

**STUDI PERBANDINGAN METODE UJI DISOLUSI SEDIAAN
SNEDDS ASAM MEFENAMAT MENGGUNAKAN APARATUS
TIPE II DAN METODE BEKER DENGAN *GLASS BEADS***

SKRIPSI

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



Oleh:

HERTIA ASLAMIA

08061181419097

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil: STUDI PERBANDINGAN METODE UJI DISOLUSI
SEDIAAN SNEDDS ASAM MEFENAMAT MENGGUNAKAN APARATUS TIPE II DAN METODE BEKER DENGAN GLASS BEADS

Nama Mahasiswa : HERTIA ASLAMIA

NIM : 08061181419097

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Juli 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 26 Juli 2018

Pembimbing:

1. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.

(.....)

NIP. 195810261987032002

2. Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)

NIP. 198803252015042002

Pembahas:

1. Herlina, M.Kes., Apt.

(.....)

NIP. 197107031998022001

2. Fitrya, M.Si., Apt.

(.....)

NIP. 197212101999032001

3. Dina Permata Wijaya, S.Farm., M.Si., Apt. (.....)

NIK. 160302580192001

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi

Fakultas MIPA, UNSRI

Mardiyanto, M.Si., Apt.

NIP. 97103101998021002



HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : STUDI PERBANDINGAN METODE UJI DISOLUSI SEDIAAN SNEDDS ASAM MEFENAMAT MENGGUNAKAN APARATUS TIPE II DAN METODE BEKER DENGAN *GLASS BEADS*

Nama Mahasiswa : HERTIA ASLAMIA

NIM : 08061181419097

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 28 Agustus 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 28 Agustus 2018

Ketua:

1. Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001

(.....)

Anggota:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002
2. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002
3. Fitrya, M.Si., Apt.
NIP. 197212101999032001
4. Najma Annuria Fithri, S.Farm. M.Sc., Apt.
NIP. 198803252015042201

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

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



HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Hertia Aslamia

NIM 08061181419097

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, 23 Oktober 2018
Penulis,



Hertia Aslamia
NIM. 08061181419097

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Hertia Aslamia

NIM 08061181419097

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-ekslusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Studi Perbandingan Metode Uji Disolusi Sediaan SNEDDS Asam Mefenamat Menggunakan Aparatus Tipe II dan Metode Beker dengan *Glass Beads*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif 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, 23 Oktober 2018
Penulis,



Hertia Aslamia
NIM. 08061181419097

HALAMAN PERSEMPAHAN DAN MOTTO



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

Skripsi ini saya persembahkan untuk Ayah, Mamak, Adik-adik tercinta dan tersayang, keluarga besar, sahabat seperjuangan serta teman seangkatan

Farmasi 2014

Motto:

“Barangsiapa yang bertaqwa kepada Allah, niscaya Dia akan mengadakan baginya jalan keluar. Dan memberinya rezeki dari arah yang tidak disangka-sangkanya. Dan barangsiapa yang bertawakal kepada Allah niscaya Allah akan mencukupkan (keperluan)nya. Sesungguhnya Allah melaksanakan urusan (yang dikehendaki)-Nya. Sesungguhnya Allah telah mengadakan ketentuan bagi tiap-tiap sesuatu”.

(QS. Ath-Tholaq: 2-3)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul "Studi Perbandingan Metode Uji Disolusi Sediaan SNEDDS Asam Mefenamat Menggunakan Aparatus Tipe II dan Metode Beker dengan *Glass Beads*". Shalawat teriring salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu „alaihi Wasallam. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Allah SWT. Tuhan yang Maha Esa.
2. Orangtua penulis, Nurhusein dan Siti Aisyah, Adik-adikku, Himma Ummia, Hiyamum Tazarani, Aqmar Aditya, dan Mahardika, terimakasih atas bantuan, dukungan, nasihat, perhatian serta kasih dan sayang yang telah diberikan selama ini.
3. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, serta Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasana selama perkuliahan sampai penelitian selesai.
4. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama yang telah memberikan ilmu, bimbingan, nasihat, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
5. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing kedua sekaligus pembimbing akademik yang telah memberikan ilmu, semangat, motivasi, kepercayaan, doa, saran, dan nasihat kepada penulis sejak awal perkuliahan, selama masa penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
6. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Fitrya, M.Si., Apt., Pak Yosua Maranatha Sihotang S.Farm., M.Si., Apt. dan Ibu Dina Permata Wijaya, S.Farm., M.Si., Apt. selaku dosen penguji

dan pembahas atas masukan dan saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.

7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, saran, nasihat, dan motivasi yang telah diberikan kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama penyusunan skripsi ini.
8. Segenap staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Hartawan, Kak Putri, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Erwin) atas segala bantuan, dukungan, semangat, dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Mantulll family as My second family (Deli Agustina, Devi Martita Kosla, Eka Windiasfira, Iin Sholiha, Retno Widiastuti, dan Zahrul Mawaddah) yang selalu meluangkan waktu, membantu banyak hal, bersama melalui suka dan duka, sejak awal kuliah hingga selesai, terimakasih banyak atas segalanya.
10. Teruntuk Geng Disolusi teman seperjuangan masa penelitian (Deli Agustina dan Risma Diyanti), terimakasih selalu meluangkan waktu untuk saling menemani, memahami, mengerti, menyemangati, dan saling membantu satu sama lain dalam menjalani masa penelitian hingga akhir.
11. Keluarga HE2KINOSA (Hesti Heningsih, Kiki Alwiyah, Novianti, dan Nyimas Sandra Aprilia, Amd.Keb.) yang telah menjadi sahabat-sahabat terbaik hingga sekarang.
12. Kak Martina Tandri, S.Farm., Kak Vicky Andrean, S.Farm., Kak Muhammad Herpi Akbar, S.Farm., Apt. dan kak Reafy Anjani, S.Farm. yang selalu siap meluangkan waktu untuk menjawab segala pertanyaan terkait penelitian dan selalu membantu penulis selama masa penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
13. Kawan-kawan TTGA alias tekfar squad (Deli, Ridi, Sonia, Puput, Ditri, Duha, Episep, Ayi, Ipk, Ikuk, Pidah, Ridho, Peo, Memes, Tiara, April, Iko, Risti, dan Eka) yang selalu menemani menghabiskan hari-hari dilab hingga malam pun tiba.

14. BP-BPH HKMF SOLID (Bang hendro, Nando, Eka, Asfa, Diva, Iin, Ulum, Indah, Puput, Adnan, Ridho, April, TM, Vivi, dan Syafira) yang telah berbagi ilmu dan pengalaman dalam berorganisasi.
 15. Seluruh keluarga Farmasi Universitas Sriwijaya angkatan 2014 yang tak bisa disebutkan satu persatu, atas kebersamaan, semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, kepengurusan himpunan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
14. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2011, 2012, 2013, 2015, 2016, dan 2017 yang disatukan dalam sebuah Himpunan Keluarga Mahasiswa Farmasi Universitas Sriwijaya, atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, kepengurusan himpunan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
 15. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah Subhanahu wa Ta“ala memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah Subhanahu wa Ta“ala penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 23 Oktober 2018
Penulis,

Hertia Aslamia
NIM. 08061181419097

Comparative Study of Mefenamic Acid SNEDDS Dissolution Testing Method Using Type II Apparatus and Beaker Method with Glass Beads

**Hertia Aslamia
08061181419097**

ABSTRACT

A comparative study about dissolution profiles of mefenamic acid SNEDDS tested by the method of type II apparatus and beker method with glass beads has been done. This study aimed to determine the similarity between the method of type II apparatus and alternative method using a beaker with glass beads. This comparison study began by validating the analytical method and then comparing two dissolution test methods through the values of difference factor (f_1) and similarity factor (f_2) and also by statistical comparison. The results showed that this analytical method validation was accurate and precise because the parameter values were well within the limits (% recovery of 100.784%, % RSD of 0.333%, and R value of 0.9998) with LOD of 0.4433 ppm and LOQ of 1.4777 ppm. Mefenamic acid SNEDDS tested by type II apparatus and also by beaker method with glass beads were resulting similar dissolution profiles with difference factor (f_1) of 4.6794 and similarity factor (f_2) of 71.2002 ($f_1 < 15$ and $f_2 > 50$). Dissolution rate of mefenamic acid SNEDDS tested by the method of type II apparatus and beaker method with glass beads has reached release $> 100\%$ after 10 minutes of dissolution and followed Weibull release model with super case II transport release mechanism. Statistical analysis indicated that there was no significant difference in % release and % DE of the dosage forms tested by type II apparatus compared to the dosage forms tested by beaker method with glass beads ($p > 0.05$). These results indicated that the alternative method of beaker with glass beads is able to give similar dissolution profile compared to the method of type II apparatus.

**Keyword(s): SNEDDS, mefenamic acid, dissolution, type II apparatus
method, beaker method with *glass beads***

Studi Perbandingan Metode Uji Disolusi Sediaan SNEDDS Asam Mefenamat Menggunakan Aparatus Tipe II dan Metode Beker dengan *Glass Beads*

**Hertia Aslamia
08061181419097**

ABSTRAK

Telah dilakukan studi perbandingan profil disolusi sediaan SNEDDS asam mefenamat menggunakan metode aparatus tipe II dan metode beker dengan *glass beads*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesetaraan antara metode aparatus tipe II dan metode alternatif menggunakan beker dengan *glass beads*. Studi perbandingan ini diawali dengan melakukan validasi terhadap metode analisis yang digunakan kemudian membandingkan kedua metode uji disolusi tersebut melalui *difference factor* (f_1) dan *similarity factor* (f_2) serta melalui perbandingan statistika. Hasil penelitian menunjukkan bahwa validasi terhadap metode analisis ini bersifat akurat dan presisi karena telah memenuhi syarat (% recovery sebesar 100,784%, % RSD sebesar 0,333%, dan nilai R sebesar 0,9998) dengan LOD sebesar 0,4433 ppm dan LOQ sebesar 1,4777 ppm. SNEDDS asam mefenamat yang diuji dengan metode aparatus tipe II dan metode beker dengan *glass beads* menghasilkan profil disolusi yang identik dengan *difference factor* (f_1) sebesar 4,6794 dan *similarity factor* (f_2) sebesar 71,2002 ($f_1 < 15$ dan $f_2 > 50$). Laju pelepasan SNEDDS asam mefenamat yang diuji dengan metode aparatus tipe II maupun metode beker dengan *glass beads* telah mencapai pelepasan >100% setelah disolusi selama 10 menit dan pelepasannya mengikuti model pelepasan Weibull dengan mekanisme pelepasan *super case II transport*. Analisis statistika menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada % pelepasan dan % DE antara sediaan yang diuji menggunakan metode aparatus terhadap sediaan yang diuji dengan metode beker dengan *glass beads* ($p > 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa metode alternatif yaitu metode beker dengan *glass beads* dapat menghasilkan profil disolusi yang identik dengan pengujian menggunakan metode aparatus tipe II.

Kata kunci: SNEDDS, asam mefenamat, disolusi, metode aparatus tipe II, metode beker dengan *glass beads*

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 AKADEMIK	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR ISTILAH.....	xx
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 Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i>	6
2.2 Asam Mefenamat	8
2.2.1 Sifat Fisikokimia.....	8
2.2.2 Penggunaan, Efek Samping, dan Kontraindikasi.....	9
2.2.4 Farmakodinamik dan Mekanisme Kerja.....	9
2.2.3 <i>Biopharmaceutical Classification System (BCS)</i>	10
2.3 Validasi Metode Analisis.....	10
2.3.1 Akurasi	11
2.3.2 Presisi (<i>Repeatability</i>).....	13
2.3.3 Linearitas.....	14
2.3.4 Batas Deteksi dan Batas Kuantifikasi	15
2.4 Disolusi	16
2.4.1 Metode Pengujian Disolusi	17
2.4.2 Pengujian Disolusi dengan Metode Aparatus Tipe Dayung.....	17
2.4.3 Pengujian Disolusi dengan Metode Beker dengan <i>Glass Beads</i>	18
2.4.4 Penetapan Kadar Zat Aktif Terdisolusi dengan Spektrofotometer.....	19
2.4.5 Penafsiran Hasil Uji Disolusi.....	19
2.4.5.1 Metode <i>Dissolution Efficiency</i> (DE)	19
2.4.5.2 Kinetika Pelepasan Obat	20

2.4.5.3 Perbandingan Profil Pelepasan.....	24
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	26
3.1 Waktu dan Tempat	26
3.2 Alat dan Bahan.....	26
3.2.1 Alat.....	26
3.2.2 Bahan	26
3.3 Prosedur Penelitian	27
3.3.1 Pembuatan SNEDDS Asam Mefenamat.....	27
3.3.2 Pembuatan Larutan	27
3.3.2.1 Pembuatan Larutan <i>Simulated Intestinal Fluid</i> (SIF)	27
3.3.2.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi Disolusi dan Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat dalam SIF pH 7,4	28
3.3.3 Penetapan Kadar Obat.....	28
3.3.3.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi serta Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat dalam Metanol.....	28
3.3.3.2 Pengukuran Kadar Obat.....	29
3.3.4 Validasi Metode Analisis	29
3.3.3.1 Akurasi.....	29
3.3.3.2 Presisi (<i>Repeatability</i>).....	29
3.3.3.3 Linearitas	30
3.3.3.4 <i>Limit of Detection</i> (LOD) dan <i>Limit of Quantification</i> (LOQ).....	30
3.3.5 Pengujian Disolusi	30
3.3.5.1 Pengujian Disolusi SNEDDS dan Kaplet Gehrnik Asam Mefenamat dengan Metode Alat Tipe II (Metode Dayung)	30
3.3.5.2 Pengujian Disolusi SNEDDS dan Kaplet Gehrnik Asam Mefenamat dengan Metode Beker dengan <i>Glass Beads</i>	31
Analisis Data	32
Analisis Data Laju Disolusi Obat	32
Analisis Data Kinetika dan Model Disolusi Obat.....	32
Perbandingan Profil Pelepasan	33
Analisis Statistika	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	34
Pembuatan Sediaan SNEDDS Asam Mefenamat	34
Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dalam Metanol dan SIF pH 7,4.....	35
Kurva Kalibrasi <i>Drug Content</i> dan Disolusi Asam Mefenamat	37
Penentuan Kadar Asam Mefenamat	39
Validasi Metode Analisis	40
Akurasi	41
Presisi (<i>Repeatability</i>)	42
Linearitas	44
<i>Limit of Detection</i> (LOD) dan <i>Limit of Quantification</i>	

(LOQ)	45
Disolusi <i>In Vitro</i>	46
Analisis Data Laju Disolusi Obat	49
Analisis Data Kinetika dan Model Disolusi Obat.....	52
Perbandingan Profil Pelepasan	54
Analisis Statistika	56
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	58
Kesimpulan.....	58
Saran	58
 DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	65
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	86

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1.	<i>Biopharmaceutical classification system</i> (BCS) obat	10
Tabel 2.	Nilai % <i>recovery</i> berdasarkan jumlah analit pada matriks sampel.....	13
Tabel 3.	Rumus perhitungan kinetika obat.....	21
Tabel 4.	Interpretasi mekanisme pelepasan obat dari film polimer	23
Tabel 5.	Formula SNEDDS asam mefenamat.....	27
Tabel 6.	Persamaan model disolusi obat	32
Tabel 7.	Hasil pembacaan absorbansi larutan kurva kalibrasi <i>drug content</i>	38
Tabel 8.	Hasil pembacaan absorbansi larutan kurva kalibrasi disolusi.....	38
Tabel 9.	% <i>Drug content</i> sediaan SNEDDS asam mefenamat.....	40
Tabel 10.	Hasil pengujian parameter validasi	40
Tabel 11.	% <i>Recovery</i> hasil pengujian	41
Tabel 12.	% RSD hasil pengujian	43
Tabel 13.	Linearitas larutan asam mefenamat pada 285 nm	45
Tabel 14.	Rata-rata % pelepasan SNEDDS asam mefenamat.....	49
Tabel 15.	Rata-rata % pelepasan kaplet generik asam mefenamat	50
Tabel 16.	Orde kinetika dan mekanisme pelepasan SNEDDS dan kaplet generik asam mefenamat.....	52
Tabel 17.	Perbandingan profil pelepasan SNEDDS dan kaplet generik asam mefenamat yang diuji dengan metode aparatus dan metode beker	55

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1.	Struktur kimia asam mefenamat	8
Gambar 2.	Alat uji disolusi aparatus tipe dayung	18
Gambar 3.	Metode beker dengan <i>glass beads</i>	18
Gambar 4.	Formasi <i>droplet</i> SNEDDS.....	35
Gambar 5.	Hasil pengukuran parameter akurasi.....	42
Gambar 6.	Ilustrasi parameter akurasi dan presisi	44
Gambar 7.	Pengujian disolusi dengan aparatus tipe II dan metode beker de- ngan <i>glass beads</i>	48
Gambar 8.	Profil disolusi SNEDDS dan kaplet generik asam mefenamat.....	51
Gambar 9.	Mekanisme pelepasan kaplet asam mefenamat	54

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1.	Skema Kerja Umum	65
Lampiran 2.	<i>Certificate of Analysis</i> Asam Mefenamat	66
Lampiran 3.	Spektrum λ_{maks} Asam Mefenamat	67
Lampiran 4.	Alat Uji Disolusi dan Sediaan SNEDDS Asam Mefenamat	68
Lampiran 5.	Grafik Kurva Kalibrasi Asam Mefenamat	69
Lampiran 6.	Perhitungan % <i>Drug Content</i> SNEDDS Asam Mefenamat	70
Lampiran 7.	Perhitungan Parameter Validasi.....	71
Lampiran 8.	Perhitungan % Pelepasan Asam Mefenamat dan AUC	72
Lampiran 9.	Perbandingan Profil Disolusi SNEDDS dan Kaplet Generik Asam Mefenamat yang Diuji dengan Aparatus II Terhadap Metode Beker dengan <i>Glass Beads</i>	80
Lampiran 10.	Hasil Analisis Statistik SPSS® 20 terhadap Perbedaan Hasil Disolusi SNEDDS dan Kaplet Generik Asam Mefenamat menggunakan Aparatus II dan Metode Beker dengan <i>Glass Beads</i>	83

DAFTAR SINGKATAN

Adj	: <i>adjusted</i>
ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
AOAC	: <i>association of analytical chemists</i>
AUC	: <i>area under curve</i>
BCS	: <i>biopharmaceutical classification system</i>
BP	: <i>British pharmacopeia</i>
BPOM	: badan pengawas obat dan makanan
C	: celcius
CoA	: <i>certificate of analysis</i>
COX	: siklooksigenase
CV	: <i>coefficient of variance</i>
DE	: <i>dissolution efficiency</i>
depkes	: departemen kesehatan
dll	: dan lain-lain
FASSIF	: <i>fasted state simulated intestinal fluid</i>
FDA	: <i>food and drug administration</i>
g	: gram
GI	: gastro intestinal
HPLC	: <i>high performance liquid chromatography</i>
ICH	: International Conference on Harmonisation
KH ₂ PO ₄	: kalium dihidrogen fosfat
LOD	: <i>limit of detection</i>
log P	: koefisien partisi oktanol-air
LOQ	: <i>limit of quantification</i>
m/a	: minyak dalam air
mg	: miligram
mL	: mililiter
mm	: milimeter
NaOH	: natrium hidroksida
nm	: nanometer
SMEDDS	: <i>self microemulsifying drug delivery system</i>
SNEDDS	: <i>self nanoemulsifying drug delivery system</i>
OAINS	: obat anti inflamasi non steroid
p.a	: <i>pro analysis</i>
PEG	: polietilen glikol
pH	: <i>power of hydrogen</i>
ppb	: <i>part per billion</i>
ppm	: <i>part per million</i>
p-value	: <i>probability-value</i>
R	: koefisien korelasi
rpm	: <i>rotation per minute</i>
RSD	: <i>relative standard deviation</i>
SIF	: <i>simulated intestinal fluid</i>
SD	: <i>standard deviation</i>
SPSS®	: <i>statistical product and service solution</i>
UNODCV	: <i>united nations office on drugs and crime Vienna</i>

USP	: United States <i>pharmacopeia</i>
UV-Vis	: <i>ultraviolet visible</i>
λ maks	: panjang gelombang maksimum
μ g	: mikrogram
μ L	: mikroliter

DAFTAR ISTILAH

Absorbansi	: banyaknya cahaya atau energi yang diserap oleh partikel-partikel dalam larutan
Absorbsi	: proses penyerapan ke dalam organ tertentu
Agitasi	: gerakan pengadukan
Agranulositosis	: kondisi akut dari leukopenia, lebih umum terjadi pada neutrofil sehingga dinamakan neutropenia
Akurasi	: kedekatan hasil pengujian dengan hasil yang sebenarnya
Alikuot	: bagian dari keseluruhan
Analgesik	: kelas obat yang dirancang untuk meringankan nyeri tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran
Analit	: zat kimia yang diuji pada sampel
Anhidrat	: suatu substansi yang tidak mengandung air
Antiinflamasi	: obat-obatan yang mengurangi tanda-tanda dan gejala peradangan
Antipiretik	: obat penurun panas, juga menekan gejala-gejala yang menyertai demam seperti mialgia dan nyeri kepala.
<i>Area under curve</i>	: menunjukkan konsentrasi obat dalam plasma darah terhadap waktu
Auksokrom	: suatu gugus fungsional bersifat jenuh yang jika terikat pada suatu gugus kromofor maka akan menyebabkan timbulnya pergeseran puncak serapan gugus kromofor tersebut ke panjang gelombang yang lebih besar dan juga mempertinggi intensitasnya
Batas deteksi	: parameter uji batas terkecil yang dimiliki oleh suatu alat
Batas kuantifikasi	: konsentrasi atau jumlah terendah dari analit yang masih dapat ditentukan dan memenuhi kriteria akurasi dan presisi
Bioavailabilitas	: jumlah obat yang diserap ke dalam sirkulasi setelah pemberian dosis tertentu
Bioekivalensi	: obat yang memiliki efek yang sama pada tubuh dengan obat lain
Blangko	: larutan yang tidak berisi analit
Desintegrasi	: pecahnya tablet/kaplet menjadi partikel kecil di lambung
<i>Difference factor</i>	: menghitung persen perbedaan antara 2 profil disolusi tiap titik waktu serta mengukur <i>error</i> relatif antara 2 kurva formula uji dan pembanding pada semua titik waktu
Difusi	: proses pasif di mana partikel dalam larutan bergerak dari daerah berkonsentrasi tinggi ke yang berkonsentrasi lebih rendah
Dismenore	: nyeri menstruasi yang mungkin disertai kram perut, kejang (spasme), dan nyeri punggung
Disolusi	: proses pelepasan senyawa obat dari sediaan dan milarut dalam media pelarut
Dispersi	: penyebaran atau pemisahan; kondisi yang tersebar
<i>Droplet</i>	: partikel air kecil (seperti hujan rintik-rintik)
Emulgator	: zat yang berfungsi untuk membuat emulsi

Emulsifikasi	: proses pembentukan suatu campuran yang berasal dari 2 fase yang berbeda seperti minyak dengan air
Film	: suatu lapisan tipis yang mengadsorpsi atau menjerap suatu fluida, cairan maupun gas, terikat kepada suatu padatan atau cairan (adsorben) pada permukaannya
<i>First pass effect</i>	: fenomena metabolisme obat dimana konsentrasi obat berkurang cukup signifikan sebelum mencapai sirkulasi sistemik
Fisiologis	: berhubungan dengan berlangsungnya sistem kehidupan
<i>Glass beads</i>	: manik-manik kecil yang terbuat dari kaca
Globul	: tetesan-tetesan kecil cairan terdispersi
Hidrokarbon	: suatu senyawa yang mengandung atom C dan H
Hipersensitif	: reaksi berlebihan, tidak diinginkan karena terlalu sensitifnya respon imun (merusak, menghasilkan ketidaknyamanan, dan terkadang berakibat fatal)
Hipoplasia	: keadaan sumsum tulang yang ukurannya relatif lebih kecil dari biasa karena perkembangan yang tak sempurna
<i>In vitro</i>	: mengacu pada penelitian yang dilakukan dalam tabung uji atau media kultur di laboratorium
<i>In vivo</i>	: mengacu pada penelitian yang dilakukan menggunakan subjek manusia atau hewan
Inert	: menggambarkan bahwa suatu senyawa atau zat tahan terhadap reaksi kimia
Intersep	: suatu titik perpotongan antara suatu garis dengan sumbu y pada diagram
Kalibrasi	: proses penyesuaian <i>output</i> dari suatu perangkat pengukuran agar sesuai dengan besaran dari standar yang digunakan
Kelarutan	: banyaknya zat yang molar dalam suatu kuantitas tertentu pelarut untuk menghasilkan larutan jenuh
Kinetika	: studi tentang kekuatan-kekuatan yang menghasilkan gerakan
Koefisien korelasi	: nilai yang menunjukkan kuat/tidaknya hubungan linier antar dua variabel
Koefisien variasi	: suatu ukuran variansi yang dapat digunakan untuk membandingkan suatu distribusi data
Komposit	: material yang terbuat dari dua bahan atau lebih yang tetap terpisah dan berbeda dalam level makroskopik selagi membentuk komponen tunggal
Kromofor	: bagian suatu molekul zat organik yang menentukan warna zat itu
<i>Lag time</i>	: tenggang waktu antara saat pemberian obat dengan munculnya kadar obat di sirkulasi sistemik
Leukopenia	: jumlah sel darah putih terlalu rendah
Linearitas	: sifat hubungan antar variabel dimana setiap perubahan yang terjadi pada satu variabel akan diikuti perubahan dengan besaran yang sejajar pada variabel lainnya
Lipofil	: daya larut dalam lemak

Matriks	: substansi antarselular pada suatu jaringan
<i>Microsphere</i>	: partikel berbentuk bola berskala mikron
Misel	: molekul-molekul surfaktan yang mulai berasosiasi karena penambahan surfaktan berikutnya
Motilitas	: kemampuan untuk bergerak
Mukosa	: permukaan lapisan usus di mana sel-sel menyerap nutrisi
<i>Oilispheres</i>	: partikel berbentuk bola yang terbuat dari minyak
Oksidator	: zat yang mengoksidasi zat lain dalam suatu reaksi redoks
Optimasi	: suatu proses untuk mendapatkan formula yang paling optimal
Orde	: banyaknya faktor konsentrasi zat reaktan yang mempengaruhi kecepatan reaksi
Osteoarthritis	: peradangan sendi yang menyebabkan nyeri, pembengkakan dan kemampuan gerak sendi berkurang
<i>Paddle</i>	: alat uji disolusi yang berbentuk seperti dayung
Pansitopenia	: pengurangan signifikan jumlah eritrosit, semua jenis sel darah putih, dan trombosit di sirkulasi darah
Penetrasi	: proses masuknya partikel obat
Perifer	: terletak di tepi atau jauh dari pusat
Permeabilitas	: kemampuan yang dimiliki oleh suatu zat/membran untuk meloloskan sejumlah partikel yang menembus atau melaluiinya
Presisi	: seberapa dekat perbedaan nilai pada saat dilakukan pengulangan pengukuran
Prostaglandin	: salah satu dari berbagai asam lemak tak jenuh oksigen siklik yang memiliki berbagai tindakan mirip hormon
<i>Recovery</i>	: parameter untuk menilai keakuratan dari suatu data
Regresi linear	: statistika yang dipergunakan untuk mengetahui pengaruh antara satu atau beberapa variabel terhadap satu buah variabel
<i>Repeatability</i>	: menyatakan keterulangan suatu metode
Replikasi	: pelipatgandaan atau pengulangan
<i>Reproducible</i>	: kemampuan sebuah hasil uji atau eksperimen untuk berulang secara akurat pada uji atau eksperimen serupa yang dilakukan oleh orang lain di tempat lain
Reumatoid arthritis	: kondisi autoimun yang ditandai dengan peradangan sendi dan kerusakan jaringan ikat
Salut	: melapisi bagian permukaan
<i>Scanning UV-Vis</i>	: penentuan panjang gelombang maksimum suatu senyawa pada gelombang UV-Vis
Sentral	: dianggap sebagai pusat, berada di tengah-tengah
<i>Similarity factor</i>	: suatu kriteria penilaian dari kemiripan profil disolusi <i>in vitro</i> antar formula uji dan pembanding pada setiap titik waktu
<i>Sink</i>	: kondisi volume media setidaknya lebih besar 3x dari yang dibutuhkan untuk membentuk larutan jenuh substansi obat
Sintesis	: pembentukan senyawa kimia dari unsur-unsur atau

	senyawa prekursor
<i>Slope</i>	: nilai yang menunjukkan seberapa besar kontribusi yang diberikan suatu variabel X terhadap variabel Y
Sonikasi	: suatu teknologi yang memanfaatkan gelombang ultrasonik
<i>Spheris</i>	: berbentuk bulat
Standar deviasi	: rata-rata jarak penyimpangan titik-titik data diukur dari nilai rata-rata data tersebut
Surfaktan	: suatu zat yang mempunyai kemampuan untuk menurunkan tegangan permukaan suatu medium dan menurunkan tegangan antarmuka antar dua fase yang berbeda derajat polaritasnya
<i>Swelling</i>	: pertambahan pertambahan volume dan berat maksimum (mengembang)
Transdermal	: salah satu bentuk sistem penghantaran obat dengan cara ditempel melalui kulit
Trombositopenia	: jumlah trombosit abnormal rendah, yang dapat mengakibatkan perdarahan abnormal dan mudah memar
Ulkus	: luka terbuka pada lapisan lambung
Urtikaria	: erupsi (perebakan) ruam kemerahan pada kulit yang biasanya disertai dengan rasa gatal
Viskositas	: pengukuran dari ketahanan fluida yang diubah baik dengan tekanan maupun tegangan

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Asam mefenamat adalah obat antiinflamasi non steroid (OAINS) yang digunakan sebagai pereda nyeri (analgesik) untuk sakit kepala, sakit gigi, dismenore, reumatoid arthritis, osteoarthritis, nyeri otot, serta nyeri akibat trauma dan sesudah operasi (Mudalip *et al.*, 2013). Obat ini menempati posisi ke-4 yang dijual terbanyak di negara berkembang (9,10%) dan posisi ke-2 pada negara maju (34,70%) (McGettigan *and* Henry, 2013). Dosis oral yang cukup besar (500 mg) dikarenakan asam mefenamat termasuk ke dalam BCS (*biopharmaceutical classification system*) kelas II dengan permeabilitas membran biologis yang tinggi namun memiliki kelarutan yang rendah dalam cairan hayati sehingga berdampak pada penurunan bioavailabilitas dan absorpsi oral (Mudalip *et al.*, 2013).

Self nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) merupakan sediaan nano yang dapat meningkatkan kelarutan obat dalam saluran cerna serta memaksimalkan absorpsi obat di lambung melalui emulsifikasi (Sutradhar *and* Amin, 2013). Menurut Tandri (2016), asam mefenamat yang dibuat dalam bentuk SNEDDS terbukti mampu memperbaiki disolusi asam mefenamat tersebut. Komposisi SNEDDS asam mefenamat yang dipakai dalam penelitian ini merupakan formula optimum dari hasil optimasi yang dilakukan oleh Tandri (2016) yang mengandung 20% capryol-90 sebagai pembawa minyak, 31,62% tween-80 sebagai surfaktan, dan 48,38% PEG-400 sebagai ko-surfaktan.

Pengujian disolusi adalah salah satu pengujian biofarmasetika yang paling sering dilakukan untuk evaluasi suatu sediaan. Profil penyerapan sering

dapat diprediksi berdasarkan data disolusi jika persyaratan tertentu terpenuhi, terutama permeabilitas yang tinggi. Obat-obat yang penggunaannya melalui oral, sebelum diabsorbsi melalui dinding usus harus terlarut terlebih dahulu dalam cairan saluran cerna. Faktor kelarutan dan kecepatan pelarutan sangat berpengaruh terhadap absorpsi suatu obat sehingga uji disolusi merupakan pengujian yang penting dalam evaluasi suatu sediaan oral (Bogataj *et al.*, 2015).

Uji disolusi asam mefenamat berdasarkan USP adalah menggunakan aparatus tipe II. Aparatus tipe II terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, motor, batang logam yang digerakkan oleh motor, dan dayung yang terdiri dari daun (*propellor*) dan batang sebagai pengaduk. Aparatus ini termasuk salah satu metode yang paling sering digunakan untuk pengujian disolusi. Namun, salah satu hambatan yang sering dialami saat melakukan penelitian di negara berkembang seperti Indonesia adalah masalah keterbatasan alat, terutama untuk pengujian skala kecil seperti pengujian tingkat mahasiswa. Oleh karena itu, untuk mempermudah pengujian disolusi, maka Bogataj *et al.* (2015) mengembangkan suatu metode pengujian disolusi menggunakan peralatan yang sederhana, yaitu menggunakan gelas beker dengan *glass beads*.

Metode tersebut menggunakan *glass beads* berupa manik-manik kaca kecil yang *spheris* yang dimasukkan ke dalam medium dalam bejana disolusi. Selama penghantaran obat, obat tersebut akan terekspos pengaruh mekanis akibat pergerakan otot-otot traktus gastrointestinal. Menurut Bogataj *et al.* (2015), penggunaan *glass beads* memberikan suatu keuntungan yaitu sediaan uji akan

mengalami kontak fisik dengan permukaan *glass beads* sehingga *glass beads* tersebut dapat mensimulasikan kondisi fisiologis gastrointestinal (GI).

Media disolusi dalam pengujian memberikan sarana untuk menunjukkan bahwa obat dilepaskan dari produk dan akan tersedia dalam bentuk larutan untuk penyerapan dari saluran GI. Absorpsi obat terjadi dari saluran pencernaan sehingga suatu media disolusi harus bersifat *aqueous-based* dan mewakili pH lingkungan usus dimana sebagian besar penyerapan obat terjadi. Oleh karena itu, uji disolusi asam mefenamat dilakukan pada medium *simulated intestinal fluid* (SIF). Menurut Leigh *et al.* (2013), disolusi asam mefenamat dari kapsul Mefenamin® dalam medium *fasted state simulated intestinal fluid* (FaSSIF) meningkat sekitar 5,5% dalam waktu sekitar 10 menit.

Suatu metode analisis harus divalidasi untuk memverifikasi bahwa parameter-parameter kinerjanya mampu untuk mengatasi problem analisis yang mungkin terjadi. Menurut Gandjar dan Rohman (2007), proses validasi perlu dilakukan ketika terdapat suatu metode baru yang dikembangkan untuk mengatasi problem analisis tertentu. Selain itu, validasi perlu pula dilakukan untuk mendemonstrasikan kesetaraan antar 2 metode, seperti antara metode baru dan metode baku. Oleh karena itu, validasi terhadap metode uji disolusi SNEDDS asam mefenamat menggunakan aparatus tipe 2 dan metode beker dengan *glass beads* perlu dilakukan untuk mengetahui apakah kedua metode tersebut memenuhi syarat linearitas, akurasi, presisi, *limit of detection* (LOD), dan *limit of quantification* (LOQ).

Penelitian ini dilakukan dengan menguji dan membandingkan disolusi SNEDDS asam mefenamat menggunakan aparatus tipe 2 dan metode beker

dengan *glass beads*. Penelitian ini diharapkan dapat membandingkan laju disolusi dan model pelepasan SNEDDS asam mefenamat yang diuji dengan dua metode yang berbeda serta diharapkan dapat mengetahui kesetaraan antara kedua metode tersebut melalui *difference factor* dan *similarity factor*. Metode beker dengan *glass beads* sebagai metode pengujian disolusi yang sederhana diharapkan mampu memberikan hasil pengujian yang setara dengan metode aparatus tipe 2 sehingga dapat menjadi salah satu alternatif solusi untuk mempermudah pengujian disolusi dan mengatasi permasalahan keterbatasan alat, terutama untuk pengujian skala kecil seperti pengujian tingkat mahasiswa.

Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah validasi terhadap metode analisis SNEDDS asam mefenamat terdisolusi memenuhi syarat linearitas, akurasi, presisi, *limit of detection*, dan *limit of quantification*?
2. Berapakah *difference factor* (f_1) dan *similarity factor* (f_2) dari metode aparatus tipe II dan metode beker dengan *glass beads* yang dihasilkan dari pengujian disolusi SNEDDS asam mefenamat?
3. Bagaimana laju disolusi dan model pelepasan dari SNEDDS asam mefenamat yang diuji dengan metode aparatus tipe II dibandingkan metode beker dengan *glass beads*?

Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni:

1. Mengetahui nilai linearitas, akurasi, presisi, *limit of detection* (LOD), dan *limit of quantification* (LOQ) dari hasil validasi terhadap metode analisis yang digunakan.
2. Mengetahui *difference factor* (f_1) dan *similarity factor* (f_2) dari metode aparatus tipe II dan metode beker dengan *glass beads* yang dihasilkan dari pengujian disolusi SNEDDS asam mefenamat.
3. Membandingkan nilai laju disolusi dan model pelepasan dari SNEDDS asam mefenamat yang diuji dengan metode aparatus tipe II terhadap metode beker dengan *glass beads*.

Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca, yaitu memberikan informasi tentang laju dan kinetika disolusi SNEDDS asam mefenamat. Penelitian ini diharapkan dapat membandingkan hasil uji disolusi dengan dua metode yang berbeda untuk mengetahui kesetaraan antara dua metode tersebut serta untuk mengetahui apakah pengukuran kuantitatif asam mefenamat dapat dilakukan pada pelarut SIF. Metode pengujian disolusi sederhana yaitu menggunakan metode beker dengan *glass beads* diharapkan dapat menjadi salah satu alternatif solusi untuk mempermudah pengujian disolusi dan mengatasi permasalahan keterbatasan alat, terutama untuk pengujian skala kecil seperti pengujian tingkat mahasiswa.

DAFTAR PUSTAKA

- Aparna, C., Srinivas, P. & Patnaik, K.S.K.R. 2015, Formulation and evaluation of oral self emulsifying drug delivery system of lornoxicam, *Int J Pharm Bio Sci*, **6(2)**: 381 - 395.
- Ashwini, D. & Jitendra, C.S. 2014, Kinetic modelling and comparison of in vitro dissolution profiles, *World J Pharm Sci*, **2(4)**: 302 - 309.
- Association of Analytical Chemists International. 2012, *Official methods of analysis of AOAC international: Guidelines for standard method performance requirements*, AOAC International, New York, USA.
- Aswad, M., Fatmawaty, A., Nursamsiar & Rahmawati. 2011, Validasi metode spektrofotometri sinar tampak untuk analisis formalin dalam tahu, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, **15(1)**: 26 - 29.
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F.J., Iqbal, Z., Kharm R.K., Aqil, M., et al. 2009, Nanoemulsion components screening and selection: A technical note, *AAPS PharmSciTech*, **10(1)**: 69 - 76.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2006, *Pedoman cara pembuatan obat yang baik*, Depkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Balakumar, K., Raghavan, C.V., Selvan, N.T., Prasad, R.H. & Abdu, S. 2013, Self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of Rosuvastatin calcium: Design, formulation, bioavailability and pharmacokinetic evaluation, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **112**: 337 - 343.
- Beg, S., Jena, S.S., Patra, C.N., Rizwan, M., Swain, S. & Sruti, M.E. 2013, Development of solid self nanoemulsifying granules (SSNEG)s of ondansetron hydrochloride with enhanced bioavailability potential, *Colloids Surf B Biointerfaces*, **101**: 414 - 423.
- Bogataj, M., Cof, G. & Mrhr, A. 2015, Development of a glass-bead device for dissolution testing, *Dissolution Technologies*, **22(3)**: 18 - 23.
- Burgess, C. 2000, *Valid analytical methods and procedures*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK.
- Cole, M.D. 2003, *The analysis of controlled substances*, John Wiley & Sons, England, UK.
- Costa, P. & Lobo, J.S. 2001, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur J Pharm Sci*, **13**: 123 - 133.
- Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L. & Chowdhury, P. 2010, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharmaceutics-Drug Research*, **67(3)**: 217 - 223.

- Date, A.A., Desai, N., Dixit, R. & Nagarsenker, M. 2010, Self nanoemulsifying drug delivery systems: Formulation insights, applications and advances, *Nanomedicine*, **5**: 1595 - 1616.
- Depkes RI. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Depkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Dey, S., Kalyani, K., Samyuktha, B., Sahoo, S.K., Subhasis, M.S., Murthy P.N., et al. 2010, Development and validation of a UV-Vis spectrophotometric method for the estimation and degradation monitoring of cefadroxil in bulk and pharmaceutical dosage forms, *International Journal of Chemistry Research*, **1(1)**: 29 - 34.
- Dieki, R.M. 2012, „Pengaruh suhu pembentukan kristal terhadap karakteristik kokristal asam mefenamat dengan asam tartrat“, Skripsi, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok.
- Dibbern, H.W., Muller, R.M. & Wirbitzki, E. 2002, *Ultraviolet and infrared spectra*, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Germany.
- Dockeray, C.J., Sheppard, B.L. & Bonnar, J. 1989, Comparison between mefenamic acid and danazol in the treatment of established menorrhagia, *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, Blackwell Publishers Ltd., Oxford, UK.
- Ermer, J. & Miller, J.H. 2005, *Method validation in pharmaceutical analysis: A guide to best practice*, Wiley–VCH, Weinheim, Germany.
- Fallingborg, J. 1999, Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract, *Dan Med Bull*, **46(3)**: 183 - 196.
- Gandjar, I.G. & Rohman, A. 2009, *Kima farmasi analisis*, cetakan ke-4, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.
- Gupta, S., Chavhan, S. & Sawant, K.K. 2011, Self-nanoemulsifying drug delivery system for adefovir dipivoxil: Design, characterization, in vitro and ex vivo evaluation, *Colloids Surface A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **392**: 145 - 155.
- Hahne, R.M.A. 2002, *Fundamentals of industrial hygiene*, edisi ke-5, National Safety Council, New York, USA.
- Hansch, C., Leo, A. & Hoekman, D.H. 1995, *Hydrophobic, electronic and steric constants*, American Chemical Society, Washington DC, USA.
- Harmita. 2004, Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, **1(3)**: 117 - 135.

- Higuchi, T. 1963, Mechanism of sustained release medication: Theoretical analysis of rate of release of solid drugs disperse in solid matrices, *J Pharm Sci*, **52**: 1145 - 1149.
- Huda, N. 2001, Pemeriksaan kinerja spektrofotometer UV-Vis GBC 911A menggunakan pewarna tartrazine Cl 19140, *Sigma Epsilon*, **20(21)**: 15 - 20.
- IBM Corp. 2011, *IBM SPSS statistics 20 brief guide*, IBM Corporation, New York, USA.
- International Conference on Harmonisation. 2005, *Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2 (R1)*, European Union, Japan and USA.
- Jeffery, G.H., Bassett, J., Mendham, J. & Denney, R.C. 1989, *Vogel's: Textbook of quantitative chemical analysis*, 5th edition, Longman Scientific & Technical, London, UK.
- Kakuta, H., Zheng, X., Oda, H., Harada, S., Sugimoto, Y., Sasaki, K., et al. 2008, Cyclooxygenase-1-selective inhibitors are attractive candidates for analgesics do not cause gastric damage: Design and in vitro/in vivo evaluation of a benzamide-type cyclooxygenase-1 selective inhibitor, *J Med Chem*, **51(8)**: 11.
- Koester, L.S., Ortega, G.G., Mayorga, P. & Bassani V.L. 2004, Mathematical evaluation of in vitro release profiles of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing carbamazepine associated to beta-cyclodextrin, *Eur J Pharm Biopharm*, **58(1)**: 177 - 179.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kaning J.L. 1994, *Teori dan praktik farmasi industri*, edisi ke-2, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Leigh, M., Kloefer, B. & Schaich, M. 2013, Comparison of the solubility and dissolution of drugs in fasted-state biorelevant media (FaSSIF and FaSSIF-V2), *Dissolution Technologies*, **20(3)**: 44 - 50.
- Martin, A., Bustamante, P. & Chun, A.H.C. 1995, *Physical pharmacy: Physical chemical principles in the pharmaceutical science*, 4th edition, B.I. Waverly Pvt Ltd., New Delhi, India.
- Martin, A., Swarbrick, J. & Cammarata, A. 1993, *Physical pharmacy, physical chemical principle in the pharmaceutical science*, 3rd edition, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Chun, A.H.C., UI Press, Jakarta, Indonesia.
- McGettigan, P. & Henry, D. 2013, Use of non-steroidal anti-inflammatory drug that elevate cardiovascular risk: An examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries, *Plos Med*, **10(2)**: 1 - 6.

- McPolin, O. 2009, *Validation of analytical methods for pharmaceutical analysis*, Mourne Training Services, Northern Ireland, Ireland.
- Medina, J.R., Salazar, D.K., Hurtado, M., Cortes, A.R. & Ramirez, A.M.D. 2014, Comparative in vitro dissolution study of carbamazepine immediate-release products using the USP paddles method and the flow-through cell system, *Saudi Pharm J*, **22**: 141 - 147.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D. & Widdop, B. 2004, *Clarke's analysis of drug and poisons*, 3rd edition, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Moffawy, H.A. 2009, Response surface methodology for the development of self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of indomethacin, *J App Sci Res*, **5(10)**: 1772 - 1779.
- Moore, J.W. & Flanner, H.H. 1996, Mathematical comparison of dissolution profiles, *Pharm Tech*, **20**: 64 - 74.
- Mouzam, I., Dehgan, M.H.G., Asif, S., Sahuji, T. & Chudiwal, P. 2011, Development of a novel floating ring capsule-type dosage form for stomach spesific delivery, *Saudi Pharm J*, **6(2)**: 355 - 362.
- Mudalip, S.K.A., Bakar, M.R.A. & Jamal, P. 2013, Solubility and dissolution thermodynamic data of mefenamic acid crystals in different classes of organic solvents, *J Chem*, **58**: 3447 - 3452.
- Mulye, N.V. & Turco, S.J. 1995, A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalciumphosphate dihydrate matrices, *Drug Dev Ind Pharm*, **21**: 843 - 953.
- Nemutlu, E. & Kir, S. 2004. Validated determination of meloxicam in tablets by using UV spectrophotometry, *Journal of Faculty of Pharmacy Hacettepe University*, **24(1)**: 13 - 24.
- Parashar, T., Soniya, Singh, V., Singh, G., Tyagi, S., Patel, C., et al. 2013, Novel oral sustained release technology, *Int J Res Dev Pharm Life Sci*, **2(2)**: 262 - 269.
- Raesuddin, S.R. 2011, „Formulation and evaluation of self emulsifying drug delivery system of simvastatin“, *Thesis*, M.Sc., Department of Pharmaceutic Rajiv Gandhi University of Health Sciences, Karnataka, Bungalore, India.
- Ravichandran, V., Shalini, S., Sundram, K.M. & Rajak, H. 2010, Validation of analytical methods: Strategies & importance, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2(3)**: 18 - 22.
- Remington, J.P. & Gennaro, A.R. 1985, *Remington's pharmaceutical sciences*, 17th edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania, USA.

- Rohman, A. 2009, *Kromatografi untuk analisis obat*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2004, *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*, 5th edition, McGraw-Hill Companies, New York, USA.
- Shahba, A.A.W., Mohsin, K. & Alanazi, F.K. 2012, Novel self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral delivery of Cinnarizine: Design, optimization, and in vitro assessment, *AAPS Pharm Sci Tech*, **13(3)**: 967 - 977.
- Sharma, J.B., Aruna, J., Kumar, P., Roy, K.K., Malhotra, N. & Kumar, S. 2009, Comparison of efficacy of oral drotaverine plus mefenamic acid with paracervical block and with intravenous sedation for pain relief during hysteroscopy and endometrial biopsy, *Department of Obstetrics and Gynecology*, **63(6)**: 244 - 252.
- Siepmann, J. & Peppas, N.A. 2001, Modeling of drug release from delivery system based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Adv Drug Deliv Riev*, **48**: 139 - 157.
- Singhvi, G. & Singh, M. 2011, Review: In-vitro drug release characterization models, *Int J Pharm Stud Res*, **2(1)**: 77 - 84.
- Sinko, P.J. 2006, *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: Physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences*, 5th edition, Williams and Wilkins, Philadelphia, USA.
- Sriamornsak, P., Limmatvapirat, S., Piriayprasarth, S., Mansukmanee, P. & Huang, Z. 2015, A new self-emulsifying formulation of mefenamic acid with enhanced drug dissolution, *Asian J Pharm Sci*, **10**: 121 - 127.
- Sutradhar, K.B. & Amin, M.L. 2013, Self emulsifying drug delivery system: A review, *Int J Pharm Chem Sci*, **2(1)**: 34 - 44.
- Sutriyo, Filosane, F.H. & Rosmaladewi. 2005, Pengaruh polivinil pirolidon terhadap laju diolusi furosemid, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, **2(1)**: 30 - 42.
- 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.
- 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., Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.

- Tan, Y., Si, X., Zhong, L., Feng, X., Yang, X., Huang, M., *et al.* 2016, Development and validation of dissolution testings in acidic media for rabeprazole sodium delayed release capsules, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **9045**: 2 - 9.
- Tokumura, T.A. 2000, A screening system of solubility for drug design and discovery, *Pharm Tech Japan*, **16(13)**: 19 - 27.
- Tripathi, K.D. 2004, *Essentials of medical pharmacology*, 5th edition, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, India.
- 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.
- USP. 2007, *The US pharmacopeia*, 30th edition, Rockville, USA.
- Wang, L., Dong, J., Chen, J., Eastoe, J. & Li, X. 2009, Design and optimization of a new self-nanoemulsifying drug delivery system, *J Colloid Interface Sci*, **330**: 443 - 448.
- Wicaksono, Y., Hendradi, E. & Radjaram, A. 2005, *Analisis proses lepas lambat Na diklofenak dari tablet matrik berbasis etilselulosa-polivinilpirolidon K 30*, Makalah disajikan pada Seminar Nasional MIPA, Jakarta, Indonesia.
- Yadav, P., Yadav, E., Verma, A. & Amin, S. 2014, In vitro characterization and pharmacodynamic evaluation of furosemide loaded self nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS), *J Pharm Inves*, **44(6)**: 443 - 453.
- Yazdanian, M., Briggs, K., Jankovsky, C. & Hawi, A. 2004, The “high solubility” definition of the current FDA guidance on biopharmaceutical classification system may be too strict for acidic drugs, *Pharm Res*, **21(2)**: 293 - 299.
- Yuksel, N., Baykara, T. & Kanik, A.E. 2000, Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and independent methods, *Int J Pharm*, **209**: 57 - 67.