

STABILITAS KAPLET ASAM MEFENAMAT DENGAN SUHU DAN KELEMBABAN RUANG PENYIMPANAN YANG BERBEDA

Teti Indrawati^{*)}, Nopie Kartika Sari

Program Studi Farmasi, FMIPA, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta Selatan 12640, Indonesia

^{*)}E-mail: tinpidin@yahoo.com

Abstrak

Asam mefenamat merupakan obat yang rentan terhadap cahaya, dan kelembaban. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan data stabilitas kaplet asam mefenamat yang disimpan di Pusat Kesehatan Masyarakat (Puskesmas) Jakarta Barat sebagai bahan pertimbangan dalam penyimpanan obat yang baik di Puskesmas. Penelitian dilakukan dengan cara menentukan 7 Puskesmas berdasarkan sampling acak sederhana dari 74 Puskesmas di Jakarta Barat, kondisi tempat penyimpanan obat diamati selama enam bulan dengan metode observasi. Setelah itu, mutu kaplet asam mefenamat dievaluasi dengan metode eksperimental sesuai Farmakope Indonesia Edisi IV. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kondisi penyimpanan di lima Puskesmas memenuhi syarat, suhu ruangan Puskesmas berkisar 23-29 °C dengan kelembaban 58-67% dan kaplet asam mefenamat yang disimpan di Puskesmas tersebut juga memenuhi syarat selama penyimpanan 6 bulan. Ada dua Puskesmas yang kondisi ruang gudangnya tidak ber AC, tidak berventilasi, diterangi cahaya bohlam dengan suhu antara 30-35 °C dan kelembaban antara 68-70% menyebabkan perubahan warna dan turunnya kadar tablet asam mefenamat

Abstract

Mefenamic Acid Caplet Stability in Storage Rooms with Different Temperature and Humidity. Mefenamic acid is an unstable drug to light and humidity can cause decomposition. This research aim to get stability data of mefenamic acid stored in West Jakarta health centers as consideration to good drug storage. The research was done by determining 7 health centers using simple random sampling from 74 health centers in West Jakarta, then the drugs depository condition were observed by observation method during 6 months, and the evaluation of mefenamic acid caplet quality were observed by experiment method according to the 4th edition of The Indonesia Pharmacopoeia. The result of this research indicate that five of the depository condition were up to standard, the room temperature of these health centers range 23-29 °C with humidity of 58-67% and mefenamic caplet in those health centers also up to standard during depository 6 months. There were two health centers were the depository room with lam light, no air conditioning and no ventilation, room temperature of 30-35 °C and humidity of 68-70%, in which the color and content of mefenamic acid deteriorated.

Keywords: caplet quality, drug room depository, condition in West Jakarta, health centers, mefenamic acid

Pendahuluan

Mutu semua obat yang boleh beredar sudah terjamin baik dan diharapkan obat akan sampai ke pasien dalam keadaan baik. Penyimpanan obat yang kurang baik merupakan salah satu masalah dalam upaya peningkatan mutu obat di Puskesmas. Secara umum jika dilihat dari tata laksana penyimpanan obat yang baik, penyimpanan obat di Puskesmas belum optimal, sehingga dapat menimbulkan turunnya mutu obat. Penyimpanan obat pada kondisi suhu udara yang sangat panas, kelembaban ruangan yang tinggi dan terpapar cahaya dapat merusak mutu obat.^{1,2} Perubahan suhu merupakan salah satu

faktor luar yang menyebabkan ketidakstabilan sediaan farmasi.³⁻⁶

Data suhu udara di wilayah Jakarta pada tahun 2009 menunjukkan bahwa Jakarta Barat beriklim panas dengan suhu rata-rata per tahun berkisar antara 27-32 °C dengan curah hujan rata-rata 2000 m/tahun.^{8,9} Wilayah Jakarta Barat yang memiliki 74 Puskesmas dengan kondisi suhu udara yang sangat bervariasi dan berpotensi untuk menurunkan mutu obat yang disimpan, sehingga pada penelitian ini dipilih penyimpanan obat di tujuh Puskesmas yang ada di wilayah Jakarta Barat.

Obat yang disimpan atau dikelola di Puskesmas kebanyakan obat generik yang jenisnya cukup banyak. Salah satu obat generik yang tidak stabil dan banyak digunakan adalah asam mefenamat. Asam mefenamat merupakan senyawa obat yang rentan baik terhadap cahaya maupun terhadap udara/kelembaban, sehingga penyimpanannya tidak lebih dari 30 °C dan terlindung dari cahaya. Ketidak stabilan kaplet asam mefenamat dapat dilihat dari sifat fisik, kimia dan mikrobiologinya. Perubahan warna, bentuk, ukuran, keregasan, kekerasan, waktu hancur, turunnya kadar dan terjadinya pertumbuhan pada kaplet dapat mempengaruhi khasiat obat dan toksisitas yang membahayakan pasien.⁹⁻¹¹

Berdasarkan uraian tersebut maka dilakukan penelitian tentang pengaruh kondisi tempat penyimpanan terhadap stabilitas kaplet asam mefenamat di Puskesmas Jakarta Barat.

Metode Penelitian

Bahan penelitian berupa kondisi ruang penyimpanan dan kaplet asam mefenamat 500 mg yang diambil dari tujuh Puskesmas di Jakarta Barat mulai Juni 2009 sampai Desember 2009.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode kombinasi yaitu metode observasi dan metode eksperimental. Penelitian dimulai dengan penentuan tujuh Puskesmas secara acak sederhana dari 74 Puskesmas di Jakarta Barat, dilanjutkan dengan pemeriksaan kondisi ruangan dan pengambilan sampel sebanyak 50 kaplet dari masing-masing Puskesmas dilakukan setiap 3 bulan sekali selama enam bulan. Pemeriksaan kondisi ruangan dilakukan dengan observasi pengukuran suhu dan kelembaban, cahaya dan ventilasi ruangan. Kaplet yang diambil dievaluasi mutunya sesuai dengan Farmakope Indonesia Edisi IV, meliputi: pemeriksaan fisik kaplet asam mefenamat, pemeriksaan keseragaman ukuran, pemeriksaan kekerasan, pemeriksaan keregasan, pemeriksaan waktu hancur, pemeriksaan keragaman bobot, pemeriksaan kadar.^{1,12-14} Kadar asam mefenamat ditentukan menggunakan metode spektrofotometri ultra

violet pada panjang gelombang maksimum 285 nm dengan pelarut Natrium hidroksida 0,1 N¹.

Hasil dan Pembahasan

Hasil observasi kondisi penyimpanan kaplet asam mefenamat di tujuh Puskesmas Jakarta Barat dapat dilihat pada Tabel 1, suhu dan kelembaban di gudang penyimpanan obat berkisar antara 23–35 °C dan 58–70%. Penyimpanan asam mefenamat dianjurkan dibawah 40 °C (20–25 °C) dan terlindung dari cahaya dan kelembaban.^{1,2,15} Asam mefenamat suatu senyawa polimorf yang pada kelembaban tinggi akan mengalami perubahan bentuk.¹⁶ Suatu polimorf yang mengalami perubahan bentuk akan berubah kelarutan dan kecepatan melarutnya sehingga akan mempengaruhi bioavailabilitasnya.^{16,17} Jika bioavailabilitas berubah maka efektifitas farmakologi obatpun akan berubah, sehingga tujuan pengobatan tidak tercapai.

Cahaya tempat penyimpanan obat di tujuh Puskesmas ada yang menggunakan lampu neon dan lampu bohlam. Lampu bohlam memberikan energi yang lebih besar dibanding lampu neon sehingga gudang penyimpanan obat menjadi lebih panas. Penggunaan lampu neon dan lampu bohlam akan mempengaruhi kecepatan fotodegradasi asam mefenamat, dengan adanya panas dan kelembaban akan menyebabkan perubahan warna pada permukaan kaplet asam mefenamat.¹⁸ Selain perbedaan sumber cahaya, paparan cahaya matahari langsung dan tidak langsung juga mempengaruhi stabilitas asam mefenamat.¹⁹ Asam mefenamat memiliki waktu paruh lebih dari 24 jam pada dengan cahaya matahari langsung.²⁰ Cara mengatasi hal tersebut sebaiknya cahaya berasal dari lampu neon. Gudang penyimpanan obat di tujuh Puskesmas ada yang tidak mempunyai ventilasi dan pendingin ruangan sehingga suhu gudang menjadi tinggi. Hasil observasi mengenai suhu, kelembaban, pendingin ruangan, cahaya dan ventilasi di enam Puskesmas memenuhi syarat, kecuali di Puskesmas IV.

Tabel 1. Kondisi Penyimpanan Kaplet Asam Mefenamat di 7 Puskesmas Jakarta Barat selama 6 Bulan

Puskesmas	Kondisi Penyimpanan Kaplet Asam Mefenamat					
	Suhu* (°C)	Kelembaban* (%)	Pendingin Ruangan (AC)	Cahaya	Ventilasi	Wadah Kaplet
I	25 ± 1	65 ± 5	ada	bohlam	tidak ada	blister
II	27 ± 2	60 ± 5	tidak ada	neon	ada	strip
III	23 ± 1	67 ± 5	ada	bohlam	tidak ada	blister
IV	35 ± 4	70 ± 5	tidak ada	bohlam	tidak ada	blister
V	28 ± 2	62 ± 5	tidak ada	neon	ada	strip
VI	30 ± 4	68 ± 5	tidak ada	bohlam	tidak ada	strip
VII	29 ± 2	58 ± 5	tidak ada	neon	ada	strip

* Rata-rata selama 6 bulan

Kondisi kaplet asam mefenamat di tujuh Puskesmas Jakarta Barat dapat dilihat pada Tabel 2, hasilnya menunjukkan kaplet asam mefenamat di lima Puskesmas dalam kondisi yang stabil dari bentuk, warna, bau dan wadah kemasan, kecuali di Puskesmas IV dan Puskesmas VI yang mengalami perubahan warna. Perubahan warna ini disebabkan karena adanya pemaparan cahaya menggunakan lampu bohlam yang menyebabkan suhu ruang penyimpanan menjadi naik (35 °C dan 30 °C) dengan kelembaban 70% dan 68 % (Tabel 1), sehingga permukaan kaplet menyerap lembab/air dari udara. Adanya panas mempercepat terjadinya degradasi asam mefenamat yang ditandai dengan adanya perubahan warna menjadi kuning tua.¹⁶⁻¹⁹

Kaplet asam mefenamat dapat dikatakan bermutu jika telah memenuhi semua persyaratan yang ada dalam Farmakope Indonesia atau farmakope lain (United State Pharmacope misalnya). Suatu sediaan kaplet jika disimpan di tempat yang tidak sesuai selain dapat terjadi perubahan warna, dapat juga terjadi perubahan kekerasan, dankeregasan (kerapuhan), tablet yang mengakibatkan kerusakan bentuk tablet (ukurannya menjadi berbeda). Jika kekerasan kaplet berubah mengakibatkan waktu hancur dan kecepatan disolusi kaplet akan berubah sehingga tidak sesuai dengan yang dipersyaratkan sebagai kaplet yang berkualitas baik.^{21,22}

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Fisik Kaplet Asam Mefenamat

Puskesmas	Kemasan			Pemerian		
	0	3	6	0	3	6
I	label terbaca, wadah tidak bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	Kaplet salut bentuk oval warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet salut bentuk oval warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet salut bentuk oval warna kuning tidak berbau rasa pahit
II	label terbaca, wadah tidak bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	Kaplet salut warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet salut warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet salut warna kuning tidak berbau rasa pahit
III	label terbaca, wadah tidak bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	Kaplet salut bentuk oval warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet salut bentuk oval warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet salut bentuk oval warna kuning tidak berbau rasa pahit
IV	label terbaca, wadah tidak bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	Kaplet bentuk oval warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet bentuk oval warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet bentuk oval warna kuning terang tidak berbau rasa pahit
V	label terbaca, wadah tidak bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	Kaplet salut warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet salut warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet salut warna kuning tidak berbau rasa pahit
VI	label terbaca, wadah tidak bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	Kaplet warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet warna kuning agak tua tidak berbau rasa pahit
VII	label terbaca, wadah tidak bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	label terbaca, wadah tidak Bocor	Kaplet salut bentuk oval warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet salut bentuk oval warna kuning tidak berbau rasa pahit	Kaplet salut bentuk oval warna kuning tidak berbau rasa pahit

Hasil evaluasi mutu kaplet asam mefenamat meliputi pemeriksaan keseragaman ukuran, kekerasan, keregasan dan waktu hancur kaplet asam mefenamat di tujuh Puskesmas Jakarta Barat dapat dilihat pada Tabel 3 dan 4. Selama enam bulan penyimpanan ternyata tidak ada perubahan dalam ukuran kaplet tetapi waktu hancur, kekerasan dan keregasan mengalami perubahan di beberapa Puskesmas. Pemeriksaan kekerasan kaplet asam mefenamat selama enam bulan, kekerasan paling tinggi pada Puskesmas I dan paling kecil pada Puskesmas VI. Pemeriksaan waktu hancur kaplet asam mefenamat selama 6 bulan, waktu hancur paling lama pada Puskesmas IV dan paling cepat pada Puskesmas VII, walaupun demikian masih memenuhi persyaratan. Pemeriksaan keregasan kaplet asam mefenamat di tujuh Puskesmas memenuhi syarat, tidak boleh lebih besar dari 1%.

Suatu sediaan padat jika berubah warnanya umumnya terjadi penguraian bahan aktifnya (obatnya). Pada uji fisik kaplet (Tabel 2) kaplet berubah warnanya, maka perlu dibuktikan apakah perubahan warna itu akibat penguraian asam mefenamat atau bukan.²³ Hasil evaluasi mutu kaplet asam mefenamat meliputi pemeriksaan keragaman bobot dan penetapan kadar kaplet asam mefenamat di tujuh Puskesmas Jakarta Barat dapat dilihat pada Tabel 5 dan Gambar 1 menggambarkan penurunan kadar asam mefenamat jika dianggap 100% pada awal penelitian. Keragaman bobot semua kaplet memenuhi syarat Farmakope Indonesia Edisi III yaitu tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih 5% dari 5% dan tidak satupun yang menyimpang lebih dari 10%. Hasil pemeriksaan kadar kaplet asam mefenamat di 6 Puskesmas memenuhi syarat Farmakope Indonesia

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Ukuran Kaplet Asam Mefenamat

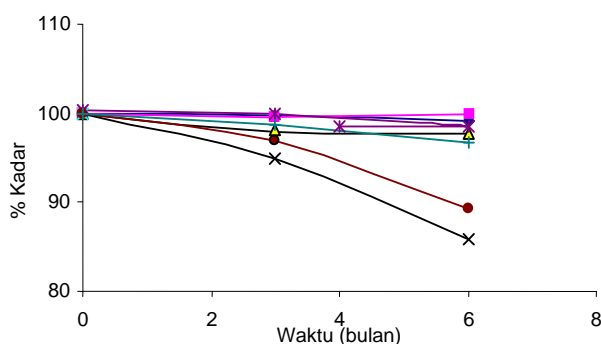
t (bulan) Puskesmas	Diameter (mm)			Tebal (mm)			Lebar (mm)		
	0	3	6	0	3	6	0	3	6
I	18,11±0,12	18,14±0,12	18,11±0,12	5,79±0,23	5,75±0,81	5,79±0,28	9,09±0,11	9,07±0,11	9,07±0,09
II	18,11±0,12	18,15±0,00	18,13±0,15	5,57±0,52	5,58±0,81	5,57±0,22	9,10±0,06	9,09±0,08	9,09±0,05
III	18,10±0,00	18,10±0,00	18,10±0,00	5,76±0,52	5,77±0,68	5,75±0,18	9,08±0,15	9,07±0,10	9,07±0,05
IV	18,29±0,12	18,29±0,25	18,30±0,00	5,87±0,71	5,90±0,13	5,87±0,33	6,20±0,45	6,19±0,03	6,20±0,18
V	19,20±0,13	19,16±0,00	19,18±0,12	5,75±0,39	5,74±0,32	5,75±0,44	9,09±0,05	9,10±0,00	9,09±0,06
VI	18,29±0,13	18,30±0,00	18,29±0,12	4,98±1,48	4,99±0,64	4,97±1,91	10,17±0,13	10,18±0,06	10,17±0,12
VII	18,18±0,60	18,10±0,00	18,14±0,46	5,42±2,12	5,48±0,93	5,47±2,05	6,85±0,76	6,85±0,81	6,82±3,03

Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Waktu Hancur, Kekerasan dan Keregasan Kaplet Asam Mefenamat

t (bulan) Puskesmas	Waktu Hancur (menit)			Kekerasan (kg/cm ²)			Keregasan (%)		
	0	3	6	0	3	6	0	3	6
I	9,07	10,40	11,40	29,14±1,02	27,43±2,05	26,69±1,65	0,05	0,17	0,19
II	11,53	12,15	12,57	16,78±2,50	15,12±1,50	15,09±2,62	0,02	0,12	0,15
III	8,16	9,51	11,10	28,51±3,19	27,80±2,19	26,46±0,98	0,10	0,15	0,16
IV	9,08	13,47	14,53	17,26±2,56	16,08±2,06	15,81±2,83	0,09	0,13	0,15
V	7,23	8,53	9,57	14,77±2,85	13,45±1,92	13,45±2,41	0,10	0,15	0,17
VI	8,52	10,03	12,95	13,44±2,90	14,06±2,65	12,48±1,45	0,05	0,14	0,16
VII	6,09	6,80	7,52	17,39±3,62	16,74±3,02	16,33±1,05	0,12	0,18	0,14

Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Keragaman Bobot dan Kadar Kaplet Asam Mefenamat

t (bulan) Puskesmas	Keragaman Bobot (mg)			Kadar (%)		
	0	3	6	0	3	6
I	646,75 ± 0,01	637,97±0,01	634,20±0,01	101,68±0,81	101,39±0,71	100,75±2,60
II	647,39 ± 0,01	636,20±0,01	648,53±0,01	100,08±0,09	99,69±0,10	99,44±0,15
III	634,64 ± 0,01	636,30±0,01	636,12±0,01	101,86±1,02	99,74±1,08	99,52±1,09
IV	618,11±0,01	617,99±0,01	616,80±0,01	103,72±0,70	98,50±1,10	89,00±0,12
V	650,19±0,01	652,73±0,70	651,45±0,01	101,79±0,08	100,35±1,24	100,27±0,17
VI	600,33±0,01	595,80±0,01	596,85±0,01	101,99±1,05	98,89±1,30	91,11±0,08
VII	722,16±0,01	710,07±0,01	706,80±0,00	105,94±0,16	104,51±1,15	102,44±0,20



Gambar 1. Grafik Penurunan Kadar Kaplet Asam Mefenamat Selama Enam Bulan, Puskesmas I (◆), Puskesmas II (■), Puskesmas III (▲), Puskesmas IV (X), Puskesmas V (*), Puskesmas VI (●), Puskesmas VII (+)

Edisi IV yaitu 90–110%, kecuali di Puskesmas IV 89,00%. Penurunan kadar disebabkan karena suhu ruangan penyimpanan 35 °C dengan kelembaban 70%. Secara keseluruhan tempat penyimpanan yang baik untuk asam mefenamat di 7 Puskesmas sudah cukup baik hanya perlu diperhatikan suhu, kelembaban dan penerangan ruangan untuk menjaga stabilitas mutu kaplet asam mefenamat.

Simpulan

Kondisi ruangan penyimpanan kaplet asam mefenamat di lima Puskesmas Jakarta Barat dengan suhu ruangan berkisar 23–29 °C dan kelembaban 58–67% tidak mempengaruhi stabilitas kaplet asam mefenamat. Kondisi ruangan penyimpanan di Puskesmas IV dengan suhu ruangan 35 °C dan kelembaban 70% mempengaruhi stabilitas kaplet asam mefenamat yang menyebabkan perubahan warna kaplet dari warna kuning menjadi kuning terang dan kadarnya turun dari 103,72% menjadi 89,00% selama disimpan enam bulan. Kondisi ruangan penyimpanan di Puskesmas VI dengan suhu 30 °C dan kelembaban 68% mempengaruhi stabilitas kaplet asam mefenamat yang menyebabkan perubahan warna dari warna kuning menjadi kuning agak tua selama disimpan enam bulan.

Gudang tempat penyimpanan obat hendaknya diberi alat pengontrol suhu dan kelembaban. Suhu dan kelembaban ruang tempat penyimpanan kaplet asam mefenamat di Puskesmas perlu dijaga sedemikian rupa sehingga suhu tidak lebih dari 30 °C. Ruang yang tidak ber AC sebaiknya mempunyai ventilasi dan sumber cahaya (penerangan) menggunakan lampu neon. Perlu dilakukan pengontrolan mutu terhadap obat-obat yang mudah rusak atau terurai setiap 6 bulan sekali jika obat tersebut disimpan dalam jangka waktu lama di Puskesmas.

Daftar Acuan

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia*. 4th. Jakarta. DitJen POM. 1995; 43:1086–1088, 1107–1110,1216.
2. United State Pharmacopeial Convention. USP 30-NF 25. 2007, 2560.
3. Jas A. *Perihal Obat dengan Berbagai Bentuk Sediannya*. Medan: Universitas Sumatera Utara Press, 2004, 25–30.
4. Huynh-Ba K. *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development*. New York: Springer Science+Business Media, LLC2009, 53–54, 365.
5. *Profil Kota Jakarta Barat: Iklim*. (internet) 2009 [diakses tanggal 12 November 2010]. Tersedia di: <http://barat.jakarta.go.id/letakJakbar.php>.
6. *Profil Kota Jakarta Utara: Iklim*. (internet) 2009 [diakses tanggal 12 November 2010]. Tersedia di: <http://utara.jakarta.go.id>.
7. Agoes G. *Studi Stabilitas Sediaan Farmasi*. Bandung: Teknologi Farmasi Program Pasca Sarjana ITB, 2001, p.3–8, 11–38.
8. Agoes G. *Pengembangan Sediaan Farmasi*. Bandung: Penerbit ITB, 2006, p.4–5, 173–174, 242–250.
9. Departemen Kesehatan RI. Direktorat Jenderal Bina Kesehatan Masyarakat, *Pedoman Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006, 1–4, 14–19.
10. Departemen Kesehatan RI. Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. *Pedoman Pengelolaan Obat Publik dan Perbekalan Kesehatan di Daerah Kepulauan*. Jakarta: Direktorat Bina Obat Publik dan Perbekalan Kesehatan, 2007, 16–29.
11. Singh S, Bakshi M. Guidance on Conduct of Stress Tests to Determine Inherent Stability of Drugs. *Pharma. Tech.* 2000; 1:1-24.
12. Jeffrey JW, Kristopher MN, William AA. Environmental photodegradation of mefenamic acid. *Chemosph.* 2005; 58 (10):1339-1346.
13. Reed RA, Templeton AC, Xu H, Placek J. Implications of photostability on the manufacturing, packaging, storage and testing of formulated pharmaceutical products. *Pharm Tech.* 2003; 27(3):68–86.
14. Anonim. *Sediaan Farmasi Solida dan Semi Solida Teori dan Analisis*, ITB, Bandung, 2005, p.58–68.

15. Kato F, Otsuka M, Matsuda Y. Kinetic study of the transformation of mefenamic acid polymorphs in various solvents and under high humidity conditions. *Int. J. Pharm.* 2006; 321(1-2):18-26.
16. Variankaval N, Sheth AR. Physical stability of crystal forms—implications in drug development. *Am. Pharm. Rev.* 2007; 10:96–101.
17. Singhal D, Curatolo W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004; 56 (3):335-347.
18. Werner JJ, McNeill K, Arnold WA. Environmental photodegradation of mefenamic acid. *Chemosph* 2005; 58 (10):1339-1346.
19. Moribe K, Kinoshita R, Higashi K, Tozuka Y, Yamamoto K. Coloration phenomenon of mefenamic acid in mesoporous silica FSM-16. *Chem. Pharm. Bull.* 2010; 58(2):214-218.
20. Yamamoto H, Nakamura Y, Moriguchi S, Nakamura Y, Honda Y, Tamura I, et al. Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. *Water Res* 2009; 43(2):351-62.
21. Reed RA, Templeton AC, Xu H, Placek J. Implications of photostability on the manufacturing packaging, storage and testing of formulated pharmaceutical products. *Pharm Tech.* 2003; 27(3):68–86.
22. The United States Pharmacopeia, 25th rev., and The National Formulary, 20th ed., Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2002.
23. Airaksinen S, Karjalainen M, Shevchenko A, Westermarck S, Leppanen E, Rantanen J, et al. Role of water in the physical stability of solid dosage formulations. *J. Pharm. Sci.* 2005; 94(10):2147–2165.