
FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN TABLET ASAM MEFENAMAT MENGUNAKAN EKSIPIEN CROSCARMELOSE SODIUM SEBAGAI DISINTEGRAN DENGAN METODE GRANULASI BASAH

Jafar Garnadi*, Santoso Rahmat, Sugiarti NV

Sekolah Tinggi Farmasi Bandung, Jl. Soekarno Hatta No. 754 Cibiru Bandung 40614

Email: Garnadi.Jafar@stfb.ac.id

Received: 18 March 2019; Revised: April 2019; Accepted: April 2019; Available online: May 2019

ABSTRACT

Mefenamic acid is a class of NSAIDs (Non-Steroid Antiinflammatory) which belongs to BCS group (Biopharmaceutical Classification System) class II that is low solubility with high penetration membrane. So it is necessary to increase the solubility to get absorption that can penetrate the maximum therapeutic zone of reagent. This study aims to determine the effect of the concentration of disintegrant Croscarmellose sodium with a concentration of 1% - 5% on the physical quality and dissolution rate because it has a working mechanism of water absorption (water wicking) and swelling rapidly. Raw material collection, manufacture of mefenamic acid tablets (the wet granulation method is used because it can improve the flow rate and the compressibility of the mefenamic acid), evaluation of mefenamic acid granules, evaluation of mefenamic acid tablets, data analysis using one way ANOVA. Characterization of physical quality of granules moisture content, flow rate, fixed angle according to requirements. Characterization of quality tablet hardness, friability, friability, weight, uniformity size, disintegration time, and dissolution according to requirements.. Statistical analysis, indicating that there are significant differences in hardness, weight, uniformity of size, crushed time, rate and dissolution. From the results of this study can be concluded that the formula with a concentration of Croscarmellose Sodium 5% gives the best results.

Keywords: *Mefenamic acid, Croscarmellose sodium, Wet granulation, Physical quality, Dissolution rate..*

ABSTRAK

Asam mefenamat merupakan obat golongan AINS (Antiinflamasi Non Steroid) yang termasuk dalam kelompok BCS (*Biopharmaceutical Clasification System*) kelas II yaitu kelarutan rendah dengan daya tembus membran yang tinggi. Sehingga perlu adanya upaya peningkatan kelarutan untuk mendapatkan absorpsi yang maksimal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penghancur *Croscarmellose sodium* dengan konsentrasi 1% - 5% terhadap mutu fisik dan laju disolusi yang memiliki mekanisme kerja penyerapan air (*water wicking*) dan pembengkakan secara cepat dan besar (*rapid swelling*). Pengumpulan bahan baku, pembuatan tablet Asam mefenamat (metode granulasi basah digunakan karena dapat memperbaiki laju alir dan kompresibilitas dari Asam mefenamat), evaluasi granul Asam mefenamat, evaluasi tablet Asam mefenamat, analisis data menggunakan *ANOVA one way*. Karakterisasi mutu fisik granul kadar air, laju alir, sudut diam yang sesuai dengan persyaratan. Karakterisasi mutu tablet kekerasan, *friability*, *frixibility*, bobot, keseragaman ukuran, waktu hancur, dan disolusi sesuai dengan persyaratan. Analisis statistik, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada kekerasan, bobot, keseragaman ukuran, waktu hancur, kadar dan disolusi. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa formula dengan konsentrasi *Croscarmellose Sodium* 5% memberikan hasil yang paling baik.

Kata kunci: *Asam mefenamat, Croscarmellose sodium, granulasi basah, mutu fisik, laju disolusi*

PENDAHULUAN

Berbagai macam obat analgetik dan antiinflamasi dewasa ini banyak sekali digunakan oleh masyarakat. Menurut Husaana dan Suparmi tahun 2012, secara umum analgetik dan antiinflamasi terbagi menjadi 2 golongan yaitu AINS (Antiinflamasi Non Steroid) dan AIS (Antiinflamasi Steroid). Asam mefenamat termasuk ke dalam golongan AINS (Antiinflamasi Non Steroid).

Menurut FDA (*Food and Drugs Administration*) beberapa obat dapat dimasukkan dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) yang meliputi IV kelas. Dalam sistem klasifikasi biofarmasetikal, Asam mefenamat termasuk dalam kategori kedua yaitu kelarutan rendah dengan permeabilitas yang tinggi. Untuk mengatasi hal tersebut, perlu adanya peningkatan kelarutan untuk mendapatkan bioavailabilitas yang baik. Ada beberapa cara yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu bahan obat menurut

Yalkowsky tahun 1981, antara lain : pembentukan kompleks, penambahan kosolven, penambahan surfaktan, manipulasi keadaan padat, dan pembentukan prodrug.

Menurut Flower tahun 1980 mengatakan bahwa kelarutan Asam mefenamat dalam air sangat kecil, pada pH 7,1 temperatur 25 °C adalah 0,00041% dan pada temperatur 37°C adalah 0,008%. Puncak kadar obat dalam darah dicapai 2 jam setelah pemberian, dengan waktu paruh 2-4 jam. Data tersebut menunjukkan bahwa kelarutan asam mefenamat yang kecil dalam air sebanding absorpsinya berlangsung lambat dan akibatnya efek yang ditimbulkan akan lambat.

Menurut Singh dkk tahun 2014, dewasa ini dikembangkannya penghancur untuk formulasi tablet berupa superdisintegran, salah satu contoh superdisintegran adalah *Croscarmellose sodium* yang memiliki 2 mekanisme yangn kerja, yaitu penyerapan air yang cepat (*water wicking*) dan pembengkakan secara cepat dan besar (*rapid swelling*). Sedangkan menurut Kumar dan Nirmala tahun 2012, *Croscarmellose sodium* menunjukkan karakteristik disolusi dan disintegrasi yang baik sehingga meningkatkan waktu hancur bioavailabilitas formula dari tablet.

Menurut Agoes tahun 2006 pada pembuatan tablet Asam mefenamat digunakan metode granulasi basah karena memiliki beberapa keuntungan yaitu, meningkatkan fluiditas dan sesuai untuk sifat aliran atau kompaktibilitas yang buruk, mengurangi penjeratan udara, mengurangi debu, pembasahan granul sesuai dengan homogenitas sediaan dosis rendah, meningkatkan keterbatasan serbuk melalui hidofilisasi (granulasi basah), dan memungkinkan penanganan serbuk tanpa kehilangan kualitas campuran. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penggunaan disintegran *Croscarmellose Sodium* terhadap mutu fisik dan laju disolusi tablet Asam mefenamat yang dibuat dengan metode granulasi basah.

METODE PENELITIAN

Bahan

Asam mefenamat, Laktosa, *Croscarmellose sodium*, Povidon K-30, Alkohol, Purified Water, Yellow N, Eurocert Tartazine, Kolloidal silicon dioxide, Talk, dan Magnesium stearat.

Alat

Neraca analitik (*Radwag* dan *Mettler Tole AB 104*), Alat pencampur (mortar dan stamper), Alat pengayak mesh 18, 20, dan 40, Mesin Cetak Tablet (*JCMCO*), *Sonicator*, Spektrofotometer UV-VIS (*Shimadzu 1800*), *Electronic Moisture Balance (Mettler Toledo)*, *Granul Flow Tester*, *Tapped density*, *Granulometri*, *Hardness tester (Erweka)*, *Friability tester (Unilab)*, *Frixibility tester*, *Disintegration tester (Pharmeq)*, *Dissolution tester (Electrolab)*, kertas saring dengan milipore filter 0,45 µm, Spuit injeksi dengan filter holder, pH meter (*Mettler Toledo*), alat-alat gelas yang biasa digunakan dalam penelitian (*Pyrex*), dan Oven (*Espec*).

Rancangan Formula

Formula tablet Asam mefenamat yang direncanakan adalah formula dengan bobot tablet 600 mg (570 mg-630 mg) yang mengandung 500 mg Asam mefenamat tiap tablet.

Tabel 1. Rancangan Formula Tablet

Bahan	Formula tablet (mg)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Asam mefenamat	500	500	500	500	500	500
Laktosa	18	18	18	18	18	18
Croscarmellose sodium	0	6	12	18	24	30
Povidon K-30	24	24	24	24	24	24
Alkohol 96%	0,083	0,083	0,083	0,083	0,083	0,083
Purified Water (mL)	0,083	0,083	0,083	0,083	0,083	0,083
Eurocert Tartrazine (mL)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Yellow N	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Koloidal silicon dioxide	3	3	3	3	3	3
Talk	6	6	6	6	6	6
Magnesium stearat	3	3	3	3	3	3

Pembuatan Tablet

Timbang Asam mefenamat, Laktosa, *Croscarmellose sodium*, Povidon K-30, Koloidal silicon dioxide, Magnesium stearat, dan Talk sesuai dengan formula (sebelumnya telah di ayak dengan pengayak ukuran 40 mesh). Dicampur sampai merata dalam alat pencampur selama 15 menit (zat aktif, pengisi, dan penghancur), kemudian tambahkan dengan larutan pengikat (povidon K-30 yang telah dilarutkan dalam alkohol) sedikit demi sedikit, lalu larutan pewarna sampai didapatkan massa granul yang baik.

Massa granulat kemudian di ayak dengan pengayak 18 mesh, lalu dikeringkan menggunakan oven selama 20 menit pada suhu 60°C hingga kadar air granul diperoleh mencapai 1-2%. Hasil granulat kering di ayak dengan pengayak ukuran 20 mesh untuk diperoleh partikel-partikel granul yang merata. Granul kemudian dicampur dengan Talk, Magnesium stearat, dan Koloidal silikon dioksida lalu massa cetak siap untuk dicetak (Lachman, 1970).

Evaluasi Granul

a. Kecepatan Alir dan Sudut Istirahat

Ditimbang 50,0 g granul, dimasukkan kedalam corong dengan dasar lubang ditutup, waktu pengukuran dilakukan pada saat dibukanya lubang corong sampai semua serbuk mengalir (gram/setik) (Cartensen, 1977).

Pengukuran sudut istirahat dilakukan dengan cara mengukur tinggi dan jari-jari lingkaran kerucut granul yang terbentuk setelah pengaliran.

b. Kandungan Air

Sampel 0,5 – 1 g diletakkan pada wadah sampel dan dicatat beratnya, kemudian sampel dipanaskan sampai tidak terjadi lagi perubahan berat (beratnya konstan).

c. Kompresibilitas

Ditimbang 50 gram massa granul tablet dimasukkan dalam gelas ukur 100 ml, lalu diukur volumenya (V1). Berat jenis bulk yaitu massa dalam gelas diketuk ketuk sebanyak 250 kali dari ketinggian 2,5 cm sampai volumenya tetap (V2). Berat jenis mampat= Kompresibilitas (Wikarsa dan Siregar, 2010).

d. Granulometri

Granulometri adalah analisis ukuran dan repartisi granul (penyebaran ukuran granul) dengan menggunakan susunan pengayak dengan berbagai ukuran Mesh terbesar diletakkan paling atas dan dibawahnya disusun pengayak dengan mesh yang paling kecil (Resty, 2015).

Evaluasi Tablet

a. Keseragaman Bobot

Ditimbang 20 tablet satu persatu, kemudian dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari kolom A, dan tidak boleh satu tablet pun yang menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari kolom B (Depkes RI, 1979).

b. Keseragaman Ukuran

Dipilih 20 tablet dari masing-masing formula, diukur tebal dan diameter masing-masing tablet menggunakan alat ukur.

c. Kekerasan Tablet

Diambil 10 tablet lalu diberikan beban pada tablet. Saat tablet pecah, pada alat akan tertera beban yang dapat diterima tablet yang dinyatakan dalam satuan kP. Persyaratan kekerasan tablet adalah 5-12 kP (annual preformulate survey, 2003).

d. Friability dan Frixibility Tablet

Sebanyak 10 tablet ditimbang/ sebesar bobot 6 gr, kemudian alat dipasang dan tablet dimasukkan kedalamnya. Alat diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Standar maksimum kerapuhan tablet kurang dari 1%, dilakukan replikasi 3 kali (Remington, 1995).

e. Waktu Hancur Tablet

Diambil 6 tablet kemudian ke dalam masing-masing tabung basket yang akan diperiksa satu persatu, disusul dengan cakram penuntun. Kemudian basket dimasukkan ke dalam beaker berisi 1 liter air pada suhu $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ sebagai media. Basket dijalankan dengan frekuensi 30 kali permenit. Waktu yang dipersyaratkan adalah tidak boleh lebih dari 15 menit (Depkes RI, 1995).

f. Keseragaman Kadar

Pembuatan kurva kalibrasi: Larutan baku asam mefenamat dibuat dengan menimbang dengan seksama 50 mg asam mefenamat, dilarutkan dalam dapar Tris pH $9,0 \pm 0,05$, dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL, kemudian diencerkan dibuat dengan berbagai kadar yaitu 7 ppm, 8 ppm, 9 ppm, 10 ppm, 11 ppm, dan 12 ppm.

Dipilih 10 tablet secara acak, tablet diserbukkan, ditimbang setara 50 mg Asam mefenamat. Serbuk dilarutkan dengan larutan dapar Tris pH $9,0 \pm 0,05$ dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL. Dipipet 0,5 mL dimasukkan labu ukur 25 mL. Diamati serapannya dengan Spektrofotometer UV-Vis. Tablet memenuhi syarat keseragaman kadar terletak antara 90-110% (Depkes RI, 1995).

g. Disolusi Tablet

Wadah disolusi dicelupkan dalam suatu penangas air, lalu diisi dapar Tris pH $9,0 \pm 0,05$ sebanyak 900 mL. Atur suhu media disolusi $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Alat dijalankan dengan kecepatan putaran 100 ± 4 rpm. Sampel sebanyak 5,0 mL diambil dengan jarak waktu 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, dan 50 menit. Setiap pengambilan cuplikan dilakukan penggantian media disolusi dengan jumlah sama. Dilakukan replikasi 3 kali untuk tiap formula. Untuk mendapatkan kadar yang sebenarnya dengan memperhitungkan pengenceran (pengambilan 0,5 mL diencerkan menggunakan labu ukur 25 mL). Pengenceran pengambilan sampel dilakukan dengan larutan dapar Tris pH $9,0 \pm 0,05$ (USP 38,2015; Hadimoelyo, 1990).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Secara organoleptis hasil granul yang diperoleh memiliki bentuk berupa butiran halus berwarna kuning.

Tabel 2. Karakterisasi Mutu Fisik Granul

Pengujian	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Kadar Air [±]	1,52 ± 0,07	1,19 ± 0,02	1,62 ± 0,00	1,24 ± 0,16	1,10 ± 0,06	1,30 ± 0,10
Laju Alir [±]	8,13 ± 0,03	10,88 ± 0,06	14,57 ± 0,22	13,18 ± 0,04	11,76 ± 0,21	9,68 ± 0,19
Sudut Diam [±]	22,63 ± 0,22	21,48 ± 0,12	28,19 ± 0,10	28,71 ± 0,10	25,08 ± 0,1	25,87 ± 0,58
Kompresibilitas [±]	4,00 ± 0,00	5,33 ± 0,58	3,67 ± 0,58	5,33 ± 0,58	5,33 ± 0,58	3,33 ± 0,58
Granulometri [±]	29,86 ± 1,21	37,47 ± 2,45	42,93 ± 0,60	46,60 ± 0,16	50,91 ± 0,28	48,88 ± 0,42

*)Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi ± SD

Hasil evaluasi kadar air memenuhi syarat ($< 2\%$). Rentang rata-rata kadar air minimal 1,10 dan maksimal 1,62 dengan standar deviasi maksimal yaitu 0,1. Uji statistik ANOVA sig 0 (sig $< 0,05$) sehingga kadar air antar formula menunjukkan ada perbedaan bermakna.

Hasil evaluasi laju alir memenuhi persyaratan (> 5 gr/detik). Rentang rata-rata laju alir minimal 8,13 gr/detik, dan maksimal 14,57 gr/detik dengan standar deviasi maksimal yaitu 0,22. Uji statistik ANOVA sig 0,00 (sig $< 0,05$) sehingga laju alir granul antar formula menunjukkan ada perbedaan bermakna.

Hasil evaluasi sudut diam dapat mengalir dengan baik (sudut α : 25° - 30°). Rentang rata-rata sudut diam minimal $21,48^\circ$, dan maksimal $28,71^\circ$ dengan standar deviasi maksimal yaitu 0,58. Uji statistik ANOVA sig 0,00 (sig $< 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa sudut diam antar formula menunjukkan ada perbedaan bermakna.

Hasil evaluasi kompresibilitas menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan ($< 20\%$). Rentang rata-rata kompresibilitas minimal 3,33%, dan maksimal 5,33% dengan standar deviasi maksimal yaitu 0,58. Uji statistik ANOVA sig 0,001 (sig $< 0,05$) sehingga kompresibilitas antar formula menunjukkan ada perbedaan bermakna.

Hasil evaluasi granulometri menunjukkan hasil yang tidak memenuhi ($< 10\%$). Rentang rata-rata granulometri minimal 29,86%, dan maksimal 50,91% dengan standar deviasi maksimal yaitu 2,45. Uji statistik ANOVA sig 0,000 (sig $< 0,05$) sehingga granulometri antar formula menunjukkan ada perbedaan bermakna.

Tabel 3. Karakterisasi Mutu Fisik Tablet

Pengujian	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Bobot*	601,47 ± 3,56	604,26 ± 2,58	610,09 ± 3,76	596,98 ± 2,52	604,15 ± 3,58	583,10 ± 7,44
Kekerasan*	9,13 ± 0,76	11,34 ± 0,85	10,02 ± 0,63	10,25 ± 0,83	10,66 ± 0,81	8,48 ± 0,83
Waktu Hancur*	16,67 ± 1,68	10,40 ± 1,32	7,38 ± 0,59	2,71 ± 0,42	2,46 ± 0,32	1,87 ± 0,64
Friability*	0,21 ± 0,05	0,21 ± 0,08	0,16 ± 0,02	0,17 ± 0,06	0,16 ± 0,02	0,17 ± 0,02
Friability*	0,18 ± 0,04	0,19 ± 0,07	0,17 ± 0,02	0,17 ± 0,04	0,14 ± 0,03	0,17 ± 0,04
Kadar*	110,26 ± 0,57	108,50 ± 1,60	111,18 ± 0,52	107,45 ± 0,59	109,74 ± 1,93	106,21 ± 1,69
Disolusi*	34,54 ± 0,32	74,21 ± 0,57	84,37 ± 0,90	103,72 ± 0,57	103,19 ± 0,56	103,02 ± 0,46

*)Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi ± SD

Rentang rata-rata keseragaman ukuran (panjang) pada minimal 17,10 mm, dan maksimal 17,19 mm. Rentang rata-rata keseragaman ukuran (lebar) minimal 8,20 mm, dan maksimal 8,28 mm. Rentang rata-rata keseragaman ukuran (tebal) minimal 5,42 mm, dan maksimal 5,51 mm dengan standar deviasi maksimal tiap formula yaitu 0,05. Uji statistik ANOVA sig 0,000 (sig $< 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa keseragaman ukuran antar formula menunjukkan ada perbedaan bermakna.

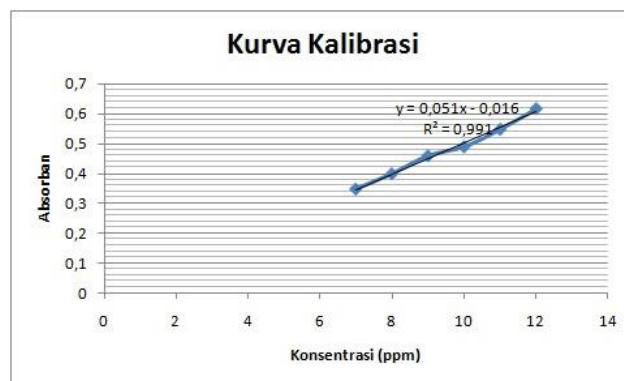
Hasil evaluasi keseragaman bobot tablet menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan yaitu 570 mg - 630 mg. Rentang rata-rata keseragaman bobot minimal 583,10 mg, dan maksimal 610,09 mg dengan standar deviasi maksimal yaitu 7,44. Uji statistik ANOVA sig 0,001 (sig $< 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa keseragaman bobot antar formula menunjukkan ada perbedaan bermakna.

Hasil evaluasi kekerasan tablet menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan yaitu 7-12 kP. Rentang rata-rata kekerasan tablet minimal 8,48 kP, dan maksimal 11,34 kP dengan standar deviasi maksimal yaitu 0,83. Uji statistik ANOVA sig 0,001 (sig $< 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa kekerasan antar formula menunjukkan ada perbedaan bermakna.

Hasil evaluasi waktu hancur tablet, formula 2-6 menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 15 menit, sedangkan formula 1 tidak memenuhi syarat karena tidak mengandung penghancur (kontrol negatif). Rentang rata-rata kekerasan tablet minimal 1,87 menit, dan maksimal 16,67 menit dengan standar deviasi maksimal tiap formula yaitu 1,68. Uji statistik ANOVA sig 0,001 (sig $< 0,05$) sehingga dapat dikatakan bahwa waktu hancur antar formula menunjukkan ada perbedaan bermakna.

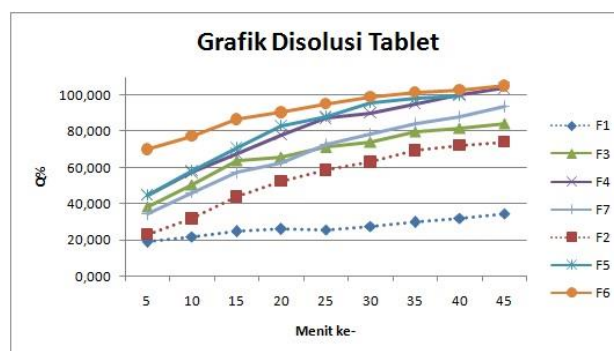
Hasil evaluasi *friability* tablet menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 1% . Rentang rata-rata *friability* minimal 0,16%, dan maksimal 0,21% dengan standar deviasi maksimal yaitu 0,08%. Hasil evaluasi *frixibility* tablet menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 1% . Rentang rata-rata *frixibility* tablet minimal 0,14%, dan maksimal 0,19% dengan standar deviasi maksimal yaitu 0,07%. Uji statistik ANOVA sig 0,607 (sig < 0,05) sehingga dapat dikatakan bahwa *friability* antar formula menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna.

Hasil evaluasi kadar zat aktif tablet, terdapat formula yang tidak memenuhi syarat (90%-110%) yaitu F1 dan F3, kecenderungan data mendekati batas atas. Hal ini disebabkan karena saat proses pencampuran massa granul kurang homogen. Rentang rata-rata kadar zat aktif tablet pada minimal 106,209%, dan maksimal 111,176% dengan standar deviasi maksimal yaitu 1,93. Uji statistik ANOVA sig 0,005 (sig < 0,05) sehingga dapat dikatakan bahwa kadar zat aktif antar formula menunjukkan ada perbedaan bermakna.



Gambar 1. Kurva Kalibrasi

Pada uji disolusi tablet Asam mefenamat dengan perbedaan konsentrasi *Croscarmellose Sodium* menunjukkan bahwa peningkatan *Croscarmellose Sodium* dapat meningkatkan laju disolusi tablet Asam mefenamat karena mempunyai mekanisme ganda yaitu penyerapan air (*waterwicking*) dan pembengkakan secara cepat (*rapid swelling*). Formula 1 menghasilkan disolusi 34,536% selama 45 menit dan Formula 2 menghasilkan disolusi 76,399%. Sesuai dengan persyaratan farmakope selama 45 menit jumlah Asam mefenamat yang terdisolusi tidak kurang dari 80%, maka disolusi Formula 1 dan Formula 2 tidak memenuhi persyaratan. Pada Formula 3 persyaratan Q% disolusi telah memenuhi syarat di menit ke- 40, Formula 4 di menit ke- 25, Formula 5 di menit ke- 20, dan Formula 6 di menit ke- 15. Dilakukan pula pengujian terhadap kontrol positif tablet Asam mefenamat yang beredar di pasaran (Asam mefenamat generik PT. Kalbe Farma) menghasilkan disolusi 93,607% (Formula 7) di menit ke-45.



Gambar 2. Grafik Profil Disolusi

Uji statistik ANOVA sig 0,000 (sig < 0,05) sehingga dapat dikatakan bahwa disolusi antar formula menunjukkan ada perbedaan bermakna. Hal tersebut menunjukkan adanya pengaruh penggunaan konsentrasi bahan penghancur yang berbeda pada setiap formula. Formula dengan kadar *Croscarmellose sodium* 5% (F6) merupakan formula dengan mutu fisik dan laju disolusi yang terpilih, karena mempunyai mutu fisik dan laju disolusi tablet yang memenuhi syarat.

KESIMPULAN

Kadar *Croscarmellose sodium* sebesar 5% (F6) merupakan formula terpilih dengan mutu fisik yang memenuhi persyaratan dan laju disolusi yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M., 1995, *Dissolution*, in Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th ed., 729, Mack Publishing Co., Pennsylvania.
- Agoes, G. 2006. Pengembangan Sediaan Pangan untuk Farmasi. Bandung: Institut Teknologi Bandung. Hal: 191-195.
- Anief, M. 2008. Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktek. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Hal: 210, 211, 214.
- Ansel, H.C., 1989, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Form*, Terjemahan: Farida Ibrahim, Pengantar Bentuk Sediaan, Edisi keempat, Penerbit UI Press, p. 261-272.
- Ansel, H. C. 2005. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi ke IV. Jakarta: UI Press. Hal: 244, 245, 247, 252, 255, 264.
- Ansel, H.C., 1984, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Form*, Terjemahan: Farida Ibrahim, Pengantar Bentuk Sediaan, Edisi Keempat, Penerbit UI Press, p.254-272. 378.
- Balasubramaniam, J. & Bee, T., 2009, *Influence of Superdisintegrants on the Rate of Drug Dissolution from Oral Solid Dosage Form*, *Pharmaceutical Technology*, April.
- Banker. G.S., Anderson, N.R., 1986, Tablet dalam : Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig J.L., (editor), Penerjemah; Siti Suyatmi, J. Kawira, Iis Aisyah, Teori dan Praktek Farmasi Industri, vol.2, Edisi III, UI Press, Hal: 55, 58, 662, 685, 690.
- Cartensen, J.T., Chan, P.C., 1977, *Flow rates and Repose angle of Wet Processes Granulation*, *J.Pharm. Sci*, vol 66., p.1235
- Departemen Kesehatan Edisi III, 1979, Departemen Kesehatan RI, Jakarta
- Departemen Kesehatan Edisi IV, 1995, Departemen Kesehatan RI, Jakarta
- First annual preformulate survey, 2003, PFormulate A Tablet, @PFORMULATE.com, in: www.google.com.
- FDA, Center for Drug Evaluation and Research. 1997. *Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Form*. Rockville, MD: CDER.
- Fonner, D.E., N.R. Anderson, G. S. Banker., 1990. *Granulation and Tablet Characteristics*, in : Lieberman, H. A., L. Lachman, (eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets*, vol. 2, New York: Marcel Dekker Inc., pp. 245-254.
- Ganiswara, G.S., Ed, 1995, Farmakologi dan Terapi, Edisi Keempat, Bag. Farmakologi Fakultas Kedokteran Univ. Indonesia Jakarta, hal: 207-210, 217.
- Hadimoelyo.S., 1990, Pengaruh Bahan Pengisi Terhadap Waktu Hancur dan Profil Disolusi Kapsul Asam Mefenammat, dalam : *Majalah Farmasi Airlangga* vol.1, No.1, ham 40-45
- Khan, K.A., 1975, *The Concept of Dissolution Efficiency*, *J.Pharm. Sci*, vol.27, p.48-49.
- Kumar , G.P. dan Nirmala, R., 2012. *Fundamental Aspect of Superdisintegrants: A Concise Review*. JGPT, 4:1-12.
- Lachman, L, Lieberman, H. A. Kanig. J. L. 1994. Teori dan Praktek Farmasi Industri (terjemahan) oleh Siti Suyatmi Edisi I dan II. Jakarta: UI Press. Hal: 645, 646, 647, 648, 654, 657, 658, 659, 697, 698, 699, 702, 703.
- Lieberman, H.A., Lachman, L., 1994, Terjemahan: Teori dan Praktek Farmasi Industri, edisi III, Indonesia University Press, 644-645, 680-999
- Martin, A., Swabick, J., Cammarata, A., (editor), 1993 penerjemah: Yoshita, Farmasi Fisik, jilid 2, edisi 3, Indonesia University Press, hal: 939-967.
- Reynold, J.E.F., 1982, *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 28th ed, The Pharmaeutical press London, 262-263, 1440-1441, 1474-1476.

- Rowe, Sheskey, dan Quinn (Eds.). 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. Ed. Pharmaceutical Press, London.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6*. Ed. London: AphA (PhP) Pharmaceutical Press; 2009. 888p.
- Shargel, L., Yu Andrew, B.C., 1988, Penerjemah : Fasich, Siti Syamsiah, Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, edisi 2, Airlangga University Press, hal 89-98.
- Singh, J. Dan Singh, R., 2009. *Optimization and Formulation of Orodispersible Tablets of Meloxicam*. Trop J Pharm, 8: 153-159.
- Siregar, C., dan Wikarsa, S., 2010, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktek*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Sulaiman, T. N. S. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta: Laboratorium Teknologi Farmasi UGM. Hal: 102, 149, 150, 199, 200, 203, 206.
- The United States Pharmacopoeia 25nded, 2002*, United States Pharmacopoeia Convection. Inc.
- The United States Pharmacopoeia 38thed, 2015*, United States Pharmacopoeia Convection. Inc.
- Voight, R., 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi (terjemahan)*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta: pp. 157-158.
- Yalkowsky, S.H., 1981, *Techniques of Solubilization of Drugs*, 12-13; 135-157, Marcel Dekker Inc., New York.