (dayung) (AT7smart, Sotax, Allschwil, Swiss) dalam 900 mL *buffer* natrium fosfat pH 6,8 pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan putaran dayung 75 rpm ($n = 6$). Konsentrasi obat dalam media disolusi diukur dengan spektrofotometer sinar tampak ultraviolet (UV/Vis) (Lambda 25, Perkin

Elmer, Waltham, MA, USA) pada panjang gelombang 294 nm setiap 5 menit. Seluruh jumlah sampel butiran yang tidak dipadatkan dimasukkan dengan hati-hati ke dalam bejana disolusi dalam waktu 5 detik sejak uji disolusi dimulai.

7. Penerapan persamaan *noyes-whitney* dalam perhitungan numerik pelarutan obat

Model perhitungan pelepasan obat didasarkan pada solusi numerik sistem multipartikulat yang didefinisikan dalam ruang tiga dimensi sesuai dengan geometri tablet. Geometri tablet diperkirakan dengan mesh kubik, dan pusat massa untuk semua *voxel* yang dihasilkan berada di tengah setiap mesh kubik elemen. Untuk menghitung pelepasan obat integral dari semua *voxel*, laju disolusi DM/DT dari elemen *voxel* yang mewakili partikel obat padat yang dikelilingi oleh *voxel* pelarut dalam kondisi tenggelam.

Untuk menghitung difusi realistis molekul dalam medium disolusi, digunakan simulasi dinamika molekul, menggunakan simulasi dinamika molekul Desmond 4.8 (DE ShawResearch, New York, NY, USA) untuk molekul asam mefenamat tunggal

dengan adanya molekul air, pada suhu simulasi 310°K sebagai standar untuk kondisi uji disolusi menggunakan medan gaya OPLS_2005, kelas *ensemble NPT* (yaitu, suhu konstan dan tekanan konstan). Sistem ini dibangun dengan model pelarut *air simple point charge (SPC)* dengan muatan netral. Minimisasi sistem dilakukan dengan interaksi *coulomb* dengan *cut-off* 9,0; metode minimalisasi adalah penurunan gradien dengan ambang gradien 25 kkal/mol/Å dan ambang konvergensi 1,0 kkal/mol/Å.

Seluruh akar rata-rata-kuadrat deviasi (*RMSD*) dari molekul dicatat, dan koefisien difusi dihitung dari kemiringan jumlah perpindahan kuadrat. Nilai koefisien difusi asam mefenamat dalam air yang dihasilkan adalah $3,57 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{S}$, dan massa *voxel* obat tunggal menghasilkan a C1 Nilai dari 22.082, yaitu, C1 adalah massa *voxel* pada waktu 0 dibagi dengan laju perpindahan massa dari 1/26 permukaan *voxel*. Konstanta ini digunakan untuk kenyamanan selama simulasi, dan hanya simulasi cara yang kompatibel dengan perangkat lunak untuk menggambarkan kinetika disolusi.

Area permukaan kontak *voxel* dihitung sebagai $1/26$ dari total area *voxel*, yang dihitung sebagai permukaan pada bola bertulisan ke dalam elemen kisi. Asumsi ini tidak mewakili kompleksitas penuh dari kontak antarmuka antara cairan dan padatan; namun, ini memungkinkan perhitungan perpindahan massa yang cukup akurat selama simulasi. Pembagian spasial dari *voxel* yang dihitung menjadi 26 antarmuka individu sesuai dengan lingkungan khusus tipe *moor* dan merupakan seni stensil untuk memecahkan persamaan diferensial parsial. Peningkatan jumlah *voxel* yang digunakan, yaitu, penurunan ukuran *voxel*, meningkatkan akurasi perhitungan namun meningkatkan biaya komputasi.

Setelah laju migrasi massa akibat pelarutan dihitung, massa setiap *voxel* dihitung selama langkah integrasi. Integrasi dilakukan dengan skema *euler* sederhana pada stensil 26 titik, dengan asumsi cukup kecil ΔT untuk meminimalkan kesalahan. Untuk mencerminkan sifat multikomponen dari formulasi farmasi tipikal, yang biasanya terdiri dari beberapa bahan dengan koefisien difusi dan kelarutan yang berbeda, *voxel* dalam algoritma simulasi disolusi

diberi informasi jenis tertentu bersama dengan sifat fisikokimia, seperti kelarutan untuk menghitung laju perpindahan massa. Informasi jenis digunakan saat melintasi lingkungan *voxel* dan menghitung laju perpindahan massa untuk setiap antarmuka *voxel*, sehingga memberikan nilai perbedaan integral untuk migrasi massal pada suatu waktu T , yang mencerminkan sifat heterogen dari sistem yang dihitung.

Algoritma pemodelan disintegrasi terdiri dari empat tahap berikut: Algoritma disolusi dan disintegrasi seperti yang dijelaskan di atas direalisasikan dengan menggunakan paket perangkat lunak pemodelan F-CAD v.2.0. Edisi Linux (CINCAP GmbH, Allschwil, Swiss) menerapkan unit pemrosesan grafis paralel (arsitektur Kepler) dan perpustakaan khusus (CUDA 9.1) dari Nvidia (Palo Alto, Santa Clara, CA, USA) untuk mengurangi waktu komputasi.

8. Susunan matriks tablet

Simulasi pelepasan obat tablet asam mefenamat dilakukan dengan menggunakan paket perangkat lunak F-CAD v.2.0. Untuk simulasi tablet

eksperimen, dihasilkan tablet virtual bulat bermuka datar dengan diameter 2 mm. Ukuran ini dipilih agar sesuai dengan akuisisi mikrotomografi, di mana pemindaian seluruh tablet tidak dilakukan karena keterbatasan teknis. Tablet virtual didiskritisasi menjadi kotak kubik menggunakan panjang sisi *voxel* 6,5 μ m (dengan 3303 elemen), sama dengan resolusi mikrotomografi dengan panjang sisi *voxel* 6,5 μ M.

9. Perbandingan pola pelepasan obat antara profil eksperimental dan simulasi

Untuk mengevaluasi faktor kesamaan (F 2) antara profil rilis simulasi dan eksperimental, faktor kesamaan (F 2) lebih besar dari 50 menunjukkan korelasi yang erat antara data simulasi dan eksperimen.

Hasil Penelitian : 1. Penentuan porositas tablet dan kekuatan tarik

Ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara profil pelepasan yang diperoleh dari formulasi tablet yang dipadatkan dengan porositas yang berbeda (dihitung F-nilai lebih besar dari yang ditabulasi F-nilai, dan $P < 0,05$). Pada empat perumusan yang berbeda, menunjukkan hasil daya tarik, waktu hancur dan porositas yang berbeda pula,

dimana pada perumusan A1 dengan tegangan 210 MPa, daya tarik yang dihasilkan yaitu $3,31 \pm 0,13$; waktu hancur 543 ± 37 ; dan porositas $5,6\% v/v$. perumusan A2 dengan tegangan 150 MPa, daya tarik yang dihasilkan yaitu $2,53 \pm 0,06$; waktu hancur 311 ± 16 ; dan porositas $9,5\% v/v$; perumusan A3 dengan tegangan 99 MPa, daya tarik yang dihasilkan yaitu $1,48 \pm 0,04$; waktu hancur 160 ± 4 ; dan porositas $13,7\% v/v$; serta pada perumusan A4 dengan tegangan 45 MPa, daya tarik yang dihasilkan yaitu $4,72 \pm 0,01$; waktu hancur 53 ± 2 ; dan porositas $23,1\% v/v$.

2. Pengukuran distribusi ukuran granul

Distribusi ukuran granul adalah bimodal (puncak pertama pada $355-500\mu\text{m}$, dan puncak kedua adalah pada $0-90\ \mu\text{M}$). Fraksi saringan $355-500\mu\text{m}$ dominan relatif terhadap fraksi ukuran lainnya; karenanya, distribusi ukuran butiran dalam matriks yang dibuat secara algoritmik dirancang untuk mencakup kisaran $300-400\ \mu\text{m}$ untuk formulasi A1 hingga A4. Dimana, dari hasil pengukuran granul didapatkan hasil bahwa granul memiliki ukuran dalam rentang $0-710\ \text{mm}$.

3. Uji disolusi

Ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara profil pelepasan yang diperoleh dari formulasi tablet yang dipadatkan dengan porositas yang berbeda (dihitung F-nilai lebih besar dari yang ditabulasi F-nilai, dan $P < 0,05$); dimana laju disolusi pada menit ke 10, menunjukkan nilai $f= 31,19322$; $p=2,18 \times 10^{-09}$ dan tabulasi nilai $f=2,75871$. Laju disolusi pada menit ke 15, menunjukkan nilai $f=7,89681$; $p=2,93 \times 10^{-04}$ dan tabulasi nilai $f=2,75871$. Serta laju disolusi pada menit ke 30, menunjukkan nilai $f= 26,35112$; $p=1,20 \times 10^{-08}$ dan tabulasi nilai $f=2,75871$. Adapun hasil uji disolusi masing-masing tablet yaitu 85%; 91%; 89% dan 90%.

4. Evaluasi *in-silico* pelepasan obat

Formulasi A1–A4, dan kurva simulasi menggambarkan data eksperimen dengan baik. Juga, diperoleh faktor kesamaan (F2). Faktor kesamaan (F2) antara pelepasan *in vitro* dan *in silico* masing-masing adalah 67, 68, 73, dan 71 untuk formulasi A1–A4, menunjukkan bahwa secara algoritma matriks yang dibuat memberikan pelepasan obat yang

serupa dengan yang diperoleh dari tablet eksperimental. Laju disolusi simulasi diatur ke $1,39 \times 10^{-14}$ g/s untuk permukaan kontak tunggal $9,75 \times 10^{-8}$ cm² dengan asumsi ketebalan lapisan tidak diaduk sama dengan 2,6 mm.

Kesimpulan dan : 1. Kesimpulan :

Saran Model disintegrasi yang diusulkan dalam penelitian ini adalah upaya pendekatan pertama untuk membangun alat simulasi yang komprehensif untuk digunakan dalam pengembangan farmasi. Model yang diusulkan tidak menampilkan mekanika halus dari semua gaya kerja yang ditumpangkan selama pembasahan, permulaan pada pembengkakan, dan disintegrasi akhir tablet. Pendekatan distribusi partikel terdisintegrasi yang digunakan jauh dari kenyataan; namun perkiraan kasar ini meningkatkan kinerja model simulasi. Untuk uji disolusi sendiri memenuhi persyaratan yang ditentukan oleh *USP* dimana laju disolusi dalam waktu 45 menit menunjukkan nilai disolusi lebih dari 65%.

2. Saran : -

Tabel 3. 6. Rangkuman Evaluasi Artikel 5

Tablet	Hasil Uji disolusi (%)
A	85
B	91
C	89
D	90

Rangkuman *review* dari keseluruhan artikel yang sudah tersaji, dapat dilihat pada tabel 3.7.

Tabel 3. 7. Rangkuman *Review* Artikel

Artikel	Sampel	Metode Pembuatan Tablet	Hasil Disolusi (%)	Standar Uji disolusi	Ket
1	10 sampel sediaan kaplet asam mefenamat generik bermerek 500 mg yang beredar di kota Pekanbaru.	-	1 = 74,030	Obat terdisolusi tidak kurang dari 65% dalam waktu 45 menit (Farmakope Indonesia Edisi V)	*
			2 = 76,547		*
			3 = 67,221		*
			4 = 65,359		*
			5 = 71,947		*
			6 = 79,185		*
			7 = 65,519		*
			8 = 72,019		*
			9 = 65,207		*
			10 = 75,688		*
2	3 kaplet asam mefenamat 500 mg inovator, generik bermerek dan generik tidak bermerek, yang semuanya diambil dari sampel pasar Indonesia.	-	PN = 43,37±8,34	Obat terdisolusi tidak kurang dari 75% dalam waktu 45 menit (USP 37)	**
			GN = 85,24±9,24		*
			ML = 98,11±4,26		*
3	4 tablet asam mefenamat modifikasi <i>starch</i> 400 mg	Granulasi basah dan kempa langsung	MF1 = 37,18	Obat terdisolusi tidak kurang dari 75% dalam waktu 45 menit (USP 37)	**
			MF2 = 29,13		**
			MF3 = 92,6		*
			MF4 = 98,52		*

Lanjutan Tabel 3.7. Rangkuman *Review* Artikel

Artikel	Sampel	Metode Pembuatan Tablet	Hasil Disolusi (%)	Standar Uji disolusi	Ket
4	2 tablet asam mefenamat 500 mg komersial	-	KI = 93	Obat terdisolusi tidak kurang dari 75% dalam waktu 45 menit (USP 37)	*
			KII = 96		*
5	4 tablet asam mefenamat modifikasi 250 mg	Granulasi basah	A = 85	Obat terdisolusi tidak kurang dari 75% dalam waktu 45 menit (USP 37)	*
			B = 91		*
			C = 89		*
			D = 90		*

Ket : * memenuhi syarat FI Ed V atau *USP 37*

** tidak memenuhi syarat FI Ed V atau *USP 37*

PN : Kaplet inovator @Ponstan 500 mg

GN : Kaplet generik tidak bermerek produksi PT. Heexpham Jaya

ML : Kaplet generik bermerek @Mefinal 500 mg

MF 1 : Modifikasi formula 1 (Asam mefenamat 100 mg, Mikrokrystalin selulosa 256 mg, Crospovidon 20 mg, Akasia 8 mg, Talk 8 mg, Mg Stearat 8 mg)

MF 2 : Modifikasi formula 2 (Asam mefenamat 100mg, laktosa 256 mg, Crospovidon 20 mg, Akasia 8 mg, Talk 8 mg, Mg Stearat 8 mg)

MF 3 : Modifikasi formula 3 (Asam mefenamat 100mg, *starch* sitrat 250mg, laktosa 6 mg, Crospovidon 20 mg, Akasia 8 mg, Talk 8 mg, Mg Stearat 8 mg)

MF 4 : Modifikasi formula 4 (Dispersi padat asam mefenamat - *starch* sitrat 300mg, laktosa 56 mg, Crospovidon 20 mg, Akasia 8 mg, Talk 8 mg, Mg Stearat 8 mg)

K1 : Tablet Komersial 1

K2 : Tablet Komersial 2