

**PENGARUH PENGGUNAAN MANITOL SEBAGAI POLIMER
HIDROFILIK DALAM DISPERSI PADAT ASAM MEFENAMAT**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Nindy Fitria Wahida Budiyan

NIM 125070500111017

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak	vii
Abstract	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar	xiii
Daftar Tabel.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Dispersi Padat.....	5
2.2 Keuntungan Dispersi Padat.....	6
2.2.1 Memperkecil Ukuran Partikel.....	6
2.2.2 Meningkatkan Keterbasahan.....	7
2.2.3 Partikel dengan Porositas Lebih Tinggi	8
2.2.4 Obat dalam Bentuk Amorf	8
2.3 Klasifikasi Dispersi Padat	8
2.3.1 Pencampuran Eutektik	9
2.3.2 Larutan Padat.....	10
2.3.3 Dispersi Padat Amorf	10
2.3.4 Dispersi Padat Kristal	10
2.3.5 Larutan Gelas.....	11
2.3.6 Endapan Amorf dalam Pembawa Kristalin	11

2.4 Metode Pembuatan Dispersi Padat.....	11
2.4.1 Metode Peleburan (<i>Melting Method</i>)	12
2.4.2 Metode Pelarutan (<i>Solvent Method</i>)	13
2.4.3 Metode Campuran (<i>Melting-Solvent Method</i>)	14
2.5 Pemilihan Pembawa	15
2.6 Metode Evaluasi Dispersi Padat.....	16
2.6.1 Difraksi Sinar X	17
2.6.2 Analisis Termal.....	17
2.6.2.1 Metode Kurva Pendingin	18
2.6.2.2. Metode Lebur Cair.....	19
2.6.2.3 Metode Termomikroskopik	19
2.6.2.4 DTA (<i>Differential Thermal Analysis</i>)	20
2.6.3 Metode Mikroskopik	20
2.6.4 Metode Spektroskopi.....	21
2.6.5 Metode Termodinamika.....	21
2.6.6 Kromatografi.....	21
2.7 Sistem Klasifikasi Biofarmasetik.....	22
2.8 Pelepasan Obat	22
2.9 Monografi Bahan Dispersi Padat Asam Mefenamat	24
2.9.1 Asam Mefenamat	24
2.9.1.1 Sifat Fisikokimia	24
2.9.1.2 Tinjauan Farmakologi.....	25
2.9.2 Manitol	25
2.9.2.1 Sifat Fisikokimia	25
2.9.3 <i>Tween 80</i>	25
2.9.3.1 Sifat Fisikokimia	27
2.9.4 <i>Lactose Spray-dried</i>	27
2.9.4.1 Sifat Fisikokimia	27

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	28
3.2 Penjabaran Kerangka Konsep Penelitian.....	29
3.3 Hipotesis Penelitian	29

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian	30
4.2 Variabel Penelitian	30
4.2.1 Variabel Tergantung.....	30
4.2.2 Variabel Bebas.....	30
4.2.3 Variabel Terkendali	30
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	30
4.4 Bahan dan Alat Penelitian	31
4.4.1 Bahan.....	31
4.4.2 Alat.....	31
4.5 Rancangan Formula.....	31
4.6 Rasionalisasi Formula.....	31
4.7 Skema Kerja	33
4.8 Prosedur Penelitian.....	33
4.8.1 Pembuatan Dispersi Padat Asam Mefenamat dengan Metode <i>Solvent Evaporation</i>	33
4.9 Evaluasi Massa Serbuk Disersi Padat Asam Mefenamat	34
4.9.1 Uji Difraksi Sinar X Dispersi Padat Asam Mefenamat.....	34
4.9.2 Uji Waktu Alir dan Sudut Diam Massa Serbuk.....	35
4.9.3 Uji Kompresibilitas Massa Serbuk	36

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian dan Analisis Data	38
5.2 Hasil Evaluasi Massa Serbuk Dispersi Padat Asam Mefenamat	38
5.2.1 Hasil Uji Difraksi Sinar X Dispersi Padat Asam Mefenamat	38
5.2.2 Hasil Uji Sifat Alir dan Sudut Diam Massa Serbuk	41
5.2.3 Hasil Uji Kompresibilitas Massa Serbuk	41

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan.....	42
6.2 Implikasi dalam Bidang Kefarmasian.....	45
6.3 Keterbatasan Penelitian	45

BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan 46
7.2 Saran 46

DAFTAR PUSTAKA..... 47

LAMPIRAN..... 51



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

PENGARUH PENGGUNAAN MANITOL SEBAGAI POLIMER HIDROFILIK
DALAM DISPERSI PADAT ASAM MEFENAMAT

Oleh:

Nindy Fitria Wahida Budlyani
NIM 125070500111017

Telah diuji pada

Hari : Rabu

Tanggal : 10 Juli 2019

Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji-I

Alvan Febrian Shalas, M.Farm., Apt

NIK. 201106850218001

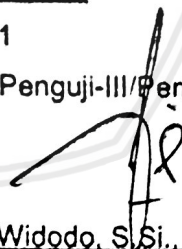
Penguji-II/Pembimbing-I



Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIK. 2011068510252001

Penguji-III/Pembimbing-II



Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt.

NIK. 2009127503151001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi

Alvan Febrian Shalas, M.Farm., Apt.

NIK. 201106850218001



ABSTRAK

Budiyani, Nindy Fitria Wahida. 2019. ***Pengaruh Penggunaan Manitol sebagai Polimer Hidrofilik dalam Dispersi Padat Asam Mefenamat***. Tugas Akhir, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt. (2) Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt.

Asam mefenamat termasuk dalam sistem klasifikasi biofarmasi kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan kemampuan permeabilitas tinggi. Metode dispersi padat banyak digunakan untuk meningkatkan laju disolusi obat dengan kelarutan rendah. Dispersi padat terdiri dari zat padat yang terdispersi secara molekuler dalam zat padat pelarut dan dirancang untuk memperbaiki sifat biofarmasetika dan obat-obatan yang tidak sukar larut atau sulit untuk dibasahi. Dispersi padat didasarkan pada konsep bahwa obat hidrofobik tersebut terdispersi pada pembawa yang larut air (hidrofilik). Tujuan penelitian ini adalah untuk meningkatkan kelarutan dengan menurunkan intensitas kristalinitas asam mefenamat menggunakan metode dispersi padat dengan manitol sebagai pembawa hidrofilik dengan rasio asam mefenamat-manitol 1:0,5; 1:1; dan 1:1,5. Pembuatan dispersi padat dilakukan dengan metode pelarutan dengan Tween 80 1% dalam air sebagai pelarut. Dispersi padat yang diperoleh kemudian dievaluasi dan dibandingkan dengan obat murni (asam mefenamat) pada uji difraksi sinar X. Hasil uji difraksi sinar X menunjukkan terjadi penurunan puncak asam mefenamat yang menandakan telah terbentuk asam mefenamat yang lebih amorf. Formula dispersi padat yang terbaik adalah formula dengan perbandingan asam mefenamat-manitol 1:1 yang mengalami penurunan intensitas kristalinitas paling besar dalam uji difraksi sinar X.

Kata Kunci: Asam Mefenamat, Manitol, Tween 80, Dispersi Padat, Difraksi Sinar X

ABSTRACT

Budiyani, Nindy Fitria Wahida. 2019. ***The Effect Use of Mannitol as Hydrophilic Polymer in Mefenamic Acid Solid Dispersion***. Finar Assigment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt. (2) Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt.

Mefenamic acid belongs to biopharmaceutical classification system class II which has poor solubility and high permeability. Solid dispersion method is widely used to improve dissolution rate of drugs with poor solubility. Solid dispersion consist of solids that are molecularly dispersed in solvent solids and designed to improve biopharmaceutical properties drugs which difficult to dissolve or to wet. Solid dispersion is based on the concept that the hydrophobic drug is dispersed in water-soluble carrier (hydrophilic). The aim of this study was to improve solubility by reducing the intensity of crystallinity of mefenamic acid using solid dispersion method with mannitol as a hydrophilic carrier in ratio of mefenamic-mannitol 1: 0.5; 1: 1; and 1: 1.5. Solid dispersions were prepared using solvent evaporation method with Tween 80 1% in water as a solvent. The solid dispersion obtained were evaluated and compared with pure drug (Mefenamic acid) X-ray diffraction test. The results of X-ray diffraction test showed a decrease peak of mefenamic acid which indicates that mefenamic acid has been formed more amorphous. The best solid dispersion formula is a formula with a ratio of mefenamic acid-mannitol 1: 1 which has the greatest decrease intensity of crystallinity in X-ray diffraction.

Keywords: Mefenamic Acid, Mannitol, Tween 80, Solid Dispersion, X-Ray Diffraction

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Asam mefenamat merupakan obat analgesik-antiinflamasi dari kelas asam enolat, yang bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin. Asam mefenamat merupakan salah satu obat golongan AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) yang memiliki efek analgesik dan paling sering diresepkan (Dabali *et al.*, 2012). Sebanyak 80% kasus *dysmenorrhea* yaitu nyeri yang sering dialami wanita, 90% diantaranya menggunakan obat golongan AINS asam mefenamat (Dawood, 2006; Sriyakul *et al.*, 2012).

Asam mefenamat termasuk dalam klasifikasi biofarmasi kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan kemampuan permeabilitas tinggi dengan bioavailabilitas sekitar 90% (Babu *et al.*, 2011). Disolusi seringkali menjadi tahap yang paling lambat untuk obat yang memiliki kelarutan kecil dalam air, yang merupakan efek penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat. Laju disolusi obat menentukan laju absorpsi obat (Shargel, 2005). Obat yang memiliki tingkat kelarutan yang buruk dalam air dan laju disolusi yang terbatas menyebabkan pembatasan proses absorpsi obat. Potensi masalah bioavailabilitas berhubungan dengan kelarutan serta kemampuan permeasi terhadap membran. Potensi masalah absorpsi terjadi jika kelarutan obat dalam air kurang dari 1mg/ml (Rao *et al.*, 2011).

Untuk mengatasi permasalahan tersebut, beberapa teknik telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut seperti memperkecil ukuran partikel (mikronisasi), teknologi nanosuspensi, surfaktan, sintesis pembentukan garam, pengaturan pH, hipertropi, pembentukan pro-drug solubilisasi, kompleksasi, dendrimer untuk solubilisasi obat, dan formulasi dispersi padat dengan pembawa hidrofilik (Rao *et al*, 2011).

Istilah dispersi padat mengacu kepada komponen padat yang terdiri dari setidaknya dua komponen berbeda, matriks hidrofilik dan obat yang bersifat hidrofobik (Mogal *et al*, 2012). Dispersi padat dibuat dengan menggunakan metode peleburan (*melting*), pelarutan (*solvent evaporation*), atau campuran (*melting-solvent evaporation*). Dari berbagai pendekatan, teknik dispersi padat terbukti paling sukses untuk meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas obat sukar larut karena sederhana, ekonomis dan menguntungkan (Jagadeesan, 2013).

Dispersi padat terdiri dari zat padat terlarut yang terdispersi secara molekuler dalam zat padat pelarut dan dirancang untuk memperbaiki sifat biofarmasetika dari obat yang tidak sukar larut atau sulit untuk dibasahi. Bila dispersi padat ditambahkan ke dalam air, pembawa pelarut dapat melarut sehingga bahan aktif terdispersi sebagai kristal yang sangat halus dapat larut dengan cepat (Attwood, 2008).

Matriks hidrofilik yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah manitol. Manitol merupakan salah satu pembawa hidrofilik dari golongan gula. Manitol secara umum dalam sediaan farmasetik, mempunyai sifat higroskopis dan dapat digunakan bersamaan dengan bahan aktif yang sensitif terhadap kelembaban. Pembawa hidrofilik dari kelas ini sangat larut dalam air, memiliki permasalahan toksisitas yang sangat sedikit dibandingkan dengan pembawa hidrofilik lainnya

pada formulasi dispersi padat. Selain itu, penggunaan manitol dapat meningkatkan sifat aliran bahan lain (Rowe *et al.*, 2005).

Pada penelitian ini, akan dibuat dispersi padat asam mefenamat dengan penambahan manitol sebagai matriks hidrofilik dengan metode pelarutan (*solvent evaporation*) untuk menurunkan intensitas kristalinitas asam mefenamat dengan metode dispersi padat.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi manitol sebagai polimer hidrofilik pada formulasi dispersi padat asam mefenamat?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi manitol sebagai polimer hidrofilik pada formulasi dispersi padat asam mefenamat

1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi peneliti
Mahasiswa mendapatkan pengalaman dalam berlatih melakukan penelitian dan menyumbangkan pemikiran untuk menghasilkan inovasi dalam pengembangan asam mefenamat dengan menggunakan metode dispersi padat untuk membuat asam mefenamat dalam bentuk yang lebih amorf.
2. Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi
Mahasiswa dapat memberikan kontribusi khususnya dalam bidang farmasetika berupa pengaruh penggunaan manitol dalam sistem

dispersi padat pada asam mefenamat sehingga memiliki bentuk yang lebih amorf dan diharapkan memiliki tingkat disolusi yang baik.

3. Bagi Masyarakat

Mahasiswa dapat memberikan kontribusi dalam penyediaan obat-obatan yang memiliki efektifitas lebih tinggi sehingga bermanfaat bagi masyarakat untuk meningkatkan onset kerja dari suatu obat.



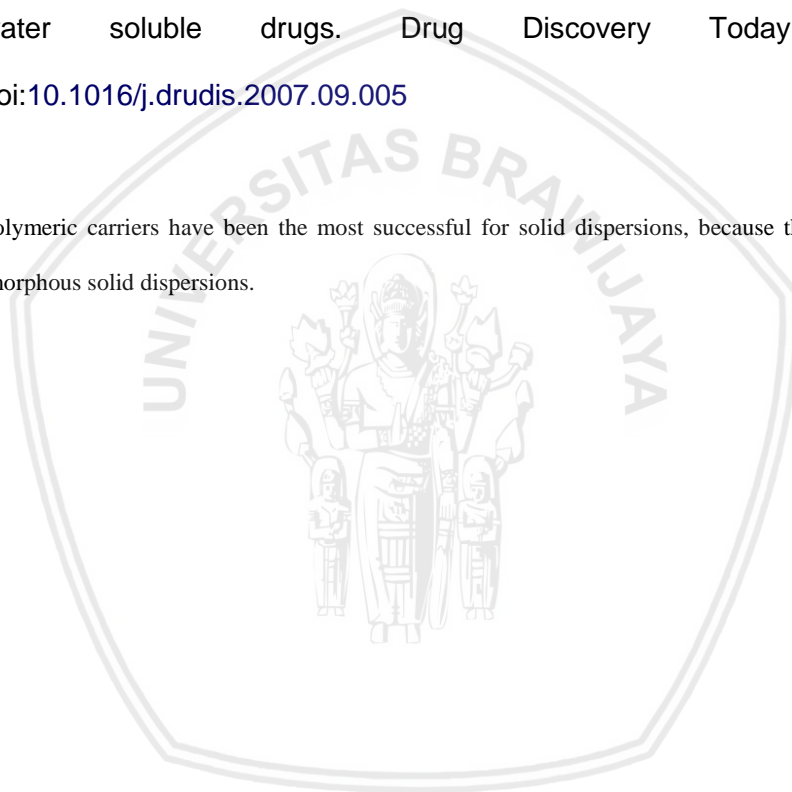
DAFTAR PUSTAKA

- Attwood, David and Alexander T. Florence. 2008. *Fasttrack Physical Pharmacy*. Pharmaceutical Press. London.
- Babu, PR. Sathesh, Swathi CH, CVS. Subrahmanyam, SA. Kedarnath. Solubilization of Mefenamic Acid. *International Journal Of Pharmacy & Technology*. 2011; Vol. 3, Issue No.3, 3267-3276.
- Dabali AA, Awang R, Hamdan Z, Zyoud SH. 2012. Associations Between Prescribing Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and The Potential Prescription-Related Problems in A Primary Care Settings. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 50 (12):851-61.
- Jagadeesan, Ramesh dan M. Radhakrishnan. 2013. *Novel Approaches In The Preparation of Solid Dispersion On Solubility : An Review*. India : Department of Pharmaceutics, The Erode College of Pharmacy, Erode, Tamil Nadu. *Int J Pharm Pharm Sci*, Vol 5, Issue 3, 1000-1004.
- Mogal, S. A., Gurjar P. N., Yamgar, D. S., dan Kamod A. C. 2012. Solid Dispersion Technique for improving solubility of some poorly soluble drugs. *Scholars Research Library. Der Pharmacia Lettre*, 2012; 4 (5):1574-1586.
- Rao, Ch. V. P., M.V.Nagabhushanam. Enhancement of Dissolution Profile of Mefenamic Acid by Solid Dispersion. *International Journal Research in Pharmacy and Chemistry*, 2011; 1(4).
- Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., dan Quinn, Marian E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed*. American Pharmacist Association and Pharmaceutical Press. USA.
- Saepudin, Wulan Wiranti. 2008. Kualitas Peresepan Obat Golongan Antiinflamasi Nonsteroid di Salah Satu Rumah Sakit Swasta di Yogyakarta. *Jurnal farmasi Indonesia*. 4 (1) : 53.

Sriyakul, Kusuma, Somboon Kietinun, Junya Pattaraarchachai, Nijsiri Ruangrunsi. 2012. A Comparative Double-Blinded Randomized Study: The Efficacy of Prasaplai Herbal Extract Versus Mefenamic Acid in Bulk and Pharmaceutial Dosage Forms. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3 (2): 238.

Vasconcelos, T. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today* (2007). doi:10.1016/j.drudis.2007.09.005

Polymeric carriers have been the most successful for solid dispersions, because they are able to originate amorphous solid dispersions.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dispersi Padat

Banyak obat-obatan baru yang dikembangkan memiliki kelarutan yang buruk dalam air, tidak dapat diserap dengan baik jika dikonsumsi secara oral sehingga dapat mengurangi efikasinya. Selain itu, walaupun memiliki permeabilitas yang tinggi, umumnya hanya di serap di usus kecil bagian atas dan setelah melewati ileum, menunjukkan penurunan absorpsi yang signifikan. Akibatnya, jika obat tidak lepas sepenuhnya di gastrointestinal, maka akan memiliki bioavailabilitas yang rendah. Oleh karena itu, penelitian untuk obat-obatan baru dimaksudkan untuk digunakan dalam bentuk sediaan padat (Vasconcelos, 2007).

Administrasi obat secara oral merupakan cara yang paling mudah dan paling sederhana karena memiliki stabilitas yang tinggi, massa yang kecil, dosis yang akurat, dan proses produksi yang mudah. Dispersi padat dapat didefinisikan sebagai sistem dispersi satu atau lebih bahan aktif ke dalam suatu pembawa atau matriks inert pada sediaan padat. Dispersi padat didasarkan pada konsep bahwa obat hidrofobik tersebut terdispersi pada pembawa yang larut air (Vasconcelos, 2007).

Ada banyak strategi formulasi dalam pembuatan dispersi padat. Dispersi padat utamanya meningkatkan karakteristik kelarutan dan disolusi dan juga meningkatkan bioavailabilitas dari obat sukar larut. Dispersi padat

meningkatkan bioavailabilitas obat dengan mengubah kelarutannya dalam air secara kimia dan pendekatan formulasi. Mayoritas dari laporan penelitian berupa teknik solid dispersi pada obat-obat klasifikasi II dari sistem klasifikasi biofarmasetik berupa obat yang memiliki kelarutan rendah dengan permeabilitas yang tinggi (Dhirendra *et al*, 2010).

Pada 1961, pendekatan unik solid dispersi untuk menurunkan ukuran partikel dan meningkatkan laju disolusi dan absorpsi pertama kali mendemonstrasikan Sekiguchi dan Obi. Mereka mengusulkan formasi campuran eutektik dari obat sukar larut seperti sulfathiazole dengan pembawa inert secara fisiologis dan mudah larut seperti urea. Campuran eutektik dibuat dengan melelehkan campuran fisik obat dan pembawa diikuti oleh proses pemadatan yang cepat. Setelah terpapar larutan aqueous, bahan aktif dari dispersi padat terlepas ke larutan sebagai partikel halus yang terdispersi. Chiou dan Riegelman (1971) mendefinisikan dispersi padat sebagai “dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada kondisi padat yang dibuat secara pelelehan, pelarutan atau metode pelelehan-pelarutan”. Matriks dapat berupa kristal atau amorf dimana bahan aktif bisa terdispersi secara molekuler (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.2 Keuntungan Dispersi Padat

2.2.1 Menurunkan Ukuran Partikel

Dispersi molekuler, sebagai dispersi padat, menggambarkan bentuk akhir dalam menurunkan ukuran partikel Dispersi padat menerapkan prinsip ini pada pelepasan obat dengan membuat

campuran yang terdiri dari obat sukar larut dalam air dan pembawa bersifat sangat mudah larut air. Semakin luas permukaan yang terbentuk, menghasilkan peningkatan laju disolusi, dan akibatnya, meningkatkan bioavaibilitas (Dhirendra *et al*, 2010).

2.2.2 Meningkatkan Keterbasahan

Kontribusi besar dalam peningkatan kelarutan obat berhubungan dengan peningkatan keterbasahan obat yang diverifikasi dalam dispersi padat. Diamati bahwa pada pembawa tanpa aktifitas permukaan seperti urea dapat meningkatkan keterbasahan obat. Selain itu, pembawa dapat mempengaruhi profil disolusi obat melalui disolusi langsung atau efek penggunaan pelarut campur (*co-solvent*) (Dhirendra *et al*, 2010).

2.2.3 Partikel dengan Porositas Lebih Tinggi

Dijumpai bahwa partikel dalam dispersi padat memiliki tingkat porositas yang lebih tinggi. Peningkatan porositas juga bergantung pada sifat pembawa, misalnya, dispersi padat yang mengandung polimer linier menghasilkan partikel yang lebih besar dan lebih berpori daripada yang mengandung polimer retikuler dan, karenanya, menghasilkan laju disolusi yang lebih tinggi. Meningkatnya porositas partikel dispersi padat juga mempercepat profil pelepasan obat (Dhirendra *et al*, 2010).

2.2.4 Obat dalam Bentuk Amorf

Obat bentuk kristal dengan kelarutan buruk, ketika dalam keadaan amorf cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi.

Peningkatan pelepasan obat biasanya dapat dicapai dengan menggunakan obat dalam keadaan amorf, karena tidak ada energi yang diperlukan untuk memecah kisi kristal selama proses disolusi. Dalam dispersi padat, obat tersaji sebagai larutan jenuh setelah sistem disolusi. Dipertimbangkan jika obat mengendap, hal itu sebagai bentuk polimorf metastabil dengan stabilitas lebih tinggi dibanding obat dalam bentuk kristal.

Untuk obat dengan energi kristal yang rendah (suhu leleh rendah atau panas fusi), komposisi amorf ditentukan oleh perbedaan suhu leleh antara obat dan pembawa. Untuk obat dengan energi kristal tinggi, komposisi amorf yang lebih tinggi dapat diperoleh dengan memilih pembawa yang memperlihatkan interaksi spesifik dengan obat tersebut.

2.3 Klasifikasi Dispersi Padat

Penggunaan matriks dapat berbentuk kristal atau amorf dimana bahan aktif dapat terdispersi secara molekuler. Biasanya, berdasarkan susunan molekuler, solid dispersi dibedakan menjadi lima kategori yang dijabarkan pada Tabel 2.1. Secara keseluruhan sifat fisika dan kimia dispersi padat bergantung dari tipe obat dan pembawa yang digunakan (Dhirendra *et al*, 2010).

Tabel 2.1. Tipe Dispersi Padat (Dhirendra *et al*, 2010)

Tipe Dispersi	Penjelasan
Eutektik	Obat dan bahan aktif dalam bentuk kristal. Bentuk pertama dispersi padat
Endapan amorf dalam matriks kristal	Obat diendapkan dalam bentuk amorf dalam matriks bentuk kristal/ Jarang ditemukan
Larutan Padat	Obat didispersikan secara molekuler pada pembawa bentuk kristal
Suspensi Kaca	Ukuran partikel fase terdispersi bergantung pada laju pendinginan atau penguapan. Diperoleh setelah kristalisasi obat dalam matriks amorf
Suspensi Kaca	Ukuran partikel fase terdispersi bergantung pada laju pendinginan atau penguapan. Banyak solid dispersi pada tipe ini Bentuk obat dan kristal amorf
Larutan kaca	Obat didispersikan secara molekuler pada pembawa bentuk amorf

2.3.1 Pencampuran Eutektik

Pencampuran eutektik dibentuk ketika obat dan polimer dapat dicampurkan dalam keadaan cair, kemudian dalam keadaan dingin obat dan polimer akan mengkristal menjadi dua komponen yang berbeda. Ketika campuran A dan B dengan komposisi E didinginkan, A dan B mengkristal secara bersamaan, sedangkan bila dengan komposisi lain didinginkan, maka salah satu komponen mulai mengkristal lebih dulu dibandingkan dengan komponen satunya. Sistem ini secara termodinamika mirip dengan campuran fisika kedua komponen kristalnya, sehingga pola difraksi sinar X merupakan penjumlahan dari

kedua komponen tersebut. Contohnya campuran parasetamol-urea, kloramfenikol-urea (Pankaj, 2013).

2.3.2 Larutan Padat

Larutan padat adalah dispersi padat yang dapat dicampurkan dengan cairan. Larutan padat amorf bertujuan untuk meningkatkan kelarutan pada obat yang sukar larut. Obat yang didispersi secara molekular di dalam matriks pembawa, luas permukaan meningkat secara efektif dan menyebabkan kelarutan meningkat pula. Bentuk ini dapat meningkatkan stabilitas fisik dari obat amorf dengan kristalisasi dengan mengurangi pergerakan molekular (Jagadeesan, dkk, 2013).

2.3.3 Dispersi Padat Amorf

Jika campuran cairan obat-polimer didinginkan untuk membentuk pengkristalan obat, kemudian obat terperangkap pada keadaan cairan-padat. Sistem ini lebih stabil dan bentuk kristal yang tidak dapat dilarutkan (Jagadeesan, dkk, 2013).

2.3.4 Dispersi Padat Kristal

Dispersi padat kristal atau suspensi dibentuk ketika tingkat dimana kristalisasi obat dari campuran obat-polimer yang dapat dicampur merupakan lebih tinggi tingkatnya dimana campuran cairan obat polimer dalam bentuk padat (Jagadeesan, dkk, 2013).

2.3.5 Larutan Gelas

Larutan gelas adalah keadaan solut terlarut dalam sistem gelas yang homogen. Suspensi gelas adalah campuran antara partikel yang mengendap dan tersuspensi di dalam sistem gelas. Contoh pembawa yang dapat membentuk larutan dan suspensi gelas yaitu asam sitrat, dekstrosa, sukrosa, galaktosa, PEG dan PVP (Lestari, 2014).

2.3.6 Endapan Amorf dalam Pembawa Kristalin

Endapan amorf dalam pembawa kristalin adalah obat yang sebelumnya dalam kristalin mengendap dalam bentuk amorf pada pembawa kristalin. Jika terdapat pembawa, obat tersebut memiliki kecenderungan mengendap lebih cepat dalam bentuk amorf (Lestari, 2014).

2.4 Metode Pembuatan Dispersi Padat

Langkah-langkah inti yang terlibat dalam formulasi dispersi padat antara obat dengan polimer adalah (Pankaj, 2013):

1. Transformasi obat dan polimer dari kondisi padat menjadi kondisi cair atau seperti cair, melalui proses peleburan, pelarutan dalam solvent atau co-solvent, atau menyublim;
2. Pencampuran dalam kondisi cairnya;
3. Transformasi campuran cair menjadi kondisi padat melalui proses menghilangkan pelarut atau kondensasi.

Pada dasarnya, ada dua metode pembuatan dispersi padat, peleburan dan pelarutan. Pada obat yang termolabil atau yang memiliki titik leleh yang

tinggi, digunakan metode modifikasi yang dikenal dengan metode campuran (*melting-solvent method*). Metode campuran ini terbatas untuk obat dengan dosis terapeutik rendah, yaitu di bawah 50 mg (Pankaj, 2013).

2.4.1 Metode Peleburan (*Melting Method*)

Metode ini pertama kali diusulkan oleh Sekiguchi dan Obi untuk mempersiapkan sediaan dispersi padat *fast-release*. Pada metode peleburan, pembawa dipanaskan hingga mencapai temperatur di atas titik lelehnya, kemudian obat dimasukkan ke dalam matriksnya. Jika obat memiliki kelarutan yang tinggi dalam pembawa, obat dapat tetap terlarut dalam kondisi padat, menghasilkan larutan padat. Lelehan ini dipadatkan dalam penangas es dengan pengadukan ketat dan tepat, dihaluskan kemudian di ayak (Pankaj, 2013).

Keuntungan penggunaan metode ini adalah ekonomis dan sederhana untuk obat yang stabil pada suhu di bawah 100 °C. Kerugian dari metode ini adalah kemungkinan terjadinya degradasi selama pemanasan. Beberapa permasalahan yang sering terjadi pada metode ini adalah ketidakcampuran obat dan polimer hidrofilik yang seringkali berubah saat proses pendinginan. Masalah tersebut dapat diatasi dengan memanaskan campuran fisik dalam wadah tertutup atau mencairkan dalam wadah hampa udara atau dalam gas inert seperti nitrogen untuk mencegah degradasi oksidatif obat atau pembawanya (Pankaj, 2013).

2.4.2 Metode Pelarutan (*Solvent Evaporation Method*)

Metode ini pertama kali diperkenalkan oleh Tachibana dan Nakamura pada tahun 1965. Teknik ini melibatkan pelarutan obat dan pembawa dalam pelarut organik atau kombinasi pelarut yang sesuai untuk mendapatkan larutan yang jernih, diikuti dengan penguapan pelarut untuk menghasilkan dispersi padat. Setelah penguapan pelarut, terbentuk supersaturasi dengan endapan secara bersamaan menghasilkan residu padat. Dispersi padat yang dihasilkan disimpan dalam desikator vakum kemudian dihaluskan atau digerus. Prasyarat penting untuk pembuatan dispersi padat menggunakan metode ini adalah baik obat maupun pembawa cukup larut dalam pelarut (Pankaj, 2013).

Tantangan metode ini adalah untuk mencampurkan obat dan pembawa dengan kepolaran yang berbeda secara signifikan menjadi satu larutan. Tantangan lainnya adalah mencegah terjadinya pemisahan fase selama proses penghilangan pelarut. Untuk mengeringkan larutan, umumnya menggunakan vakum moderat. Terkadang penguapan pelarut dipercepat dengan rotari evaporator. Selanjutnya, dispersi padat yang terbentuk disimpan di dalam desikator vakum untuk menghilangkan sisa pelarut (Lestari, 2014). Dalam metode ini, campuran fisik obat dan pembawa dilarutkan dalam pelarut seperti etanol, kloroform, atau campuran etanol dan diklorometana. Proses penguapan pelarut dilakukan di *water bath* atau *hot plate* atau menggunakan rota-vapour. Proses pengeringan yang sering digunakan adalah vakum, *spray drying*, dan *freeze drying* (Pankaj, 2013).

Keuntungan dari metode ini adalah pembawa yang memiliki titik leleh tinggi dapat digunakan dan dekomposisi antara obat dan pembawa dapat dihindari karena penguapan pelarut terjadi pada suhu rendah. Kerugian metode ini adalah tidak ekonomis, hanya untuk sediaan dosis terapeutik rendah, sukarnya menguapkan pelarut secara sempurna, adanya pengaruh pelarut terhadap kestabilan kimia bahan obat, dan sukarnya menghasilkan bentuk kristal (Pankaj, 2013).

2.4.3 Metode Campuran (*Melting-Solvent Method*)

Metode ini menggabungkan metode peleburan dan pelarutan. Sistem dispersi padat dibuat dengan melarutkan obat ke dalam pelarut organik kemudian dicampurkan dengan pembawa yang sudah meleleh. Keuntungan metode ini adalah dapat digunakan dengan obat termolabil dengan titik lebur tinggi. Kekurangan metode ini adalah hanya digunakan pada sediaan dengan dosis terapeutik rendah di bawah 50 mg (Pankaj, 2013).

2.5 Strategi untuk Menghindari Rekrystalisasi

Rekrystalisasi adalah kelemahan utama dari dispersi padat. Sebagai sistem amorf, secara termodinamik bersifat tidak stabil dan memiliki kecenderungan untuk berubah menjadi bentuk yang lebih stabil dalam rekrystalisasi. Mobilitas molekuler adalah kunci yang mengatur stabilitas fase amorf, karena bahkan pada viskositas yang sangat tinggi, dibawah suhu transisi kaca, ada cukup mobilitas untuk sistem amorf untuk

mengkristal pada skala waktu yang relevan secara farmasi (Vasconcelos, 2007).

Polimer meningkatkan stabilitas fisik dari obat amorf dalam dispersi padat dengan meningkatkan suhu transisi kaca campuran yang dapat bercampur sehingga mengurangi mobilitas molekul pada suhu penyimpanan reguler. Dengan demikian polimer mempertahankan obat dalam bentuk amorf yang lebih larut, dan karena kelarutannya dalam air maka ia tidak mempengaruhi kelarutan bahan aktif. Polimer yang dapat membentuk dispersi amorf larut (*miscible*) dengan obat adalah PVP, PEG, PVP VA, berbagai turunan HPMC (HPMC, HPMC Suksinat) (Newman *et al*, 2011). Agar polimer efektif dalam mencegah kristalisasi, polimer harus larut secara molekuler dengan obat (Vasconcelos, 2007).

Strategi stabilitas dispersi padat menghadapi rekristalisasi sangat tergantung pada sifat obat dan kombinasi dari berbagai pendekatan tampaknya menjadi strategi terbaik untuk mengatasi kekurangan ini. Dispersi padat generasi ketiga (pembawa surfaktan atau campuran polimer amorf dan surfaktan sebagai pembawa) dimaksudkan untuk menghubungkan beberapa strategi untuk mengatasi rekristalisasi yang telah menjadi penghalang utama dalam keberhasilan dispersi padat (Vasconcelos, 2007).

2.6 Pemilihan Pembawa

Sifat pembawa mempunyai pengaruh besar terhadap karakteristik disolusi dispersi obat. Untuk meningkatkan disolusi obat, pembawa harus memenuhi kriteria sebagai berikut (Pankaj, 2013);

1. Mudah larut dalam air dengan sifat disolusi intrinsik cepat;
2. Bersifat non toksik dan inert secara farmakologi;
3. Stabil terhadap panas dengan suhu peleburan rendah pada metode peleburan;
4. Larut dalam berbagai pelarut dan melewati transisi gelas pada saat evaporasi pelarut untuk metode pelarutan;
5. Lebih disukai yang mampu meningkatkan daya kelarutan air pada obat; dan
6. Secara kimia kompatibel dengan obat dan tidak membentuk ikatan kompleks yang kuat dengan obat.

Untuk beberapa kasus, kombinasi pembawa lebih berguna daripada pembawa tunggal. Sifat pembawa bisa disesuaikan mengikuti modifikasi yang diinginkan. Pada stabilitas dispersi padat, polimer seperti PVP, HPMC, hidroksipropilmetilselulosa asetat dapat meningkatkan stabilitas fisik obat amorf dalam dispersi padat dengan meningkatkan suhu transisi kaca sehingga menurunkan mobilitas molekuler dalam penyimpanan suhu normal. Untuk laju disolusi yang diinginkan, kombinasi bahan hidrofilik dan lipofilik digunakan untuk membuat formulasi lepas lambat. Pembawa tidak larut air yang digunakan contohnya etil selulosa, HPC (Mandal, 2011).

2.7 Metode Evaluasi Dispersi Padat

Metode evaluasi dispersi padat terdiri dari metode analisis termal, difraksi sinar X, mikroskopik, disolusi, kromatografi, dan termodinamika. Kombinasi dua atau lebih metode dibutuhkan untuk memastikan gambaran

jelas mengenai sistem dispersi padat yang terbentuk (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.7.1 Difraksi Sinar X

Difraksi sinar X dapat memberikan informasi tentang struktur polimer, termasuk tentang keadaan amorf dan kristalin polimer. Difraksi sinar X dapat digunakan untuk mendeteksi material secara kualitatif dengan rentang panjang. Puncak difraksi yang lebih tajam mengindikasikan bahan lebih kristal (Dhirendra *et al*, 2010).

Pola difraksi sinar X merupakan sidik jari dari senyawa kristal. Metode ini umumnya digunakan untuk menentukan struktur kristal, amorf atau kristalin. Sistem eutektik sederhana menunjukkan puncak difraksi setiap komponen kristal yang dikandungnya. Adanya larutan padat ditunjukkan dengan pergeseran puncak difraksi sejalan dengan perubahan komposisi. Pada pola difraksi larutan padat, sisipan menunjukkan hilangnya puncak difraksi zat terlarut sedangkan puncak difraksi pelarut dapat tetap atau berubah. Metode ini digunakan untuk menguji adanya senyawa baru atau kompleks yang terbentuk untuk menentukan konsentrasi komponen kristal dalam campuran (Lestari, 2014)

2.7.2 Analisis Termal

Analisis termal merupakan metode yang paling umum digunakan untuk mempelajari interaksi fisikokimia dari dua atau lebih komponen dalam sistem. Ada beberapa metode yang digunakan, metode kurva

pendingin, metode lebur cair, metode termomikroskopik, DTA (*Differential Thermal Analysis*), DSC (*Differential Scanning Calorimetri*), dan metode daerah peleburan (Lestari, 2014).

Metode kurva pendingin digunakan untuk pembuatan diagram fase pada sampel yang tidak stabil pada pemanasan. Metode lebur cair digunakan untuk membedakan sistem eutektik sederhana pada larutan padat. Metode termomikroskopik menggunakan mikroskop polarisasi untuk mengamati bentuk diagram fase. DTA (*Differential Thermal Analysis*) dapat digunakan untuk mempelajari kesetimbangan fase dari suatu murni atau campuran. Perubahan suhu sampel dikaitkan dengan perubahan fisika dan kimia dalam sistem sampel yang diuji. Dengan alat ini dapat diamati transisi polimorfisme, penguapan, sublimasi, dan berbagai reaksi penguraian serta dapat digunakan untuk membuat diagram fase. Metode daerah peleburan digunakan dalam pembuatan diagram fase penentuan komposisi eutektik dan kelarutan padat-padat (Lestari, 2014).

2.7.2.1 Metode Kurva Pendingin

Dalam metode ini, campuran fisik berbagai komposisi dipanaskan hingga diperoleh lelehan homogen. Suhu campuran tersebut kemudian dicatat sebagai fungsi waktu. Dari serangkaian kurva suhu-waktu, diagram fase dapat dibuat. Kerugian metode ini adalah banyaknya waktu yang digunakan, banyaknya jumlah sampel yang digunakan, perubahan kemiringan terutama jika pendinginan

berlangsung cepat dan tidak dapat diterapkan pada sampel yang terurai setelah meleleh (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.7.2.2 Metode Lebur Cair

Dalam metode ini, sampel dari campuran dipadatkan dalam tabung kapiler titik leleh dan dipanaskan secara bertahap. Titik cair merujuk pada suhu setelah melewati garis padat. Kelemahan utama metode lebur cair ini adalah pengamatannya yang bersifat subjektif. Selain itu, jarak atas titik leleh terbatas sekitar 300 °C karena adanya permasalahan berhubungan dengan kemampuan visualisasi. Titik cair seringkali ditemukan pada suhu yang lebih rendah dari sampel campuran fisik, sedangkan titik lebur tidak terpengaruh (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.7.2.3 Metode Termomikroskopik

Untuk meneliti diagram fase sistem biner, digunakan mikroskop terpolarisasi dengan *hot stage*. Campuran fisik diletakkan pada slide dan ditutup dengan kaca penutup dan disegel dengan silikon untuk mencegah sublimasi. Campuran dipanaskan hingga benar-benar mencair. Setelah didinginkan, campuran dipanaskan dengan laju 4°/menit. Titik cair dan titik leleh selanjutnya ditentukan dengan pengamatan visual. Keuntungan metode ini adalah mudah dan hanya membutuhkan sedikit sampel. Kelemahan metode ini adalah hasilnya yang subjektif, terbatas pada senyawa yang

termostabil, dan berpotensi tidak terdistribusi secara homogen setelah resolidifikasi (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.7.2.4 DTA (*Differential Thermal Analysis*)

Metode ini efektif termal untuk meneliti kesetimbangan fase baik senyawa murni atau campuran. Efek diferensial, terkait dengan perubahan fisika dan kimia, secara otomatis dicatat sebagai fungsi suhu atau waktu. Setelah mencair dan meleleh, transisi polimorfik, evaporasi, sublimasi, dan jenis-jenis dekomposisi dapat terdeteksi. Keuntungan metode ini adalah ada pembuatan diagram fase, diperkenankan kisaran suhu yang tinggi. (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.7.3 Metode Mikroskopik

Metode ini digunakan untuk mempelajari polimorf dan morfologi dispersi padat, pengamatan ukuran dan bentuk kristal. Partikel halus dari kristalisasi matriks *glassy polyvinylpyrrolidone* dapat segera terdeteksi oleh mikroskop polarisasi. Mikroskop elektron resolusi tinggi digunakan untuk mempelajari ukuran partikel yang terdispersi asam iopanoik dari *polyvinylpyrrolidone*. Aplikasi teknik mikroskop elektron terbatas pada bahan kimia dengan nomor atom tinggi (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.7.4 Metode Spektroskopi

Terdiri dari spektroskopi ultraviolet dan spektroskopi inframerah. Pada spektroskopi ultraviolet, terjadinya kompleks dalam larutan dapat ditunjukkan dengan bergesernya panjang gelombang maksimum larutan. Pada spektroskopi inframerah, terjadinya kompleks atau interaksi antara zat aktif dan pembawa dapat ditunjukkan dengan pergeseran puncak serapan atau terbentuknya serapan baru yang menunjukkan adanya interaksi ikatan baru antara zat aktif dan pembawa (Lestari, 2014).

2.7.5 Metode Termodinamika

Diagram fase campuran eutektik dari sistem larutan padat dapat dibaca dari beberapa parameter termodinamik. Pengetahuan tentang entropi, fusi, dan tekanan parsial dari beberapa komposisi dapat digunakan untuk menentukan perbedaan yang rendah dari kelarutan padat dalam suhu kesetimbangannya (Lestari, 2014).

2.7.6 Kromatografi

Metode ini digunakan untuk menentukan terjadinya interaksi antara komponen-komponen dalam sistem dispersi padat seperti pembentukan kompleks dan mengamati adanya penguraian akibat proses pembuatan sistem dispersi padat (Lestari, 2014).

2.8 Sistem Klasifikasi Biofarmasetik

Dalam sistem pengembangan sediaan obat, dilakukan prediksi dan kemungkinan untuk memperkirakan korelasi obat secara *in vitro* dengan respon secara *in vivo* pada pasien. Asumsi model transport obat didasarkan pada permeabilitas dan kelarutan. FDA telah mengagas sistem klasifikasi biofarmasetik (*Biopharmaceutical Classification System/BCS*) sebagai panduan regulatori bioavailabilitas dan bioekivalensi (BA/BE). BCS memungkinkan memperkirakan kontribusi 3 faktor utama yang mempengaruhi absorpsi obat dalam bentuk sediaan padat lepas segera bila diberikan secara oral, yaitu disolusi, kelarutan, dan permeabilitas tinggi. BCS terbagi dalam 4 kelas (Lestari, 2014);

- Kelas I : Kelarutan tinggi, permeabilitas tinggi. Contohnya
Loxoprofen, Benzapril
- Kelas II : Kelarutan rendah, permeabilitas tinggi. Contohnya
Valsartan, Loratadine
- Kelas III : Kelarutan tinggi, permeabilitas rendah. Contohnya
Gabapentine, Atropin
- Kelas IV : Kelarutan rendah, permeabilitas rendah. Contohnya
Furosemide, Meloxicam

2.9 Pelepasan Obat

Produk obat mengalami absorpsi sistemik melalui rangkaian proses yang meliputi (1) disintegrasi produk obat yang diikuti dengan pelepasan obat/zat aktif; (2) pelarutan obat/zat aktif dalam lingkungan *aqueous*; (3) absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik. Di dalam proses disintegrasi obat,

pelarutan, dan absorpsi kecepatan obat mencapai sistem sirkulasi ditentukan oleh tahapan yang paling lambat dalam rangkaian di atas. Tahap yang paling lambat di dalam suatu rangkaian proses kinetik disebut tahap penentu kecepatan (*rate limiting step*). Kecuali pada produk *sustained release* atau *prolonged-action*, disintegrasi obat yang berbentuk padat pada umumnya lebih cepat daripada pelarutan dan absorpsi obat (Shargel, 2005).

Untuk obat-obat yang memiliki kelarutan kecil dalam air, laju pelarutan (disolusi) obat seringkali merupakan tahap yang paling lambat, oleh karena itu mengakibatkan terjadinya efek penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat. Sebaliknya, untuk obat yang mempunyai kelarutan besar dalam air, laju pelarutannya cepat sedangkan laju lintas atau tembus obat lewat membran merupakan tahap yang paling lambat atau merupakan tahap penentu kecepatan (Shargel, 2005).

Pertimbangan dalam merancang suatu produk obat yang akan melepaskan bahan aktif dengan karakteristik bioavailabilitas yang diinginkan meliputi (1) tipe produk obat (tablet, larutan, suspensi, suppositoria); (2) sifat bahan tambahan (eksipien) dalam produk obat; (3) sifat fisikokimia molekul obat yang digunakan; dan (4) rute pemakaian obat. Bioavailabilitas zat aktif bergantung pada beberapa faktor meliputi disintegrasi dan pelepasan, disolusi serta absorpsi atau permeasi zat aktif melalui membran sel (Shargel, 2005).

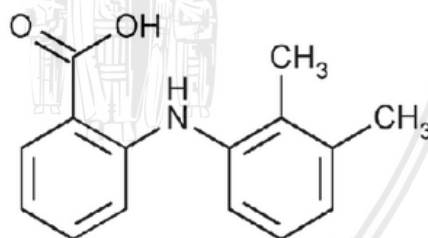
2.10 Monografi Bahan Dispersi Padat Asam Mefenamat

2.10.1 Asam Mefenamat

Penelitian yang dilakukan oleh Shaik Jamal Sharif (2013), membuat solid dispersi asam mefenamat dengan PEG-4000 sebagai pembawa hidrofilik untuk meningkatkan laju disolusi asam mefenamat dengan dua teknik pembuatan, pelelehan dan pelarutan dengan berbagai rasio. Evaluasi menggunakan uji disolusi, profil disolusi dan efisiensi uji disolusi dibandingkan dengan asam mefenamat murni. Hasil menunjukkan bahwa dispersi padat asam mefenamat menunjukkan peningkatan laju disolusi dan efisiensi disolusi (Shaik, 2013).

2.10.1.1 Sifat Fisikokimia

Rumus struktur asam mefenamat ditunjukkan pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Rumus Struktur Kimia Asam Mefenamat (USP, 2007)

Nama Kimia : Benzoic acid, 2-(2,3-dimethylphenyl)amino-N-2,3-Xylylanthranilic acid

Rumus Kimia : $C_{15}H_{15}NO_2$

Berat Molekul : 241,29

Karakteristik : serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau dan tidak berasa

- Kelarutan : Larut dalam larutan alkali hidroksida; agak sukar larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol dan dalam metanol; praktis tidak larut dalam air
- Titik Lebur : 225 °C disertai peruraian
- pKa : 4,2

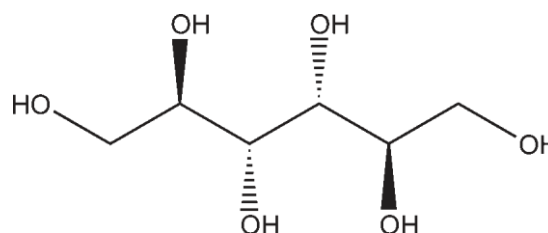
2.10.1.2 Tinjauan Farmakologi

Asam mefenamat bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase sehingga mengganggu konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Asam mefenamat mencapai puncak konsentrasi plasma antara 2 hingga 4 jam dengan ikatan protein yang tinggi dan waktu paruh antara 3 hingga 4 jam (Brunton, 2006). Asam mefenamat diadministrasikan per oral dengan dosis 500 mg kemudian 250 mg setiap 6 jam untuk terapi nyeri, ringan hingga sedang, dan *dysmenorrhea*. Efek samping yang mungkin terjadi adalah nyeri perut, konstipasi, diare, mual, muntah, dispepsia, flatulensi, perforasi (McEvoy, 2011).

2.10.2 Manitol

2.10.2.1 Sifat Fisikokimia

Rumus struktur kimia manitol ditunjukkan pada gambar 2.2



Gambar 2.2 Rumus Struktur Kimia Manitol (Rowe *et al*, 2009)

Rumus Molekul : $C_6H_{14}O_6$

Berat Molekul : 182,17

Sinonim : manna sugar; D-mannite; mannite; mannitolum

Fungsi : Diluen, pemanis, diuretik osmotik, agen tonisitas

Organoleptis : Serbuk hablur atau granul mengalir bebas, putih, tidak berbau, manis

Kelarutan : Mudah larut dalam air, larut dalam larutan basa, sukar larut dalam piridina, sangat sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter

Stabilitas : Stabil dalam bentuk kering maupun larutan

Titik leleh : 167 °C

Inkompatibilitas : Menurunkan bioavailabilitas cimetidine

Pemerian : Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa agak manis

Manitol biasanya digunakan dalam formula sediaan farmasi dan produk makanan. Dalam formulasi sediaan farmasi, manitol digunakan sebagai diluen (10 – 90 % b/b) dan tidak higroskopis sehingga dalam formulasi tablet boleh digunakan bersama dengan bahan aktif yang sensitif pada kondisi lembab. Granulasi yang mengandung manitol mempunyai keuntungan yaitu mudah dikeringkan. Manitol granular mengalir dengan baik dan aliran dapat ditingkatkan dengan eksipien lain (Rowe *et al*, 2009).

2.10.3 Tween 80

2.10.3.1 Sifat Fisikokimia

Tween 80 atau *polysorbate 80* adalah ester asam lemak polioksietilan sorbitan dengan nama kimia *polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate* dengan rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$ dan berat molekul 1310. Tween 80 berfungsi sebagai agen pendispersi, pengemulsi, penyuspensi, peningkat kelarutan, pembasah sekaligus surfaktan nonionik. Pada suhu ruang, berwujud cair kental dengan viskositas 425 mPa s, berwarna kekuningan dan berminyak, memiliki aroma khas dan berasa pahit. Tween 80 dapat larut dalam air dan etanol (Rowe *et al*, 2009).

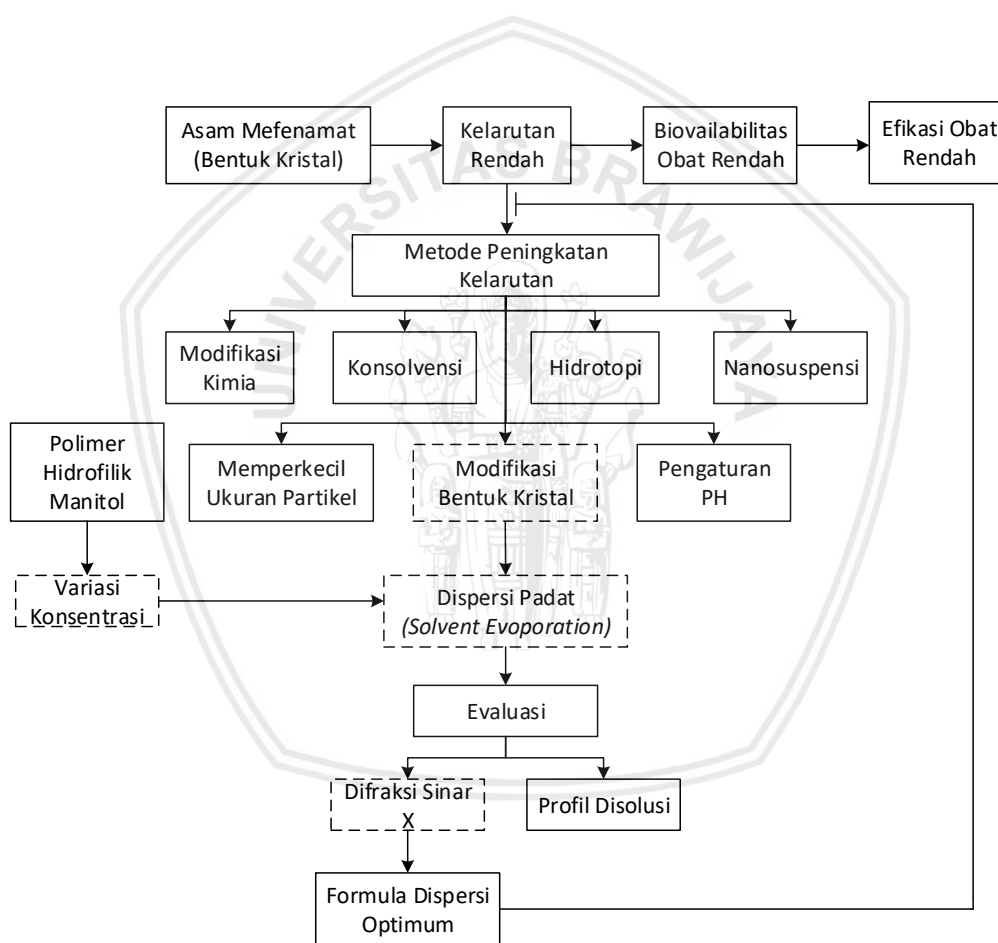
2.10.4 Lactose Spray-Dried



2.10.4.1 Sifat Fisikokimia

Lactose spray-dried berbentuk kristal partikel atau serbuk berwarna putih atau agak putih, tidak berbau dan memiliki rasa sedikit manis. *Lactose spray-dried* seringkali digunakan sebagai pengikat, pengisi-pengikat, dan membantu memperbaiki sifat alir pada pembuatan tablet kempa langsung. *Lactose spray-dried* sebaiknya disimpan pada wadah tertutup rapat di tempat yang sejuk dan kering (Rowe, 2009).

BAB 3 KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan :  Ditingkatkan
 :  Yang diteliti

Gambar 3.1 Kerangka Konsep Modifikasi Bentuk Kristal Asam Mefenamat

3.2 Penjabaran Kerangka Konsep Penelitian

Asam mefenamat dan memiliki bentuk partikel kristal dan bersifat hidrofobik tinggi sehingga tingkat kelarutannya rendah yang mengakibatkan disolusi rendah dan berefek pada tingkat bioavailabilitas obat dalam sistemik rendah. Untuk meningkatkan efikasi asam mefenamat, dilakukan teknik peningkatan kelarutan asam mefenamat. Salah satunya adalah memodifikasi bentuk fisik obat yaitu modifikasi bentuk kristal obat dengan metode dispersi padat. Pembawa hidrofilik yang digunakan dalam penelitian ini adalah manitol. Mekanisme dispersi padat adalah asam mefenamat terdispersi secara molekuler dengan ke dalam pembawa hidrofilik manitol. Adanya pensisipan dari polimer hidrofilik menurunkan energi kristal dan menurunkan intensitas kristalinitas (Huang, 2013).

3.3 Hipotesis Penelitian

Penambahan matriks hidrofilik manitol dapat menurunkan intensitas kristalinitas asam mefenamat pada uji difraksi sinar X.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental murni (*true experimental design*).

4.2 Variabel Penelitian

4.2.1 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah intensitas kristalinitas pada uji difraksi sinar X dispersi padat asam mefenamat.

4.2.2 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah konsentrasi matriks hidrofilik manitol.

4.2.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah penggunaan suhu penguapan pelarut 40°C.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasetika Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

4.4 Bahan dan Alat Penelitian

4.4.1 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah asam mefenamat, manitol, Tween 80, *Lactose spray-dried*, akuades, NaOH, KH_2PO_4 .

4.4.2 Alat

Alat yang digunakan selama penelitian adalah timbangan, *flodex tester* (Hanson Research model No.21-101-050), kaca arloji, labu ukur, gelas ukur, cawan petri, ayakan No Mesh 18, kuas, mortir, stamper, *magnetic stirrer* (Arec Velp Scientifica), *beaker glass*, *stopwatch*, dan oven (Binder Model FD 115), Alat Uji Difraksi Sinar X (X'pert PRO PANalytical)

4.5 Rancangan Formula

Rancangan komposisi dispersi padat ditunjukkan pada tabel 4.1:

Tabel 4.1. Komposisi Dispersi Padat

Bahan	Fungsi	A (0,5:1)	B (1:1)	C (1:1,5)
Asam Mefenamat	Zat Aktif	50 mg	50 mg	50 mg
Manitol	Polimer hidrofilik	25mg	50 mg	75 mg
Dispersi Padat Asam Mefenamat		≈ 50 mg asam mefenamat	≈ 50 mg asam mefenamat	≈ 50 mg asam mefenamat

4.6 Rasionalisasi Formula

Obat yang tergolong kelas II pada klasifikasi biofarmasi kelas II yang secara umum diketahui memiliki karakteristik kemampuan permeabilitas tinggi melewati membran biologis dan kelarutan yang rendah. Banyak dari obat golongan

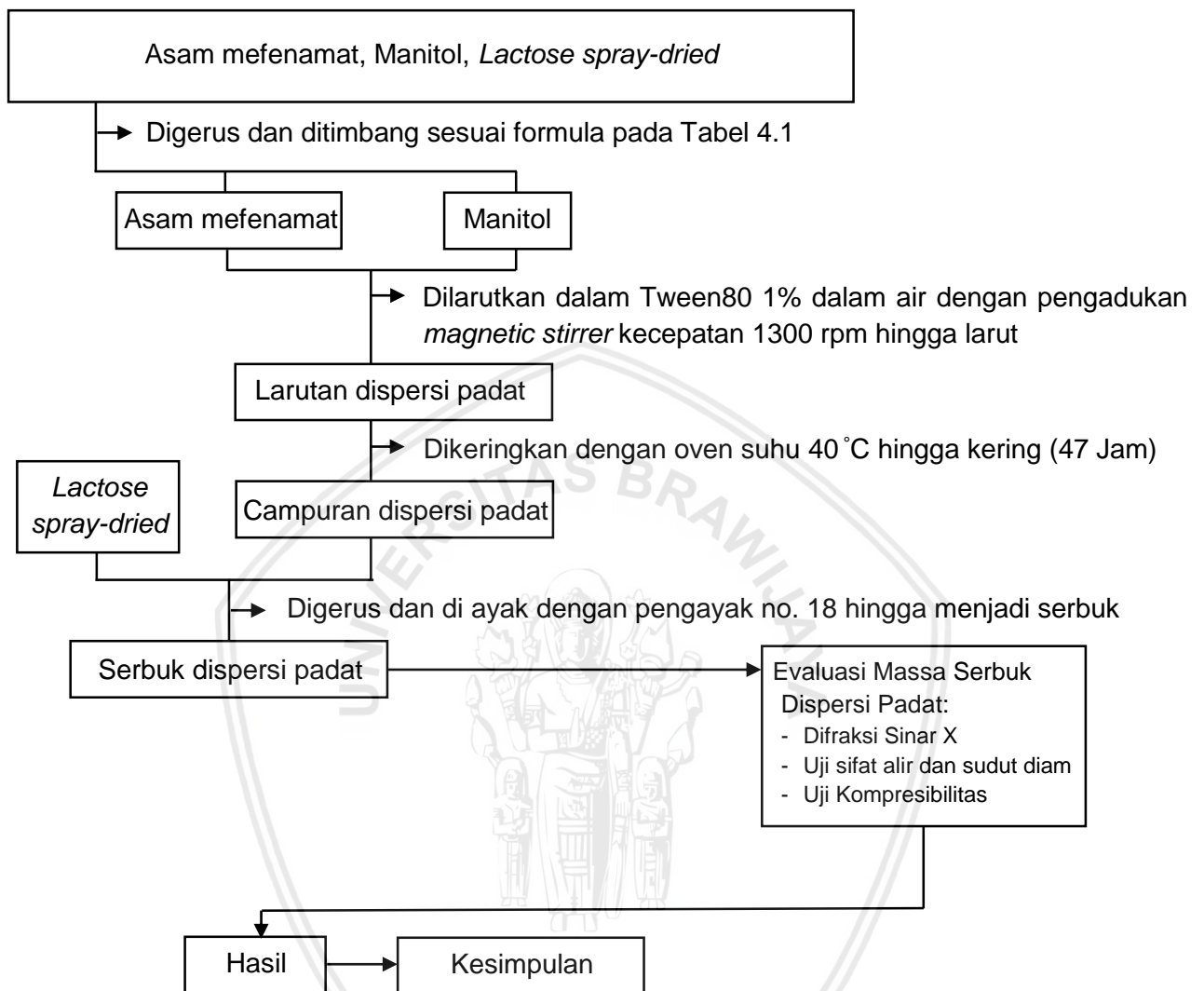
AINS berada pada kelas ini. Laju disolusi pada cairan gastrointestinal mempengaruhi laju absorpsi dan tingkat bioavailabilitas pada beberapa obat hidrofobik dan sukar larut (Shaik, *et al*, 2013).

Asam mefenamat termasuk zat aktif yang memiliki sifat-sifat tersebut dan banyak digunakan dalam mengurangi rasa nyeri misalnya nyeri menstruasi, osteoarthritis, sakit kepala, sakit gigi, *dysmenorrhea*, serta nyeri setelah operasi dan melahirkan (Shaik, *et al*, 2013). Salah satu teknik yang telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut adalah dispersi padat dengan pembawa hidrofilik (Rao *et al*, 2011). Dispersi padat didasarkan pada konsep bahwa obat hidrofobik tersebut terdispersi pada pembawa yang larut air (Vasconcelos, 2007).

Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah manitol. Dalam penelitian ini, penggunaan manitol berfungsi sebagai pembawa polimer hidrofilik dari golongan gula dalam sistem dispersi padat. Pemilihan manitol sebagai pembawa adalah sifatnya yang hidrofilik dan mampu meningkatkan kelarutan zat aktif, bersifat nontoksik, dan kompatibel dengan asam mefenamat (Pankaj, 2013).

Dalam penelitian ini, penggunaan Tween 80 1% dalam air berfungsi sebagai pelarut. Penggunaan *lactose spray-dried* bertujuan untuk mengeringkan campuran dispersi padat yang awalnya berbentuk semisolid menjadi bentuk serbuk.

4.7 Skema Kerja



Gambar 4.1 Kerangka Alur Kerja Dispersi Padat Asam Mefenamat dengan Metode *Solvent Evaporation*

4.8 Prosedur Penelitian

4.8.1 Pembuatan Dispersi Padat Asam Mefenamat dengan Metode *Solvent Evaporation*

Dalam penelitian ini, pembuatan dispersi padat tablet asam mefenamat dijelaskan dalam tahap-tahap berikut. Menimbang asam mefenamat dan manitol sesuai dengan kebutuhan dari masing-masing formula yang akan

dibuat sesuai pada Tabel 4.1. Asam mefenamat dan manitol yang sudah ditimbang kemudian dilarutkan dalam Tween 80 1% dalam air (menggunakan 400 ml tiap 1 gram asam mefenamat) dengan pengadukan *magnetic stirrer* kecepatan 1300 rpm hingga larut. Langkah selanjutnya adalah mengeringkan larutan dispersi padat dengan oven merk Binder (*fan off, flap open*) pada suhu 40 °C hingga kering. Campuran dispersi padat ditambahkan dengan *lactose spray-dried* dengan perbandingan 1:4 kemudian digerus dan di ayak dengan pengayak no. 18. Selanjutnya, dilakukan evaluasi massa serbuk dispersi padat asam mefenamat berupa difraksi sinar X, sifat alir dan kompresibilitas.

4.9 Evaluasi Massa Serbuk Dispersi Padat Asam Mefenamat

4.9.1 Uji Difraksi Sinar X

Tujuan

Uji difraksi sinar X dilakukan dengan tujuan untuk menentukan amorfikasi obat dalam polimer berdasarkan perubahan sifat termal dan kristalinitas obat.

Metode

Uji difraksi sinar X dilakukan dengan cara menggerus bahan yang akan diuji XRD hingga halus. Kemudian dipreparasi lebih lanjut menjadi lebih padat dalam suatu holder yang akan diletakkan pada alat XRD dan diradiasi dengan sinar X. Data hasil penyinaran sinar X berupa spektrum difraksi sinar X yang akan terdeteksi dan tercatat oleh komputer dalam bentuk grafis *peak* intensitas, yang akan dianalisis antara bidang kisi kristalnya

Interpretasi Hasil

Tidak adanya *peak* tajam yang muncul atau memiliki *peak* tajam yang lebih sedikit dari asam mefenamat murni pada pola difraksi sinar X.

4.9.2 Uji Waktu Alir dan Sudut Diam Massa Serbuk

Tujuan

Uji sifat alir dan sudut diam massa serbuk dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kemampuan mengalir massa.

Metode

Uji sifat alir terdiri dari dua parameter yang harus dilakukan yaitu pengujian sudut diam dan kecepatan alir. Kedua pengujian ini menggunakan *flodex tester*. Uji waktu alir dan sudut diam massa serbuk dilakukan dengan cara menimbang 50 gram serbuk kemudian tuangkan secara perlahan ke dalam corong pengukur yang tertutup bagian bawahnya. Buka penutup corong secara perlahan, biarkan serbuk mengalir keluar dan catat waktu yang diperlukan serbuk untuk keluar seutuhnya menggunakan *stopwatch*. Ulangi prosedur ini sebanyak tiga kali. Tentukan sifat alir berdasarkan sudut diam yang terbentuk. Serbuk akan membentuk kerucut dan ukur ketinggian (h) dan jari-jari yang terbentuk (r). Sudut diam dihitung dengan rumus (USP, 2007)

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

Interpretasi Hasil

Serbuk yang memiliki sifat alir yang baik harus memenuhi kriteria waktu alir dan sudut diam yang ditentukan. Persyaratan waktu alir yang baik adalah ≤ 10 g/detik. Sudut diam massa serbuk yang diuji dianggap baik jika sudut diam yang terbentuk tidak melebihi 50° . Hubungan sudut diam dan sifat alir dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2. Hubungan Sifat Alir dan Sudut Diam (USP, 2007)

Sifat Alir	Sudut Diam (derajat)
Sangat Baik	25 – 30
Baik	31 – 35
Cukup Baik	36 – 40
Agak Baik	41 – 45
Buruk	46 – 55
Sangat Buruk	56 – 65
Sangat Buruk Sekali	> 66

4.9.3 Uji Kompresibilitas Massa Serbuk

Tujuan

Uji kompresibilitas massa serbuk dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kemampuan massa serbuk untuk berkurang volumenya ketika dikempa.

Metode

Uji kompresibilitas massa serbuk dilakukan dengan memasukkan 5 gram massa serbuk ke dalam gelas ukur 10 mL dan dicatat volumenya awalnya (V_0). Mampatkan massa serbuk dengan cara diketukkan sebanyak 300 kali ketukan dengan alat uji. Selanjutnya,

catat volume setelah dimampatkan (V_f) dan dihitung indeks kompresibilitasnya (USP, 2007)

$$\text{indeks kompresibilitas} = \frac{(V_0 - V_f)}{V_0} \times 100\%$$

Interpretasi Hasil

Kompresibilitas yang baik jika nilai indeks kompresibilitasnya tidak lebih dari 20% (USP, 2007).



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian dan Analisis Data

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental murni dengan rancangan uji meliputi evaluasi massa serbuk dispersi padat. Pembuatan dispersi padat asam mefenamat diawali dengan menimbang asam mefenamat dan manitol sesuai perbandingan masing-masing formula kemudian dilarutkan ke dalam Tween 80 1% dalam air hingga larut sempurna dengan bantuan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer*. Setelah larut, dikeringkan di oven dengan suhu 40 °C. Setelah kering, dispersi yang terbentuk ditimbang dan ditambahkan *lactose spray-dried* 4 kali dari bobot dispersi dan dicampur dengan cara penggerusan. Setelah homogen, dispersi padat diayak dengan pengayak no. 18.

5.2 Hasil Evaluasi Massa Serbuk Dispersi Padat Asam Mefenamat

5.2.1 Hasil Uji Difraksi Sinar X Dispersi Padat Asam Mefenamat

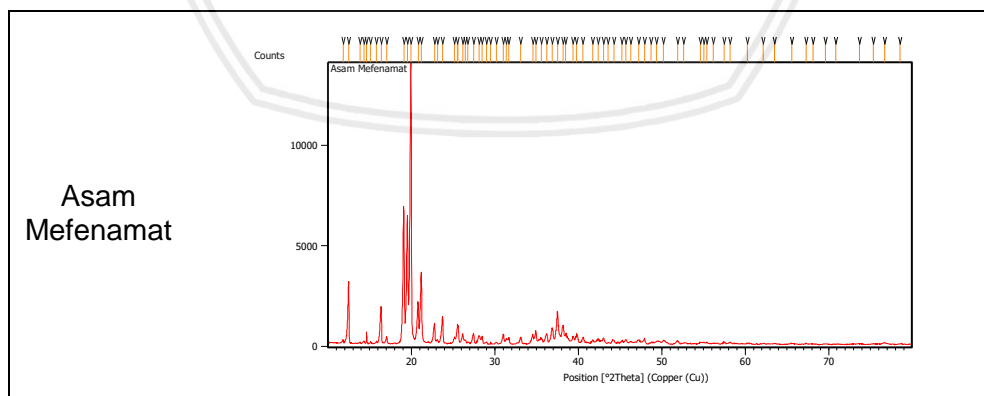
Uji difraksi sinar X dilakukan dengan menggunakan alat *X-ray Diffractometer* (XRD). Langkah pertama menyiapkan serbuk sampel dispersi dari masing-masing formula beserta bahan aktif asam mefenamat dan polimer hidrofilik manitol yang hendak dianalisis. Pengujian dilakukan dengan rentang sudut 10° – 80°. Hasil yang diperoleh ditunjukkan pada Gambar 5.1 dan Tabel 5.1:

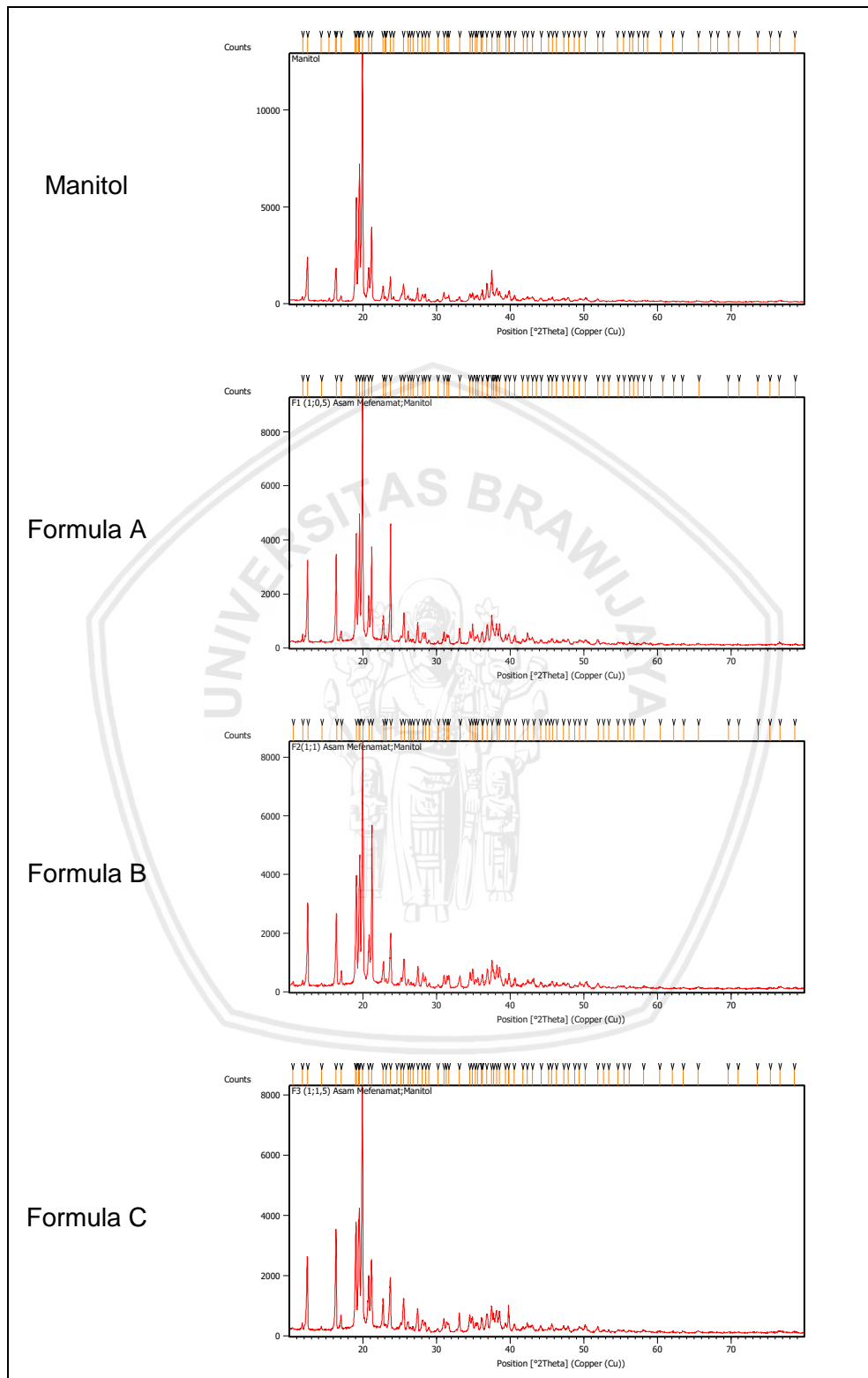
Tabel 5.3. Hasil Uji Difraksi Sinar X

Asam Mefenamat		Manitol	
(2 θ)	Height (cts)	(2 θ)	Height (cts)
12.5042	2913.21	12.5124	2183.81
16.3968	1694.48	16.3994	1535.24
19.1254	6397.53	18.9462	1868.65
19.5387	6164.42	19.5564	6805.82
19.9693	13251.66	19.9689	11694.86
20.8170	1911.47	20.8107	1653.31
22.7807	1006.34	22.7549	730.51

FA		FB		FC	
(2 θ)	Height (cts)	(2 θ)	Height (cts)	(2 θ)	Height (cts)
12.5072	3034.73	12.5412	2817.88	12.4975	2244.02
16.3887	3234.49	16.4480	2415.99	16.3652	3396.23
19.1125	3933.23	19.4866	3267.86	19.3939	3184.17
19.5518	4700.21	19.5950	4504.15	19.5394	4023.12
19.9717	8619.58	20.0065	7820.65	19.9515	8174.50
20.8105	1720.99	20.8510	1838.24	20.8048	1769.14
22.7952	1014.21	22.8259	912.26	22.7568	1053.96

Berdasarkan Tabel 5.3, terlihat bahwa puncak (*peak*) pola difraksi asam mefenamat lebih tajam intensitasnya pada 19,9693° (2 θ).





Gambar 5.1 Hasil Uji Difraksi Sinar X

5.2.2 Hasil Uji Sifat Alir dan Sudut Diam Massa Serbuk

Uji sifat alir dan sudut diam massa serbuk dilakukan dengan menggunakan alat *flodex tester*. Sifat alir ditentukan berdasarkan sudut diam yang terbentuk. Hasil uji pengukuran waktu alir tertera pada tabel 5.2:

Tabel 5.2. Hasil Uji Sifat Alir

Formula	Kecepatan Alir (Rerata \pm SD)	Sudut Diam (Derajat)
FA	10,35 \pm 0,32	47,18
FB	13,34 \pm 1,99	56,18
FC	13,69 \pm 1,12	58,39

5.2.3 Hasil Uji Kompresibilitas Massa Serbuk

Uji kompresibilitas massa serbuk dilakukan dengan memasukkan 5 gram serbuk dispersi ke dalam gelas ukur 10 mL kemudian diketuk sebanyak 300 kali. Indeks kompresibilitas diperoleh dengan menghitung selisih volume sebelum dan setelah diketuk. Hasil uji kompresibilitas tertera pada Tabel 5.3:

Tabel 5.3. Hasil Uji Kompresibilitas

Formula	Indeks Kompresibilitas (%)
FA	17,7
FB	26,67
FC	33,33

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan dispersi padat asam mefenamat menggunakan metode pelarutan (*solvent evaporation*) dengan menambahkan polimer hidrofilik manitol dengan tween 80 1% dalam air sebagai pelarut. Penambahan tween 80 sebagai pelarut untuk meningkatkan kelarutan dalam pembuatan dispersi padat asam mefenamat. Penambahan manitol bertujuan untuk memperkuat tingkat pelepasan asam mefenamat.

Dalam proses pengeringan, alat yang digunakan oven bersuhu 40°C. Alasan penggunaan suhu adalah karena dari hasil optimasi suhu, yang sesuai untuk penguapan pelarut adalah 40°C. Optimasi dilakukan dengan cara mencoba berbagai rentang suhu 40-50°C. Pada pengeringan dengan suhu 45°C maupun 50°C, hasil yang didapat masih tetap basah.

Penelitian ini membandingkan 3 formula serbuk dispersi padat asam mefenamat yang berbeda. Formula pertama (FA) dispersi padat metode pelarutan dibuat dengan perbandingan bahan aktif dan polimer 1:0,5. Formula kedua (FB) dispersi padat metode pelarutan dibuat dengan perbandingan bahan aktif dan polimer 1:1. Dan formula ketiga (FC) dispersi padat metode pelarutan dibuat dengan perbandingan bahan aktif dan polimer 1:1,5.

Rancangan uji dalam penelitian ini berupa uji massa serbuk dispersi padat meliputi uji difraksi sinar X, uji sifat alir, uji kompresibilitas. Pembuatan dispersi

padat asam mefenamat diawali dengan menimbang asam mefenamat dan manitol sesuai perbandingan masing-masing formula kemudian dilarutkan dalam Tween 80 1% sebanyak 400 ml untuk setiap 1 gram asam mefenamat hingga larut sempurna dengan bantuan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer*. Hasil pelarutan kemudian dikeringkan dengan oven menggunakan cawan petri dengan suhu 40°C dengan pengaturan *fan* mati dan *flap* terbuka. Setelah kering, dispersi yang terbentuk ditimbang dan ditambahkan *lactose spray-dried* 4 kali lipat dari bobot dispersi yang didapat dari hasil pengeringan. Pencampuran dilakukan dengan cara digerus agar tercampur sempurna. Setelah homogen, dispersi padat diayak dengan menggunakan pengayak no. 18.

Pola difraksi sinar x merupakan sidik jari dari senyawa kristal. Pengujian digunakan untuk menentukan struktur kristal bahan, menguji adanya senyawa baru atau kompleks yang terbentuk dan menentukan konsentrasi komponen kristal dalam campuran.

Dari hasil uji difraksi sinar X menunjukkan adanya penurunan kristalinitas dimana puncak (*peak*) asam mefenamat murni yang berada pada sudut $19,9693^\circ$ (2θ) memiliki ketinggian 13251,66 *count*. Sedangkan hasil uji difraksi dari masing-masing formula dispersi padat. didapat nilai puncak (*peak*) yang lebih rendah dari asam mefenamat murni dengan rincian nilai ketinggian puncak formula A pada 8619,58 *count*, formula B pada 7820,65 *count*, dan formula C pada 8174,5 *count*. Dari hasil ini ditarik kesimpulan bahwa telah terjadi penurunan *peak* pada dispersi padat asam mefenamat yang menandakan telah terbentuk asam mefenamat yang lebih amorf.

Uji sifat alir dan sudut diam massa serbuk dilakukan dengan menggunakan alat *flodex tester*. Massa serbuk dispersi padat dari masing-masing formula

ditimbang sesuai kebutuhan (50 gram) dan dimasukkan ke dalam corong yang tertutup bagian bawahnya. Penutup corong dibuka kemudian dicatat waktu yang diperlukan serbuk untuk keluar seutuhnya menggunakan *stopwatch*.

Berdasarkan pengujian sifat alir yang telah dilakukan, tidak ada formula yang memiliki sifat alir yang baik. Dari hasil pengukuran kecepatan alir, serbuk dikatakan memiliki sifat alir yang baik jika memiliki kecepatan alir kurang dari 10 g/detik. Sedangkan dari ketiga formula dispersi padat, tidak ada satupun formula yang memenuhi persyaratan tersebut.

Sudut diam adalah sudut yang dibentuk oleh tumpukan serbuk pada bidang datar setelah mengalir secara bebas melalui corong *flodex tester*. Dalam pengujian sudut diam, diukur jari-jari dan ketinggian dari kerucut serbuk yang terbentuk. Persyaratan sudut diam yang baik sehingga menghasilkan sifat alir yang baik yaitu tidak lebih dari 50° . Dan dari ketiga formula, hanya formula A yang memiliki sudut diam kurang dari 50° ($47,18^\circ$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa serbuk dispersi yang terbentuk dari ketiga formula memiliki sifat alir yang buruk.

Uji kompresibilitas massa serbuk dilakukan dengan memasukkan sejumlah serbuk ke dalam gelas ukur tertentu kemudian diketuk sebanyak 300 kali. Uji kompresibilitas menunjukkan kemampuan zat untuk dapat memadat saat diberikan tekanan. Dari hasil pengujian, hanya formula A yang memenuhi persyaratan serbuk dengan kompresibilitas yang baik sesuai dengan syarat penerimaan dengan nilai indeks kompresibilitas tidak lebih dari 20%. Maka, jika formula dispersi padat B dan C akan dibuat dalam bentuk sediaan tablet, maka perlu ditambahkan eksipien lain yang berfungsi sebagai pengikat. Penambahan bahan pengikat (*binder*) menyebabkan adanya peningkatan gaya tarik menarik

antar molekul (adhesi) sehingga terbentuk massa yang kompak saat diberikan tekanan untuk pengempaan tablet (Lieberman, 1989).

6.2 Implikasi terhadap Bidang Kefarmasian

Pada penelitian ini dispersi padat asam mefenamat yang dibuat dalam bentuk yang lebih amorf untuk memberikan pelepasan asam mefenamat yang lebih cepat sehingga tercapai efek terapi yang efektif dan maksimal. Dalam tujuannya untuk membuat asam mefenamat yang memiliki kelarutan yang lebih baik menggunakan pembawa hidrofilik manitol sehingga meningkatkan onset kerja asam mefenamat. Manitol dipilih sebagai pembawa hidrofilik karena berfungsi baik dalam meningkatkan kelarutan dan belum banyak digunakan sebagai pembawa hidrofilik untuk dispersi padat asam mefenamat pada penelitian sebelumnya.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Selama pelaksanaan penelitian, terdapat beberapa keterbatasan yang dialami yaitu:

- a. Tidak tersedianya alat uji disolusi intrinsik sehingga dapat diketahui bagaimana pengaruh penambahan matriks hidrofilik manitol terhadap uji disolusi bahan aktif asam mefenamat

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa pengaruh penggunaan manitol sebagai matriks hidrofilik pada metode dispersi padat dapat menurunkan intensitas kristalinitas asam mefenamat dengan perbandingan komposisi formula yang terbaik adalah FB (1:1).

7.2 Saran

- (1) Jika dispersi padat dari penelitian ini akan dibuat dalam bentuk sediaan tablet maupun kapsul, maka harus ditambahkan eksipien lain yang mampu meningkatkan kemampuan dan sifat alir dari serbuk.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, edisi IV*. Universitas Indonesia Press. Jakarta.
- Arunkumar, N., M. Deecaraman, Rani C. 2009. *Nanosuspension technology and its application in drug delivery*. India: Department of Industrial Biotechnology. *Asian Journal of Pharmaceutics*. p.168 – 173.
- Attwood, David and Alexander T. Florence. 2008. *Fasttrack Physical Pharmacy*. Pharmaceutical Press. London.
- Babu, PR. Sathesh, Swathi CH, CVS. Subrahmanyam, SA. Kedarnath. Solubilization of Mefenamic Acid. *International Journal Of Pharmacy & Technology*. 2011; Vol. 3, Issue No.3, 3267-3276.
- Brunton, Laurence L., John S. Laso, Keith L. Parker. 2006. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics, Eleventh edition*. McGraw-Hill Companies Inc. USA
- Chiou, Win Loung dan Sidney Riegelman. 1971. *Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System Review Article*. *J.Pharm.Sci*. Vol 60(9), p.1281-1301
- Chiou, Win Loung dan Sidney Riegelman. 1971. *Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System Review Article*. *J.Pharm.Sci*. Vol 60(9), p.1281-1301
- Costa, Paulo dan Jose Manuel Suosa Lobo. 2001. Review Modelling and Comparison of Dissolution Profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier Science. 2001, 13 p.123-133.
- Dabali AA, Awang R, Hamdan Z, Zyoud SH. 2012. Associations Between Prescribing Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and The Potential Prescription-Related Problems in A Primary Care Settings. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 50 (12):851-61.
- Dhirendra, K., Lewis, S., Udupa, N. 2009. Solid Dispersion: A Review. *Pak J Pharm Sci*, 22, 234-246.
- Farmakope Indonesia Edisi III*. 1979. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Farmakope Indonesia Edisi IV*. 1995. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Farmakope Indonesia Edisi V*. 2014. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Ferrero, C., N. Munoz M.V. Velasco, A. Munoz-Ruis, R. Jeminez-Castellanos. 1997. Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation. *International Journal of Pharmaceutics*. 147 (1997) 11-21. Elsevier.

- Huang, Yanbin., Wei-Gou Dai. Review: Fundamental Aspect of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2014;4(1):18-23.
- Habib, Muhammad J. 2000. *Pharmaceutical Solid Dispersion Technology*. Washington.
- Isadora, Marulita. 2014. *Optimasi Kadar Superdisintegran Crosscarmellose sodium dalam Formula Fast Disintegrating Tablet Asam Mefenamat*. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Malang.
- Jagadeesan, Ramesh dan M. Radhakrishnan. 2013. *Novel Approaches In The Preparation of Solid Dispersion On Solubility : An Review*. India : Department of Pharmaceutics, The Erode College of Pharmacy, Erode, Tamil Nadu. *Int J Pharm Pharm Sci*, Vol 5, Issue 3, 1000-1004.
- Jivraj, Mira, Luigi G. Martini dan Carol M. Thomson. 2000. *An Overview of the Different Excipients Useful for The Direct Compression of Tablets*. PSTT Vol. 3, No. 2, p.58-63.
- Kahn, K. A. 1975. The Concept of Dissolution Efficiency. *Journal of Pharmacy And Pharmacology*. Volume 27 (1), 48-49.
- Khan, Tarique, Sayyed Nazim, Siraj Shaikh, Afsar Shaikh, Ashish Khaimar, Aejaz Ahmed. 2011. An Approach for Rapid Disintegration Tablet: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development (IJPRD)*. 3 (3): 170-183.
- Lachman, L., Herbert A. Lieberman, Kanig & Joseph L. 1994. Teori dan Praktek Farmasi Industri II, Terjemahan dari *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, oleh Suyatmi, Siti. UI Press. Jakarta.
- Lestari, Nuri dan Diki Zaelani. 2014. *Kajian Pustaka Peningkatan Kelarutan Obat Sukar Larut Dalam Air Dengan Dispersi Padat*. Penerbit ITFB. Bandung.
- Lieberman, dkk. 1989. *Pharmaceutical Dosage Form : Tablet Vol 1*. Marcel Dekker, Inc. New York.
- Mandal, Uttam Kumar. 2011. *Pharmaceutical Application of Solid Dispersion Technology in Improving Solubility of Poorly Solube Drugs:A Review*. ResearchGate.
- Martin, A., J. Swarbrick, and A. Cammarata. 1993. *Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Kimia Fisika dalam Ilmu Farmasetik* Vol.2, Ed.3. Universitas Indonesia. Jakarta.
- McEvoy, Gerald K. 2011. *AHFS Drug Information Essentials*. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda, Maryland.
- Mogal, S. A., Gurjar P. N., Yamgar, D. S., dan Kamod A. C. 2012. Solid Dispersion Technique for improving solubilityof some poorly soluble drugs. *Scholars Research Library. Der Pharmacia Lettre*, 2012; 4 (5):1574-1586.

- Newman, Ann, David Engers, Simon Bates, Igor Ivanisevic, Ron C. Kelly, George Zografi. Characterization of Amorphous API:Polymer Mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 97, No.11, November 2011.
- Octavia, Maria Dona. 2015. Studi Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat Menggunakan Polivinilpirolidin K-30. *Jurnal Farmasi Higea*, Vol. 7, No.2, 2015.
- Pankaj, Shewale A. 2013. *Solid Dispersion : An Overview*. Arvind Gavali College of Pharmacy, Satara, Maharashtra, India: International Journal Pharmaceutical Research and Bio-Science, Volume 2(3): 144 – 143.
- Rao, Ch. V. P., M.V.Nagabhushanam. Enhancement of Dissolution Profile of Mefenamic Acid by Solid Dispersion. *International Journal Research in Pharmacy and Chemistry*, 2011; 1(4).
- Rojas, John, Julian Aristizabal, Manuel Henao. 2013. Screening of several excipient for direct compression of tablet: A new perspective based on functional properties. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*. 2013;34(1):17-23. ISSN 1808-4532.
- Rowe, Raymond C., Paul J Sheskey, and Marian E Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient, 6th Ed*. American Pharmacist Association and Pharmaceutical Press. USA.
- Saepudin, Wulan Wiranti. 2008. Kualitas Peresepan Obat Golongan Antiinflamasi Nonsteroid di Salah Satu Rumah Sakit Swasta di Yogyakarta. *Jurnal farmasi Indonesia*. 4 (1) : 53.
- Shaik, Jamal Shariff, Shaik Saleem, Alaparathi Naga Pavan Kumar, Bachupally Ajay Kumar, Punuru Madhusudhan. 2013. Formulation and Evaluation of Mefenamic Acid Solid Dispersion using PEG-4000. *International Research Journal of Pharmacy*. 2013, 4 (5) p.155-159. ISSN 2230-8407.
- Shargel L dan Yu AB. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika terapan Edisi 2*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Sriyakul, Kusuma, Somboon Kietinun, Junya Pattaraarchachai, Nijsiri Ruangrunsi. 2012. A Comparative Double-Blinded Randomized Study: The Efficacy of Prasapalai Herbal Extract Versus Mefenamic Acid in Bulk and Pharmaceutial Dosage Forms. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3 (2): 238.
- Syamsuni, Drs., Apt. 2005. *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- United States Pharmacopeial Convention. 2007. *USP30-NF25*. United States of America: The United States Pharmacopeial Convention.
- Vasconcelos, T. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today* (2007). doi:10.1016/j.drudis.2007.09.005

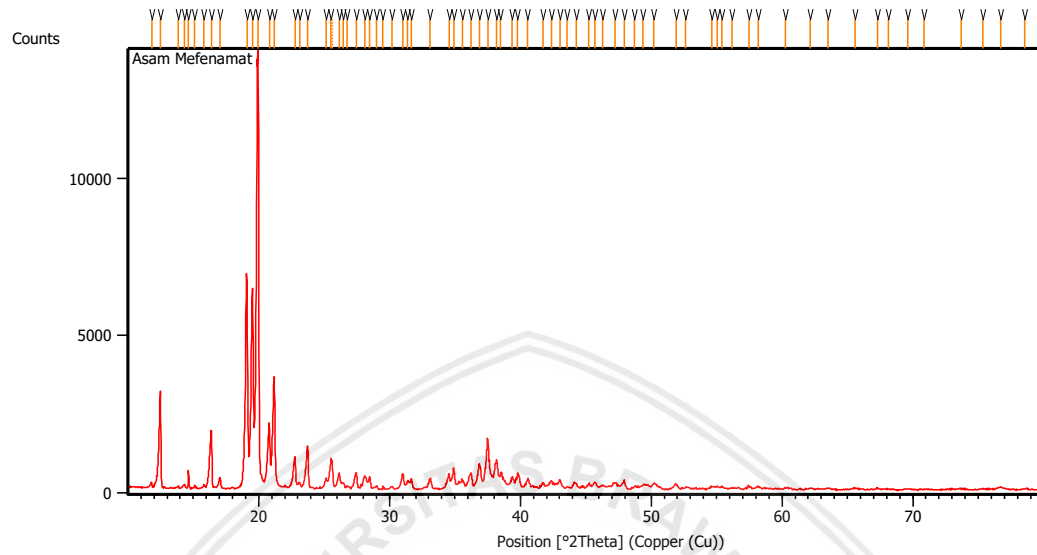
Velmurugan S., Sundar Vinushitha. 2010. *Oral Disintegrating Tablets: An Overview*. International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences. KLR Pharmacy College. Vol.1

Wang, Jennifer, Hong Wen, Divyakant Desai. 2010. Review article Lubrication in Tablet Formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Elsevier. 75 (2010) 1-15.

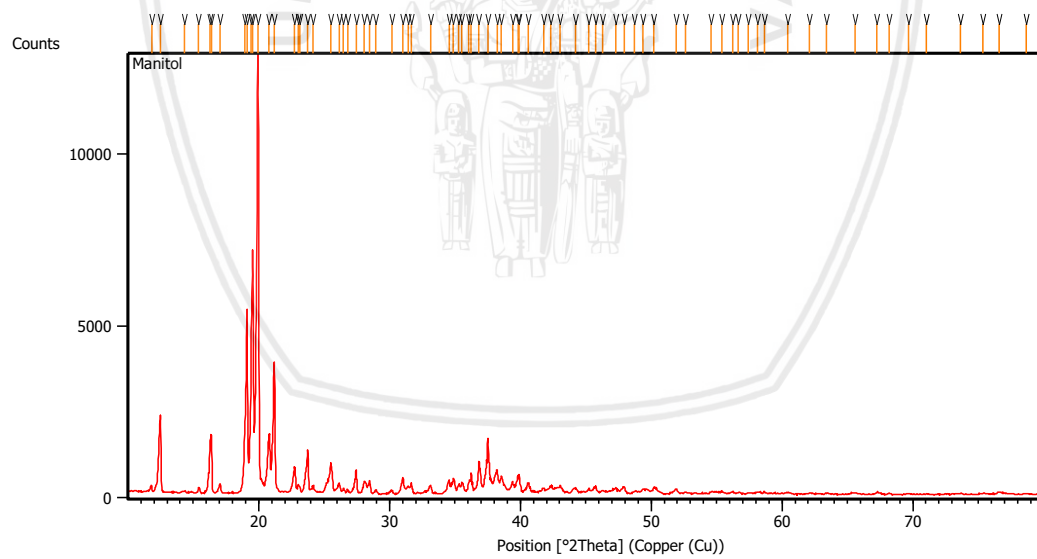


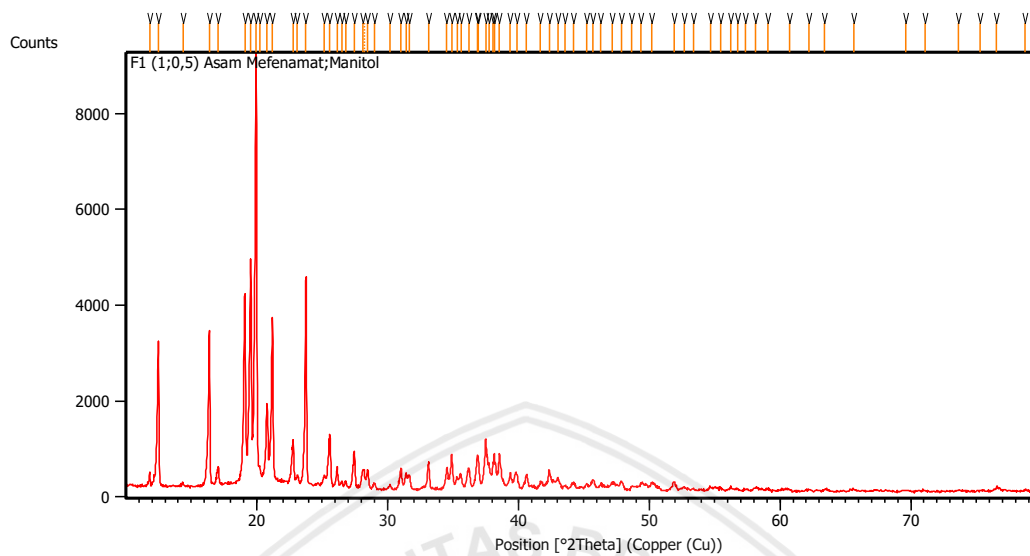
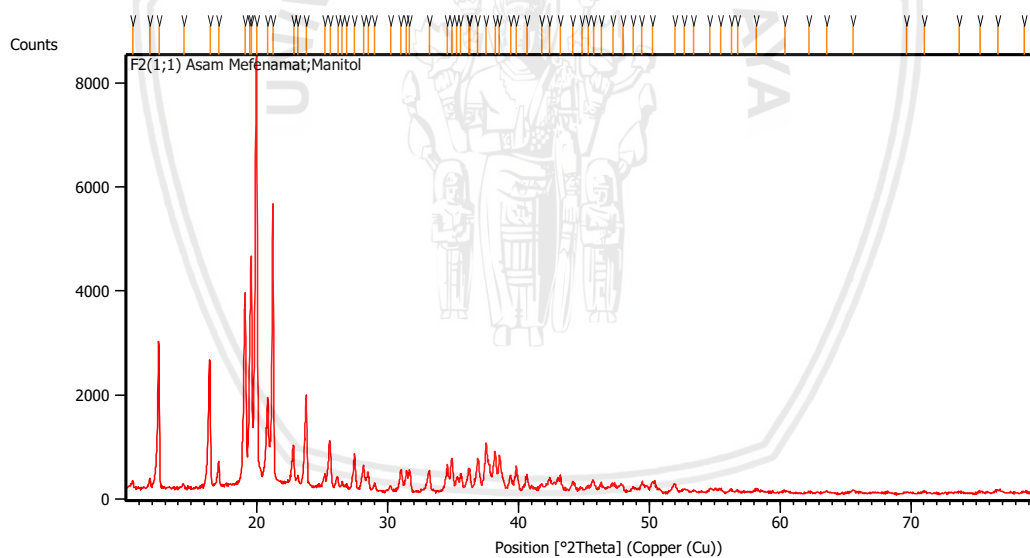
Lampiran 1. Hasil Uji Difraksi Sinar X (XRD)

Asam Mefenamat Murni

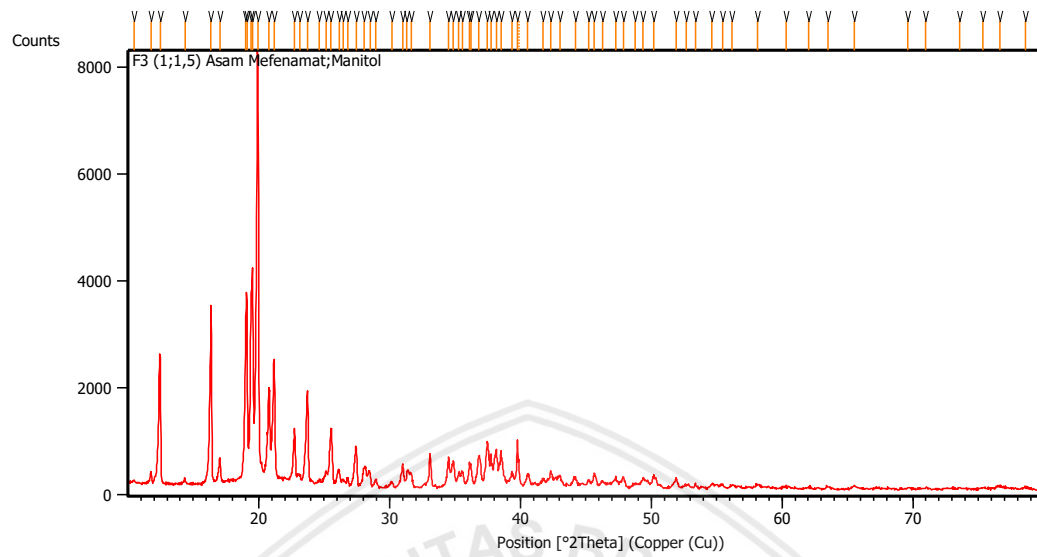


Manitol



Formula A**Formula B**

Formula C



Peak List: (Asam Mefenamat)

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
11.8216	156.54	0.0669	7.48628	1.18
12.5042	2913.21	0.1004	7.07908	21.98
13.8523	71.87	0.1004	6.39304	0.54
14.3440	128.12	0.1171	6.17500	0.97
14.6388	547.94	0.0502	6.05131	4.13
15.1131	67.32	0.1338	5.86243	0.51
15.8155	100.22	0.1004	5.60363	0.76
16.3968	1694.48	0.1338	5.40623	12.79
17.0497	318.22	0.1004	5.20066	2.40
19.1254	6397.53	0.1506	4.64065	48.28
19.5387	6164.42	0.1506	4.54341	46.52
19.9693	13251.66	0.1673	4.44640	100.00
20.8170	1911.47	0.0836	4.26723	14.42
21.1949	3427.13	0.1673	4.19197	25.86
22.7807	1006.34	0.1673	3.90364	7.59
23.1366	188.03	0.1004	3.84438	1.42
23.7619	1305.54	0.1171	3.74461	9.85
25.1499	294.68	0.1338	3.54102	2.22
25.5278	952.71	0.0816	3.48656	7.19
25.6221	869.94	0.0612	3.48257	6.56
26.1450	524.38	0.1020	3.40563	3.96
26.4928	169.78	0.1224	3.36171	1.28
26.7807	83.83	0.2448	3.32621	0.63
27.4492	519.09	0.1428	3.24671	3.92
28.1394	406.56	0.2448	3.16862	3.07
28.5007	375.22	0.1428	3.12927	2.83
28.9960	98.06	0.2040	3.07693	0.74
29.5053	88.24	0.0816	3.02497	0.67
30.2058	81.26	0.2448	2.95640	0.61
31.0341	459.86	0.1428	2.87935	3.47
31.3973	265.56	0.1224	2.84686	2.00
31.6873	278.17	0.1632	2.82147	2.10

33.1086	338.40	0.1836	2.70353	2.55
34.5578	487.64	0.1020	2.59340	3.68
34.9175	652.93	0.1020	2.56750	4.93
35.5717	299.14	0.2040	2.52176	2.26
36.2396	549.79	0.0816	2.47681	4.15
36.8577	804.80	0.1224	2.43668	6.07
37.5185	1567.70	0.1836	2.39527	11.83
38.1970	906.25	0.0816	2.35426	6.84
38.5010	532.43	0.1224	2.33637	4.02
39.3746	394.44	0.1632	2.28652	2.98
39.8089	512.27	0.0816	2.26258	3.87
40.5699	347.13	0.0816	2.22187	2.62
41.7406	193.49	0.2040	2.16222	1.46
42.3901	306.51	0.0612	2.13058	2.31
43.0323	294.34	0.2040	2.10026	2.22
43.5782	88.44	0.1224	2.07521	0.67
44.2548	196.59	0.3264	2.04504	1.48
45.2386	181.69	0.1632	2.00283	1.37

Peak List: (Mannitol)

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
11.8246	167.32	0.0502	7.48435	1.43
12.5124	2183.81	0.1338	7.07448	18.67
14.3593	53.33	0.1004	6.16845	0.46
15.4133	139.00	0.0669	5.74892	1.19
16.2957	1500.33	0.0836	5.43956	12.83
16.3994	1535.24	0.0836	5.40539	13.13
17.0618	291.65	0.1004	5.19699	2.49
18.9462	1868.65	0.0502	4.68414	15.98
19.1175	5406.83	0.0669	4.64255	46.23
19.4353	4539.28	0.0502	4.56734	38.81
19.5564	6805.82	0.1004	4.53935	58.19
19.9689	11694.86	0.1506	4.44649	100.00
20.8107	1653.31	0.1673	4.26850	14.14
21.1981	3780.26	0.1171	4.19136	32.32
22.7549	730.51	0.1673	3.90799	6.25
23.0168	252.32	0.0502	3.86413	2.16
23.1487	179.08	0.1004	3.84239	1.53
23.7580	1280.32	0.0669	3.74522	10.95
24.1584	204.87	0.1004	3.68405	1.75
25.5170	901.48	0.0836	3.49089	7.71
26.1565	315.60	0.0669	3.40698	2.70
26.4772	125.62	0.1338	3.36644	1.07
26.8171	81.20	0.1004	3.32454	0.69
27.4495	683.74	0.0836	3.24937	5.85
28.0608	323.15	0.1338	3.17995	2.76
28.4800	353.61	0.0836	3.13410	3.02
28.9640	106.81	0.1673	3.08282	0.91
30.1811	91.14	0.1673	2.96121	0.78
31.0253	460.50	0.0836	2.88253	3.94
31.4254	236.92	0.1004	2.84674	2.03

31.6831	302.94	0.0669	2.82417	2.59
33.1539	264.07	0.0669	2.70217	2.26
34.5723	351.74	0.1673	2.59449	3.01
34.8977	464.57	0.0669	2.57104	3.97
35.2943	255.07	0.1004	2.54305	2.18
35.5182	336.96	0.0502	2.52754	2.88
36.0777	354.65	0.1224	2.48755	3.03
36.2537	597.23	0.0502	2.47793	5.11
36.8344	943.88	0.0669	2.44018	8.07
37.5192	1629.72	0.0502	2.39721	13.94
38.2249	703.45	0.0836	2.35456	6.02
38.5551	526.93	0.0669	2.33515	4.51
39.3963	354.09	0.0502	2.28721	3.03
39.8237	535.71	0.0612	2.26177	4.58
39.9284	567.95	0.0502	2.25795	4.86
40.6163	342.85	0.0502	2.22128	2.93
41.7637	161.00	0.2007	2.16287	1.38
42.3400	223.21	0.2007	2.13475	1.91
43.0427	237.47	0.1673	2.10152	2.03
44.1997	157.21	0.4015	2.04916	1.34

Peak List: (Formula A (1:0,5))

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
11.8372	283.20	0.0502	7.47646	3.29
12.5072	3034.73	0.1004	7.07740	35.21
14.3682	86.65	0.1338	6.16466	1.01
16.3887	3234.49	0.1004	5.40889	37.52
17.0805	448.94	0.0836	5.19135	5.21
19.1125	3933.23	0.1004	4.64375	45.63
19.5518	4700.21	0.1004	4.54039	54.53
19.9717	8619.58	0.1004	4.44588	100.00
20.2550	460.22	0.0502	4.38432	5.34
20.8105	1720.99	0.1506	4.26854	19.97
21.2118	3553.14	0.1171	4.18869	41.22
22.7952	1014.21	0.0669	3.90117	11.77
23.1175	266.98	0.1171	3.84752	3.10
23.7615	4345.22	0.1171	3.74468	50.41
25.1853	283.16	0.1004	3.53612	3.29
25.5976	1148.14	0.1338	3.48009	13.32
26.1604	465.13	0.0669	3.40648	5.40
26.5093	136.01	0.1338	3.36244	1.58
26.8042	144.68	0.1338	3.32611	1.68
27.4615	793.59	0.1004	3.24797	9.21
28.0964	397.08	0.1224	3.17338	4.61
28.2122	404.50	0.0816	3.16846	4.69
28.4927	400.92	0.1632	3.13013	4.65
29.0025	115.68	0.2040	3.07626	1.34
30.2118	88.26	0.1632	2.95582	1.02
31.0399	431.03	0.1020	2.87883	5.00
31.4062	339.38	0.1224	2.84608	3.94
31.6970	282.37	0.1632	2.82063	3.28
33.1569	554.67	0.1428	2.69970	6.44

34.5295	427.19	0.1632	2.59546	4.96
34.9052	744.23	0.1020	2.56837	8.63
35.3312	263.45	0.1020	2.53838	3.06
35.6473	284.00	0.1020	2.51659	3.29
36.2400	466.96	0.1020	2.47678	5.42
36.8648	738.18	0.1020	2.43622	8.56
36.9326	652.49	0.1224	2.43191	7.57
37.5058	1058.92	0.1020	2.39604	12.29
37.7515	569.11	0.0612	2.38102	6.60
38.0569	574.68	0.0612	2.36261	6.67
38.1625	759.05	0.0612	2.35631	8.81
38.5634	734.91	0.1224	2.33274	8.53
39.3942	349.29	0.1020	2.28543	4.05
39.8792	331.23	0.2856	2.25875	3.84
40.5826	299.55	0.1836	2.22121	3.48
41.7010	175.42	0.2448	2.16418	2.04
42.3748	417.83	0.1224	2.13132	4.85
43.0269	254.38	0.1632	2.10051	2.95
43.5618	101.17	0.2040	2.07595	1.17
44.2134	150.33	0.3264	2.04686	1.74
45.2193	136.52	0.1632	2.00363	1.58

Peak List: (Formula B (1:1))

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
10.5527	247.74	0.1004	8.38340	3.17
11.8306	293.42	0.0669	7.48060	3.75
12.5412	2817.88	0.1171	7.05829	36.03
14.4511	153.09	0.1338	6.12948	1.96
16.4480	2415.99	0.1840	5.38954	30.89
17.1074	583.41	0.0669	5.18326	7.46
19.1519	3486.61	0.1673	4.63430	44.58
19.4866	3267.86	0.0669	4.55544	41.78
19.5950	4504.15	0.1004	4.53048	57.59
20.0065	7820.65	0.1673	4.43822	100.00
20.8510	1838.24	0.1004	4.26034	23.50
21.2384	5596.76	0.1004	4.18349	71.56
22.8259	912.26	0.1338	3.89600	11.66
23.1546	359.04	0.0502	3.84144	4.59
23.8055	1834.86	0.1338	3.73786	23.46
25.2288	378.94	0.0502	3.53011	4.85
25.6097	991.45	0.1171	3.47847	12.68
26.1979	328.59	0.0669	3.40170	4.20
26.5509	220.73	0.0836	3.35726	2.82
26.8922	156.50	0.1338	3.31543	2.00
27.4765	755.81	0.1338	3.24623	9.66
28.1757	544.28	0.0836	3.16724	6.96
28.5097	423.55	0.0669	3.13090	5.42
29.0335	191.41	0.1004	3.07559	2.45
30.2244	145.22	0.1673	2.95707	1.86
31.0084	460.07	0.1171	2.88407	5.88
31.4538	411.67	0.0836	2.84424	5.26
31.6982	444.57	0.1004	2.82286	5.68
33.2194	434.66	0.0502	2.69699	5.56
34.5797	564.10	0.1004	2.59395	7.21
34.9281	688.65	0.0836	2.56887	8.81
35.2785	314.86	0.0836	2.54416	4.03

35.6053	389.34	0.0669	2.52155	4.98
36.2065	484.47	0.0612	2.47900	6.19
36.3017	434.89	0.0502	2.47476	5.56
36.8875	674.80	0.1338	2.43680	8.63
37.5385	938.47	0.0836	2.39602	12.00
38.2307	798.69	0.1506	2.35421	10.21
38.5568	746.85	0.0836	2.33505	9.55
39.4244	347.54	0.1171	2.28564	4.44
39.8539	523.68	0.0669	2.26200	6.70
40.6904	333.10	0.0502	2.21740	4.26
41.7874	172.02	0.2007	2.16170	2.20
42.3797	268.64	0.1673	2.13285	3.44
43.2231	333.58	0.0612	2.09143	4.27
44.1434	212.90	0.1338	2.05164	2.72
44.8643	109.41	0.2007	2.02033	1.40
45.3246	135.42	0.1673	2.00088	1.73
45.7608	241.96	0.2342	1.98282	3.09
46.3405	221.84	0.0612	1.95773	2.84

Peak List: (Formula C (1:1,5))

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
10.4628	168.14	0.2676	8.45527	2.06
11.7878	322.18	0.1004	7.50767	3.94
12.4975	2244.02	0.1338	7.08287	27.45
14.3734	201.45	0.1004	6.16243	2.46
16.3652	3396.23	0.1004	5.41661	41.55
17.0407	588.14	0.1171	5.20338	7.19
19.0039	2867.71	0.0502	4.67004	35.08
19.1027	3514.05	0.0836	4.64611	42.99
19.3939	3184.17	0.0836	4.57702	38.95
19.5394	4023.12	0.0836	4.54325	49.22
19.9515	8174.50	0.1338	4.45033	100.00
20.8048	1769.14	0.1004	4.26969	21.64
21.1802	2430.44	0.1338	4.19486	29.73
22.7568	1053.96	0.1506	3.90768	12.89
23.1295	268.54	0.1338	3.84555	3.29
23.7458	1710.47	0.1171	3.74712	20.92
24.6568	162.49	0.1004	3.61070	1.99
25.1583	329.39	0.1338	3.53985	4.03
25.5410	1093.39	0.1506	3.48767	13.38
26.1492	350.25	0.2007	3.40792	4.28
26.4622	181.30	0.1338	3.36832	2.22
26.8338	194.55	0.1171	3.32250	2.38
27.4520	775.19	0.1840	3.24907	9.48
28.0430	387.32	0.2007	3.18193	4.74
28.5331	273.81	0.1506	3.12838	3.35
28.9714	175.58	0.1506	3.08204	2.15
30.1794	148.61	0.1673	2.96137	1.82
31.0069	476.91	0.0836	2.88421	5.83
31.3390	330.44	0.0836	2.85439	4.04
31.6643	305.55	0.1338	2.82581	3.74
33.0873	655.87	0.0836	2.70746	8.02
34.5395	602.73	0.1338	2.59688	7.37
34.8935	551.73	0.1004	2.57134	6.75
35.2954	305.12	0.1004	2.54298	3.73
35.5535	341.05	0.1338	2.52510	4.17

36.1139	493.00	0.0612	2.48514	6.03
36.2226	458.59	0.0502	2.47998	5.61
36.8473	633.48	0.2342	2.43936	7.75
37.4871	886.85	0.0669	2.39918	10.85
37.7435	657.20	0.0502	2.38347	8.04
38.1605	745.82	0.0836	2.35838	9.12
38.5094	652.96	0.0669	2.33781	7.99
39.3638	330.07	0.0502	2.28902	4.04
39.7834	916.46	0.0816	2.26396	11.21
39.8981	542.56	0.0612	2.26333	6.64
40.5752	281.12	0.2856	2.22159	3.44
41.7211	192.16	0.2040	2.16319	2.35
42.3421	312.18	0.1632	2.13289	3.82
43.0450	243.14	0.1224	2.09967	2.97
44.2463	190.10	0.2856	2.04541	2.33



Lampiran 2. Hasil Uji Waktu Alir dan Sudut Diam

Formula	Bobot (mg)	Waktu Alir (detik)	Laju Alir (g/detik)	Rerata Laju Alir \pm SD
FA	50	4,7	10,63829787	10,35165485 \pm 0,324077
	50	5	10	
	50	4,8	10,41666667	
FB	50	4,2	11,9047619	13,34325397 \pm 1,998337
	50	3,2	15,625	
	50	4	12,5	
FC	50	3,4	14,70588235	13,69825708 \pm 1,115228
	50	4	12,5	
	50	3,6	13,88888889	

Formula	Ketinggian (h)	Jari-jari (r)	Sudut Diam ($^{\circ}$)	Rerata Sudut Diam \pm SD
FA	3,3	3	47,72631099	47,18012861 \pm 1,964823
	3,5	3,5	45	
	4	3,5	48,81407483	
FB	4	3	53,13010235	56,17927349 \pm 4,180986
	4,5	2,5	60,9453959	
	4,2	3	54,46232221	
FC	5	3,5	55,0079798	58,39688539 \pm 3,05662
	4,5	2,5	60,9453959	
	4,2	2,5	59,23728047	

Lampiran 3. Hasil Uji Kompresibilitas

Formula	Bobot	V ₀	V ₁	Bobot (gram)		Indeks Kompresibilitas (%)	Rerata %	SD %
				Bulk Density	Tapped Density			
FA	5,04	9	8	0,56	0,63	11,11111111	17,7037	5,7963
	5,4	10	8	0,54	0,675	20		
	5,315	10	7,8	0,5315	0,68141	22		
FB	5,5566	10	8	0,55566	0,69458	20	26,6667	5,7735
	5,0991	10	7	0,50991	0,72844	30		
	5,1057	10	7	0,51057	0,72939	30		
FC	4,56	10	6	0,456	0,76	40	33,3333	5,7735
	5,0226	10	7	0,50226	0,71751	30		
	5	10	7	0,5	0,71429	30		



Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian

Pembuatan Dispersi Padat Asam Mefenamat

