

**PENGARUH NATRIUM LAURIL SULFAT SEBAGAI *WETTING*
AGENT TERHADAP DISOLUSI TABLET ASAM MEFENAMAT**

SKRIPSI



Oleh:

SETYO PUTRI PUJI LESTARI SUDJONO

02 613 032

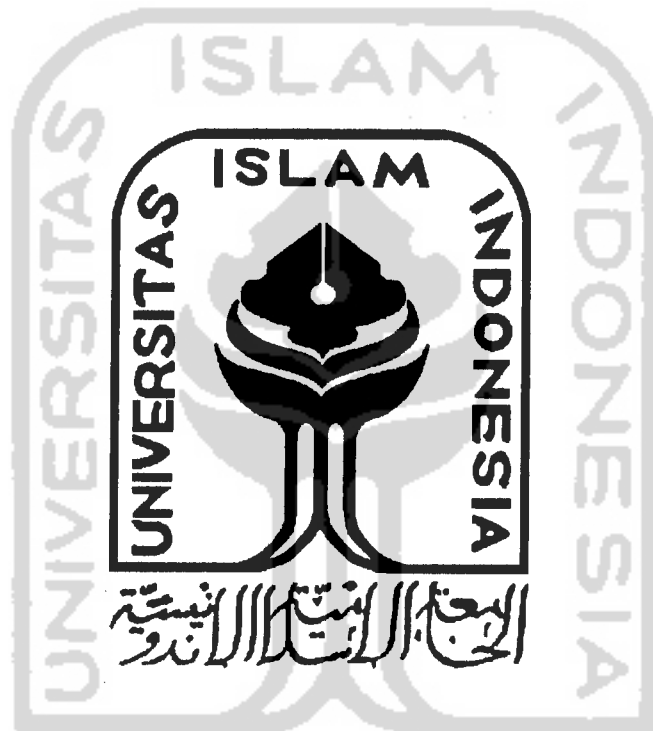
**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JULI 2006**

**PENGARUH NATRIUM LAURIL SULFAT SEBAGAI *WETTING*
AGENT TERHADAP DISOLUSI TABLET ASAM MEFENAMAT**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm)**

**Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia**



Oleh:

SETYO PUTRI PUJI LESTARI SUDJONO

02 613 032

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JULI 2006**

SKRIPSI

**PENGARUH NATRIUM LAURIL SULFAT SEBAGAI *WETTING*
AGENT TERHADAP DISOLUSI TABLET ASAM MEFENAMAT**



Yang diajukan oleh :

SETYO PUTRI PUJI LESTARI SUDJONO

02 613 032

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'YS' followed by a long horizontal stroke.

Yandi Syukri.M.Si.,Apt

Pembimbing Pendamping

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' followed by a horizontal stroke.

Siti Zahliyatul M., S.F., Apt

SKRIPSI

**PENGARUH NATRIUM LAURIL SULFAT SEBAGAI *WETTING*
AGENT TERHADAP DISOLUSI TABLET ASAM MEFENAMAT**

Oleh :

SETYO PUTRI PUJI LESTARI SUDJONO

02 613 032

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 14 juli 2006

Ketua Penguji,



Yandi Syukri, M.Si., Apt.

Anggota Penguji,



T. N Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt

Anggota Penguji,



Siti Zahliyatul M., S.F., Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Endang Darmawan, M.Si., Apt.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Juli 2006

Penulis,

Setyo Putri Puji Lestari. S



Kisah Seorang Pendoa

*Ketika kumohon pada Allah kekuatan
Allah memberiku kesulitan agar aku menjadi kuat*

*Ketika kumohon pada Allah kebijaksanaan
Allah memberiku masalah untuk kupecahkan*

*Ketika kumohon pada Allah kesejahteraan
Allah memberiku akal untuk berfikir*

*Ketika kumohon pada Allah keberanian
Allah memberiku kondisi bahaya untuk kuatasi*

*Ketika kumohon pada Allah sebuah cinta
Allah memberiku orang-orang bermasalah untuk kutolong*

*Ketika kumohon pada Allah bantuan
Allah memberiku kesempatan*

*Aku tak pernah menerima apa yang kupinta
Tapi aku menerima segala yang kubutuhkan
Doaku terjawab sudah*

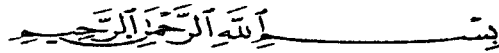
Terjemahan bebas dari "History of prayer"

Kupersembahkan karya kecil ini teruntuk :

- *Kedua orang tuaku tercinta : Bapak Sudjono DH & Ibu Sutarmi.
Sebagai tanda bakti serta ungkapan terima kasih atas semua dukungan dan curahan doa yang tiada terputus,*
- *My big family : Mas ary, Dek Fita dan Dek Wulan
Akhirnya mba' lulus juga ewy...!!! thank's for all ya....*
- *My true patner : isma "honey"
Perjuangan Q-ta masih panjang teman...*
- *Semua teman seperjuanganku di farmasi '02 : Specially for class A
You're my big motivation...*
- *Sahabat2 sejati_Q : Uuz (Don't forget our moment OK!!), Meni (Ayo terus Berjuang!), Lastri (Cepetan donk... nya! ☺) serta sahabat2_Q yang lain yang belum sempat terukir namanya, nuwun banget deh pokoknya!! Semoga jalan Qta menuju kesuksesan dilapangkan oleh Allah. Amin...*
- *Mba'2_Q : mba' Mel, mba' Erna, mba' Ichi
Makasih banget atas transfer ilmunya...*
- *Semua temen-temen kos : Mba' Tini, Mba' Nani, Mba' Aang, Eni, Ria, Dian, Ala, Eno, Zakia, Titin & Aci (thank's for all...)*
- *Teman2 eks KKN Nglaban : Oliz, Wandi, Miranti, Renia (Kapan neh mo pada nyusul...? ☺) serta warga Nglaban, nuwun atas doanya...*
- *Semua keluarga besar, saudara, teman, serta sahabat, yang tak bisa disebutkan namanya satu per satu, Trima kasih atas Doa serta dukungan yang selalu ada...*
- *My Tachin : "wandy"
Atas semua makna "ada" serta untaian doa yang senantiasa terpanjat...*
- *Teruntuk suami serta anak-anak_Q kelak...*
- *Almamaterku...*



KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr.Wb

Alhamdulillah Robbil 'Alamiin. Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya serta sholawat dan salam senantiasa dihaturkan kepada junjungan kita, revolusioner akbar Nabi besar Muhammad SAW sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “ **Pengaruh Natrium Lauril Sulfat Sebagai Wetting Agent terhadap Disolusi Tablet Asam Mefenamat** “.

Skripsi ini disusun untuk dapat memenuhi syarat menyelesaikan studi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.

Selama penyusunan skripsi ini penulis banyak menerima bantuan dari berbagai pihak baik moral maupun material. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Siti Zahliyatul M., S.F., Apt selaku dosen pembimbing pendamping yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
2. Bapak T.N Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt selaku dosen penguji skripsi yang telah banyak memberikan arahan dan masukan selama penyusunan skripsi.
3. Mas Hartanto selaku staf Laboratorium Universitas Islam Indonesia yang telah membantu selama pelaksanaan penelitian.
4. Bapak Endang Darmawan, M.Si., Apt selaku dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
5. Segenap civitas akademika F.MIPA jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia yang secara tidak langsung telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

6. Semua pihak yang telah membantu penulisan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu segala kritik dan saran yang bersifat membangun akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat khususnya dalam bidang kefarmasian.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, Juli 2006



Penulis

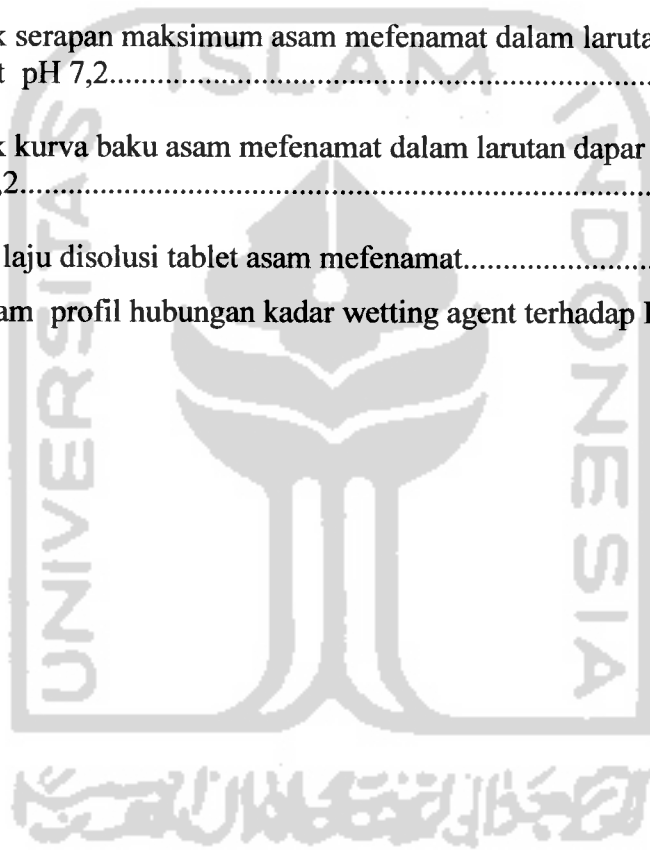
DAFTAR ISI

Kata pengantar	viii
Daftar isi	x
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Lampiran	xiv
Intisari	xv
<i>Abstract</i>	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II. STUDI PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka	4
1. Tablet Secara Umum	4
2. Zat Tambahan	4
3. Metode Pembuatan Tablet.....	8
4. Disolusi	10
5. Tinjauan Bahan	16
B. Landasan Teori	18
C. Hipotesis	19
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Bahan dan Alat	
1. Bahan	20
2. Alat	20
B. Cara Penelitian	
1. Formula Tablet Asam Mefenamat	21
2. Tahap Penelitian.....	21
3. Skematik Cara Penelitian.....	21
4. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul.....	22

5. Pencetakan Tablet Asam Mefenamat	23
6. Uji Sifat Fisik Tablet Asam Mefenamat	24
7. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,2	25
8. Pembuatan Larutan Stok.....	25
9. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	25
10. Pembuatan Kurva Baku Asam Mefenamat	25
11. Pengujian Kecepatan Disolusi Tablet Asam Mefenamat	26
C. Analisis Hasil	
1. Pendekatan Teoritis	26
2. Pendekatan Statistik	27
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul	28
1. Waktu Alir.....	28
2. Sudut Diam.....	29
3. <i>Carr Compressibility Index / CI</i>	29
B. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet.....	30
1. Keseragaman bobot	31
2. Kekerasan	31
3. Kerapuhan Tablet.....	32
4. Waktu Hancur	33
C. Uji Disolusi	34
1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	34
2. Pembuatan Kurva Baku.....	35
3. Penetapan Kadar Obat Terdisolusi.....	36
4. <i>Dissolution Efficiency (DE)</i>	38
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	40
B. Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Skema metode pembuatan tablet.....	10
Gambar 2.	Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat	11
Gambar 3.	Struktur asam mefenamat.....	16
Gambar 4.	Struktur natrium lauril sulfat.....	16
Gambar 5.	Struktur laktosa	17
Gambar 6.	Struktur primojel	17
Gambar 7.	Skema jalannya penelitian.....	21
Gambar 8.	Grafik serapan maksimum asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,2.....	34
Gambar 9.	Grafik kurva baku asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,2.....	35
Gambar 10.	Profil laju disolusi tablet asam mefenamat.....	36
Gambar 11.	Diagram profil hubungan kadar wetting agent terhadap DE ₆₀ (%).....	38



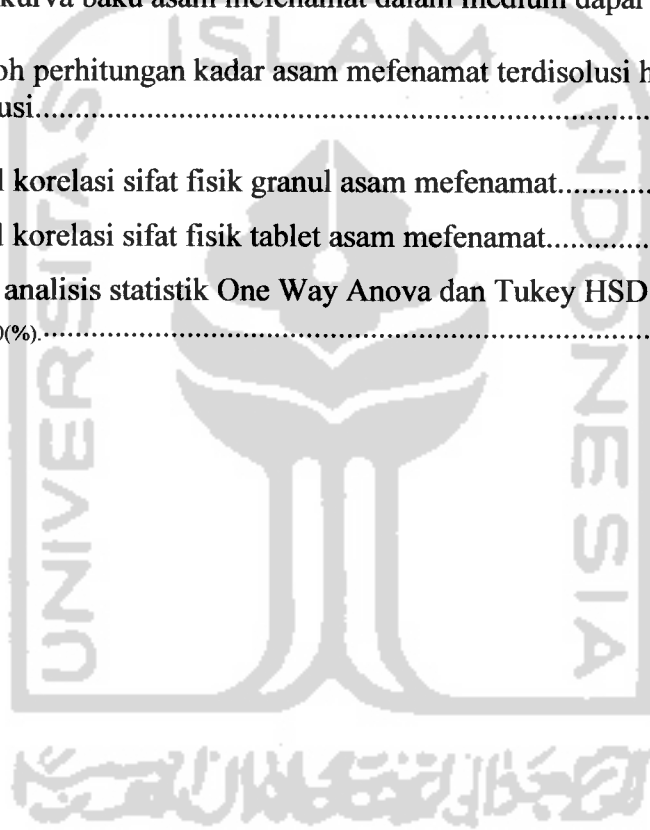
DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Formulasi Tablet Asam Mefenamat.....	20
Tabel II.	Hasil evaluasi sifat alir granul asam mefenamat	28
Tabel III.	Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet asam mefenamat	30
Tabel IV.	Data kurva baku asam mefenamat	35
Tabel V.	Data hasil uji DE ₆₀ (%) dari formula tablet asam mefenamat.....	38



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data uji sifat fisik granul asam mefenamat.....	45
Lampiran 2.	Data uji sifat fisik tablet asam mefenamat.	46
Lampiran 3.	Hasil disolusi tablet asam mefenamat (%) dalam medium dapar fosfat pH 7,2	48
Lampiran 4.	Scanning panjang gelombang serapan maksimum asam mefenamat dalam dapar fosfat pH 7,2.....	48
Lampiran 5.	Data kurva baku asam mefenamat dalam medium dapar fosfat.....	49
Lampiran 6.	Contoh perhitungan kadar asam mefenamat terdisolusi hasil uji disolusi.....	50
Lampiran 7.	Hasil korelasi sifat fisik granul asam mefenamat.....	52
Lampiran 8.	Hasil korelasi sifat fisik tablet asam mefenamat.....	53
Lampiran 9.	Hasil analisis statistik One Way Anova dan Tukey HSD terhadap DE 60%.....	54



PENGARUH NATRIUM LAURIL SULFAT SEBAGAI *WETTING AGENT* TERHADAP DISOLUSI TABLET ASAM MEFENAMAT

INTISARI

Asam mefenamat adalah derivat antranilat dengan khasiat analgetik- antipiretik dan anti inflamasi yang cukup baik namun mempunyai kelarutan yang sangat kecil. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan disolusi asam mefenamat. Natrium lauril sulfat digunakan sebagai *wetting agent* yang ditambahkan pada formula tablet asam mefenamat. Peningkatan disolusi asam mefenamat ini dilakukan dengan variasi kadar natrium lauril sulfat 0,1%; 0,2% dan 0,3% dalam bentuk sediaan tablet dengan kadar zat aktif 250 mg. Sebagai formula kontrol digunakan tablet asam mefenamat tanpa penambahan natrium lauril sulfat. Tablet asam mefenamat dibuat dengan metode granulasi basah dengan bobot total sebesar 350 mg. Uji disolusi dilakukan dengan metode dayung dengan medium disolusi berupa dapar fosfat pH 7,2 dengan kecepatan putar 50 rpm pada suhu $37 \pm 0,5$ °C selama 60 menit. Parameter uji disolusi yang dipakai adalah *Dissolution Efficiency* (DE_{60%}). Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik menggunakan anova satu arah yang dilanjutkan dengan uji t dengan tingkat kepercayaan sebesar 95%. Hasil sifat fisik tablet menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan seperti yang ditetapkan dalam pustaka, kecuali pada uji waktu hancur, yang memenuhi persyaratan hanya pada formula III. Hasil uji disolusi pada menit ke-60 formula kontrol, I, II, III yaitu 18,70 %, 11,68 %, 16,18% dan 26,87%. Dari hasil uji disolusi selanjutnya dihitung DE_{60%}. Hasil analisis statistik DE_{60%} pada formula I dan III memberikan hasil yang signifikan jika dibandingkan dengan formula kontrol, tapi pada formula II, DE_{60%} memberikan hasil yang tidak signifikan terhadap formula kontrol.

Kata kunci : asam mefenamat, natrium lauril sulfat, *wetting agent*

THE EFFECT OF SODIUM LAURYL SULPHATE AS WETTING AGENT TO DISSOLUTION OF MEFENAMIC ACID

ABSTRACT

Mefenamic acid was derivated of anthranilate which have good useful analgesic-antipyretic and antiinflammatory effect but has least solubility in water. The objective of this study was to increase dissolution of mefenamic acid. Sodium Lauryl Sulphate (SLS) used as wetting agent that adding into mefenamic acid tablet. The increasing dissolution of mefenamic acid which formulated with SLS concentration were used 0,1 %; 0,2 %; 0,3 % made in the tablet dosage form with concentration of active agent is 250 mg. Mefenamic acid tablet was free from the SLS as a control formula. The mefenamic acid tablets was made by wet granulation method with total weight 350 mg. Dissolution test was done by paddle methode with medium dissolution buffer phosfat pH : 7,2 with rotation speed 50 rpm in $37 \pm 0,5$ °C during 60 minutes. Parameter of dissolution test was Dissolution Efficiency ($DE_{60(\%)}$), which analized by one way anova continue tukey test with 95 % convidence level. The physical properties showed that all formula appropriate with the references expect disintegration test that appropriate only formula III. The result of dissolution test of 60 minute from formula control, I, II, III are 18,70 %, 11,68 %, 16,18% and 26,87%. The result of dissolution test and then calculated $DE_{60(\%)}$. The statistic analysis result of $DE_{60(\%)}$ showed there was significant increase formula I and III comparing control formula, but formula II, $DE_{60(\%)}$ there was not significant comparing control formula.

Key word : Mefenamic acid, sodium lauryl sulphate, wetting agent

BAB I
PENDAHULUAN
A. LATAR BELAKANG MASALAH

Seringkali disolusi merupakan tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju bioabsorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelapasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin *et.al*, 1983). Jika proses disolusi untuk partikel obat cepat, maka laju obat yang terabsorpsi akan tergantung pada kemampuannya menembus membran, namun jika laju disolusi untuk partikel obat lambat, maka proses disolusi merupakan tahap yang menentukan laju dalam proses absorpsi (Ansel, 1989).

Masalah yang sering timbul dikarenakan zat aktif yang digunakan merupakan suatu zat yang mempunyai kelarutan yang kecil atau bahkan praktis tidak larut dalam air, sehingga dalam keadaan seperti ini kecepatan disolusi menjadi langkah penentu dalam proses absorpsi obat. Peningkatan kecepatan disolusi merupakan masalah pokok dalam industri farmasi, khususnya untuk obat-obat yang memerlukan efek segera namun memiliki kelarutan rendah atau praktis tidak larut dalam air. Kecepatan disolusi memegang peranan penting dalam proses absorpsi, dimana jika kecepatan disolusi suatu obat mengalami peningkatan, maka jumlah obat yang tersedia untuk diabsorpsi menjadi lebih banyak sehingga kecepatan absorpsinya meningkat dan efek yang diinginkanpun cepat tercapai.

Dilihat dari kelarutan asam mefenamat yang praktis tidak larut dalam air, maka diperlukan suatu usaha untuk meningkatkan kelarutan agar dapat memberikan efek farmakologis yang cepat, salah satu usaha untuk meningkatkan kelarutan, yaitu dengan penambahan surfaktan, dalam penelitian ini digunakan natrium lauril sulfat yang berfungsi sebagai *wetting agent*, diharapkan dengan adanya penambahan natrium lauril sulfat, kecepatan disolusi tablet asam mefenamat dapat meningkat, yaitu dengan cara menurunkan sudut kontak antara zat aktif dengan pelarutnya.

Surfaktan dapat mempengaruhi laju pelarutan obat dengan suatu cara yang Surfaktan dapat mempengaruhi laju pelarutan obat dengan suatu cara yang tidak dapat diperkirakan. Surfaktan pada konsentrasi rendah menurunkan tegangan permukaan dan menaikkan laju pelarutan obat, sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi surfaktan cenderung membentuk *micelles* dengan obat sehingga menurunkan laju pelarutan (Shargel, 1988).

Pada penelitian sebelumnya (Novella, 2005) memaparkan adanya peningkatan laju disolusi furosemida menggunakan *solubilizers* natrium lauril sulfat dengan formula paling optimal pada perbandingan furosemida : natrium lauril sulfat (1:2) dengan kadar furosemid terlarut sebesar 42,901% dari formula kontrol (1:0).

B. RUMUSAN MASALAH

1. Bagaimana pengaruh penambahan natrium lauril sulfat sebagai *wetting agent* terhadap sifat fisik tablet asam mefenamat yang dihasilkan?
2. Bagaimana pengaruh penambahan natrium lauril sulfat sebagai *wetting agent* dengan berbagai variasi konsentrasi terhadap laju disolusi tablet asam mefenamat?

C. TUJUAAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui :

1. Pengaruh penambahan natrium lauril sulfat sebagai *wetting agent* terhadap sifat fisik tablet asam mefenamat yang dihasilkan,
2. Pengaruh penambahan natrium lauril sulfat sebagai *wetting agent* terhadap laju disolusi tablet asam mefenamat.

D. MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dibidang industri farmasi, khususnya dalam memformulasikan sediaan tablet dengan zat aktif yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, yaitu dengan penambahan zat pembasah untuk meningkatkan laju disolusi obat.



BAB II
STUDI PUSTAKA
A. Tinjauan Pustaka



1. Tablet secara umum

Tablet adalah sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi (Anonim, 1995). Pada dosis obat yang relatif kecil, tablet membutuhkan zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah atau zat lain yang cocok (Anonim, 1979).

Tablet memberikan beberapa keuntungan dibandingkan bentuk sediaan oral lainnya, keuntungannya antara lain (Gunsel dan Kanig, 1976) :

- a) Dosis lebih tepat
- b) Mempunyai daya tahan (sifat fisik) yang baik selama penyimpanan
- c) Stabilitas kimia obat lebih terjaga dan efek terpetik obat lebih terjamin
- d) Menyenangkan dalam hal penggunaan.

2. Zat Tambahan

Tablet biasanya mengandung sejumlah komponen bahan tambahan disamping zat aktifnya, yang masing-masing komponen mempunyai fungsi yang berbeda (Gunsel dan Kanig, 1976). Penambahan bahan tambahan dalam proses pembuatan tablet hampir mutlak diperlukan, hal ini karena zat aktif yang akan ditablet tidak memiliki sifat ideal untuk langsung dicetak menjadi tablet, terlebih jika dosisnya sangat kecil. Sebagai tambahan, bahan tambahan dalam suatu formulasi dapat berinteraksi secara langsung dengan obat membentuk suatu kompleks yang larut atau tidak larut dalam air (Shargel, 1988).

Pada dasarnya bahan pembantu tablet harus bersifat netral, tidak berbau dan tidak berasa dan sedapat mungkin tidak berwarna (Voight, 1995). Berikut merupakan beberapa contoh bahan tambahan atau eksipien yang biasa ditambahkan dalam formulasi tablet.

a. Bahan Pengisi

Pada peracikan obat dengan jumlah yang sangat kecil (misalnya alkaloida, hormon, vitamin dan sebagainya) diperlukan bahan pengisi untuk memungkinkan suatu pencetakan. Bahan pengisi ini menjamin tablet memiliki ukuran massa yang dibutuhkan (0,1 – 0,8 g). Disamping sifatnya yang harus netral, secara kimia dan fisiologis, konstituen semacam ini sebaiknya juga dapat dicernakan dengan baik (Voight, 1995).

Kriteria yang harus dimiliki bahan pengisi antara lain : tidak toksik, tersedia dalam jumlah cukup, harganya murah, inert secara fisiologis, stabil secara fisik dan kimia, dan tidak mengganggu bioavailabilitas obat (Banker dan Anderson, 1994).

Contoh bahan yang berfungsi sebagai pengisi adalah : laktosa, amilum, selulosa, mikrokristal, avicel pH 101, avicel pH 102, sta – Rx 1500 (Lachman dkk, 1994).

b. Bahan Pengikat

Kelompok bahan pembantu ini dimaksudkan untuk memberikan kekompakan dan daya tahan tablet. Oleh karena itu bahan pengikat menjamin penyatuan beberapa partikel serbuk dalam sebuah butir granulat. Hendaknya diperhatikan bahwa kekompakan tablet dan kehancurannya merupakan suatu antipoda. Oleh sebab itu, sebaiknya bahan pengikat digunakan sesedikit mungkin (Voight, 1995).

Contoh bahan pengikat antara lain : akasia, tragakan, gelatin, sukrosa, *starch*, *sodium alginate*, metil selulosa dan polivinilpirolidon (Gunsel dan Kanig, 1976).

c. Bahan Pelicin

Bahan pelicin digunakan untuk memudahkan mengalirnya granulat, mencegah melekatnya bahan yang dikempa pada cetakan, dan memudahkan tablet lepas dari cetakan. Bahan pelicin dapat berfungsi sebagai :

- (1) Glidan, merupakan bahan pengatur aliran, memperbaiki daya luncur masa atau granulat yang ditabletasi dan menjamin bahwa yang ditabletasi mudah mengalir dari sepatu pengisi ke dalam ruang cetak. Dengan mengurangi gesekan antar partikel dijamin terjadinya pengisian yang sama

dari lubang ruang cetak sehingga konstanta massa tablet yang disyaratkan dapat dicapai (Voight, 1995)

- (2) Lubrikan, merupakan bahan pelicin, memudahkan pengeluaran tablet keluar ruang cetak melalui pengurangan gesekan antara dinding dalam lubang ruang cetak dengan permukaan sisi tablet. Demikian pula mereka harus dapat mengurangi dan mencegah gesekan stempel bawah pada lubang ruang cetak, sehingga stempel bawah tidak macet (Voight,1995).
- (3) Anti adherent, merupakan bahan pemisah hasil cetakan, bahan pembantu ini berfungsi untuk menghindarkan lengketnya massa tablet pada stempel dan pada dinding dalam ruang cetak (Voight, 1995).

d. Bahan Penghancur

Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika kontak dengan cairan saluran pencernaan, dapat berfungsi menarik air ke dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi partikel-partikel. Biasanya digunakan dengan konsentrasi 5 – 20% dari berat tablet. Modifikasi dari kanji seperti primojel atau eksplotab sebagai pengganti yang murah dari karboksimetil banyak digunakan sebagai penghancur.

Pada pembuatan tablet dengan metode granulasi basah dikenal ada 3 macam penambahan bahan penghancur, yaitu :

(1) Ekstragranular

Bahan penghancur ditambahkan bersama dengan bahan pelicin pada granul kering setelah diayak, tujuannya adalah agar tablet dapat pecah menjadi granul setelah kontak dengan air.

(2) Intragranular

Bahan penghancur ditambahkan sebelum proses granulasi, yaitu dicampur bersama dengan zat aktif dan pengisi. Tujuannya adalah agar bahan tersebut dapat memecah granul menjadi partikel- partikel serbuk penyusun.

(3) Kombinasi intragranular dan ekstragranular

Penambahan bahan penghancur dilakukan dalam dua tahap yaitu sebagian bahan penghancur ditambahkan sebelum granulasi dan sebagian lagi ditambahkan setelah proses granulasi, dengan cara ini diharapkan

efektivitas penghancur tablet lebih baik yaitu tablet dengan mudah dapat pecah menjadi granul dan selanjutnya granul akan hancur menjadi partikel penyusunnya (Gunsel dan Kanig, 1976).

Bahan penghancur ditambahkan sebelum granulasi dan setelah pengayakan kering bersama-sama dengan bahan pelicin. Tujuannya adalah agar proses penghancuran tablet lebih baik.

e. Bahan Pembasah/ *wetting agent*

Pengaruh surfaktan terhadap kecepatan disolusi penting dalam bioavailabilitas dari obat yang sukar larut yang mana kecepatan absorpsinya dibatasi oleh kecepatan disolusi *in-vivo*. Secara tidak langsung surfaktan berpengaruh dalam proses biologi dengan meningkatkan proses absorpsi. Kadar micel kritis (*critical micelle concentration*) atau CMC dapat membatasi partikel dan meningkatkan kecepatan pelarutan dari partikel. Surfaktan dapat ditambahkan dalam sediaan padat sehingga dapat mempercepat proses disintegrasi dan penetrasi air ke dalam partikel obat yang terlapsi oleh larutan surfaktan. Surfaktan dapat meningkatkan proses pembasahan karena dapat menurunkan tegangan permukaan dan meningkatkan kelarutan sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusi obat (Florence, 1981).

Zat aktif permukaan yang biasa disebut surfaktan merupakan suatu zat tambahan yang mampu menurunkan sudut kontak suatu cairan dengan permukaan zat padat (Anonim, 2005, b). Surfaktan juga ditambahkan dalam tablet untuk membantu penetrasi air ke dalam tablet untuk mempercepat proses disintegrasi (Anonim, 2005, a).

Berdasarkan dari penggunaannya, surfaktan dapat disebut sebagai *wetting agent*, *emulsifying agent*, *solubilizing agent*, dan *detergent* (Anonim, 2005, b).

(1) Teori surfaktan

Molekul-molekul dan ion-ion yang diadsorpsi pada antarmuka dinamakan *surface active agent* atau surfaktan (Moechtar, 1989). Surfaktan adalah senyawa yang mempunyai gugus hidrofil dan lipofil sekaligus dalam molekulnya (Rosen, 1978), sifat amfifil tersebut yang menyebabkan surfaktan diadsorpsi pada antarmuka (Moechtar, 1989). Kadar surfaktan yang relatif rendah yaitu di bawah CMC (*critical micelle concentration*) akan

meningkatkan sifat pembasahan serbuk dengan cara mengurangi tegangan permukaan (McNamara dkk., 2000).

(2) Klasifikasi surfaktan

Surfaktan diklasifikasikan menjadi 4 tipe yaitu (Cooper dan Gunn's, 1975) :

a. Surfaktan kationik

Surfaktan yang bila dilarutkan dalam air akan terionisasi, bagian yang aktif terletak pada bagian kationnya. Surfaktan kationik stabil terhadap perubahan pH asam dan alkali, tidak campur dengan surfaktan anionik tapi campur dengan surfaktan nonionik, contohnya : cetrimide.

b. Surfaktan anionik

Surfaktan yang bila dilarutkan dalam air akan terionisasi, bagian yang aktif terletak pada bagian anionnya, contoh : *amine soaps* (triethanolamine soap), *alkyl sulphates* (*sodium lauryl sulphate*).

c. Surfaktan nonionik

Surfaktan yang tidak mempunyai muatan listrik, aktivitas molekul ditunjukkan oleh keseluruhan molekul, contoh : sorbitan esters (sorbitan mono-oleat atau span 80), polysorbates (polisorbate 80 atau tween 80).

d. Surfaktan amfolitik

Surfaktan ini sekurang-kurangnya mengandung satu gugus ionik. Surfaktan ini dapat bermuatan positif, negatif atau netral tergantung pada pH larutan. Surfaktan amfolitik merupakan kombinasi antara anionik, kationik dan nonionik, contoh : lechitin, acacia.

3. Metode Pembuatan Tablet

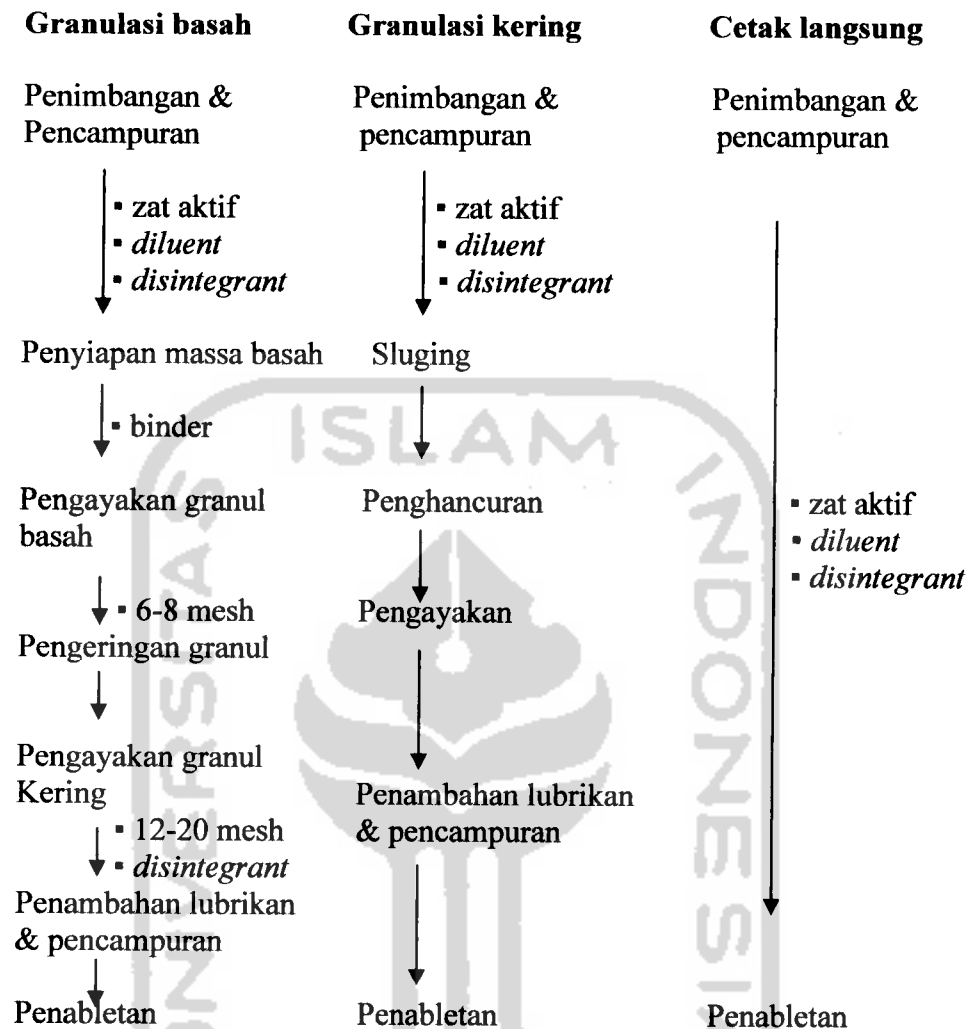
Granulasi merupakan proses untuk merubah bahan berbentuk serbuk, baik bahan obat maupun bahan tambahan menjadi bentuk granul yang memiliki sifat mudah mengalir dan kompresibilitas yang baik (Parrot, 1971). Daya alir yang baik mengakibatkan pengisian ruang cetak dapat berlangsung secara kontinyu dan homogen, sehingga akan dihasilkan massa tablet yang tetap dan ketepatan takaran yang tinggi (Voight, 1995).

Ada 3 metode dalam pembuatan tablet, yaitu granulasi basah, granulasi kering, dan kempa langsung. Metode granulasi basah merupakan metode yang terbanyak digunakan dalam membuat tablet. Pada metode granulasi basah, granul dibentuk dengan cara mengikat serbuk dengan suatu perekat. Teknik ini memerlukan suatu larutan, suspensi atau bubur yang mengandung pengikat yang biasanya ditambahkan kedalam campuran serbuk, namun bahan pengikat ini juga dapat ditambahkan ke campuran serbuk, dan cairan ditambahkan tersendiri (Lachman dkk, 1994).

Pada metode granulasi kering, granul dibuat dengan cara memadatkan massa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk dan memecahkannya menjadi bentuk granul yang lebih kecil (Ansel, 1989). Keuntungan dari metode ini adalah granulasi kering membutuhkan tempat dan mesin yang lebih sedikit, selain itu menghilangkan penambahan lembab dan pemakaian panas (Lachman dkk, 1994).

Metode cetak langsung merupakan proses pencetakan bahan obat atau campuran bahan obat-obat pembantu berbentuk serbuk tanpa proses pengolahan awal, sehingga metode ini dinilai sangat memuaskan karena kebutuhan akan kerja rendah sehingga lebih ekonomis dari pada pencetakan granulat, keuntungan metode ini yaitu cocok untuk bahan obat yang tidak stabil terhadap lembab dan panas (Voigt, 1995).

Berikut ini adalah skema proses pembuatan tablet dari masing- masing metode :



Gambar 1. Skema metode pembuatan tablet (Ansel, dkk, 1999).

4. Disolusi

a. Tinjauan umum disolusi

Absorpsi obat dari sediaan padat yang telah melewati rute oral akan bergantung pada pelepasan zat aktif dari suatu sediaan obat, disolusi atau kelarutan obat dalam cairan fisiologis, dan permeabilitas dari saluran pencernaan. Pada kondisi ini, proses dissolusi secara in-vitro dapat digunakan untuk memperkirakan proses disolusi in-vivo yang terjadi di dalam tubuh (Anonim, 1997).

Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk kedalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Secara sederhana disolusi adalah proses zat padat melarut (Syukri, 2002).

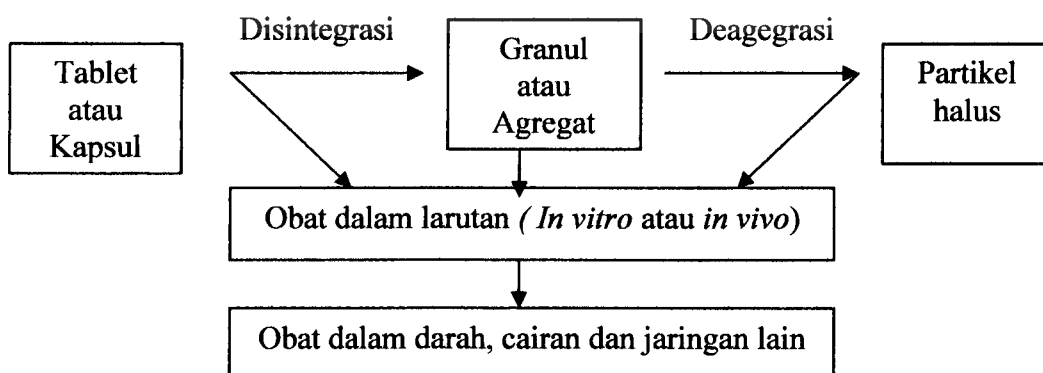
Dalam penentuan kecepatan disolusi dari bentuk sediaan padat terlibat berbagai macam proses disolusi yang melibatkan zat murni. Karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi kedalam sediaan, proses pengembangan, proses disintegrasi dan deagregasi sediaan, merupakan sebagian dari faktor yang mempengaruhi karakteristik disolusi obat dari sediaan (Syukri, 2002).

Faktor- faktor yang mempengaruhi laju disolusi dari bentuk sediaan biasanya diklasifikasikan atas tiga kategori, yaitu : faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia obat, faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan, faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan dan parameter uji (Syukri, 2002).

Sifat fisika dan kimia partikel- partikel obat padat mempunyai pengaruh yang besar pada kinetika pelarutan. Luas permukaan efektif obat dapat sangat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel. Karena pelarutan terjadi pada permukaan solut, maka makin besar luas permukaan, makin cepat laju pelarutan (Shargel, 1999).

Surfaktan dapat mempengaruhi laju pelarutan obat dengan suatu cara yang tidak dapat diperkirakan. Surfaktan pada konsentrasi rendah menurunkan tegangan permukaan dan menaikkan laju pelarutan obat, sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi surfaktan cenderung membentuk *micelles* dengan obat sehingga menurunkan laju pelarutan (Shargel, 1999).

Skema :



Gambar 2. Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat (Wagner, 1971).

Dari skema gambar 2 dapat disimpulkan bahwa kecepatan disolusi obat merupakan tahap pembatas kecepatan obat sebelum obat berada dalam saluran cerna. Ada 2 kemungkinan yang akan berfungsi sebagai pembatas kecepatan, pertama bahan berkhasiat dari sediaan padat harus terlarut, yang kedua adalah obat yang berada dalam larutan mampu melewati membran saluran cerna. Supaya partikel padat terdisolusi, molekul solut pertama-tama harus menjauhkan diri dari permukaan padat, kemudian memasuki pelarut obat yang larut baik dalam air dengan cepat, obat akan berdifusi secara pasif atau transport aktif. Kelarutan obat merupakan pembatas kecepatan absorpsi melalui membran saluran cerna (Agoes, 2000).

Noyes dan Whitney mempelajari laju pelarutan obat bentuk padat. Menurut pengamatan mereka, langkah pelarutan meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat, yang membentuk larutan jenuh di sekeliling partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh dikenal sebagai "*stagnant layer*", berdifusi ke pelarut dari daerah konsentrasi obat yang tinggi ke daerah konsentrasi obat yang rendah (Shargel, 1999).

Disolusi dari suatu obat dapat digambarkan dengan persamaan Noyes Whitney (1897) (Wagner, 1971) :

$$\frac{dC}{dT} = K S (C_s - C) \dots\dots\dots (1)$$

dimana dC/dt = kecepatan disolusi obat

K = konstanta secara proporsional atau konstanta disolusi

S = luas permukaan padatan

C_s = konsentrasi larutan jenuh

C = konsentrasi obat dalam medium disolusi pada waktu t

$(C_s - C_t)$ = gradien konsentrasi.

Dari persamaan tersebut terlihat adanya dua parameter kecepatan pelarutan obat dalam medium, yaitu kelarutan obat tersebut dan luas permukaan bahan obat yang terbasahi oleh cairan medium.

b. Model mekanisme disolusi

Proses disolusi dapat dijelaskan dengan tiga macam teori yaitu teori film, teori pembaharuan permukaan dan teori kecepatan solvasi terbatas (Carstensen, 1974).

(1) Teori film

Teori ini mengasumsikan bahwa bila suatu zat padat dicelupkan ke dalam suatu medium maka akan terbentuk suatu lapisan film yang menyelubungi zat padat tersebut dengan ketebalan dan merupakan lapisan film yang tidak bergerak (stagnant). Kecepatan pelarutan ini ditentukan oleh kecepatan perpindahan molekul molekul zat padat yang terlarut melalui lapisan film

Berdasarkan hukum Fick I tentang difusi, Nerst dan Brunner menunjukkan adanya hubungan antara kecepatan pelarutan dan koefisien difusi yang terlihat pada persamaan sebagai berikut (Wagner, 1971) :

$$\frac{dW}{dt} = \frac{DA}{h} (C_s - C_b) \dots\dots\dots (2)$$

dimana D = koefisien difusi molekul terlarut
h = tebal lapisan film.

Di bawah kondisi sink yaitu C_b jauh lebih kecil dari C_s , maka persamaan tersebut dapat ditulis sebagai berikut :

$$\frac{dW}{dt} = \frac{DA}{h} C_s \dots\dots\dots (3)$$

Pada kondisi terkontrol maka D dan h mempunyai harga yang konstan, sehingga ada dua parameter yang mempengaruhi kecepatan pelarutan obat, yaitu konsentrasi pada saat saturasi dan luas permukaan efektif obat.

(2) Teori pembaharuan permukaan

Dankwerts merumuskan kecepatan disolusi sebagai berikut (Carstensen, 1974) :

$$\frac{dW}{dt} = A (C_s - C_b) P^{1/2} D^{1/2} \dots\dots\dots (4)$$

dimana dW/dt = kecepatan disolusi

A = luas permukaan efektif

C_s = kadar zat pada keadaan jenuh

C_b = kadar zat pada waktu t

P = kecepatan pembentukan permukaan baru

D = koefisien difusi.

(3) Teori kecepatan solvasi terbatas

Dalam teori ini juga diasumsikan adanya lapisan film yang tetap pada jarak tertentu, dimana kecepatan reaksi antar muka dan kecepatan perpindahan solut dapat mencapai harga yang sama sehingga jumlah solut yang menuju dan meninggalkan bidang batas (*steady state*) dan jumlah solut yang melewati bidang batas sama untuk sembarang waktu, serta kadar solut yang melewati bidang tersebut selalu konstan. Keadaan tersebut merupakan perkembangan hukum Fick II tentang difusi (Carstensen, 1974).

Ada beberapa macam cara untuk mengungkapkan hasil uji disolusi, metode yang biasa digunakan adalah (Khan, 1975) :

a. Metode Klasik

Merupakan metode dimana kecepatan disolusi ditunjukkan dengan jumlah zat aktif atau disolusi pada waktu tertentu, contoh C 30 artinya waktu 30 menit zat aktif yang terdisolusi dalam medium adalah x mg/ ml.

b. Metode *Disolution Efficiency* (DE)

Khan mengemukakan cara perhitungan dengan metode *Dissolution Efficiency*. *Dissolution Efficiency* adalah perbandingan antara luas daerah di bawah kurva pada waktu- waktu tertentu dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan 100% zat terlarut pada waktu yang sama.

c. Metode Q

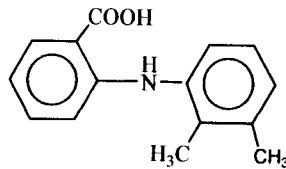
Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dinyatakan dalam persentase kadar pada etiket, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif yang terlarut dari sediaan yang diuji sesuai dengan tabel penerimaan (Anonim, 1995).

Secara umum kecepatan disolusi dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya (Wagner, 1971) :

- 1). Faktor alat dan kondisi percobaan, diantaranya :
 - a. Macam dan alat yang digunakan
 - b. Intensitas pengadukan, kecepatan dan tipe aliran yang dihasilkan
 - c. Perbedaan antara kelarutan zat dan kadar zat terlarut pada saat dalam medium pelarut
 - d. Komposisi pelarut, pH, viskositas dan tegangan muka
 - e. Suhu percobaan.
- 2). Sifat kimia fisika zat aktif
 - a. Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan yaitu polimorfisme, bentuk amorf dan solvat, bentuk senyawa kompleks.
 - b. Faktor-faktor yang mempengaruhi luas kontak permukaan padat-cair yaitu ukuran partikel dan distribusi partikel.
- 3). Faktor-faktor yang berhubungan dengan formulasi sediaan
 - a. Jenis zat tambahan yang digunakan
 - b. Metode pembuatan
 - c. Penggunaan bahan pembasah dan lainnya.

5. Tinjauan Bahan

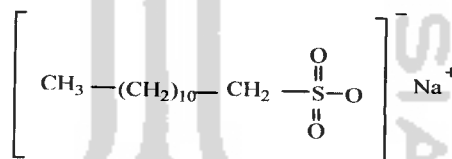
a. Asam mefenamat



Gambar 3. Struktur asam mefenamat (Anonim,1995).

Asam mefenamat (N-2,3- Xililantranilat) merupakan turunan asam antranilat yang banyak digunakan sebagai analgetik antipiretik dan antiinflamasi. Asam mefenamat larut dalam larutan alkali hidroksida, agak sukar larut dalam kloroform, sukar larut dalam etanol dan dalam metanol, dan praktis tidak larut dalam air (Anonim,1995). Fungsi dalam formulasi, sebagai zat aktif

b. Natrium lauril sulfat

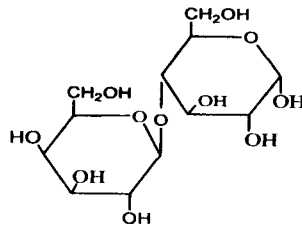


Gambar 4. Struktur Natrium Lauril Sulfat (Anonim,1986).

Natrium lauril sulfat adalah suatu anionik *emulsifying agent*. Merupakan detergent dan pembasah efektif baik di larutan asam, alkali maupun dalam air keras, sebagai *wetting agent* diharapkan natrium lauril sulfat dapat meningkatkan proses disolusi (Anonim, 1982).

Natrium lauril sulfat berupa hablur kecil, berwarna putih atau kuning muda, agak berbau khas, mudah larut dalam air, membentuk larutan opalesen (Anonim, 1995). Inkompatibel dengan bahan yang bersifat kationik dan asam yang pHnya di bawah 2,5. Fungsi dalam formulasi, sebagai *wetting agent* dengan cara menurunkan sudut kontak suatu cairan dengan permukaan zat padat.

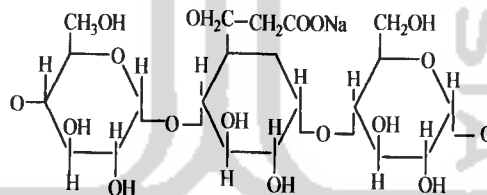
c. Laktosa



Gambar 5. Struktur Laktosa (Anonim,1995).

Laktosa atau gula susu digunakan untuk pengisi tablet dengan kelarutan dan tingkat kemanisannya lebih rendah dibanding gula lain. Laktosa berupa serbuk atau masa hablur, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa sedikit manis, stabil diudara tapi mudah menyerap bau. Kelarutan mudah larut dalam air dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform dan dalam eter (Anonim, 1995). Fungsi dalam formulasi, sebagai pengisi.

d. Primojel (explotab atau sodium starch glycolate atau carboxymethyl starch)



Gambar 6. Struktur Primojel

Primojel merupakan derivat amilum kentang dengan struktur yang menyerupai carboxymethyl cellulose. Berupa serbuk putih yang *free flowing*. Primojel merupakan superdisintegrant yang efektif digunakan dalam pembuatan tablet secara granulasi basah maupun cetak langsung, paling efektif bila digunakan pada konsentrasi 4-8 % (Shangraw, 1980). Fungsi dalam formulasi, sebagai penghancur.

e. Amilum Manihot (pati singkong)

Pati singkong adalah pati yang diperoleh dari umbi akar *Manihot utilissima* Pohl (Familia Euphorbiaceae). Berupa serbuk sangat halus, putih, dengan sifat kelarutan praktis tidak larut dalam air dingin dan etanol (Anonim, 1995). Fungsi dalam formulasi, sebagai pengikat.

g. Magnesium Stearat

Magnesium Stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Berupa serbuk halus, putih dan volumenius, bau lemah khas, mudah melekat dikulit, bebas dari butiran, dengan sifat kelarutan tidak larut dalam air, etanol dan dalam eter (Anonim, 1995). Fungsi dalam sediaan, sebagai pelicin.

h. Talk

Talk merupakan magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Pemeriananya berupa serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu, berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran (Anonim, 1995). Fungsi dalam sediaan, sebagai pelicin.

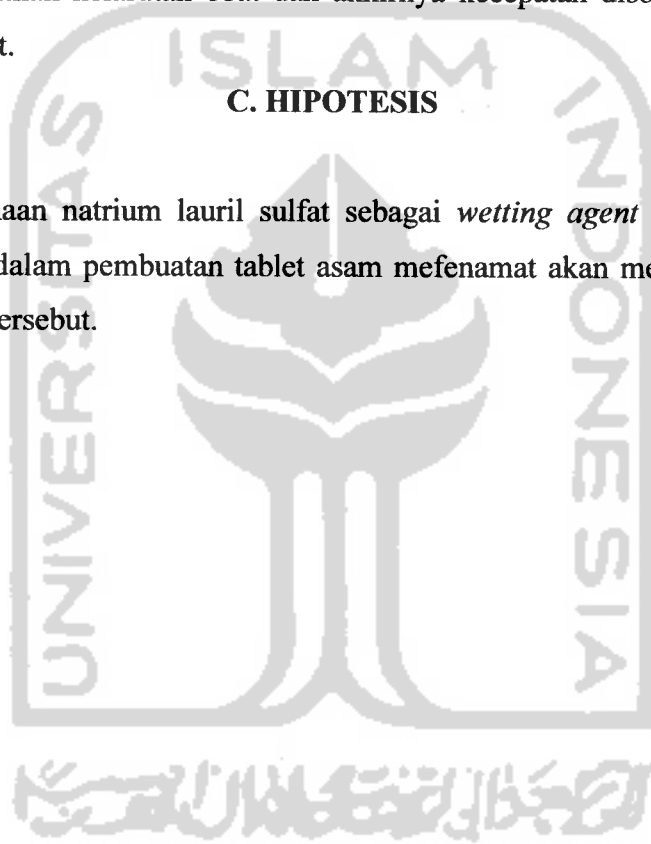
B. LANDASAN TEORI

Asam mefenamat merupakan derivat-antranilat dengan khasiat analgetis, antipiretik dan antiradang yang sifatnya praktis tidak larut dalam air. Obat-obat yang kelarutannya kecil dalam air akan memiliki masalah dalam absorpsinya, karena kecepatan pelarutan bahan obat adalah faktor yang berpengaruh dalam proses absorpsi obat, semakin banyak bahan obat larut dalam air maka bahan obat tersebut akan banyak diabsorpsi, hal ini dikarenakan medium dalam cairan pencernaan atau gastrointestinal adalah air.

Peningkatan laju disolusi bahan obat yang sukar larut dapat diatasi dengan penambahan bahan pembasah (*wetting agent*). Dalam penelitian ini bahan pembasah yang digunakan adalah natrium lauril sulfat. Natrium lauril sulfat merupakan suatu bahan pembasah yang pada konsentrasi 0,2 % dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat-obat yang mempunyai kelarutan yang rendah dalam air. Bahan pembasah seperti natrium lauril sulfat dapat meningkatkan proses pembasahan tablet dengan cara menurunkan tegangan permukaan sehingga akan meningkatkan kelarutan obat dan akhirnya kecepatan disolusinya pun juga akan meningkat.

C. HIPOTESIS

Penggunaan natrium lauril sulfat sebagai *wetting agent* dengan variasi kadar tertentu dalam pembuatan tablet asam mefenamat akan meningkatkan laju disolusi tablet tersebut.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan- bahan yang dibutuhkan adalah asam mefenamat (derajat farmasetis), natrium lauril sulfat (derajat farmasetis), laktosa (derajat farmasetis), primojel (derajat farmasetis) , mucilago amili (derajat farmasetis), Mg stearat (derajat farmasetis) dan talk (derajat farmasetis).

Bahan- bahan yang digunakan untuk membuat medium disolusi adalah kalium dihidrogen fosfat (KH_2PO_4) pro analisis, natrium hidroksida (NaOH) pro analisis, Aquadest standar farmasetik / aqua bebas karbondioksida.

2. Alat

Alat- alat yang dibutuhkan adalah Mesin Tablet *Single Punch* (EK0), Timbangan Analitik (Dragon), Ayakan (Tatonas), Stopwatch, Lemari Pengering, pH meter (WTW), Spektrofotometer UV (Hitachi U-280), dan seperangkat alat uji disolusi (Erweka tipe DT 700), ayakan granul ukuran 16 dan 18 mesh., stopwatch, *motorized tapping device*, alat- alat gelas, *Hardness Tester* (YD-2), *Disintegration tester* (Erweka tipe ZT 502), dan *Friabilator* (Erweka T-100)

B. Cara Penelitian

1. Formula

Tabel 1. Formulasi Tablet Asam Mefenamat

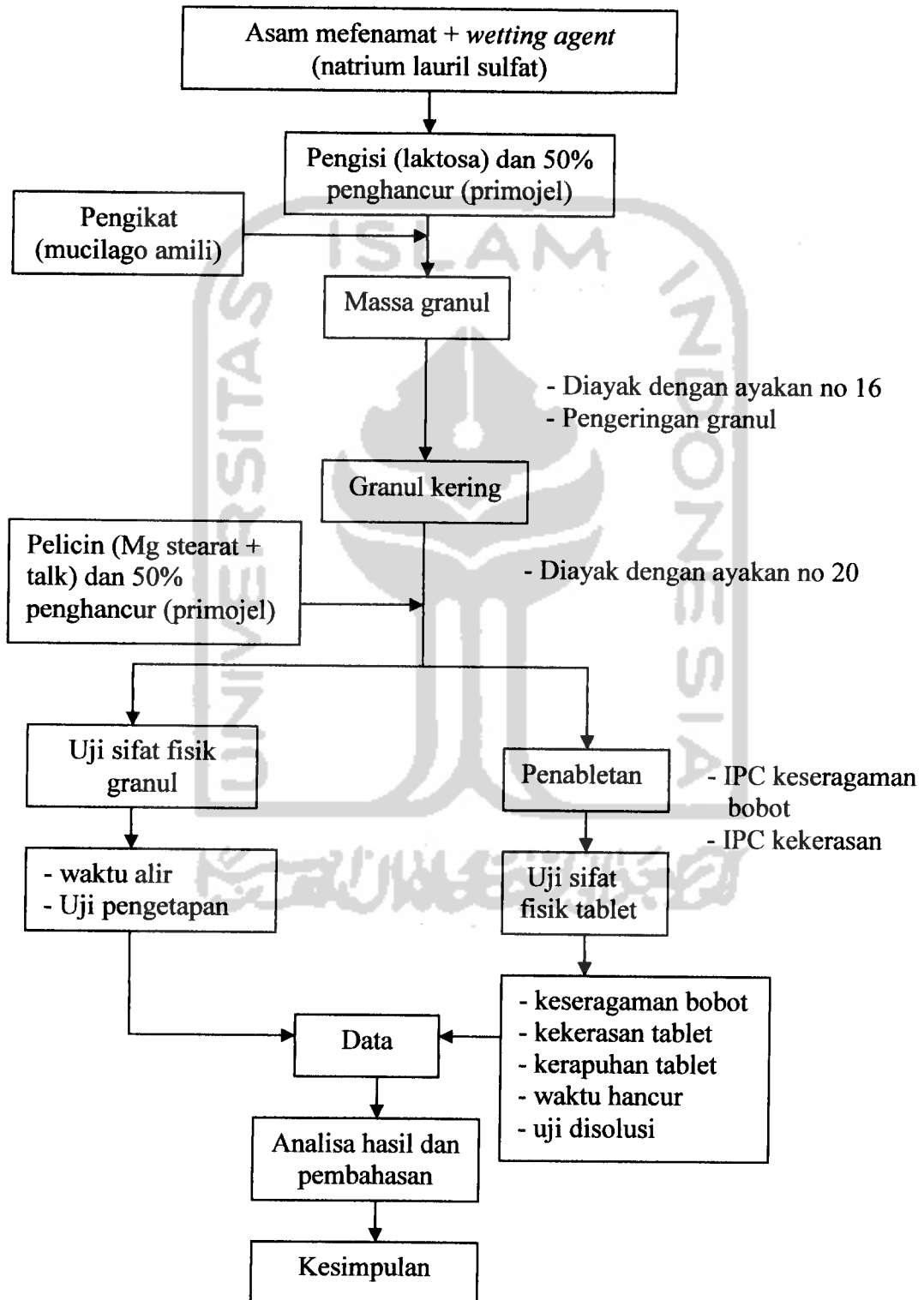
Bahan (mg)	Formula 1 Kontrol (-)	Formula 2 NLS 0,1%	Formula 3 NLS 0,2%	Formula 4 NLS 0,3%
asam mefenamat	250	250	250	250
natrium lauril sulfat	-	0,35	0,7	1,05
laktosa	31,75	31,4	31,05	30,7
primojel (8%)	28	28	28	28
amilum	22,7	23	23,1	22,6
Mg stearat	0,525	0,525	0,525	0,525
Talk	4,725	4,725	4,725	4,725

* Bobot tablet asam mefenamat 350 mg

Keterangan NLS = natrium lauril sulfat

3. Skematika Cara Penelitian

Berikut adalah skematika pembuatan tablet asam mefenamat dengan bahan pembasah berupa natrium lauril sulfat :



Gambar 7. Skema jalannya penelitian.

Langkah pertama, yaitu asam mefenamat dengan natrium lauril sulfat (dalam berbagai kadar) dicampur terlebih dahulu, kemudian ditambahkan bahan pengisi (laktosa) dan sebagian bahan penghancur (primojel) sampai homogen, langkah selanjutnya ditambahkan bahan pengikat berupa mucilago amili (10%) sampai terbentuk massa granul basah. Granul basah yang diperoleh lalu diayak dengan ayakan no.16 dan dikeringkan pada almari pengering pada suhu 45-50°C. Setelah kering, granul dilewatkan melalui lubang ayakan no.20 sehingga didapatkan granul yang lebih halus, kemudian ditambahkan primojel (sebagai penghancur) dan campuran Mg stearat - talk (sebagai pelicin). Uji sifat fisik dilakukan terhadap granul yang diperoleh, yaitu pengetapan dan waktu alir granul. Setelah itu, dilakukan proses penabletan dengan bobot total 350 mg disertai IPC keseragaman bobot dan kekerasan tablet. Setelah seluruh proses penabletan selesai, dilakukan uji sifat fisik tablet pada masing-masing formula.

4. Pemeriksaan sifat fisik granul.

a. Pemeriksaan waktu alir.

Ditimbang 100 gram granul, dimasukkan secara perlahan-lahan melalui tepi corong pengukur yang ujung tangkainya tertutup, kemudian penutup corong dibuka bersamaan dengan dihidupkannya stopwatch dan granul dibiarkan mengalir keluar. Kemudian dicatat waktu yang dibutuhkan granul untuk mengalir keluar dari corong. Granul yang mengalir ditampung pada suatu penyangga untuk diukur sudut diamnya. Dilakukan replikasi sebanyak 5 kali.

Sudut diamnya dihitung dengan rumus:

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{h}{r} \dots\dots\dots (5)$$

dengan h = tinggi kerucut,

r = diameter penyangga.

b. Pengetapan.

Granul dimasukkan kedalam gelas ukur 100 ml sampai volume 100 ml, selanjutnya gelas ukur dipasang pada alat *motorized Tapping Device*. Kemudian alat dihidupkan, lalu dicatat perubahan volume setelah pengetapan. Pengetapan dilakukan sampai permukaan granul tidak turun lagi (volume konstan). Dilakukan replikasi sebanyak 5 kali.

Indeks Pengetapan dapat dihitung dengan rumus :

$$CI = \frac{TD - LD}{TD} \times 100\% \dots\dots\dots (6)$$

Dimana : CI = Carr's Compressibility Index
 TD = Berat jenis granul sebelum pengetapan
 LD = Berat jenis setelah pengetapan

$$\text{Berat jenis diperoleh dari rumus} = \frac{m}{V} \dots\dots\dots (7)$$

Dimana : m = massa granul (gram)
 V = volume granul (liter)

5. Pencetakan Tablet Asam Mefenamat

Setelah dilakukan uji sifat alir massa granul, selanjutnya granul dicetak dengan menggunakan mesin cetak *single punch*. Dilakukan optimasi terhadap mesin tablet agar didapatkan bobot tablet 350 mg dan kekerasan 6 kg. Disamping itu, dilakukan juga IPC (*in proses control*) terhadap tablet yang dihasilkan, lalu diuji kekerasan dan keseragaman bobotnya. Setelah dihasilkan tablet dengan keseragaman dan kekerasan yang konsisten, baru dilakukan pencetakan tablet secara keseluruhan.

6. Uji Sifat Fisik Tablet Asam Mefenamat

a. Uji Keseragaman Bobot.

Sebanyak 20 tablet diambil secara acak, lalu ditimbang satu per satu dengan menggunakan neraca analitik, kemudian dihitung berat rata-rata tablet (\bar{X}) dan standar deviasinya (SD). Dari 20 tablet tersebut jika ditimbang satu per satu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari 5% dan tidak ada satu tablet pun yang menyimpang lebih dari 10% dari tablet rata-ratanya.

b. Kekerasan

Sepuluh tablet diambil secara acak, tablet diletakkan dengan posisi tegak lurus (horisontal) pada alat *hardness tester* kemudian alat dinyalakan dan diberi tekanan hingga tablet pecah. Kekerasan tablet dapat dibaca pada hasil *print* yang ada.

c. Uji Kerapuhan

Sebanyak 20 tablet yang diambil secara acak dibebaskan dengan alat aspirator, lalu ditimbang dengan neraca analitik dan dimasukkan dalam alat *Friabilator*. Pengujian dilakukan selama 4 menit atau 100 putaran dengan kecepatan putar 25 rpm. Tablet dikeluarkan dari *Friabilator*, dibebaskan dan ditimbang lagi. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam selisih antara berat tablet sebelum dan sesudah pengujian dibagi berat mula-mula dikalikan 100%. Dilakukan replikasi sebanyak 5 kali.

$$\text{Kerapuhan (\%)} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \dots\dots\dots (8)$$

Dimana W1 : Berat tablet mula- mula

 W2 : Berat tablet setelah diuji

e. Uji Waktu Hancur

Lima buah tablet dimasukkan dalam tabung *Disintegration Tester*. Setiap tabung diisi satu tablet dan satu buah cakram, kemudian dimasukkan dalam penangas air pada temperatur $37^\circ\text{C} \pm 2$. Alat dijalankan sampai semua fraksi pecahan tablet lewat ayakan yang terletak di bagian bawah alat. Dicatat waktu yang diperlukan sebagai waktu hancur tablet.

7. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,2

Larutan dapar fosfat dibuat dengan cara mencampurkan 50,0 ml larutan KH_2PO_4 0,2 M dengan 34,7 ml NaOH 0,2 N yang selanjutnya diencerkan dengan air suling bebas karbondioksida hingga 200 ml. Larutan KH_2PO_4 0,2 M dibuat dengan melarutkan 27,22 gram garam tersebut dengan air suling bebas karbondioksida sampai 1000 ml. Larutan NaOH 0,2 M dibuat dengan melarutkan 8 gram NaOH dalam air suling bebas karbondioksida sampai volume 1000 ml.

Larutan dapar fosfat ini selanjutnya diukur pH-nya dengan pH meter hingga didapat pH $7,2 \pm 0.05$. Larutan ini selanjutnya digunakan dalam pembuatan kurva baku asam mefenamat dan dalam pengujian kecepatan disolusi tablet asam mefenamat.

8. Pembuatan Larutan Stok

Dibuat dengan melarutkan 100,0 mg asam mefenamat dalam dapar fosfat pH 7,2 sampai 100,0 ml sehingga diperoleh kadar 1 mg/ml.

9. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Dari larutan stok diambil 1,0 ml dan diencerkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,2 sampai 50,0 ml, sehingga diperoleh kadar 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada kisaran panjang gelombang 200-300 nm.

10. Pembuatan Kurva Baku Asam Mefenamat

Dari larutan stok diambil 0,25 ml ; 0,3 ml ; 0,35 ml ; 0,4 ml ; 0,45 ml ; 0,5 ml ; 0,55 ml dengan menggunakan mikropipet, kemudian masing-masing diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,2 sampai 50,0 ml, sehingga diperoleh seri kadar 5,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 6,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 7,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 8,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 9,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 10,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 11,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, kemudian dilakukan pembacaan absorbansi pada panjang gelombang maksimum. Hubungan antara kadar asam mefenamat dan serapannya dibuat persamaan garis. Persamaan garis ini merupakan kurva baku untuk menentukan kadar asam mefenamat hasil pengujian kecepatan disolusi asam mefenamat.

11. Pengujian Kecepatan Disolusi Tablet Asam Mefenamat

Alat yang digunakan adalah *dissolution tester* (Erweka tipe DT 708) tabung uji disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat pH 7,2 sebanyak 900 ml yang diatur suhunya sehingga mencapai $37,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Kemudian tablet dicelupkan kedalam tabung, motor pengaduk dihidupkan dengan kecepatan putar 50 rpm.

Cuplikan diambil sebanyak 5,0 ml pada tiap- tiap waktu tertentu (2, 5,10, 15, 30, 45, dan 60 menit). Setiap pengambilan sampel, cairan dalam tabung disolusi segera diganti dengan medium disolusi yang sebanyak 5 ml agar volume medium disolusi dalam tabung tetap konstan. Penentuan kadar asam mefenamat yang terlarut ditentukan dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum.

C. Analisis Hasil

Hasil pengujian berbagai parameter diatas dianalisis dengan menggunakan dua cara, yaitu :

1. Pendekatan Teoritis

Pemeriksaan kualitas granul harus memenuhi persyaratan antara lain :

- a. Sifat alir untuk 100 g granul yang baik < 10 detik
- b. Sudut diam yang baik berada pada range $25 - 40^{\circ}$.
- c. *Carr Compressibility Index* / CI memenuhi persyaratan sifat alir yang baik yaitu pada range $5 - 15\%$.

Pemeriksaan kualitas tablet juga harus memenuhi persyaratan sebagai berikut :

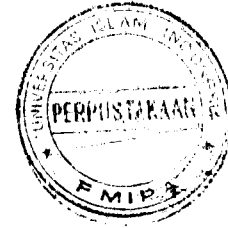
- a. Keseragaman bobot, penyimpangan bobot rata-rata tablet dengan bobot > 300 mg adalah tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari 5% dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 10% .
- b. Kekerasan tablet yang baik adalah konstan 6 kg
- c. Persentase kerapuhan tidak lebih dari 1% .
- d. Waktu hancur tablet tidak bersalut < 15 menit
- e. Uji disolusi tablet asam mefenamat.

2. Pendekatan Statistik

Uji analisis hasil dilakukan dengan menggunakan parameter harga $DE_{60(\%)}$ (*Dissolution Efficiency*) Data yang diperoleh dari uji disolusi pada menit ke 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60 dianalisis secara statistik menggunakan ANOVA satu arah, jika terjadi perbedaan bermakna dilanjutkan uji t dengan tingkat kepercayaan 95 %.



BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN
A. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul



Dari evaluasi sifat alir, perhitungan sudut diam, dan *Carr Compressibility Index* granul asam mefenamat diperoleh hasil sebagaimana disajikan dalam Tabel 2 berikut ini :

Tabel II. Hasil evaluasi sifat alir massa granul asam mefenamat

Pemeriksaan	Formula			
	Formula Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
Waktu Alir (detik)	6,84 ± 0,31	6,36 ± 0,23	7,07 ± 0,38	7,13 ± 0,21
Sudut Diam (°)	30,08 ± 0,67	29,65 ± 0,95	29,42 ± 1,52	30,17 ± 0,65
<i>Carr Compressibility Index</i> / CI (%)	13,04 ± 1,24	12,15 ± 1,07	11,59 ± 1,09	14,08 ± 1,45

Keterangan :

- Formula Kontrol : Tanpa penambahan natrium lauril sulfat
- Formula I : Pambahan natrium lauril sulfat 0,1%
- Formula II : Pambahan natrium lauril sulfat 0,2%
- Formula III : Pambahan natrium lauril sulfat 0,3%

1. Waktu Alir

Waktu alir merupakan salah satu parameter sifat fisik serbuk yang akan berpengaruh pada proses penabletan. Aliran granul yang kurang baik akan menyebabkan aliran granul dari *hopper* ke dalam *die* tidak sempurna, akibatnya akan mempengaruhi keseragaman bobot tablet.

Menurut Guyot, 100 gram granul atau serbuk dengan waktu alir lebih dari 10 detik akan mengalami kesulitan pada waktu penabletan. Hasil pengukuran 100 gram serbuk dari semua formula menunjukkan bahwa waktu alir untuk formula kontrol, I, II dan III secara berurutan adalah: 6,84 detik; 6,36 detik; 7,07 detik; dan 7,13 detik. Dari rata-rata diatas, waktu alir semua formula kurang dari 10 detik, sehingga semua formula dapat dikatakan mempunyai waktu alir yang baik.

Penggunaan natrium lauril sulfat pada formula I, II, dan III tidak memberikan pengaruh yang signifikan ($P>0,05$) terhadap sifat alir granul asam mefenamat. Hal ini dikarenakan konsentrasi natrium lauril sulfat yang digunakan relatif kecil sehingga keberadaannya tidak berpengaruh terhadap sifat alir granul asam mefenamat.

2. Sudut Diam

Menurut Wadke dan Jacobson (1980), besarnya sudut diam yang dapat menunjukkan adanya bahan yang dapat mengalir bebas berada pada range 25- 40°. Besar kecilnya sudut diam juga dipengaruhi oleh bentuk, ukuran, dan kelembaban serbuk. Dari tabel II diatas dapat dilihat bahwa sudut diam untuk masing masing formula berada pada range 25- 40°, dimana formula kontrol : 30,08°; formula I : 29,65°; formula II : 29,422°; dan formula III : 30,168°. Sehingga dapat dikatakan bahwa serbuk pada semua formula mempunyai sifat alir yang baik. Hal ini sangat mendukung dalam pembuatan tablet selanjutnya.

Penggunaan natrium lauril sulfat pada formula I, II, dan III tidak memberikan pengaruh yang signifikan ($P>0,05$) terhadap sudut diam granul asam mefenamat. Hal ini juga dikarenakan jumlah natrium lauril sulfat yang digunakan pada masing-masing formula relatif kecil sehingga keberadaannya tidak mempengaruhi hasil uji sudut diam granul asam mefenamat.

3. Carr Compressibility Index / CI

Carr Compressibility Index (CI) merupakan parameter yang digunakan untuk mengetahui kemampuan serbuk atau granul untuk mengisi ruang antar granul sehingga serbuk atau granul berada dalam kondisi yang lebih mampat, parameter ini dipengaruhi oleh bentuk, ukuran dan kerapatan dari granul. CI dapat diperoleh dari persentase selisih berat jenis (BJ) massa granul sebelum dan setelah pengetapan dibagi BJ massa granul sebelum pengetapan. Menurut J. Wells (1988) Kriteria harga CI yang baik adalah 5 – 15%.

Dari tabel II, diperoleh data untuk masing-masing formula kontrol, I, II, dan III secara berurutan adalah 13,04%; 12,15%; 11,59%; dan 14,08%. Dari hasil diatas dapat diketahui bahwa semua formula memiliki harga CI di bawah 15%,

sehingga dapat dikatakan bahwa keempat formula memiliki Harga CI yang baik, hal ini akan mempermudah proses pembuatan tablet selanjutnya. Dari tampilan data diatas, dapat dilihat bahwa penggunaan natrium lauril sulfat pada formula kontrol, I, II, dan III tidak memberikan pengaruh yang signifikan ($P>0.05$) terhadap *Carr Compressibility Index* granul asam mefenamat.

B. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Granul yang telah diperoleh selanjutnya dicetak menggunakan mesin tablet *single punch* dengan tekanan kompresi yang dikontrol dengan berat masing-masing tablet sebesar 350 mg. Pemeriksaan sifat fisik tablet dari formulasi tablet asam mefenamat dengan bahan pembasah berupa natrium lauril sulfat meliputi keseragaman bobot; kekerasan; kerapuhan; dan waktu hancur tablet yang ditampilkan dalam tabel III Berikut ini :

Tabel III. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet asam mefenamat

No	Pemeriksaan	Formula			
		Formula Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
1.	Keseragaman Bobot				
	a) Bobot Tablet (mg)	349,45±2,61	359,90±4,29	347,75±4,40	354,40±3,09
	b) Penyimpangan Bobot (%)	2,15±1,39	3,51±2,31	3,53±2,51	2,38±1,89
	c) CV (%)	0,75	1,19	1,27	0,87
2.	Kekerasan (kg)	5,59 ± 0,69	6,63 ± 0,71	6,61 ± 1,09	6,32 ± 0,69
3.	Kerapuhan (%)	0,66 ± 1,09	0,10 ± 0,04	0,20 ± 0,05	0,26 ± 0,10
4.	Waktu hancur (menit)	18,63 ± 1,30	21,19 ± 0,58	15,88 ± 0,36	9,41 ± 0,29

Keterangan :

- Formula Kontrol : Tanpa penambahan natrium lauril sulfat
- Formula I : Pambahan natrium lauril sulfat 0,1%
- Formula II : Pambahan natrium lauril sulfat 0,2%
- Formula III : Pambahan natrium lauril sulfat 0,3%

1. Keseragaman Bobot

Farmakope Indonesia edisi III mensyaratkan bahwa suatu tablet tidak bersalut dengan bobot yang lebih dari 300 mg tidak boleh lebih dari dua tablet yang menyimpang bobotnya dari 5% dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 10%. Selain itu, tablet dikatakan seragam jika memiliki harga CV kurang dari 5%.

Dari data hasil pengujian keseragaman bobot pada tabel III terlihat bahwa tidak ada tablet yang menyimpang lebih dari 10% robot rata-ratanya, sehingga dapat dikatakan tablet memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet yang dipersyaratkan Farmakope Indonesia edisi III. Dari data harga CV juga dapat dilihat bahwa tidak ada tablet yang harga CVnya lebih dari 5 %, sehingga dapat dikatakan bahwa variasi bobot tablet seragam.

Faktor yang mempengaruhi keseragaman bobot antara lain sifat alir, jika sifat alirnya baik, maka jumlah campuran yang masuk kedalam ruang cetak relatif konstan, sehingga diperoleh bobot tablet yang sama dan variasi bobot yang ada relatif kecil. Faktor lain yang berpengaruh adalah mesin tablet, kondisi mesin yang kurang baik serta sering berubahnya pengaturan tekanan atau pengaturan volume dapat menyebabkan terjadinya variasi bobot tablet.

Natrium lauril sulfat akan berfungsi optimal sebagai pembasah jika bersentuhan dengan pelarut air, sedangkan pada uji ini tidak melibatkan adanya pelarut air, sehingga penambahan bahan pembasah berupa natrium lauril sulfat tidak memberikan efek yang signifikan ($P>0,05$) untuk menyeragamkan bobot tablet, jadi dapat disimpulkan bahwa besar kecilnya natrium lauril sulfat yang ditambahkan tidak berefek pada keseragaman bobot.

2. Kekerasan

Uji Kekerasan dimaksudkan untuk menilai ketahanan tablet terhadap kekuatan mekanik, seperti guncangan atau benturan dengan benda lain setelah penabletan seperti pada pengemasan ataupun transportasi kekonsumen.

Dalam penelitian ini kekerasan merupakan faktor penting yang harus dikontrol karena kekerasan tablet akan mempengaruhi waktu hancur dan kecepatan disolusi tablet. Semakin tinggi kekerasan tablet maka waktu hancurnya

akan semakin lama dan kecepatan disolusinyapun menurun. Faktor- faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet antara lain : kompresibilitas bahan, tekanan kompresi mesin pencetak tablet, dan jumlah bahan pengikat yang digunakan.

Kekerasan yang baik adalah 4-8 kg (parrot, 1971), namun dalam penelitian ini, kekerasan tablet keempat formula dikontrol sehingga didapati kekerasan sekitar 6 kg, tujuannya adalah untuk menghindari adanya pengaruh kekerasan tablet terhadap uji disolusi. Kekerasan tablet akan berpengaruh terhadap waktu hancur dan kecepatan disolusi tablet. Semakin tinggi kekerasan tablet maka partikel- partikel yang menyusun tablet akan semakin sulit lepas dari sediaannya sehingga waktu hancur akan meningkat dan kecepatan disolusinyapun menurun. Dari hasil uji kekerasan tablet didapatkan kekerasan formula kontrol : 5,99 kg; formula I : 6,63 kg; formula II : 6,61 kg; dan formula III : 6,32 kg.

Dari hasil uji kekerasan diatas, semua formula mempunyai kekerasan yang seragam namun formula kontrol mempunyai kekerasan yang paling kecil, sehingga pada pengujian sifat fisik tablet selanjutnya kemungkinan akan mengalami permasalahan jika dibandingkan dengan formula tablet yang lain.

Pada uji ini, penambahan bahan pembasah berupa natrium lauril sulfat memberikan efek yang baik terhadap kekerasan tablet. Adanya natrium lauril sulfat dapat membantu proses pembasahan pada saat proses penggranulan dengan pengikat yang berupa mucilago amili, dimana mucilago akan cenderung terdistribusi optimal pada granul sehingga memudahkan proses pemampatan saat pencetakan serta optimasi kekerasan pada mesin pencetak tablet.

3. Kerapuhan Tablet

Kerapuhan merupakan parameter lain dari sifat fisik tablet yang menggambarkan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan atau pengikisan yang berasal dari tengah tablet maka kerapuhan menggambarkan ketahanan yang berasal dari tepi tablet atau permukaan tablet. Oleh karena itu, faktor yang mempengaruhi kekerasan juga akan berpengaruh terhadap kerapuhan tablet.

Tablet mempunyai persyaratan yang baik bila prosentase kerapuhan tidak lebih dari 1%. Pada tabel 3 terlihat bahwa kerapuhan formula I : 0,100%; formula II : 0,197%; formula III : 0,262% dan formula kontrol : 0,659%. Dari hasil diatas, semua formula memenuhi persyaratan. Penambahan bahan pembasah berupa natrium lauril sulfat tidak memberikan efek yang signifikan ($P > 0,05$) pada uji kerapuhan tablet, jadi dapat disimpulkan bahwa besar kecilnya natrium lauril sulfat yang ditambahkan tidak berefek pada kerapuhan tablet.

4. Waktu Hancur

Waktu hancur tablet adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur menjadi partikel-partikel. Faktor yang mempengaruhi waktu hancur adalah karakteristik granul, kekerasan tablet dan jumlah bahan pengikat yang digunakan.

Langkah pertama yang penting bagi tablet sebelum melarut adalah pecahnya tablet menjadi partikel-partikel kecil atau granul penyusunnya. Menurut Farmakope Indonesia edisi III, tablet tidak bersalut yang baik waktu hancurnya kurang dari 15 menit. Dari data hasil penelitian pada tabel 3 menunjukkan adanya penurunan kecepatan waktu hancur tablet dari formula I : 21,19 menit; formula II 15,878 menit; formula kontrol 18,634 menit dan yang paling cepat adalah formula III 9,408 menit (formula I > kontrol > II > III). Dari hasil diatas, yang memenuhi persyaratan hanya pada formula III, sedangkan pada formula yang lain tidak memenuhi persyaratan karena waktu hancurnya lebih dari 15 menit. Waktu hancur formula kontrol lebih cepat jika dibandingkan dengan formula I hal ini berkaitan dengan kekerasan tablet formula kontrol yang lebih kecil jika dibandingkan dengan kekerasan tablet formula I dan formula II.

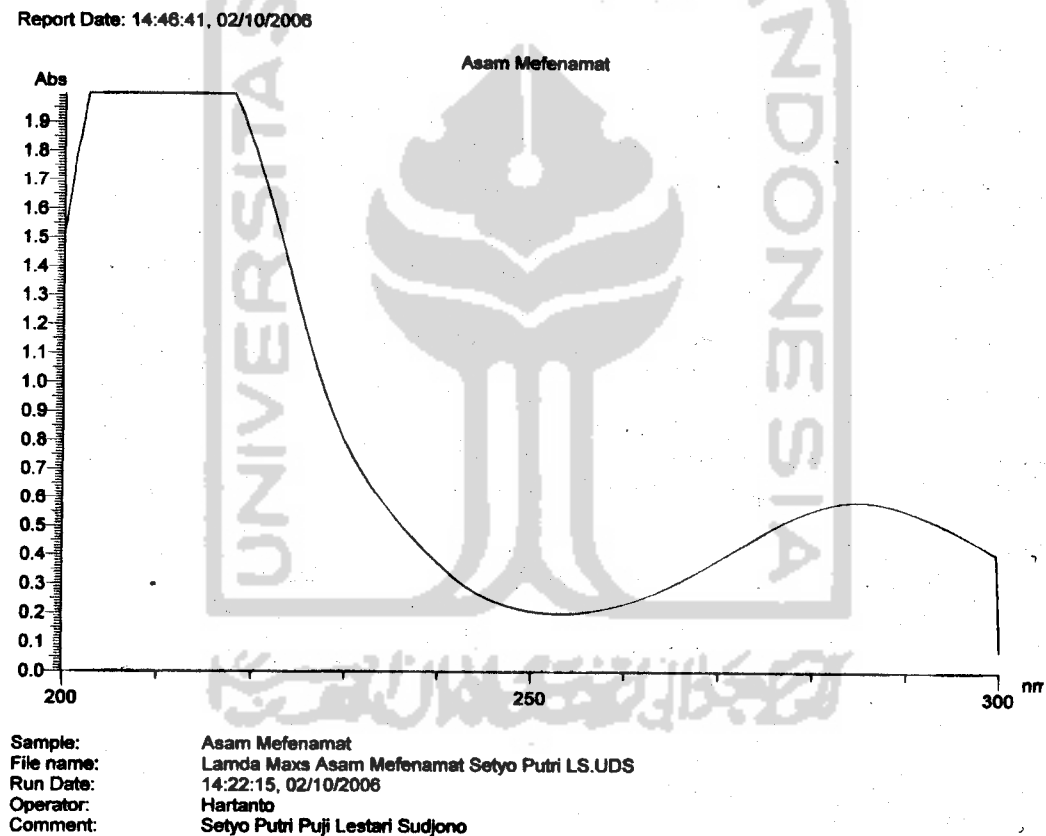
Wetting agent berupa natrium lauril sulfat akan memberikan efek mempercepat waktu hancur melalui mekanisme menurunkan sudut kontak antara tablet dengan air, sehingga air akan lebih mudah masuk kedalam tablet dan memecah tablet. Penambahan bahan pembasah berupa natrium lauril sulfat memberikan efek yang signifikan ($P < 0,01$) terhadap waktu hancur tablet, jadi semakin besar konsentrasi *wetting agent* yang ditambahkan, maka waktu hancurnya akan semakin cepat.

C. Uji Disolusi

1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang dimana terjadi eksitasi elektronik yang memberikan absorban maksimum. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum asam mefenamat dilakukan dengan menggunakan media dapar fosfat pH 7,2. Dari penelitian diperoleh panjang gelombang serapan maksimum asam mefenamat sebesar 285 nm.

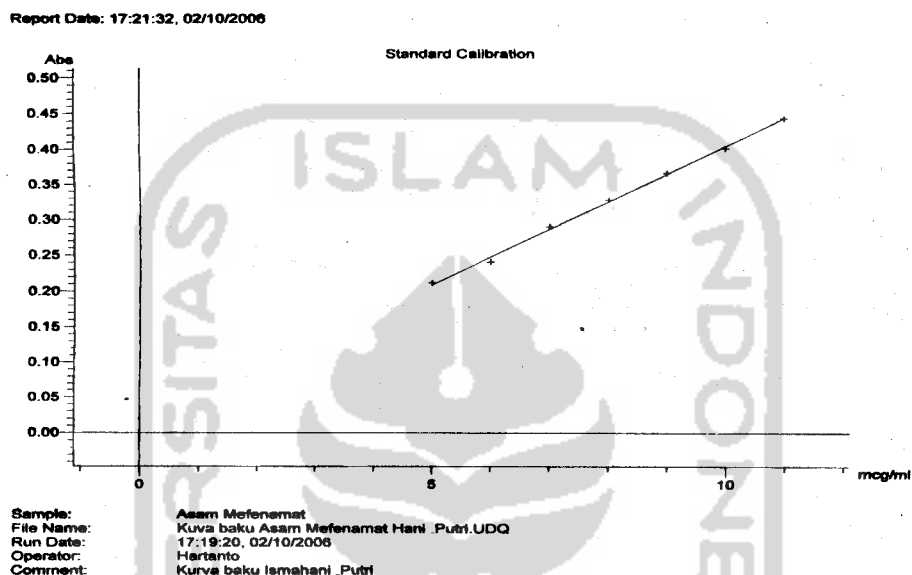
Grafik panjang gelombang serapan maksimum asam mefenamat dapat dilihat pada gambar 8 berikut ini :



Gambar 8. Grafik serapan maksimum asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,2

2. Pembuatan Kurva Baku

Kurva baku diperlukan untuk menentukan kadar suatu senyawa dari larutan yang tidak diketahui kadarnya. Dibuat beberapa larutan asam mefenamat dalam media dapar fosfat pH 7,2 dengan berbagai variasi kadar. Variasi kadar yang digunakan adalah 5, 6, 7, 8, 9, 10, dan 11 µg/ml. Hasil *scanning* kurva baku dapat dilihat pada gambar 9 berikut :



Gambar 9. Grafik kurva baku asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,2

Setelah diukur absorbansinya pada panjang gelombang serapan maksimum 285 nm didapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel IV. Data kurva baku asam mefenamat

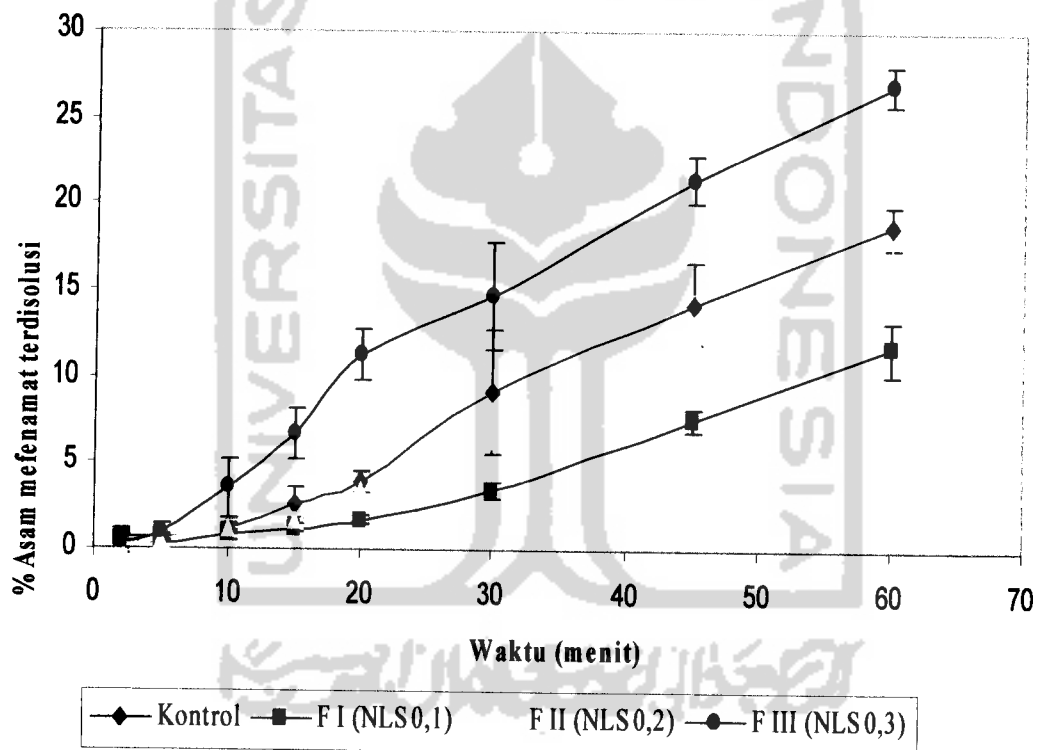
Kadar (µg/ml)	Absorbansi
5,0	0,211
6,0	0,241
7,0	0,291
8,0	0,329
9,0	0,367
10,0	0,402
11,0	0,444

Dari hasil data diatas diperoleh persamaan regresi linear $Y = 0,039X + 0,013$ dan $r = 0,999$. Dimana Y adalah serapan baku asam mefenamat pada panjang gelombang 285 nm, X adalah kadar larutan baku asam mefenamat dan r adalah koefisien korelasi.

3. Penetapan Kadar Obat Terdisolusi

Pelepasan zat aktif sangat penting pada sediaan padat. Dalam bentuk sediaan padat seperti tablet, khasiat obat ditentukan oleh jumlah obat yang dilepaskan dari bentuk sediaan. Hal ini ditentukan oleh waktu hancur, dan kecepatan pelarutan zat aktif. Pelepasan obat tersebut terjadi setelah ada kontak antara sediaan dengan cairan cerna.

Pada uji disolusi ini, digunakan kurva baku dan panjang gelombang yang diperoleh dari penetapan kadar asam mefenamat dalam tablet. Data hasil uji disolusi tablet asam mefenamat kemudian dibuat profil laju disolusi yang dapat dilihat pada gambar 10 berikut ini :



Gambar 10. Profil laju disolusi tablet asam mefenamat

Dari gambar 10 tersebut diatas dapat dilihat bahwa presentase kadar asam mefenamat yang terlarut meningkat dari Formula I < II < III. Dari gambar 10 juga dapat diketahui bahwa kadar *wetting agent* yang optimal dari keempat formula yang dapat memberikan peningkatan kadar terdisolusi terbesar adalah formula III dengan konsentrasi natrium lauril sulfat sebesar 0,3%. Hal ini belum dapat dipastikan bahwa yang mengakibatkan laju disolusinya meningkat hanya *wetting agent*nya saja, akan tetapi ada pengaruh perbedaan kekerasan pada masing-masing

formula. Kekerasan yang berbeda menyebabkan proses disintegrasi dan pelepasan obatnya akan berbeda pula. Kekerasan tablet yang rendah akan mempercepat proses disolusinya dan kekerasan tablet yang tinggi akan memperlambat proses disolusinya.

Pada Formula kontrol, kadar asam mefenamat yang terlarut lebih tinggi dari formula I dan formula II. Hal ini mungkin disebabkan karena kekerasan tablet formula kontrol yang lebih rendah jika dibandingkan dengan formula I dan formula II, sehingga mempengaruhi waktu hancur dan laju disolusinya menjadi lebih cepat.

Penelitian ini hanya menggambarkan peningkatan disolusi tablet asam mefenamat yang disebabkan adanya penambahan *wetting agent* berupa natrium lauril sulfat. Dalam penelitian ini tidak dilakukan perbandingan laju disolusi antara asam mefenamat yang dibuat dengan tablet asam mefenamat yang beredar di pasaran, hal ini dikarenakan dipasaran belum tersedia sediaan asam mefenamat dosis 250 mg dalam bentuk tablet, sehingga tidak diketahui apakah laju disolusi tablet asam mefenamat yang dibuat lebih baik atau tidak dengan tablet asam mefenamat yang beredar dipasaran.

Penambahan surfaktan dapat meningkatkan kelarutan asam mefenamat disebabkan sifat dari surfaktan sebagai *wetting agent* yang dapat menurunkan tegangan antarmuka antara asam mefenamat dengan pelarutnya sebagai akibat dari turunnya tegangan antarmuka maka akan menurunkan sudut kontak sehingga proses pembasahan dan kelarutannya akan lebih cepat.

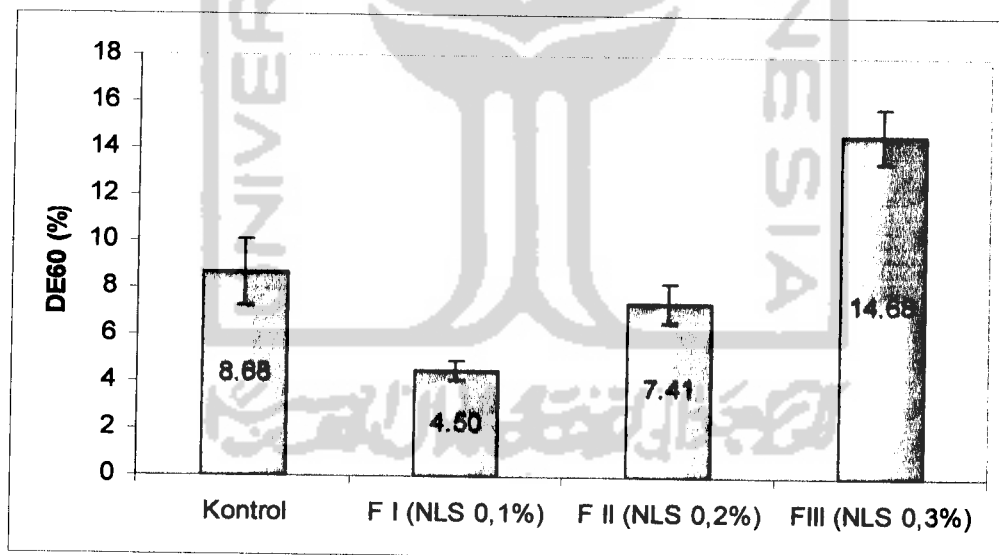
4. Dissolution Efficiency (DE)

Dissolution Efficiency merupakan perbandingan luas daerah di bawah kurva dengan luas bujur sangkar yang menunjukkan 100% zat terlarut. Dalam penelitian ini uji disolusi dilakukan sampai menit ke-60 (DE_{60} (%)). Hasil uji *Dissolution Efficiency* (DE_{60}) dari formula tablet asam mefenamat dapat dilihat pada tabel VI berikut ini :

Tabel V. Data hasil uji DE_{60} (%) dari formula tablet asam mefenamat

Formula	DE_{60} (%)
Kontrol	$8,68 \pm 1,39$
I	$4,50 \pm 0,47$
II	$7,41 \pm 0,83$
III	$14,68 \pm 1,16$

Dari data tersebut dapat dibuat kurva histogram hubungan kadar *wetting agent* terhadap DE_{60} (%) yang dapat dilihat pada gambar dibawah ini :



Gambar 11. Histogram DE_{60} (%) pada formula tablet dengan berbagai kadar natrium lauril sulfat.

Dari tabel V dan gambar 11 dapat diketahui bahwa formula III menunjukkan *Dissolution Efficiency* (DE_{60}) yang paling besar diantara formula yang lain. Hal ini dikarenakan formula III merupakan formula yang mengandung natrium lauril sulfat dengan konsentrasi paling tinggi jika dibandingkan dengan formula yang lain. Semakin banyak zat pembasah yang ditambahkan akan

mendukung terjadinya proses pembasahan yang cepat yaitu melalui mekanisme penurunan sudut kontak antara asam mefenamat dengan pelarutnya, namun perlu diperhatikan penambahan *wetting agent* akan bersifat antipoda jika kadar yang ditambahkan terlalu banyak hingga akhirnya dapat menyebabkan penurunan kelarutan asam mefenamat. Dalam penelitian ini kadar terbesar natrium lauril sulfat yang ditambahkan sebesar 0,3%, dari hasil penelitian yang diperoleh, konsentrasi sebesar 0,3% masih memberikan hasil yang baik untuk meningkatkan laju disolusi tablet asam mefenamat.

Harga kumulatif DE_{60} (%) dari 5x replikasi dianalisis secara statistik menggunakan *ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji t dengan taraf kepercayaan 95% untuk mengetahui pengaruh penambahan natrium lauril sulfat terhadap disolusi tablet asam mefenamat.

Dari hasil analisis dengan *ANOVA* diperoleh bahwa nilai signifikansi 0,000 ($<0,05$), hal ini berarti ada perbedaan antara keempat formula. Untuk melihat perbedaan tersebut maka analisis dilanjutkan dengan uji *Tukey*.

Hasil analisis dengan *Tukey test* dari harga DE_{60} (%) tablet asam mefenamat dengan *wetting agent* berupa natrium lauril sulfat menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada formula I dan III terhadap kontrol, namun pada formula II tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kontrol. Hal ini dikarenakan adanya perbedaan kekerasan pada formula kontrol yang relatif lebih kecil jika dibandingkan dengan formula I, II, dan III. Adanya perbedaan kekerasan akan berpengaruh pada menurunnya waktu hancur tablet yang dihasilkan, hingga akhirnya akan mempengaruhi uji disolusinya.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Penambahan natrium lauril sulfat sebagai *wetting agent* memberikan pengaruh yang baik terhadap waktu hancur, dimana semakin besar konsentrasi natrium lauril sulfat, maka waktu hancurnya akan semakin cepat, namun penambahan natrium lauril sulfat tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap sifat fisik tablet yang lain.
2. Penambahan natrium lauril sulfat sebagai *wetting agent* dapat meningkatkan disolusi tablet asam mefenamat, dimana semakin besar konsentrasi natrium lauril sulfat, maka disolusinya akan meningkat ($F I < F II < F III$), hal ini menunjukkan bahwa penambahan natrium lauril sulfat sebagai *wetting agent* dapat meningkatkan kecepatan disolusi tablet asam mefenamat.

B. Saran

1. Perlu dilakukan uji kelarutan asam mefenamat dengan natrium lauril sulfat sebelum dicetak menjadi tablet untuk mengetahui konsentrasi *wetting agent* yang optimum untuk melarutkan asam mefenamat.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menghasilkan tablet asam mefenamat yang memenuhi persyaratan sifat fisik tablet secara umum dengan cara meningkatkan konsentrasi *wetting agent*.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 6, 7.
- Anonim, 1986, *Handbook of Pharmaceutical Exipients*, American Pharmaceutical Assosiation, Washington DC, 271-272.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 4, 43, 595.
- Anonim, 1996, *The Merck Index*, 12 th ed, Merck & Co. Inc, Rahway, USA, 5842.
- Anonim, 1997, *Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) available at <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm> (diakses 2 agustus 05).
- Anonim, 2005, a, *Formulation Factors, They Can Make All The Difference* available at <http://66.102.9.104/search?q=cache:7KwKTCVJL MJ:wey238ab.ch.iup.edu/olcciii/formulate.htm+wetting+agent +formulation +tabletsodium +lauryl+sulphate&hl=id> (diakses 2 agustus 05).
- Anonim, 2005, b, *Laboratory 1 - Anonim, 2005, Laboratory 1 - Surface Tension* available at <http://pharmacy.wilkes.edu/kibbeweb/lab2.html> (diakses 2 agustus 05)
- Ansel, H.C., Allen, L. V., Popovich, N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems*, Seventh Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Washington, 180, 209-213.
- Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi keempat, Diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 119, 1467, 197, 258, 382.
- Bandelin, F.J., 1980, *Compressed Tablets by Wet Granulation*, In Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B., (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Form Tablets*, Vol I, Marcel Dekker, Inc., New York, 133, 137, 149-150, 152, 157-158, 160, 174.
- Banker, G.S., dan Anderson, N.R., 1994, *Tablet*, Dalam Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (Eds.), *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, edisi ketiga, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, UI-Press, 348, 648-649, 655-656, 685, 690, 697-698, 702, 269, 382.

- Cooper dan Gunn's, 1975, *Dispensing for Pharmaceutical Students*, Twelfth Edition, Pitman Medical, 126, 129, 131, 135.
- Florence, A.T., 1981, Drug Solubilization in Surfactant Systems, In Yalkowsky, S.H., (Ed.), *Techniques of Solubilization of Drugs*, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 60, 63.
- Gunsel, W.C., dan Kanig, J.L., 1976, Tablets, In Lachman, L., Lieberman H.A., Kanig, J.L., (Eds.), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Second Edition, Lea & Febiger Philadelphia, 321, 325, 327-329, 331, 347-348.
- Hite.Michael.,2001,*Oral Delivery of Poorly Soluble Drugs, Part 2: Formulation Strategies for Solid Dosage Forms and Novel Delivery Systems for Controlled Release* available at http://66.102.9.104/search?q=cache:bxekmHAhKoJ:www.scolr.com/lit/PMPS_2003_2.df+drug+poorly+soluble+water&hl=id (diakses 2 agustus 05).
- Khan, K.A., & Rhodes, 1975, The Concept of Dissolution Efficiency, *J. Pharm. Pharmacol.*, 48-49.
- Lund, W., 1994, *The Pharmaceutical Codex Principles and Practice of Pharmaceutics*, Twelfth Edition, The Pharmaceutical Press, London, 6.
- Novella, T. S., 2005, Peningkatan Laju Furosemda Menggunakan Solubilizer, *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Parfitt, K., 1999, *Martindale The Complete Drug Reference*, Thirty-Second Edition, Vol I, The Pharmaceutical Press, London, 51-52.
- Parrott, E.L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Burgess Publishing Company, 73, 75, 82-83.
- Rosen, M.J., 1978, *Surfactans and Interfacial Phenomena*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 3.
- Shangraw, R.F., 1980, Compressed Tablets by Direct Compression, In Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B., (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Form Tablets*, Vol I, Marcel Dekker, Inc., New York, 202.
- Shargel, L., and Yu, A., 1999, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, Fourth Edition, McCraw-Hill, New York, 132.
- Swarbrick, J., 1970, *In vitro Models of Drug Dissolution In Current Concepts In The Pharmaceutical Science Biopharmaceutics*, 1st ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 976-989.

Syukri.Y.,2002, *Biofarmasetika*, UII press, Yogyakarta, 31, 36.

Voigt, R., 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh Soendani Noerono Soewandhi, Universitas Gajah Mada Press, Yogyakarta, 166, 171, 201- 207.

Wagner, J.G., 1971, *Biopharmaceutical and Relevant Pharmacokinetics*, in Syukri.Y., *Biofarmasetika*, UII press, Yogyakarta, 32.

Wells, J., 1988, *Pharmaceutical Preformulation*, Wiley, New York, 207.



The logo of Universitas Islam Indonesia is a watermark in the background. It features a central emblem of an open book with a quill pen resting on it, all within a shield-like shape. The text 'UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA' is written around the emblem, and there is Arabic calligraphy at the bottom.

Lampiran

Lampiran 1. Data uji sifat fisik granul asam mefenamat.

1. Uji waktu alir (menit)

Replikasi	Formula			
	Kontrol	I	II	III
1	7,03	6,15	7,59	7,01
2	6,41	6,24	7,01	7,30
3	6,66	6,73	6,83	7,30
4	7,19	6,45	7,30	6,82
5	6,93	6,25	6,63	7,21
Mean	6,84	6,36	7,07	7,13
SD	0,31	0,23	0,38	0,21

2. Uji sudut diam (°)

Replikasi	Formula			
	Kontrol	I	II	III
1	30,54	29,31	31,69	29,66
2	30,28	28,28	30,25	29,66
3	29,66	30,51	28,75	30,58
4	29,14	29,57	28,07	31,11
5	30,78	30,58	28,35	29,83
Mean	30,08	29,65	29,42	30,17
SD	0,67	0,95	1,52	0,65

3. Uji Carr Compressibility Index (%)

Replikasi	Formula			
	Kontrol	I	II	III
1	14,93	11,11	12,24	16,28
2	12,36	12,36	11,11	12,36
3	11,89	11,11	9,89	13,64
4	13,64	12,54	12,36	13,64
5	12,36	13,64	12,36	14,94
Mean	13,04	12,15	11,59	14,08
SD	1,24	1,07	1,09	1,45

Lampiran 2. Data uji sifat fisik tablet asam mefenamat.

1. Uji kekerasan (kg)

Replikasi	Formula			
	Kontrol	I	II	III
1	6,39	7,02	5,92	5,86
2	6,16	7,16	6,18	6,23
3	5,52	7,41	6,64	5,99
4	6,83	6,26	8,66	6,43
5	6,59	7,40	6,66	7,45
6	4,69	6,81	5,79	5,10
7	6,66	6,67	6,77	6,11
8	6,16	5,71	5,09	6,07
9	5,36	6,63	8,22	6,60
10	5,53	5,24	6,12	7,31
Mean	5,99	6,63	6,61	6,32
SD	0,69	0,71	1,09	0,69

Formula kontrol

Formula I

Formula II

Formula III

2. Uji kerapuhan (%)

Replikasi	Formula			
	Kontrol	I	II	III
1	0,16	0,06	0,17	0,20
2	2,61	0,11	0,17	0,43
3	0,18	0,13	0,14	0,25
4	0,16	0,06	0,26	0,26
5	0,17	0,15	0,24	0,17
Mean	0,66	0,10	0,20	0,26
SD	1,09	0,04	0,05	0,10

3. Uji waktu hancur (menit)

Replikasi	Formula			
	Kontrol	I	II	III
1	18,57	21,35	15,45	9,58
2	19,72	22,15	15,83	9,61
3	16,58	20,75	15,73	8,91
4	18,51	20,85	16,42	9,41
5	19,79	20,86	15,96	9,53
Mean	18,63	21,19	15,88	9,41
SD	1,30	0,58	0,36	0,29

4. Uji keseragaman bobot.

Replikasi	Formula							
	Kontrol		I		II		III	
	A	B	A	B	A	B	A	B
1	348	0,415	364	1,139	346	0,503	355	0,169
2	349	0,129	354	1,639	343	1,366	352	0,677
3	349	0,129	350	2,751	348	0,072	349	1,524
4	352	0,730	359	0,250	347	0,216	354	0,113
5	350	0,157	358	0,528	349	0,359	355	0,169
6	345	1,273	355	1,361	344	1,078	354	0,113
7	350	0,157	357	0,806	346	0,503	351	0,959
8	348	0,415	359	0,250	352	1,222	354	0,113
9	351	0,444	354	1,639	346	0,503	353	0,395
10	347	0,701	360	0,028	348	0,072	354	0,113
11	347	0,701	362	0,583	356	2,372	353	0,395
12	348	0,415	362	0,583	345	0,791	359	1,298
13	345	1,273	365	1,417	347	0,216	361	1,862
14	352	0,730	363	0,861	352	1,222	356	0,451
15	353	1,106	358	0,528	341	1,941	357	0,734
16	347	0,701	362	0,583	355	2,085	352	0,677
17	353	1,016	365	1,417	351	0,935	357	0,734
18	354	1,302	365	1,417	341	1,941	353	0,395
19	350	0,157	362	0,583	344	1,078	350	1,242
20	351	0,444	364	1,139	354	1,797	359	1,298
Mean	349,45	0,62	359,90	0,98	347,75	1,01	354,40	0,67
SD	2,61	0,40	4,29	0,64	4,40	0,72	3,09	0,53
CV	0,75		1,19		1,27		0,87	

Keterangan :

A : Bobot tablet (mg)

B : Penyimpangan terhadap bobot rata-rata (%)

Lampiran 3. Hasil disolusi tablet asam mefenamat (%) dalam medium dapar fosfat pH 7,2

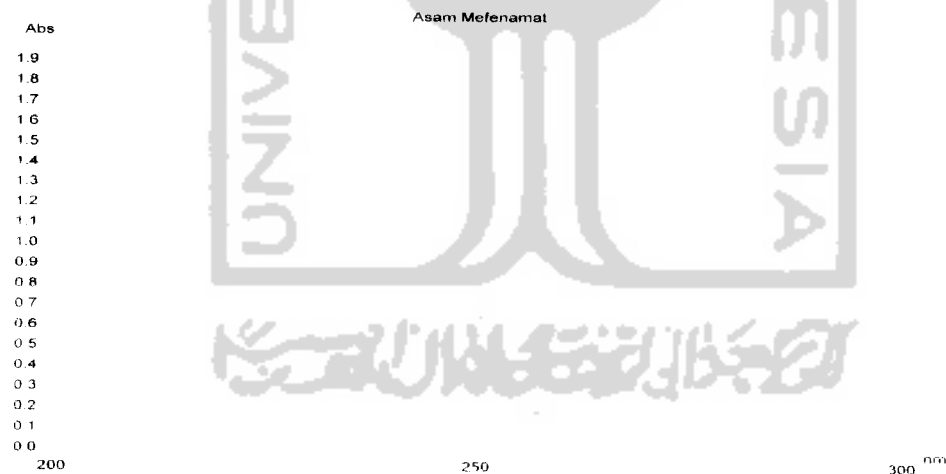
Waktu (menit)	Asam Mefenamat Terdisolusi (%)			
	Formula Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
2	0,66±0,31	0,43±0,68	0,20±0,30	0,40±0,38
5	0,66±0,14	0,40±0,33	0,48±0,54	0,96±0,46
10	1,20±0,19	0,84±0,27	1,12±0,54	3,55±1,71
15	2,68±0,86	1,20±0,24	1,64±0,46	6,68±1,53
20	3,93±0,65	1,70±0,22	3,47±0,93	11,20±1,44
30	9,09±3,56	3,48±0,51	7,42±1,57	14,68±3,17
45	14,25±2,40	7,47±0,64	12,41±2,43	21,44±1,33
60	18,70±1,27	11,68±1,54	16,18±2,58	26,87±1,09

Keterangan :

- Formula Kontrol : Tanpa penambahan natrium lauril sulfat
 Formula I : Pambahan natrium lauril sulfat 0,1%
 Formula II : Pambahan natrium lauril sulfat 0,2%
 Formula III : Pambahan natrium lauril sulfat 0,3%

Lampiran 4. Scanning panjang gelombang serapan maksimum asam mefenamat dalam dapar fosfat pH 7,2.

Report Date: 14:46:41, 02/10/2006



Sample: Asam Mefenamat
 File name: Lamda Maxs Asam Mefenamat Setyo Putri LS UDS
 Run Date: 14:22:15, 02/10/2006
 Operator: Hartanto
 Comment: Setyo Putri Puji Lestari Sudjono

Instrument: U-2800 Spectrophotometer
 Model: U-2800 Spectrophotometer
 Serial Number: 1
 ROM Version: 2501.11

Instrument Parameters:
 Measurement Type: Wavelength Scan
 Data Mode: Abs
 Starting Wavelength: 300.0 nm
 Ending Wavelength: 200.0 nm
 Scan Speed: 200 nm/min
 Sampling Interval: 0.2 nm
 Slit Width: 1.50 nm
 Lamp change mode: Auto
 Auto change wavelength: 340.0 nm
 Baseline Correction: User 1
 Response: Medium
 Path Length: 10.0 mm
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

Peak Integration

Method: Rectangular
Sensitivity: 1
Threshold: 0.0100

Peaks

Peak #	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)	Valley (nm)	Valley
1	300.0	285.0	253.2	0.590	19.857	253.2	0.200
2	253.2	211.0	200.0	2.301	64.004	200.0	1.526

Lampiran 5. Data kurva baku asam mefenamat dalam medium dapar fosfat

pH 7,2

Report Date: 17:21:32, 02/10/2006



Sample: Asam Mefenamat
File Name: Kuva baku Asam Mefenamat Hani Putri.UDG
Run Date: 17:19:20, 02/10/2006
Operator: Hartanto
Comment: Kurva baku Ismahani Putri

Instrument Model: U-2800 Spectrophotometer
Serial Number: 1
ROM Version: 2501.11

Instrument Parameters
Measurement Type: Photometry
Data Mode: Abs
Number of Wavelengths: 1
Wavelength 1: 285.0 nm
Slit Width: 1.50 nm
Lamp source: Auto
Lamp change wavelength: 340.0 nm
Baseline Correction: User 1
Path Length: 10.0 mm
(Abs values are corrected to 10 mm path length)

Std No. / Name	Abs(285.0)	Conc(mcg/ml)	diff	RD	t
1	0.211	5.000	0.087	20.524	0.7057
2	0.241	6.000	-0.178	-54.428	-1.8715
3	0.291	7.000	0.091	27.892	0.9591
4	0.329	8.000	0.058	17.884	0.6150
5	0.367	9.000	0.036	11.005	0.3784
6	0.402	10.000	-0.071	-21.893	-0.7459
7	0.444	11.000	-0.004	-1.1867	-0.0408

Calibration type: 1st order
Force curve through zero: No
Start (mcg/ml): 5.000
End (mcg/ml): 11.000
A0: -0.3262
A1: 25.524
R: 0.9990
R2: 0.9981

Lampiran 6. Contoh perhitungan kadar asam mefenamat terdisolusi hasil uji disolusi.

Persamaan kurva baku : $Y = 0,039X + 0,013$

$r = 0,999$

misal pada formula kontrol replikasi 1

Waktu (menit)	A	$\mu\text{g/ml}$	Pengenceran	$\mu\text{g/ml} \times$ Pengenceran	$\mu\text{g/900}$ ml	Faktor Koreksi	Faktor Terkoreksi	% Terdisolusi
2	0,089	1,815	1x	1,815	1,634	0	1,634	0,654
5	0,113	2,450	1x	2,450	2,205	0,009	2,214	8,560
10	0,169	3,890	1x	3,890	3,501	0,021	3,522	1,409
15	0,438	10,855	1x	10,855	9,770	0,041	9,811	3,924
20	0,508	12,686	1x	12,686	11,417	0,095	11,512	4,605
30	0,335	8,195	5x	40,975	36,876	0,158	37,037	14,815
45	0,383	9,446	5x	47,23	42,507	0,363	42,870	17,540
60	0,441	10,943	5x	54,715	49,244	0,600	49,844	19,938

Waktu	Formula Kontrol Replikasi 1	
	Perhitungan AUC	AUC
AUC ₀₋₂	$\frac{1}{2} \times 2 \times 0,654$	0,654
AUC ₂₋₅	$\frac{1}{2} \times 3 \times (0,654 + 0,856)$	2,265
AUC ₅₋₁₀	$\frac{1}{2} \times 5 \times (0,856 + 1,409)$	5,6625
AUC ₁₀₋₁₅	$\frac{1}{2} \times 5 \times (1,409 + 3,924)$	13,3325
AUC ₁₅₋₂₀	$\frac{1}{2} \times 5 \times (3,924 + 4,605)$	21,3225
AUC ₂₀₋₃₀	$\frac{1}{2} \times 10 \times (4,605 + 14,815)$	97,100
AUC ₃₀₋₄₅	$\frac{1}{2} \times 15 \times (14,815 + 17,150)$	239,7375
AUC ₄₅₋₆₀	$\frac{1}{2} \times 15 \times (17,150 + 19,938)$	278,16
AUC ₀₋₆₀		658,234

$$\begin{aligned}
 DE_{60} (\%) &= \frac{AUC_{0-60}}{100 \times 60} \times 100\% \\
 &= \frac{658,234}{6000} \times 100\% \\
 &= 10,971 \%
 \end{aligned}$$

Keterangan :

- a. Persamaan kurva baku yang diperoleh adalah :

$$Y = bx + a$$

$$Y = 0,039X + 0,013 \text{ dengan } r = 0,999$$

- b. Menghitung kadar $\mu\text{g}/1000 \text{ ml}$

Dengan cara mensubstitusi setiap absorbansi yang diperoleh ke dalam persamaan kurva baku.

- c. Menghitung kadar $\mu\text{g}/1000 \text{ ml}$ x pengenceran

$$\text{Contoh pada menit ke-30} \rightarrow 8,195 \times 5 = 40,975$$

- d. Menghitung $\mu\text{g}/900 \text{ ml}$

$$\text{Dengan cara : } \left(\frac{\mu\text{g}}{1000 \text{ ml}} \times \text{pengenceran} \right) \times 0,9$$

- e. Menghitung faktor koreksi :

$$\text{Dengan cara : } \frac{5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times \left(\frac{\mu\text{g}}{900 \text{ ml}} \right) \text{ sebelumnya} + \text{faktor koreksi sebelumnya}$$

- f. Menghitung faktor terkoreksi

$$\text{Dengan cara : } \frac{\mu\text{g}}{900 \text{ ml}} + \text{faktor koreksi}$$

- g. Menghitung persen (%) terdisolusi

$$\text{Dengan cara : } \frac{\text{Kadar setelah koreksi}}{\text{Jumlah zat aktif tiap tablet (250 mg)}} \times 100\%$$

Lampiran 7. Hasil korelasi sifat fisik granul asam mefenamat

Correlations

Correlations

		Wetting agent	Waktu alir
Wetting agent	Pearson Correlation	1	.438
	Sig. (2-tailed)	.	.053
	N	20	20
Waktu alir	Pearson Correlation	.438	1
	Sig. (2-tailed)	.053	.
	N	20	20

Correlations

Correlations

		Wetting agent	Sudut diam (derajat)
Wetting agent	Pearson Correlation	1	.004
	Sig. (2-tailed)	.	.986
	N	20	20
Sudut diam (derajat)	Pearson Correlation	.004	1
	Sig. (2-tailed)	.986	.
	N	20	20

Correlations

Correlations

		Wetting agent	Carr compressibility Index (%)
Wetting agent	Pearson Correlation	1	.216
	Sig. (2-tailed)	.	.360
	N	20	20
Carr compressibility Index (%)	Pearson Correlation	.216	1
	Sig. (2-tailed)	.360	.
	N	20	20

Lampiran 8. Hasil korelasi sifat fisik tablet asam mefenamat

Correlations

Correlations

		Wetting agent	Keseragaman bobot (mg)
Wetting agent	Pearson Correlation	1	.051
	Sig. (2-tailed)	.	.654
	N	80	80
Keseragaman bobot (mg)	Pearson Correlation	.051	1
	Sig. (2-tailed)	.654	.
	N	80	80

Correlations

Correlations

		Wetting agent	Kekerasan (kg)
Wetting agent	Pearson Correlation	1	.131
	Sig. (2-tailed)	.	.421
	N	40	40
Kekerasan (kg)	Pearson Correlation	.131	1
	Sig. (2-tailed)	.421	.
	N	40	40

Correlations

Correlations

		Wetting agent	Kerapuhan (%)
Wetting agent	Pearson Correlation	1	-.230
	Sig. (2-tailed)	.	.329
	N	20	20
Kerapuhan (%)	Pearson Correlation	-.230	1
	Sig. (2-tailed)	.329	.
	N	20	20

Correlations

Correlations

		Wetting agent	Waktu hancur (menit)
Wetting agent	Pearson Correlation	1	-.907**
	Sig. (2-tailed)	.	.000
	N	20	20
Waktu hancur (menit)	Pearson Correlation	-.907**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.
	N	20	20

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Lampiran 9. Hasil analisis statistik One Way Anova dan Tukey HSD terhadap DE₆₀(%).

Oneway

Descriptives

DE60

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	5	8.68400	1.391447	.622274	6.95629	10.41171	7.166	10.971
2	5	4.44940	.426385	.190685	3.91997	4.97883	4.028	5.010
3	5	7.40660	.824793	.368858	6.38248	8.43072	6.950	8.875
4	5	14.67660	1.155343	.516685	13.24205	16.11115	13.731	16.083
Total	20	8.80415	3.931101	.879021	6.96434	10.64396	4.028	16.083

ANOVA

DE60

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	277.085	3	92.362	89.389	.000
Within Groups	16.532	16	1.033		
Total	293.618	19			

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DE60
N		20
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	8.80415
	Std. Deviation	3.931101
Most Extreme Differences	Absolute	.193
	Positive	.193
	Negative	-.145
Kolmogorov-Smirnov Z		.862
Asymp. Sig. (2-tailed)		.447

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

DE60

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.490	3	16	.255

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE60

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	F I (NLS 0,1%)	4.23460*	.642886	.000	2.39529	6.07391
	F II (NLS 0,2%)	1.27740	.642886	.234	-.56191	3.11671
	F III (NLS 0,3%)	-5.99260*	.642886	.000	-7.83191	-4.15329
F I (NLS 0,1%)	Kontrol	-4.23460*	.642886	.000	-6.07391	-2.39529
	F II (NLS 0,2%)	-2.95720*	.642886	.002	-4.79651	-1.11789
	F III (NLS 0,3%)	-10.22720*	.642886	.000	-12.06651	-8.38789
F II (NLS 0,2%)	Kontrol	-1.27740	.642886	.234	-3.11671	.56191
	F I (NLS 0,1%)	2.95720*	.642886	.002	1.11789	4.79651
	F III (NLS 0,3%)	-7.27000*	.642886	.000	-9.10931	-5.43069
F III (NLS 0,3%)	Kontrol	5.99260*	.642886	.000	4.15329	7.83191
	F I (NLS 0,1%)	10.22720*	.642886	.000	8.38789	12.06651
	F II (NLS 0,2%)	7.27000*	.642886	.000	5.43069	9.10931

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

DE60

Tukey HSD^a

FORMULA	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
F I (NLS 0,1%)	5	4.44940		
F II (NLS 0,2%)	5		7.40660	
Kontrol	5		8.68400	
F III (NLS 0,3%)	5			14.67660
Sig.		1.000	.234	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

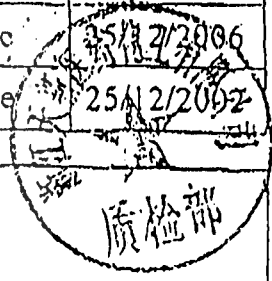


Zhejiang TianXin Pharmachem Co.,Ltd

Certificate of Analysis

Batch No.:021228

Product name	Mefenamic Acid	Certificate No.:	1228-A
Weight /Drum	25kg/Φ400×400mm	Batch size	1000Kg
Manufacturing date	25/12/2002	Expiry date	25/12/2006
Ref.standard	BP98	Report date	25/12/2002



ITEMS & RESULTS

ITEM	SPECIFICATION	REF.
Description:	A white or greyish white microcrystalline powder	Conform
Identifications:	A: UV Test	Conform
	B: IR Test	Conform
	C: Fluorescence Test	Conform
	D: Color Test	Conform
Related Substances:	≤0.2%	<0.2%
2,3-Dimethylauulline:	≤100PPM	<100PPM
Copper:	≤10PPM	<10PPM
Loss on drying:	≤0.5%	0.01%
Sulphated ash:	≤0.1%	0.01%
Assay:	99.0%-100.5%	99.9%
Conclusion:	Be Conform BP98	

Remarks: Fine powder

Inspector:

Reviser:

Quality Chief:

BIATANO
CHEMICAL

SERTIFIKAT ANALISA

Nama Bahan : Acid Mefenamic
 No Batch : J404/05 (041261)
 Ex : China

Jenis Pemeriksaan	Persyaratan (FI IV)	Hasil Pemeriksaan
Pemerian	Serbuk hablur, putih atau hampir putih	sesuai
Kelarutan	Larut dalam larutan alkali hidroksida, agak sukar larut dalam kloroform, sukar larut dalam etanol dan dalam metanol, praktis tidak larut dalam air	sesuai
Susut Pengeringan	Tidak lebih dari 1,0%	0,5%
Logam Berat	< 20 bpj	< 20 bpj
Sisa Pemijaran	Tidak lebih dari 0,1%	0,015%
Kadar	98,0% - 102,0%	100,05%

Kesimpulan: Memenuhi Syarat

Pemeriksa

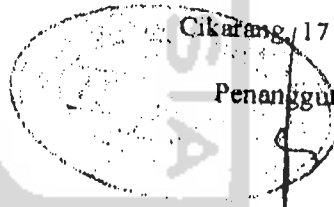


Yeyen Sri Dhamayanty

Analisis

Cikarang, 17 Maret 2005

Penanggung Jawab



Dra. Tri Hartati

Apoteker
 SIK.3836/B

- KANTOR PUSAT : Jl. Cideng Barat No. 78 Jakarta Pusat 10150, Telp. : (021) 3522733 (Hunting 5 Lines)
 Fax : (021) 3452625, E-mail : brataco@idol6.net.id
- JAKARTA : Jl. Mangga Besar V No. 5, Jakarta 11180
 Telp. : (021) 8120312 (Hunting 3 Lines), (021) 6280113 (Hunting 3 Lines) Fax : (021) 6292430
 - SURABAYA : Jl. Tidar No. 88 Telp. (031) 6322887, 5467667, 5325067 Fax. (031) 5310485
 - SEMARANG : Jl. Pelerangan Timur No. 4 Telp. (024) 414980, 412300 Fax. (024) 412300
 - BANDUNG : Jl. Kleneng No. 8 Telp. (022) 877128, 630807, 630808 Fax. (022) 631978
 - MEDAN : Jl. Terusan Jakarta No. 77 G Telp. : (022) 7101277, 7210308-310 Fax. : (022) 7101277
- KANTOR PERWAKILAN : PALEMBANG, PADANG, LAMPUNG, BALIKPAPAN, UJUNG PANDANG, BANJARMASIN, MENADO dan DENPASAR