

**OPTIMASI FORMULA DAN KARAKTERISASI TABLET
SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM ASAM
MEFENAMAT MENGGUNAKAN VARIASI PENGIKAT DAN
PENGHANCUR DENGAN *FACTORIAL DESIGN***

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

BETA AULIA

08061281520077

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2019**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL



Judul Makalah Hasil : OPTIMASI FORMULA DAN KARAKTERISASI
TABLET *SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY
SYSTEM* ASAM MEFENAMAT MENGGUNAKAN
VARIASI PENGIKAT DAN PENGHANCUR DENGAN
FACTORIAL DESIGN

Nama Mahasiswa : BETA AULIA
NIM : 08061281520077
Jurusan : FARMASI


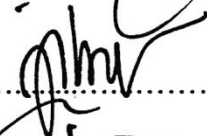

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 5 Juli 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 10 Juli 2019

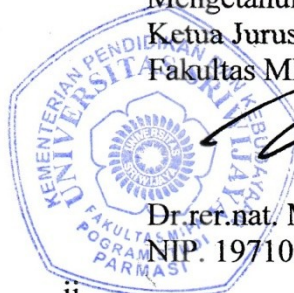
Pembimbing :

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 195810261987032002
2. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 160302580192001

Pembahas :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 197103101998021002
2. Fitriya, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 197212101999032001
3. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt. (.....)
NIPUS. 198412292014082201

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI




Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : OPTIMASI FORMULA DAN KARAKTERISASI
TABLET *SELF NANOEMULSIFYING DRUG
DELIVERY SYSTEM* ASAM MEFENAMAT
MENGUNAKAN VARIASI PENGIKAT DAN
PENGHANCUR DENGAN *FACTORIAL DESIGN*

Nama Mahasiswa : BETA AULIA

NIM : 08061281520077

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 26 Juli 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 26 Juli 2019

Ketua :

1. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.
NIP. 16032580192001


(..........)

Anggota :

1. Dr.rer.nat.Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

(..........)

2. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.
NIP. 198711272013012201

(..........)

3. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIP. 198803082019032015

(..........)

4. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.
NIPUS. 198412292014082201

(..........)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, IINSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Beta Aulia
NIM : 08061281520077
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 14 Juli 2019

Penulis, -



Beta Aulia

NIM. 08061281520077

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Beta Aulia
NIM : 08061281520077
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Optimasi Formula dan Karakterisasi Tablet *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* Asam Mefenamat menggunakan Variasi Pengikat dan Penghancur dengan *Factorial Design*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 14 Juli 2019

Penulis, .



Beta Aulia

NIM. 08061281520077

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini saya persembahkan untuk Mamak, Bapak, Adik, keluarga besar, dosen, almamater, sahabat, serta teman seperjuangan di Farmasi Unsri 2015 yang saya sayangi.

Motto:

“Karena sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”

(Q.S Al-Insyirah: 5-6)

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya...”

”

(Q.S Al-Baqarah: 256)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT. karena atas rahmat, ridho, dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi Formula dan Karakterisasi Tablet *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* Asam Mefenamat menggunakan Variasi Pengikat dan Penghancur dengan *Factorial Design*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Skripsi ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pembaca untuk mengetahui penggunaan pengikat dan penghancur dalam formulasi tablet *self nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) asam mefenamat.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis sampaikan rasa terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT. karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini.
2. Bapak (Mansahri) dan Mamak (Huzaimah) tersayang yang selalu mendoakan, mendukung, mencurahkan segala kasih sayang dan semua hal yang dapat diberikan kepada penulis, mengingatkan penulis untuk selalu semangat, berdoa, dan berusaha serta motivasi terbesar penulis saat merasa lelah selama masa perkuliahan dan penyusunan skripsi ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dan perkuliahan dengan baik. Semoga gelar yang akan didapatkan penulis menjadi kado terindah.
3. Adik-adik penulis (Via Fadilah dan Miftahul Ikhsan) tersayang yang selalu menjadi penyemangat dan menghadirkan keceriaan dikala penulis lelah. Semoga selalu diberi kesehatan, kebahagiaan, rezeki yang berlimpah, dan menjadi anak yang bisa membahagiakan dan membanggakan orang tua.
4. Keluarga besar, terima kasih atas semua dukungan yang telah diberikan kepada penulis baik moril maupun materil selama menempuh studi hingga selesai.

5. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, serta Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasarana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
6. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
7. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing I dan Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, motivasi dan bimbingan, serta doa dan semangat dalam menyelesaikan skripsi dan perkuliahan.
8. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan semangat, motivasi, doa, ilmu, bantuan, ide, kepercayaan, bimbingan, dan saran dari awal perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Segenap dosen pembahas (Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., Ibu Fitriya, M.Si., Apt., Ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt, dan Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.) atas segala saran dan ilmu yang telah diberikan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
10. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu dan bimbingan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
11. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) serta analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fitri, Kak Putri, dan Kak Erwin) Jurusan Farmasi atas segala bantuan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
12. Arif Dwisatrio, *support system* yang selalu memberikan semangat dan dukungan disaat lelah, menghadirkan tawa, mendengarkan segala keluhan, membantu mengatasi setiap masalah, dan yang selalu ada menemani dalam suka dan duka serta telah banyak memberikan bantuan selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
13. Sahabat sekaligus keluarga tersayang (Desi Rosdiana Sari, Dea Palupi Iranti, Oktari, Novita Dwilistiana, Anindiah Sri Utami, Miranti Prameswari, Yasrina,

- dan Novi Yulianti). Terimakasih telah menghadirkan tawa dan keceriaan, menemani dalam suka dan duka selama perkuliahan ini, serta atas segala kebersamaan, bantuan dan dukungan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
14. Kak Tuti Nanda Yuliana, teman curhat terbaik yang selalu mendengarkan keluh kesah selama perkuliahan, yang selalu bisa mengerti dan telah memberikan banyak bantuan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
 15. Partner penelitian Desi Rosdiana Sari, teman tablet SNEDDS yang telah banyak memberikan dukungan dan semangat, telah menjadi tempat untuk bertanya tentang segala hal, dan banyak memberikan bantuan selama ini.
 16. Teman-teman Bismillah (Desi Rosdiana Sari, Tuti Nanda Yuliana, Dwi Rahmawati Lestari) yang telah menemani selama penelitian ini dan banyak memberikan semangat, dukungan serta bantuan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
 17. Teman-teman seperjuangan di Lab Teknologi Farmasi (Desi, Dwi, kak Tuti, Nindi, Ria, Intan, Dea, Tari, Nopita, Anisya, Peeni, Celin, Hani) yang telah menemani di dalam lab serta banyak memberikan bantuan selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini selesai.
 18. Kakak S-SNEDDS (Reafy Anjani) dan kakak tablet (Tiara Rani) yang telah memberikan bantuan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
 19. Kakak asuh (Agustin Mayang Putri, S.Farm.), adik asuh (Luthfiah Pertiwi), serta adik kelas (Rhima Melati dan Zella Pebriani) yang telah memberikan banyak bantuan dan dukungan selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
 20. Keluarga harmonis kelas A yang tidak bisa disebutkan satu persatu, yang telah menemani selama perkuliahan ini, telah mengadirkan canda tawa dan warna, serta semangat dan dukungan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
 21. Teman-teman Farmasi 2015 kelas B yang telah memberikan bantuan selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
 22. Kakak-kakak Farmasi angkatan 2011, 2012, 2013, dan 2014, serta adik-adik Farmasi angkatan 2016, 2017, dan 2018 atas bantuan kepada penulisan selama perkuliahan, penelitian hingga penyusunan skripsi ini selesai.

23. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah SWT. memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Akhir kata, penulis menerima semua kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Inderalaya, 14 Juli 2019

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Beta Aulia' with a stylized 'A' and a small star above the 'i'.

Beta Aulia

NIM. 08061281520077

**Formula Optimization and Characterization Mefenamic Acid of Tablet Self
Nanoemulsifying Drug Delivery System using Variance Binder and
Disintegrant with Factorial Design**

**Beta Aulia
08061281520077**

ABSTRACT

S-SNEDDS dosage form is a SNEDDS solidification developed to overcome the problems that still exist in SNEDDS such as in terms of stability, but has disadvantages in its use. The preparation into SNEDDS tablet dosage form aims to ease of use, ease of dosage management, and improve the stability. The characterizations of S-SNEDDS which have been done are water content, flow time, angle of repose, Hausner ratio, compressibility, granules size distribution, and granules size uniformity. The characterizations of SNEDDS tablet which have been done are weight uniformity, size uniformity, hardness, friability, disintegration time, and drug content. Formulation and optimization of SNEDDS tablet is using 2^2 factorial design method with Design Expert[®]10. The optimum formula for SNEDDS tablet is obtained by the type of binder in the form of 4% HPMC K4M and the type of disintegrant in the form of 10% starch which is chosen because it has the best desirability value equal to 0.779. Mefenamic acid SNEDDS tablet was able to increase the dissolution of mefenamic acid compared to mefenamic acid generic tablet and pure mefenamic acid with DE value (dissolution efficiency) respectively $21.940 \pm 0.027\%$; $17.864 \pm 0.058\%$; $9.395 \pm 0.009\%$. These results show that the SNEDDS tablet dosage form is capable of improving the dissolution of the mefenamic acid generic tablet, however, the results of characterization mefenamic acid SNEDDS tablet indicate that the tablet does not meet the requirements of the friability test therefore it does not meet the requirements to be made into tablet dosage form.

Keyword(s): Mefenamic acid SNEDDS tablet, HPMC K4M, carbopol 934, starch, guar gum

OPTIMASI FORMULA DAN KARAKTERISASI TABLET *SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* ASAM MEFENAMAT MENGGUNAKAN VARIASI PENGIKAT DAN PENGHANCUR DENGAN *FACTORIAL DESIGN*


**Beta Aulia
08061281520077**

ABSTRAK


Sediaan S-SNEDDS merupakan solidifikasi SNEDDS yang dikembangkan untuk mengatasi kekurangan SNEDDS seperti dalam hal stabilitasnya, namun memiliki kekurangan dalam penggunaannya. Pembuatan sediaan menjadi tablet SNEDDS bertujuan untuk mempermudah penggunaannya, mempermudah pengaturan dosis, serta meningkatkan stabilitas dari sediaan. Karakterisasi yang dilakukan terhadap S-SNEDDS antara lain kadar air, waktu alir, sudut diam, rasio hausner, kompresibilitas, distribusi ukuran granul, dan keseragaman ukuran granul. Karakterisasi terhadap tablet SNEDDS yang dilakukan yaitu keseragaman bobot tablet, keseragaman ukuran tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet, dan kadar zat aktif dalam tablet. Formulasi dan optimasi tablet SNEDDS dilakukan dengan metode *factorial design 2²* menggunakan Design Expert[®]10. Formula optimum tablet SNEDDS diperoleh dengan jenis pengikat berupa HPMC K4M 4% dan jenis penghancur berupa amilum 10% yang dipilih karena memiliki nilai *desirability* paling baik yaitu sebesar 0,779. Tablet SNEDDS asam mefenamat mampu meningkatkan disolusi asam mefenamat jika dibandingkan dengan tablet generik asam mefenamat dan asam mefenamat murni dengan nilai DE (*disolution efficiency*) berturut-turut sebesar 21,940±0,027%; 17,864±0,058%; 9,395±0,009%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sediaan tablet SNEDDS mampu memperbaiki disolusi tablet generik asam mefenamat, akan tetapi hasil karakterisasi dari tablet SNEDDS asam mefenamat menunjukkan bahwa tablet tidak memenuhi persyaratan uji kerapuhan sehingga tidak memenuhi syarat untuk dibuat menjadi sediaan tablet.

Kata kunci: Tablet SNEDDS asam mefenamat, HPMC K4M, carbopol 934, amilum, guar gum

Pembimbing 1,


Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt
NIP. 195810261987032002

Inderalaya, 29 Juli 2019
Pembimbing 2,


Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.
NIP. 160302580192001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRACT.....	xi
ABSTRAK.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
DAFTAR SINGKATAN.....	xx
DAFTAR ISTILAH.....	xxii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 <i>Self Nano Emulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS).....	6
2.2 <i>Tablet Self Nano Emulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS).....	6
2.3 Metode Pembuatan Tablet.....	7
2.4 Komponen Penyusun <i>Tablet Self Nano Emulsifying Drug</i> <i>Delivery System</i> (SNEDDS).....	8
2.4.1 Asam Mefenamat.....	8
2.4.2 Aerosil®-200.....	10
2.4.3 Avicel® PH-101.....	10
2.4.4 <i>Hydroxypropyl Methylcellulose</i> K4M (HPMC).....	12
2.4.5 Carbopol 934.....	13
2.4.6 Amilum.....	13
2.4.7 Guar Gum.....	14
2.4.8 Talk.....	15
2.4.9 Mg Stearat.....	15
2.5 Pengujian Karakteristik Granul.....	16
2.5.1 Kadar Air.....	16

2.5.2	Waktu Alir dan Sudut Diam.....	16
2.5.3	Rasio Hausner dan Kompresibilitas.....	17
2.5.4	Keseragaman Ukuran.....	17
2.6	Evaluasi Tablet SNEDDS.....	18
2.6.1	Organoleptis.....	18
2.6.2	Keseragaman Bobot.....	18
2.6.3	Keseragaman Ukuran.....	18
2.6.4	Kekerasan.....	19
2.6.5	Kerapuhan.....	19
2.6.6	Waktu Hancur.....	20
2.6.7	Optimasi dengan <i>Factorial Design</i>	20
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		22
3.1	Waktu dan Tempat.....	22
3.2	Alat dan Bahan.....	22
3.2.1	Alat.....	22
3.2.2	Bahan.....	22
3.3	Metode Penelitian.....	23
3.3.1	Preparasi L-SNEDDS Asam Mefenamat.....	23
3.3.2	Preparasi Tablet SNEDDS Asam Mefenamat.....	23
3.4	Pengujian Karakteristik Granul.....	24
3.4.1	Penentuan Kadar Air.....	24
3.4.2	Waktu Alir dan Sudut Diam.....	24
3.4.3	Rasio Hausner dan Kompresibilitas.....	25
3.4.4	Distribusi Ukuran.....	26
3.4.5	Keseragaman Ukuran.....	26
3.5	Pengujian Karakteristik Tablet SNEDDS Asam Mefenamat..	26
3.5.1	Organoleptik.....	26
3.5.2	Keseragaman Bobot.....	27
3.5.3	Keseragaman Ukuran.....	27
3.5.3	Kekerasan.....	27
3.5.5	Kerapuhan.....	28
3.5.6	Waktu Hancur.....	28
3.5.7	Kadar Asam Mefenamat.....	28
3.5.7.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi serta Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat.....	28
3.5.7.2	Penentuan Kadar.....	29
3.5.8	Pengujian Disolusi.....	29
3.5.8.1	Pembuatan <i>Simulated Intestinal Fluid</i> (SIF) pH 7,4.....	29
3.5.8.2	Pembuatan Kurva Kalibrasi Disolusi serta Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	

Asam Mefenamat dalam SIF pH 7,4.....	29
3.5.8.3 Pengukuran Laju Disolusi.....	30
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
4.1 Preparasi Tablet SNEDDS Asam Mefenamat.....	31
4.2 Pengujian Karakteristik S-SNEDDS Asam Mefenamat.....	36
4.2.1 Kadar Air.....	36
4.2.2 Waktu Alir dan Sudut Diam.....	40
4.2.3 Rasio Hausner dan Kompresibilitas.....	44
4.2.4 Distribusi Ukuran.....	47
4.2.5 Keseragaman Ukuran.....	49
4.3 Evaluasi Tablet SNEDDS.....	51
4.3.1 Organoleptik.....	51
4.3.2 Keseragaman Bobot.....	52
4.3.3 Keseragaman Ukuran.....	54
4.3.4 Kekerasan.....	58
4.3.5 Kerapuhan.....	60
4.3.6 Waktu Hancur.....	62
4.3.7 Kadar Tablet SNEDDS Asam Mefenamat.....	65
4.3.7.1 Kurva Kalibrasi serta Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat dalam Metanol.....	65
4.3.7.2 Analisis Kadar Tablet SNEDDS Asam Mefenamat.....	66
4.4 Penentuan Formula Optimum Tablet SNEDDS.....	69
4.4.1 Analisis Laju Disolusi Formula Optimum.....	71
4.4.1.1 Kurva Kalibrasi untuk Penetapan Laju Disolusi Formula Optimum.....	71
4.4.1.2 Analisis Laju Disolusi.....	72
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	78
5.1 Kesimpulan.....	78
5.2 Saran.....	79
DAFTAR PUSTAKA.....	80
LAMPIRAN.....	88
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	116

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Rancangan percobaan <i>factorial design</i> dengan dua level dan dua faktor.....	21
Tabel 2. Formula tablet SNEDDS.....	23
Tabel 3. Hubungan sifat alir terhadap sudut diam.....	25
Tabel 4. Hubungan kompresibilitas dengan sifat alir.....	26
Tabel 5. Persyaratan keseragaman bobot.....	27
Tabel 6. Kadar air.....	37
Tabel 7. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap kadar air granul.....	37
Tabel 8. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap kadar air S-SNEDDS.	37
Tabel 9. Waktu alir.....	40
Tabel 10. Sudut diam.....	40
Tabel 11. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap waktu alir.....	42
Tabel 12. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap sudut diam.....	42
Tabel 13. Rasio Hausner.....	44
Tabel 14. Kompresibilitas.....	44
Tabel 15. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap rasio Hausner.....	45
Tabel 16. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap kompresibilitas.....	45
Tabel 17. Distribusi ukuran.....	47
Tabel 18. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap distribusi ukuran.....	47
Tabel 19. Keseragaman ukuran.....	49
Tabel 20. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap keseragaman ukuran...	49
Tabel 21. Keseragaman bobot tablet.....	52
Tabel 22. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap keseragaman bobot tablet.....	53
Tabel 23. Keseragaman ukuran tablet.....	55
Tabel 24. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap keseragaman diameter tablet.....	56
Tabel 25. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap keseragaman tebal tablet.....	56
Tabel 26. Kekerasan tablet.....	58
Tabel 27. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap kekerasan tablet.....	59
Tabel 28. Kerapuhan tablet.....	60
Tabel 29. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap kerapuhan tablet.....	61
Tabel 30. Waktu hancur tablet.....	63
Tabel 31. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap waktu hancur tablet....	63
Tabel 32. Kadar tablet SNEDDS asam mefenamat.....	67
Tabel 33. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap kadar tablet.....	67
Tabel 34. Kriteria masing-masing respon.....	70

Tabel 35.	Laju disolusi formula optimum tablet SNEDDS asam mefenamat, tablet generik asam mefenamat, dan asam mefenamat murni.....	73
Tabel 36.	Laju dan mekanisme disolusi formula optimum tablet SNEDDS asam mefenamat, tablet generik asam mefenamat, dan asam mefenamat murni.....	74

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Rumus bangun asam mefenamat.....	9
Gambar 2. Rumus bangun aerosil®.....	10
Gambar 3. Rumus bangun avicel®.....	11
Gambar 4. Rumus bangun HPMC.....	12
Gambar 5. Rumus bangun carbopol.....	13
Gambar 6. Rumus bangun amilum.....	14
Gambar 7. Rumus bangun guar gum.....	15
Gambar 8. Rumus bangun talk.....	15
Gambar 9. Rumus bangun mg stearat.....	16
Gambar 10. L-SNEDDS asam mefenamat.....	35
Gambar 11. Grafik interaksi kadar air.....	39
Gambar 12. Grafik distribusi waktu alir dan sudut diam S-SNEDDS.....	43
Gambar 13. Grafik interaksi rasio Hausner dan kompresibilitas S-SNEDDS.....	46
Gambar 14. Grafik interaksi distribusi ukuran S-SNEDDS.....	48
Gambar 15. Grafik interaksi keseragaman ukuran S-SNEDDS.....	50
Gambar 16. Organoleptik 4 formula tablet SNEDDS.....	51
Gambar 17. Grafik interaksi keseragaman bobot tablet.....	54
Gambar 18. Grafik interaksi keseragaman ukuran tablet.....	57
Gambar 19. Grafik interaksi kekerasan tablet.....	59
Gambar 20. Grafik interaksi kerapuhan tablet.....	62
Gambar 21. Grafik interaksi waktu hancur tablet.....	64
Gambar 22. Grafik interaksi kadar tablet.....	68
Gambar 23. Grafik disolusi formula optimum tablet SNEDDS asam mefenamat, tablet generik asam mefenamat, dan asam mefenamat murni.....	73

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	88
Lampiran 2. Penentuan Formula Tablet SNEDDS Asam Mefenamat dengan Desain Faktorial 2 ²	89
Lampiran 3. <i>Certificate of Analysis</i> Asam Mefenamat.....	90
Lampiran 4. Hasil Pengujian Kualitas S-SNEDDS.....	91
Lampiran 5. Hasil Pengujian Keseragaman Ukuran dengan Metode Mikroskop.....	95
Lampiran 6. Hasil Pengujian Kualitas Tablet SNEDDS.....	96
Lampiran 7. Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat.....	99
Lampiran 8. Kurva Kalibrasi Asam Mefenamat.....	100
Lampiran 9. Hasil Analisis dengan DX [®] 10.....	101
Lampiran 10. Analisis Statistika Hasil Karakterisasi Formula Optimum Tablet SNEDDS Asam Mefenamat.....	107
Lampiran 11. Hasil Disolusi Formula Optimum Tablet SNEDDS Asam Mefenamat.....	108
Lampiran 12. Analisis Statistika Hasil Disolusi Formula Optimum Tablet SNEDDS Asam Mefenamat.....	111
Lampiran 13. Dokumentasi Penelitian.....	112
Lampiran 14. Proses Evaluasi Kualitas Granul dan Tablet.....	114

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
AOAC	: <i>association of analytical communities</i>
AUC	: <i>area under curve</i>
b/b	: berat per berat
BCS	: <i>biopharmaceutical classification system</i>
BJ	: berat jenis
COA	: <i>certificate of analysis</i>
COX	: <i>cyclooxygenase</i>
CV	: <i>coefficient of variation</i>
DE	: <i>dissolution of efficiency</i>
DX [®]	: <i>design expert[®]</i>
FDA	: <i>food and drug association</i>
g	: gram
g/s	: <i>gram per second</i>
HPMC	: <i>hydroxypropyl methyl cellulose</i>
kg	: kilogram
KH ₂ PO ₄	: kalium dihidrogen fosfat
L-SNEDDS	: <i>liquid self nano emulsifying drug delivery system</i>
M	: molaritas
m/a	: minyak dalam air
mg	: miligram
mL	: mililiter
mm	: milimeter
NaOH	: natrium hidroksida
nm	: nanometer
p.a	: <i>pro analysis</i>
PDI	: <i>polydispersity index</i>
PEG	: polietilen glikol
PH	: <i>pharmaceutical</i>
pH	: <i>potential hydrogen</i>
ppm	: <i>part per million</i>
<i>p-value</i>	: <i>probability value</i>
R	: regresi
rpm	: <i>rotation per minute</i>
SD	: <i>standard deviation</i>
SIF	: <i>simulated intestinal fluid</i>
SNEDDS	: <i>self nano emulsifying drug delivery system</i>
SPSS [®]	: <i>statistical product and service solution</i>
S-SNEDDS	: <i>solid self nano emulsifying drug delivery system</i>
UNODCV	: <i>united nations office on drugs and crime Vienna</i>

USP	: <i>united state pharmaceutical</i>
UV-Vis	: <i>ultraviolet-visible</i>
v/v	: volume per volume
°C	: derajat Celcius
µm	: mikrometer

DAFTAR ISTILAH

%DE	: perbandingan luas daerah dibawah kurva disolusi dengan luas segi empat 100% zat aktif yang larut dalam medium pada saat tertentu
Absorbansi	: suatu polarisasi cahaya yang terserap oleh bahan (komponen kimia) tertentu pada panjang gelombang tertentu sehingga akan memberikan warna tertentu terhadap bahan
Absorpsi	: penyerapan
Adhesi	: gaya tarik menarik antar partikel yang berlainan jenis (partikel suatu zat dapat bergabung dengan partikel zat lain)
Adsorben	: adsorben adalah zat padat yang dapat menyerap partikel fluida dalam suatu proses Adsorpsi
Agen pengemulsi	: zat untuk membantu menjaga kestabilan emulsi minyak dan air
Agregat	: hasil proses agregasi
Amilopektin	: polisakarida yang tersusun dari monomer α -glukosa
Amilosa	: polisakarida, polimer yang tersusun dari glukosa sebagai monomernya
Amilum	: karbohidrat kompleks yang tidak larut dalam air, berwujud bubuk putih, tawar dan tidak berbau
Analgesik	: obat yang digunakan sebagai pereda nyeri
ANOVA	: membandingkan variansi data numerik pada lebih dari dua kelompok
<i>Antiadherent</i>	: bahan pelicin untuk mencegah melekatkannya tablet pada <i>die</i> dan permukaan <i>punch</i>
Anti-inflamasi	: kelas obat yang sama-sama memberikan efek analgesik (antinyeri) dan antipiretik (penurun panas), dan dalam dosis yang lebih tinggi berefek anti-inflamasi
Antipiretik	: obat penurun panas
Ausokrom	: gugus fungsional yang mempunyai elektron bebas seperti hidroksi, metoksi, dan amina
Bahan pengikat	: bahan yang mempunyai sifat adhesi yang digunakan untuk mengikat serbuk menjadi granul sehingga dapat dikempa dan menghasilkan tablet

<i>Banana breaking</i>	: massa granul yang bentuknya seperti adonan dan apabila dibulatkan kemudian dipecah menjadi dua memberikan patahan yang bersih, tidak lengket maupun pecah
Bioavailabilitas	: fraksi dari dosis obat yang diberikan yang dapat mencapai sirkulasi sistemik
BCS	: suatu model eksperimental yang mengukur permeabilitas dan kelarutan suatu zat dalam kondisi tertentu
Blanko	: larutan tidak berisi analit
<i>Compressible</i>	: kemampuan granul untuk menurunkan volume di bawah tekanan
Koefisien variasi	: perbandingan antara simpangan baku dengan rata-rata suatu data dan dinyatakan dalam %
Deformasi	: <i>disintegrant</i> bersifat deformasi plastis mempunyai kemampuan kembali ke formasi semula bila kekuatan tekanan yang dikenai sedikit berkurang mengakibatkan timbulnya desakan sehingga tablet hancur
Degradasi	: suatu reaksi perubahan kimia atau peruraian suatu senyawa atau molekul menjadi senyawa atau molekul yang lebih sederhana
Densitas	: suatu besaran kerapatan massa benda yang dinyatakan dalam berat benda per satuan volume benda tersebut
<i>Desirability</i>	: nilai yang menyatakan seberapa dekat nilai respon yang diprediksi dengan nilai respon yang diinginkan
Diabetes melitus	: suatu penyakit dimana kadar glukosa di dalam darah tinggi karena tubuh tidak dapat melepaskan atau menggunakan insulin secara cukup
<i>Die</i>	: tempat granul akan di cetak, menentukan ukuran dan bentuk tablet
Difusi	: peristiwa mengalirnya/berpindahannya suatu zat dalam pelarut dari bagian berkonsentrasi tinggi ke bagian yang berkonsentrasi rendah
Disintegrasi	: pemecahan tablet atau pil menjadi partikel partikel yang lebih kecil
<i>Disintegration tester</i>	: alat uji waktu hancur
Disolusi	: proses larutnya bahan kimia atau obat dalam suatu pelarut

Dispersi	: campuran antara zat terlarut dan pelarut
<i>Dysmenorrhoea</i>	: gangguan menstruasi yang kerap dialami wanita sepanjang periode menstruasi
Eksipien	: bahan yang tidak aktif yang dibuat bersamaan dengan bahan aktif dari suatu obat-obatan yang bertujuan untuk meningkatkan volume (bulking up) bahan aktif tersebut
Enzim COX	: enzim yang bertanggung jawab untuk pembentukan prostanoïd, termasuk tromboksan dan prostaglandin seperti prostasiklin
<i>Factorial design</i>	: (desain faktorial) desain yang digunakan untuk mengukur efek dari beberapa faktor dan interaksi antara faktor-faktor tersebut
<i>Filler-binder</i>	: bahan pengisi yang sekaligus memiliki kemampuan meningkatkan daya alir dan kompartibilitas massa tablet
<i>First pass effect</i>	: fenomena metabolisme obat yang mana konsentrasi obat berkurang cukup signifikan sebelum mencapai sirkulasi sistemik
Flowmeter	: alat yang digunakan untuk mengetahui adanya suatu aliran material
Faktor	: variabel bebas yang telah ditentukan dalam suatu penelitian
Formulasi	: paduan, campuran atau larutan dari dua bahan atau lebih
<i>Friability tester</i>	: alat yang digunakan untuk menentukan keregasan, kerapuhan dan kepadatan suatu tablet
<i>Glidant</i>	: bahan pelicin untuk mengurangi gesekan antar partikel yang mengalir dari <i>hopper</i> ke ruang cetak (<i>die</i>) sehingga akan memperbaiki sifat alir serbuk atau granul yang akan dikempa dan keseragaman bobot tablet
Glikosida	: senyawa yang menghasilkan satu atau lebih gula (kon) diantara produk hidrolisisnya dan sisanya berupa senyawa bukan gula (aglikon)
Granul	: gumpalan partikel-partikel yang lebih kecil umumnya berbentuk tidak merata dan seperti partikel tunggal yang lebih besar
Granulasi	: proses peningkatan ukuran partikel, partikel kecil digabungkan menjadi partikel dengan

	ukuran lebih besar, membentuk aglomerat permanen sehingga lebih mudah mengalir
Granulasi basah	: suatu proses penambahan cairan ke dalam massa serbuk dan diaduk dengan alat yang sesuai untuk menghasilkan aglomerat atau granul
<i>Hardness tester</i>	: cara untuk mengetahui kekuatan atau ketahanan suatu (bahan) material
Higroskopis	: kemampuan suatu zat untuk menyerap molekul air dari lingkungannya baik melalui adsorpsi atau absorpsi
<i>Hopper</i>	: tempat untuk menyimpan granul dan mengalirkan granul untuk di kempa
<i>Importance</i>	: tingkat kepentingan
<i>In range</i>	: dalam rentang
In-vitro	: studi eksperimen biologi dengan menggunakan komponen organisme yang telah diisolasi dari lingkungan biologis mereka yang memungkinkan analisis yang lebih rinci
In vivo	: uji eksperimen dengan menggunakan keseluruhan organisme hidup
Inkompatibilitas	: pencampuran antara dua reaksi atau lebih antara obat-obatan dan menimbulkan ketidakcocokan atau ketidaksesuaian
Isotropik	: zat yang memiliki sifat fisik yang sama di segala arah dari suatu zat
Jangka sorong	: alat ukur yang ketelitiannya dapat mencapai seperseratus milimeter
Kadar air	: kandungan air yang terdapat dalam suatu bahan
Kurva kalibrasi	: suatu cara penentuan konsentrasi analit dengan membandingkan ke dalam beberapa larutan standar yang telah diketahui konsentrasinya
Kapsul	: tabung kecil, dari zat yang mudah larut di air yang mengandung serbuk obat
Koefisien korelasi	: nilai yang menunjukkan kuat / tidaknya hubungan linier antar dua variabel
Kohesi	: gaya tarik-menarik antar partikel sejenis (partikel suatu zat tidak dapat bergabung dengan partikel zat lain)
Kolon	: (usus besar) bagian usus antara usus buntu dan rektum
Kompresibilitas	: kemampuan granul untuk tetap kompak dengan adanya tekanan

Ko-surfaktan	: molekul yang membantu menurunkan tegangan antar muka fase air dan fase minyak
Kromofor	: bagian molekul yang mengabsorpsi dalam daerah UV dan daerah sinar tampak
Linearitas	: sifat hubungan yang linear antar variabel
Lipofilik	: sifat senyawa organik nonpolar yang lebih menyukai lemak dan pelarut organik daripada air
L-SNEDDS	: sistem yang terdiri dari campuran minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang dapat membentuk nanoemulsi secara spontan ketika bertemu fase air melalui agitasi yang ringan dalam lambung
<i>Lubricant</i>	: bahan pelicin untuk mengurangi gesekan antar sisi tablet dengan dinding ruang cetakan (<i>die</i>) dan antara dinding <i>die</i> dengan <i>punch</i> , sehingga tablet mudah dikeluarkan dari cetakan
<i>Magnetic stirrer</i>	: alat untuk menghomogenkan suatu larutan dengan pengadukan dan/atau pemanasan
Mikroskop	: sebuah alat untuk melihat objek yang terlalu kecil untuk dilihat secara kasat mata.
Misibilitas	: kemampuan suatu zat untuk larut dalam zat lain
Motilitas	: kemampuan untuk bergerak
Nanoemulsi	: sistem emulsi yang transparan, tembus cahaya, dan disperse air yang distabilkan oleh lapisan film dari surfaktan atau molekul yang memiliki ukuran droplet 50 – 500 nm
Nanopartikel	: partikulat yang terdispersi atau partikel-partikel padatan dengan ukuran partikel berkisar 10 – 100 nm
Onset	: dimulai pada waktu obat memasuki plasma dan berakhir sampai mencapai konsentrasi efektif minimum (<i>minimum effective concentration</i>)
Optimasi	: suatu proses untuk mencapai hasil yang ideal
Organoleptik	: cara pengujian dengan menggunakan indra manusia sebagai alat utama untuk pengukuran daya penerimaan terhadap produk
Output	: data yang telah diproses menjadi bentuk yang dapat digunakan
Pelarut organik	: bahan kimia organik (mengandung atom karbon) yang umum digunakan untuk melarutkan benda padat, cair, atau gas

Pembasah	: senyawa yang mempunyai aktifitas permukaan (<i>surface active agent</i>) sehingga dapat menurunkan tegangan permukaan
Bahan penghancur	: bahan yang digunakan untuk memecahkan tablet bila tablet terpapar pada lingkungan berair
Bahan pengisi	: zat inert yang ditambahkan dalam formula tablet yang ditujukan untuk membuat bobot tablet sesuai dengan yang diharapkan
Perifer	: terletak di tepi
Polimer	: rantai berulang dari atom yang panjang, terbentuk dari pengikat yang berupa molekul identik yang disebut monomer
Polisakarida	: polimer yang tersusun dari ratusan hingga ribuan satuan monosakarida dengan ikatan glikosidik
<i>p.a</i>	: bahan kimia yang memiliki kemurnian yang sangat tinggi (>99,5%)
PDI	: jumlah yang dihitung dari dua parameter sederhana untuk data korelasi (<i>cumulants</i>)
<i>p-value</i>	: besarnya peluang (probabilitas) yang diamati dari statistik uji
Rasio hausner	: kerapatan (porositas) dinyatakan dalam persen yaitu perbandingan antar volume dengan volume total suatu serbuk
Reologi	: studi mengenai aliran materi
<i>Rheumatoid arthritis</i>	: peradangan sendi akibat sistem kekebalan tubuh yang menyerang jaringannya sendiri
<i>Shieve shaker</i>	: alat yang digunakan untuk memisahkan padatan dengan cairan dengan menggunakan peralatan penyaringan berlapis serta adanya nilai mesh saringan yang berbeda-beda
SIF	: bentuk sintetis (buatan) dari cairan usus
Sonikasi	: suatu teknologi yang memanfaatkan gelombang ultrasonik
Spektrofotometri	: suatu metode dalam kimia analisis yang digunakan untuk mengukur konsentrasi sampel secara kuantitatif, berdasarkan interaksi materi dengan cahaya
S-SNEDDS	: bentuk sistem penghantaran obat berbasis lipid yang dibuat dengan proses pemadatan
Standar deviasi	: nilai statistik yang digunakan untuk menentukan bagaimana sebaran data dalam sampel, dan

	seberapa dekat titik data individu ke mean atau rata-rata nilai sampel
Sudut diam	: sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel bentuk kerucut dengan bidang horizontal
Surfaktan	: molekul yang mengandung gugus hidrofilik dan lipofilik pada molekul yang sama
Tablet	: sediaan padat, dibuat dengan kempa-cetak dengan bentuk rata atau cembung, umumnya bulat, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan
Toksik	: segala zat (kimia) yang mengganggu bahkan sangat tidak menguntungkan bagi kehidupan organisme
Viskositas	: ukuran kekentalan suatu fluida
Waktu alir	: waktu yang diperlukan bila sejumlah granul dituangkan pada suatu alat kemudian dialirkan
Waktu hancur	: waktu yang diperlukan tablet untuk hancur di dalam tubuh
Waktu paruh	: waktu yang dibutuhkan oleh separuh konsentrasi obat untuk dieliminasi
<i>Wicking</i>	: masuknya air ke dalam tablet diikuti dengan pembentukan lorong-lorong seperti rajutan atau anyaman dalam tablet. Air yang bergerak mengakibatkan dinding lorong terkikis, sehingga tablet menjadi rapuh dan hancur
Zat penstabil	: zat yang dapat menstabilkan
Zat tambahan	: bahan selain zat aktif yang ditambahkan ke dalam formulasi suatu sediaan untuk berbagai tujuan dan fungsi

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam mefenamat merupakan obat analgesik anti-inflamasi non steroid yang biasa digunakan untuk pengobatan sakit gigi, sakit kepala, *dysmenorrhoea*, *osteoarthritis*, nyeri pasca operasi dan melahirkan, serta *rheumatoid arthritis* (Sweetman, 2009). Asam mefenamat termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yang kelarutannya rendah dalam air (0,004%) dan cairan lambung. Kelarutan asam mefenamat yang rendah dalam air menyebabkan absorpsinya berlangsung lambat dan akibatnya efek yang ditimbulkan akan menjadi tertunda.

Permasalahan kelarutan asam mefenamat ini dapat diatasi dengan pembuatan sediaan SNEDDS (*Self Nano Emulsifying Drug Delivery System*) asam mefenamat. Penelitian yang dilakukan oleh Tandri (2016) tentang karakterisasi dan optimasi formula SNEDDS (L-SNEDDS) asam mefenamat dengan menggunakan capryol-90[®], tween-80[®], dan PEG-400[®] menunjukkan bahwa formulasi asam mefenamat menjadi bentuk L-SNEDDS diketahui dapat meningkatkan kelarutan asam mefenamat dalam cairan hayati sehingga absorpsi obat akan berlangsung lebih cepat dan efek yang ditimbulkan juga akan menjadi cepat (Makadia *et al.*, 2013). Namun, L-SNEDDS asam mefenamat memiliki beberapa kekurangan seperti keterbatasan dalam pengembangan bentuk sediaan dan stabilitas. Pengembangan solid SNEDDS menjadi salah satu alternatif yang sangat menjanjikan untuk mengatasi keterbatasan *liquid* SNEDDS, karena fasilitas manufakturnya yang lebih mudah (Chavda dkk., 2013).

Selama ini sediaan asam mefenamat hanya tersedia dalam bentuk tablet konvensional dan kapsul. Belum ada penelitian lanjutan mengenai pembuatan tablet kompak asam mefenamat dari sistem nanoemulsi atau SNEDDS dimana tablet kompak tersebut mengandung SNEDDS yang merupakan fase minyak. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan pembuatan sediaan tablet kompak SNEDDS asam mefenamat yang pertama kalinya. Tablet kompak SNEDDS asam mefenamat yang dihasilkan diharapkan dapat memberikan kemudahan dalam penggunaannya atau dalam konsumsinya, tepat dosis, dan memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan asam mefenamat lainnya sehingga dapat meningkatkan efek dari asam mefenamat tersebut.

Sebelum dilakukan pembuatan tablet, terlebih dahulu dilakukan pembuatan S-SNEDDS (solid SNEDDS). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Anjani (2017), solidifikasi L-SNEDDS dilakukan dengan metode adsorpsi menggunakan dua jenis *porous carrier* seperti aerosil[®] 200 dan avicel[®] PH-101 yang bersifat tidak larut dalam air sehingga cocok digunakan sebagai penjerap L-SNEDDS yang terdiri dari campuran minyak. Berdasarkan penelitian tersebut, sediaan S-SNEDDS diketahui dapat meningkatkan stabilitas dari L-SNEDDS asam mefenamat.

Tablet SNEDDS menunjukkan bioavailabilitas relatif lebih tinggi, serta konsentrasi plasma puncak dan area di bawah kurva yang lebih tinggi. Mahmoud (2009) telah mengidentifikasi penggunaan hidrogel superporus sebagai pembawa padat untuk carvedilol SNEDDS. Kelompok ilmuwan yang sama telah melaporkan formulasi tablet SNEDDS carvedilol yang menggunakan aerosil granul dan mikrokristalin selulosa digunakan sebagai adsorben dan diproses

menjadi tablet liquolid. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa tablet ini mempertahankan ukuran nanoemulsi nanopartikel.

Pembuatan tablet SNEDDS pada penelitian ini menggunakan variasi formula pada bahan pengikat dan penghancur tablet. Variasi formula yang digunakan yaitu HPMC dan carbopol sebagai pengikat tablet serta amilum dan guar gum sebagai penghancur tablet. Pemilihan HPMC sebagai pengikat dikarenakan HPMC merupakan eksipien yang digunakan secara luas sebagai pengikat tablet. HPMC yang digunakan adalah HPMC tipe K4M (Rogers, 2009).

Carbopol digunakan sebagai pengikat untuk mengatasi keterbatasan waktu tinggal obat di lambung/usus sehingga proses absorpsi menjadi lebih optimal. Carbopol yang digunakan yaitu carbopol tipe 934. Amilum dipilih sebagai penghancur karena merupakan bahan yang cepat kontak dengan cairan lambung sehingga tablet dapat cepat dihancurkan dan melepaskan zat aktif. Guar gum digunakan sebagai penghancur karena bersifat mudah mengembang dan membentuk massa yang kental dalam air, murah, mempunyai viskositas yang tinggi sehingga dapat memberi suatu rintangan alami untuk terjadinya difusi obat dari tablet (Lachman *et al.*, 1994).

Optimasi formula tablet SNEDDS menggunakan metode *factorial design* dua level dan dua faktor (2^2). Dua level ini menunjukkan tingkatan jumlah bahan pengikat dan penghancur yang digunakan sedangkan dua faktor yang ingin diamati yaitu jenis pengikat dan penghancur serta variasi perbandingan jumlah L-SNEDDS dengan bahan pengikat dan penghancur. Metode ini dapat meminimalisir jumlah percobaan untuk mendapatkan formula optimum tablet SNEDDS (De Muth, 1999). Evaluasi pada sediaan tablet selanjutnya dilakukan

untuk mengetahui kualitas dari tablet SNEDDS asam mefenamat yang dihasilkan. Pengujian yang dilakukan yaitu uji organoleptik, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kerapuhan, kekerasan, waktu hancur, kadar asam mefenamat, dan disolusi. Sediaan tablet SNEDDS asam mefenamat diharapkan dapat memenuhi persyaratan uji kualitas tablet yang baik.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah dijabarkan dapat dirumuskan suatu permasalahan, yaitu:

1. Apakah S-SNEDDS asam mefenamat dapat dijadikan sediaan tablet SNEDDS asam mefenamat?
2. Bagaimana pengaruh jenis pengikat dan penghancur terhadap karakteristik tablet SNEDDS asam mefenamat yang dihasilkan?
3. Jenis pengikat dan penghancur apakah yang akan menghasilkan formula optimum tablet SNEDDS asam mefenamat?
4. Berapa perbedaan nilai *dissolution efficiency* dari formula optimum tablet SNEDDS asam mefenamat dibandingkan dengan asam mefenamat murni dan tablet generik asam mefenamat?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui apakah S-SNEDDS asam mefenamat dapat dijadikan sediaan tablet SNEDDS asam mefenamat atau tidak.
2. Mengetahui pengaruh jenis pengikat dan penghancur terhadap karakteristik tablet SNEDDS asam mefenamat yang dihasilkan.

3. Mengetahui jenis pengikat dan penghancur yang akan menghasilkan formula optimum tablet SNEDDS asam mefenamat.
4. Mengetahui perbedaan nilai *dissolution efficiency* dari formula optimum tablet SNEDDS asam mefenamat dibandingkan dengan asam mefenamat murni dan tablet generik asam mefenamat.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian tablet SNEDDS asam mefenamat ini diharapkan dapat memberikan informasi dan menjadi rujukan dalam pembuatan tablet asam mefenamat dengan menggunakan bahan pengikat dan penghancur yang sesuai serta untuk pengembangan selanjutnya mengenai pembuatan SNEDDS asam mefenamat menjadi sediaan termodifikasi lainnya yang dapat meningkatkan absorpsi, bioavailabilitas, stabilitas dan disolusi dari asam mefenamat sehingga dapat meningkatkan efikasi dari asam mefenamat tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbaspour, M., Jalayer, N. & Makhmalzadeh, B.S. 2014, Development and evaluation of a solid self-nanoemulsifying drug delivery system for loratadin by extrusion-sheronization, *Adv Pharm Bull*, **4(2)**: 113 – 119.
- Abraham, R.T., Grothuis, A., Price, G.S. & Edelman, E.R. 2012, Stent elution rate determines drug deposition and receptor – mediated effects, *J Cont Rel*, **161(3)**: 918 – 926.
- Agoes, G. 2008, *Pengembangan Sediaan Farmasi*, ITB, Bandung, Indonesia.
- Anggarini, D.G.W. 2015, ‘Optimasi hidroksil propil metil selulosa dan carbopol pada tablet glicazide sistem *floating-mucoadhesive* menggunakan desain faktorial’, *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia.
- Anjani, R. 2017, ‘Solid self nanoemulsifying drug delivery system (s-snedds) asam mefenamat: optimasi formula menggunakan aerosil®-200 dan avicel® ph-101 dengan factorial design’, *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, MIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Ansel, H.C. 1985, *Introduction to pharmaceutical dosage form*, 4th edition, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Ibrahim, F., UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Ansel, H.C. 1989, *Pengantar bentuk sediaan farmasi*, edisi ke-4, diterjemahkan oleh Farida, I., Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Ansel, H.C. 2005, *Pengantar bentuk sediaan farmasi*, edisi IV, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Aulton, E. M. & Taylor, K.M.G. 2013, *Aulton’s pharmaceutical the design and manufacture of medicine’s*, 4th edition, Churchill Livingstone Elsevier, London.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F.J., Iqbal, Z., Khar, R.K., Aqil, M., dkk. 2009, Nanoemulsion components screening and selection: a Technical Note, *AAPS PharmSciTech*, **10**: 69 – 76.
- Bala, R., Sushil, K. & Pravin, P. 2012, Polymers in fast disintegrating tablet – a review, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **5(2)**: 8 – 14.

- Banker, G.S. & Anderson, N.R. 1994, *Tablet In the Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd edition, Diterjemahkan Oleh Siti Suyatmi, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Bodhmaghe, A. 2006, Correlation between physical properties and flowability indicators for fine powders characterization of food powder flowability, *Thesis*, Departement of Chemical Engineering University of Saskatchewan.
- Bolton, S. 1997, *Pharmaceutical statistic practical & clinical application*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc., New York, USA.
- British Pharmacopoeia Commision. 2008, *British pharmacopoeia*, volume I & II, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), London, UK.
- British Pharmacopoeia Commision. 2009, *British Pharmacopoeia*, The Pharmaceutical Press, London.
- Chandra, J. & Bhatnagarr, S.K. 2002, Antipyretics in children, *Indian J Pediatr*, **69(1)**: 69 – 74.
- Chavda, H., Patel, J., Chavda G., Dave, S., Patel, A., & Patel, C. 2013, Self Nanoemulsifying powder of isotretionin: preparation and characterization, *J.Powder. Tech*, 1-3.
- Cole, M.D. 2003, *The analysis of controlled substances*, John Wiley & Sons, London, UK.
- Costa, P. & Lobo, J.S. 2001, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur J Pharm Sci*, **13**: 123 – 133.
- Date, A.A., Desai, N., dixit, R. & Nagarsenker, M. 2010, Self-nanoemulsifying drug delivery system: formulation insights, application and advances, *Nanomedicine*, **5**: 1595 – 1616.
- De Muth, J.E. 1999, *Basic statistics and pharmaceutical statistical applications*, Marcel Dekker Inc., Basel, New York.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-3, Direktorat Jenderal Badan Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Direktorat Jenderal Badan Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta, Indonesia.
- Dieki, R.M. 2012, 'Pengaruh suhu pembentukan kristal terhadap karakteristik kokristal asam mefenamat dengan asam tartrat', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Ditjen POM. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Evonik, 2016, *Safety data sheet aerosil®-200*, Evonik Resouce Efficiency GmbH, Germany.
- Gandjar, I.G., Rahman, A. & Sudjadi. 2012, *Kimia Farmasi Analisa*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.
- Goodman & Gilman. 2007, *Dasar Farmakologi Terapi*, edisi 10, Diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi, Penerbit Buku Kedokteran, ITB, Bandung, Indonesia, **48(2)**: 1247 – 1253.
- Gupta, S., Chavhan, S. & Sawant, K.K. 2011, Self-nanoemulsifying drug delivery system for adenovir dipivoxil: design, characterization, in vitro and ex vivo evaluation, *Colloids and surfaces a: Physicochemical and engineering aspect*, **392**: 145 – 155.
- Hadisoewignyo, L., Teny, G.F., Handayani, E.T. & Yunita, B. 2011, Pengaruh bahan pengisi pada tablet ibuprofen dengan metode cetak langsung, *Majalah Farmasi Indonesia*, **22(4)**: 279 – 285.
- Hanhe, R.M.A. 2002, *Fundamentals of industrial hygiene*, 5th edition, National Safety Council, New York, USA.
- Hasyim, N., Mirawati, M & Sri, S. 2012, Pengembangan formulasi tablet matriks *gastroretentive floating* dari amoksisilin trihidrat, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, **16(3)**: 131 – 136.
- Karmarkar, A.B., Gonjari, I.D., Hosmani, A.H., Dhabale, P.N. & Bhise, S.B. 2009, Dissolution rate enhancement of fenofibrate using liquisolid tablet technique, *Lat Am J Pharm*, **28(2)**: 219 – 25.
- Khan, A.M., Shah, R.B & Tawakul M.A. 2008, Comparative evaluation of flow for pharmaceutical powders and granules, Research article, *AAPS Pharmsitech*, **9(1)**.

- Khan, A.M., Shah, R.B. & Tawakul, M.A. 2008, Comparative evaluation of flow for pharmaceutical powder and granules, *Research Article*, AAPS Pharmsitech, **9(1)**.
- Kholidah, S., Yuliet., Akhmad, K. 2014, Formulasi tablet *effervescent* jahe (*Z officinale* Roscoe) dengan variasi konsentrasi sumber asam dan basa, *Online J of Natural Science*, **3(3)**: 216 – 229.
- Kumar, K.P.S., Chandira, R.M., Yadav, J., Chiranji, B. & Bhowmik, D. 2010, Emerging trends of disintegrant used in formulation of solid dosage form, *Der Pharmacia Lettre*, **2(1)**: 495 – 504.
- Kuncahyo, I. 2009, Pengaruh magnesium stearat, talk, atau kombinasinya terhadap waktu hancur dan disolusi tablet prednisolon pada campuran interaktifnya, *Jurnal Farmasi Indonesia*, **6(1)**: 9 – 20.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. 1986, *The theory and practice of industrial pharmacy*, 3rd edition, Lea & Febiger, Philadelphia, USA.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. 1990, *The pharmaceutical dosage form tablets*, 2nd edition, Markel Decker Inc., New York, USA.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. 1994, *Teori dan praktek farmasi industri*, Edisi II, diterjemahkan oleh Suyatni S, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Loco, J.V., Elskens, M., Croux, C. & Beemaert, H. 2002, Linierity of calibration cuves: Use and misuse of the concentration coefficient, *Springer – Verlag*, **7**: 281 – 286.
- Mahmoud, E.A., Bendas, E.R. & Mohamed, M.I. 2009, Preparation and evaluation of self-nanoemulsifying tablets of carvedilol, *AAPS Pharm Sci Tech*, **10(1)**: 183 – 191.
- Makadia, H.A., Bhatt, A.Y., Parmar, R.B., Paun J.S. & Tank, H.M. 2013, Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), future aspects, *Asian J Pharm Res*, **3(1)**: 21 – 24.
- Marlinna, 2007. ‘Optimasi komposisi propilen glikol dan sorbitol sebagai *humectant* dalam formula krim anti *hair loss* ekstrak saw palmetto (*Serenoa repens*): Aplikasi desain faktorial’, *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Surabaya, Indonesia.
- Martin, A., Swarbick, J. & Cammarata, A. 1993, *Physical pharmacy, physical chemical principle in the pharmaceutical science*, 3th edition,

- diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Chun, A.H.C, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Maryam, R. 2011, 'Preparasi dan karakterisasi kitosan suksinat sebagai matriks pada tablet enterik lepas lambat', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, FMIPA, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Medina, M.D.L.L.R & Kumar, V. 2006, Evaluation of cellulose II powders as a potential multifunctional excipient in tablet formulations, *Int. J.Pharm*, 31 – 35.
- Munaf, Syamsuir. 1994, *Catatan kuliah farmakologi, Edisi 3*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Ngwuluka, N.C., Idiakhoa, B.H., Nep, E.I., Ogaji, I. & Okafor, IS. 2010, Formulation and evaluation of paracetamol tablets manufactured using the dried fruit of phoenix dactylifera Linn a an excipient, *Research in Pharmaceutical Biotechnology*, **2(3)**: 25 – 32.
- Nugrahani, I., Hasan, R. & Joshita, D. 2005, Karakteristik granul dan tablet propanolol hidroklorida dengan metode granulasi peburan, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, **2(2)**: 100 – 109.
- Parrot, E.L. 1970, *Pharmaceutical technology: fundamental pharmaceuticals*, Burgess Publishing Company, Minneapolis, USA.
- Pratiwi, M. & Hadisoewignyo, L. 2010, Optimasi formula tablet lepas lambat kaptopril menggunakan metode desain faktorial, *Majalah Farmasi Indonesia*, **21(4)**: 272 – 282
- Pratiwi, N.R. 2008, 'Karakterisasi sediaan granul mengapung dengan sistem lepas terkendali menggunakan prigelatinisasi pati singkong propionat sebagai pembentuk matriks', *Skripsi*, Fakultas MIPA, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Rankell, A.S. 1989, *Kompresi dan konsolidasi serbuk bahan padat*. Dalam : Lachman, L., Lieberman, H.A., Kaning J.L. (Ed 1), Teori dan Praktek Farmasi Industri. (Suyatmi, S., penerjemah), Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia **1**: 102.
- Reier, G.E. 2000, *Avicel ph microcrystalline cellulose*, NF, Ph Eur., JP, BP, FMC, **11**: 1 – 27.

- Rhoihana, D. 2008, *Perbandingan availabilitas in vitro tablet metronidazol produk generik dan produk dagang*, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Riri, R. 2014, 'Pengaruh lama pencampuran magnesium stearat dan talkum terhadap laju disolusi tablet ibuprofen', *Thesis*, Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.
- Rogers, T.L. 2009, *HPMC*, In: Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. (Eds.) *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 6th edition, 326 – 329, Pharmaceutical Press and American Pharmasist Association, London.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2006, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London, UK.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Lexi-Comp: American pharmaceutical association Inc., New York, USA.
- Saraswati, F. 2009, 'Formulasi sediaan lepas lambat tablet teofilin dengan matriks hidroksi propil metil selulosa dan avicel ph 102 dengan metode granulasi basah', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Septiana, R.T. 2007, 'Pengaruh variasi perbandingan campuran bahan pelicin talk dan magnesium stearat terhadap sifat fisik tablet', *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Shargel, L., Wu, S. & Yu, A. 1999, *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*, 4th edition, McGraw-Hill, New York, USA.
- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2004, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 5th edition, McGraw-Hill Companies, New York, USA.
- Sharma, R. 2015, Development, optimization and characterization of oral solid self-nanoemulsifying drug delivery system (s-snedds) of repaglinide tablets for type-II diabetes, *IJPRS*, **4(3)**:123 – 138.
- Shukla, S.N., Modi, D.C. & Shah, D.P. 2016, A review on solid self-nanoemulsifying drug delivery system: an approach for bioavailability enhancement, *WJPPS*, **5(5)**: 302 – 316.

- Shukla, S.N., Modi, D.C. & Shah, D.P. 2016, Review of solid selfnanoemulsifying drug delivery system: An approach for bioavailability enhancement, *WJPPS*, **5(5)**: 302 – 316.
- Siregar, C.J.P. & Wikarsa, S. 2015, *Teknologi farmasi sediaan tablet dasar dasar praktis*, Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Soekemi, R.A. 1987, *Tablet*, Mayang Kencana, Medan, Indonesia.
- Sriamornsak, P., Limmatvapirat, S., Piriyaprasarth, S., Mansukmanee, P. & Huang, Z. 2015, A new self-emulsifying formulation of mefenamic acid with enhanced drug dissolution, *Asian J. Pharm*, **10**: 121 – 127.
- Stat-Ease Inc. 2000, *Section 12 – statistical details: Analysis*, East Hennepin Ave, Minneapolis, USA.
- Sulaiman, T.N.S. 2007, *Teknologi & formulasi sediaan tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Swathi, C.H., Subrahmanyam, C.V.S., Kedarnath, S.A. & Babu, P.R.S. 2011, Solubilization of mefenamic acid, *Int J Pharm Tech*, **3(2)**:3267 – 3276.
- Sweetman, S.C. 2009, *Martindale: the complete drug reference*, 36th edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Syamsuni, H.A. 2006, *Ilmu Resep*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Syofyan, Tri, Y. & Maria, D.O. 2015, Pengaruh kombinasi magnesium stearat dan talkum sebagai lubrikan terhadap profil disolusi tablet ibuprofen. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, **1(2)**: 195 – 206.
- Tandri, M. 2016, ‘Karakterisasi dan optimasi proporsi capryol-90, tween-80, dan peg-400 dalam formulasi self nanoemulsifying drug delivery system (snedds) asam mefenamat menggunakan simplex-lattice-design’, *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, MIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Tokumura, T.A. 2000, A screening system of solubility for drug design and discovery, *Pharm Technol Japan*, **16(13)**: 19 – 27.
- Triwantoro, H. 2006, ‘Pengaruh lama pencampuran magnesium stearat (dengan kadar 0,5% dan 1%) sebagai bahan pelicin terhadap sifat fisik tablet CTM (chlorpheniramin maleat) secara kempa langsung’, *Skripsi*, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.

- United Nations Office on Drugs and Crime Vienna. 2009, *Guidance for the validation of analytical methodology and calibration of equipment used for testing of illicit drugs in seized materials and biological specimens*, United Nations, New York, USA.
- Uno, N.R., Sudewi, S. & Lolo, W.A. 2015, Validasi metode analisis untuk penetapan kadar tablet asam mefenamat secara spektrofotometri ultraviolet, *Pharmacon*, **4(4)**: 156 – 167.
- USP. 2007, *The United States pharmacopeia*, 30th edition, United States Pharmacopeial, Washington DC, USA.
- Voight, R. 1994, *Buku pelajaran teknologi farmasi*, edisi ke-5, diterjemahkan oleh Noerono, S, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Voight, R. 1995, *Buku pelajaran teknologi farmasi*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Wardiyati, S. 2004, *Pemanfaatan ultrasonik dalam bidang kimia*, Puslitbang Iptek Bahan (P3IB)-BATAN, Kawasan Puspiptek, Serpong, Tangerang.
- Wade, L. G. 2003, Organic chemistry, Upper Suddle River, *Pearson Education*, 77 – 84.
- Wibowo, V.H. 2013, ‘Optimasi komposisi hidroksi propil metil selulosa dan kitosan sebagai sistem floating-mucoadhesive tablet teofilin’, *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia.