

Artikel

Evaluasi Waktu Hancur Tablet Asam Mefenamat dengan Variasi Konsentrasi *Sodium Starch Glycolate* sebagai Superdisintegran melalui Metode Granulasi Basah

Cindy Choirina Anjeliani¹, Delia Komala Sari^{1*}, Teja Dwi Sutanto², Dwi Dominica¹, Karina Primatyas Ningrum¹

¹ Program Studi S1 Farmasi, Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Bengkulu; cindychoirinaa11@gmail.com, dkomalasari@unib.ac.id, dwidominica@unib.ac.id, karinatyas2398@gmail.com

² Program Studi S2 Kimia, Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Bengkulu; tejads@unib.ac.id

* Korespondensi: dkomalasari@unib.ac.id

Abstrak: Keberhasilan formulasi tablet sangat dipengaruhi oleh parameter mutu fisik, salah satunya adalah waktu hancur. Waktu hancur dapat memengaruhi bioavailabilitas obat, terutama pada zat aktif yang memiliki kelarutan rendah seperti asam mefenamat, sehingga pemilihan bahan penghancur seperti *sodium starch glycolate* (SSG) dan metode pembuatan yang tepat seperti granulasi basah sangat penting untuk memperbaiki kelarutan zat aktif. Penelitian ini merupakan studi eksperimental berupa formulasi tablet dengan granulasi basah menggunakan SSG 1–5%, lalu diuji waktu hancurnya. Waktu hancur masing-masing formula, F1 (1%), F2 (2%), F3 (3%), F4 (4%), F5 (5%) berturut-turut adalah 3,52 menit, 2,72 menit, 2,56 menit, 1,52 menit, dan 1,31 menit, kelima formula memenuhi syarat uji waktu hancur yang baik. Semakin meningkat konsentrasi SSG, maka waktu hancur tablet menjadi semakin cepat, dan sebaliknya. Uji statistik *one way* ANOVA menunjukkan variasi konsentrasi SSG berpengaruh signifikan terhadap waktu disintegrasi tablet asam mefenamat.

Kata Kunci: Asam Mefenamat; *Sodium Starch Glycolate*; Superdisintegran; Granulasi Basah; Disintegrasi.



This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) international license.

1. Pendahuluan

Tablet merupakan salah satu bentuk sediaan padat yang paling umum digunakan karena mudah dikonsumsi, ekonomis, serta memungkinkan pemberian dosis yang tepat [1]. Keberhasilan formulasi tablet sangat dipengaruhi oleh parameter mutu fisik, salah satunya adalah waktu hancur. Waktu hancur merupakan waktu yang diperlukan oleh tablet untuk terurai menjadi partikel yang lebih kecil sebelum zat aktif larut dan diserap oleh tubuh [2]. Parameter ini sangat penting karena dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat, terutama pada zat aktif yang memiliki kelarutan rendah.

Asam mefenamat adalah obat antiinflamasi nonsteroid untuk mengatasi nyeri dan peradangan yang memiliki kelarutan rendah dalam air, sehingga dapat memengaruhi laju

pelepasan obat dari sediaan tablet [3]. Proses hancurnya tablet menjadi langkah penting untuk menjamin pelepasan zat aktif secara optimal di dalam saluran cerna. Pemilihan bahan penghancur yang tepat sangat penting untuk mempercepat waktu hancur dan meningkatkan ketersediaan hayati obat.

Pada penelitian ini, bahan penghancur yang digunakan adalah *Sodium Starch Glycolate* (SSG), yang termasuk dalam golongan superdisintegran. SSG memiliki sifat higroskopis [4], sehingga mampu menyerap air dalam jumlah besar, yang mengakibatkan butiran pati mengembang dan memberikan tekanan dari dalam tablet. Tekanan ini mempercepat pecahnya tablet menjadi partikel-partikel kecil, sehingga mempercepat pelepasan bahan aktif obat [5]. Dalam formulasi tablet, metode pembuatan yang tepat juga berperan penting terhadap kualitas fisik sediaan. Metode granulasi basah dipilih karena mampu meningkatkan kohesi antartikel dan memperbaiki sifat alir granul, sehingga cocok untuk asam mefenamat yang sulit mengalir dan sukar larut [6].

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh variasi konsentrasi SSG terhadap waktu hancur tablet asam mefenamat yang diformulasi menggunakan metode granulasi basah.

2. Material dan Metode

2.1. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan antara lain timbangan digital, alat pencampur (mortir dan stamper), ayakan (mesh 40), mesin cetak tablet (Maksindo), *disintegration tester* (Olabo), *beaker glass* (IWAKI), gelas ukur (YZ) dan lemari pengering granul.

Bahan-bahan yang digunakan antara lain asam mefenamat, laktosa, *sodium starch glycolate* (SSG) (Primogel®), povidon K-30, *eurocert tartazine*, alkohol 96%, *silicon dioxide* (Aerosil®), talk dan magnesium stearat.

2.2. Metode

2.2.1. Rancangan Formula

Formula sediaan tablet asam mefenamat disajikan pada Tabel 1. Tiap formula dilakukan variasi konsentrasi SSG 1%, 2%, 3%, 4%, dan 5%. Bobot per tablet yang direncanakan yaitu seberat 550 mg (mengandung asam mefenamat 500 mg).

Tabel 1. Formula Tablet Asam Mefenamat

No.	Bahan	Fungsi	Formula tablet (mg)				
			F1	F2	F3	F4	F5
1.	Asam mefenamat	Zat aktif	500	500	500	500	500
2.	SSG	Disintegran	5,5	11	16,5	22	27,5
3.	Povidon K-30	Pengikat	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
4.	Alkohol 96% (mL)	Pelarut	0,075	0,075	0,075	0,075	0,075
5.	<i>Eurocert tartrazine</i>	Pewarna	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
6.	Aerosil	Pengalir	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75
7.	Talk	Pelicin	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
8.	Magnesium stearat	Pelicin	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75

9	Laktosa	Pengisi	ad 550	ad 550	ad 550	ad 550	ad 550
---	---------	---------	--------	--------	--------	--------	--------

Keterangan: F1 (1% SSG); F2 (2% SSG); F3 (3% SSG); F4 (4% SSG); F5 (5% SSG).

2.2.2. Prosedur Kerja

2.2.2.1. Formulasi Sediaan Tablet Asam Mefenamat

Prosedur formulasi diawali dengan pembuatan granulasi basah yaitu semua bahan ditimbang sesuai dengan perhitungan, selanjutnya fase dalam (zat aktif, pengisi, dan penghancur) dicampur sampai merata dalam mortir selama 15 menit, kemudian ditambahkan povidon K-30 yang telah dilarutkan dalam alkohol sedikit demi sedikit, lalu ditambahkan pewarna sampai didapatkan massa granul yang baik. Massa granul kemudian diayak dengan ayakan 40 mesh, lalu dikeringkan dalam lemari pengering dalam waktu 24 jam. Hasil granulat kering tersebut kemudian diayak kembali menggunakan ayakan 40 mesh agar diperoleh partikel-partikel granul yang merata. Granul kemudian dicampur dengan fase luar (talk, magnesium stearat, dan aerosil) lalu siap untuk dicetak.

2.2.2.2. Evaluasi Waktu Hancur Sediaan Tablet Asam Mefenamat

Evaluasi waktu hancur tablet dilakukan dengan menggunakan alat *disintegration tester*. Alat ini terdiri dari enam tabung kaca silindris yang terbuka pada bagian atas dengan panjang masing-masing 6 inchi. Bagian dasar keranjang pengujian dilengkapi dengan saringan berukuran 10 mesh. Selama pengujian, satu tablet dimasukkan ke dalam masing-masing tabung, kemudian keranjang ditempatkan ke dalam *beaker* berisi 1 Liter medium disintegrasi, berupa akuades dengan suhu terkontrol 37 °C agar menyerupai kondisi fisiologis saluran cerna manusia. Keranjang bergerak secara vertikal (naik-turun) dalam kecepatan 30-32 kali per menit, dengan ketentuan bahwa posisi tablet tetap berada 2,5 cm di atas permukaan cairan saat bergerak ke atas dan 2,5 cm dari dasar bejana saat bergerak ke bawah. Syarat waktu hancur tablet yakni tidak boleh melebihi 15 menit [7].

3. Hasil dan Pembahasan

Asam mefenamat merupakan salah satu contoh obat oral yang memiliki masalah kelarutan rendah dalam air, yang dapat memengaruhi efektivitas terapi jika tidak diformulasikan dengan tepat. Asam mefenamat digolongkan FDA ke dalam kelas II BCS, yaitu obat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Kondisi ini membuat obat mudah menembus membran biologis, tetapi absorpsinya tetap terhambat oleh kelarutan yang rendah [3]. Masalah kelarutan ini sering kali menjadi hambatan utama dalam pengembangan formulasi yang efektif. Oleh karena itu, pengembangan formulasi tablet asam mefenamat sering difokuskan pada teknik-teknik yang dapat meningkatkan kelarutan dan penyerapan obat, seperti penggunaan eksipien tertentu ataupun pemilihan metode pembuatan yang tepat [8].

Metode pembuatan tablet yang dipilih dalam penelitian ini yaitu metode granulasi basah. Pada granulasi basah, campuran bahan aktif dan eksipien diubah menjadi partikel yang lebih besar dengan menambahkan sejumlah cairan untuk membentuk butiran basah. Pemilihan metode ini didasarkan oleh beberapa alasan terkait sifat fisik dan kimia dari

bahan aktif. Salah satu alasan utamanya adalah untuk mengatasi masalah aliran serbuk, mengingat asam mefenamat cenderung sulit mengalir dalam bentuk serbuk. Sehingga, metode granulasi basah diharapkan mampu meningkatkan sifat alir serbuk [6]. Selain pemilihan metode pembuatan yang tepat, diperlukan eksipien yang tepat pula untuk meningkatkan kelarutan dan penyerapan obat. Dalam hal ini, penggunaan disintegran menjadi sangat penting untuk mendukung proses disintegrasi tablet. Disintegran berfungsi untuk mempercepat pecahnya tablet menjadi partikel yang lebih kecil saat terkena cairan tubuh, sehingga zat aktif terlepas secara cepat dan mudah terserap oleh tubuh [9].

Pada penelitian ini, disintegran yang digunakan adalah SSG. SSG termasuk kedalam kelompok superdisintegran. Superdisintegran merupakan bahan penghancur yang memiliki kerja lebih cepat dan efisien dengan jumlah penggunaan yang relatif sedikit [10]. SSG berasal dari pati yang telah dimodifikasi secara kimia melalui substitusi silang (*cross-linking*) dan karboksimetilasi, yang menghasilkan struktur polimer hidrofilik dengan kemampuan mengembang tinggi [4]. Mekanisme utama kerja SSG dimulai dengan penyerapan air (*wicking*), di mana air terserap ke dalam tablet melalui pori-pori partikel SSG. Proses ini menyebabkan air meresap ke seluruh tablet, meningkatkan kelembapan di dalamnya. Setelah itu, terjadi proses pengembangan atau *swelling* yang berlangsung dalam waktu cepat dengan jumlah signifikan. Karena sifat higroskopisnya, SSG mampu menyerap air dalam jumlah besar, yang mengakibatkan butiran pati mengembang dan memberikan tekanan dari dalam tablet. Tekanan ini mempercepat pecahnya tablet menjadi partikel-partikel kecil, memfasilitasi disintegrasi yang lebih cepat dan efisien, sehingga mempercepat pelepasan bahan aktif obat [5]. Dibandingkan disintegran biasa, SSG mampu bekerja lebih efisien dalam jumlah kecil, dan sangat efektif untuk formulasi tablet yang mengandung bahan aktif dengan kelarutan rendah, seperti asam mefenamat. Oleh karena itu, SSG dipilih sebagai eksipien penghancur utama untuk mengoptimalkan waktu hancur tablet melalui variasi konsentrasi.

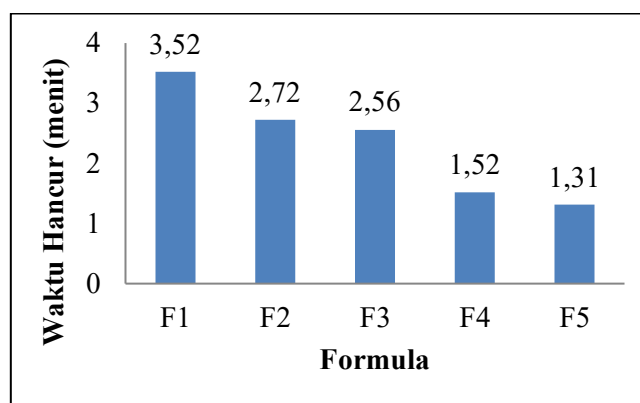
Evaluasi waktu hancur tablet bertujuan untuk mengetahui perkiraan waktu hancur tablet di dalam cairan lambung [11]. Tablet harus hancur pada waktu tertentu dalam cairan tubuh agar dapat dilarutkan sepenuhnya dan dapat cepat diserap dalam saluran pencernaan [12]. Pada penelitian ini, pengujian waktu hancur dilakukan terhadap 6 tablet dari masing-masing formula sediaan tablet asam mefenamat. Uji waktu hancur dilakukan dengan menggunakan alat *disintegration tester*, dengan waktu 15 menit dan suhu 37 °C. Adapun hasil uji waktu hancur sediaan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Waktu Hancur Tablet

No	Formula	$\bar{x}$ (min) $\pm$ SD	Keterangan
1.	F1	3,52 $\pm$ 0,66	MS
2.	F2	2,72 $\pm$ 0,40	MS
3.	F3	2,56 $\pm$ 0,35	MS
4.	F4	1,52 $\pm$ 0,43	MS
5.	F5	1,31 $\pm$ 0,74	MS

Keterangan: F1 (Formula 1); F2 (Formula 2); F3 (Formula 3); F4 (Formula 4); F5 (Formula 5); min (*Minute*) ; $\bar{x}$ (Rata-rata); SD (Standar Deviasi); MS (Memenuhi Syarat).

Berdasarkan hasil uji waktu hancur pada Tabel 2, diperoleh bahwa rata-rata waktu hancur pada masing-masing formula adalah 3,52 menit untuk F1, 2,72 menit untuk F2, 2,56 menit untuk F3, 1,52 menit untuk F4, dan 1,31 menit untuk F5. Kelima formula tersebut memiliki nilai standar deviasi yang lebih kecil dibandingkan dengan nilai rata-rata, sehingga penyebaran data relatif kecil [13]. Adapun diagram hasil uji waktu hancur dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram hasil uji waktu hancur tablet

Kelima formula memenuhi syarat uji waktu hancur yang baik yakni tidak lebih dari 15 menit [7]. Seperti yang terlihat dalam diagram pada Gambar 1, bahwa waktu hancur meningkat seiring dengan bertambahnya konsentrasi SSG. Semakin tinggi konsentrasi SSG maka semakin cepat waktu hancur tablet, sebaliknya semakin rendah konsentrasi SSG maka semakin lama waktu hancur tablet [5]. Namun perlu diperhatikan juga bahwa SSG hanya digunakan sebagai disintegran sampai konsentrasi 8% [4], karena jika digunakan >8% maka waktu hancur menurun, hal ini disebabkan karena terbentuknya gel pada SSG dalam kadar terlalu tinggi [14]. Dalam penelitian ini, konsentrasi SSG tertinggi terletak pada F5 yakni 5%, konsentrasi tersebut masih dalam kadar normal SSG sebagai superdisintegran, sehingga pembentukan gel tidak terjadi.

Waktu hancur yang sangat cepat misalnya di bawah 2 menit, biasanya menjadi kriteria untuk sediaan khusus seperti tablet *sublingual* (tablet yang digunakan di bawah lidah) yang memang dirancang untuk larut secepat mungkin. Namun, untuk tablet konvensional, selama waktu hancur masih dalam batas yang ditetapkan yaitu tidak lebih dari 15 menit [7], maka tablet tetap dinyatakan memenuhi persyaratan. Hal ini juga sejalan dengan temuan dalam penelitian terdahulu [8], di mana formula terbaik justru memiliki waktu hancur di bawah 2 menit, namun tetap dianggap optimal. Artinya, waktu hancur yang sangat cepat pun tetap dapat diterima bahkan dianggap baik, selama masih sesuai dengan tujuan bentuk sediaannya dan tidak melampaui batas maksimal yang ditetapkan.

Waktu hancur tablet dipengaruhi oleh interaksi antara sifat zat aktif dan excipien dalam formula. Asam mefenamat yang bersifat hidrofobik cenderung sulit larut, sehingga peran SSG sebagai superdisintegrant sangat penting untuk mempercepat masuknya air ke dalam matriks tablet [15]. Selain itu, adanya bahan pengikat dapat meningkatkan kekompakan tablet [16], sedangkan bahan pelicin yang bersifat hidrofobik dapat menghambat pembasahan, sehingga keduanya berkontribusi terhadap variasi waktu hancur. Kombinasi faktor tersebut menunjukkan bahwa kecepatan disintegrasi tidak hanya bergantung pada SSG, tetapi juga hasil interaksi menyeluruh dari zat aktif dan excipien dalam sediaan tablet [17], yang kemudian berkontribusi terhadap bioavailabilitas asam mefenamat, sehingga mempengaruhi kecepatan onset dan efektivitas terapinya sebagai analgesik dan antiinflamasi.

Hasil pengujian normalitas dan homogenitas terhadap data waktu hancur tablet, didapatkan bahwa data berdistribusi normal dan memiliki varians yang seragam. Sehingga analisis dapat dilanjutkan menggunakan uji *one way* ANOVA untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan pada waktu hancur antar formula. Adapun hasil uji *one way* ANOVA dapat dilihat pada Tabel 3, hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara lima formula yang diuji. Nilai $F = 17,191$ dengan signifikansi (p) = 0,000, artinya nilai $p < 0,05$. Selanjutnya, untuk mengetahui pasangan formula mana yang berbeda secara signifikan, dilakukan uji *post-hoc* bonferroni.

Tabel 3. Hasil Uji *One Way* ANOVA

	Jumlah kuadrat	df	Rata-rata kuadrat	F	Sig.
Antar kelompok	19.870	4	4.967	17.191	.000
Dalam kelompok	7.224	25	.289		
Total	27.094	29			

Pemilihan uji *post-hoc* Bonferroni didasarkan pada pertimbangan bahwa data telah memenuhi syarat uji parametrik, yaitu terdistribusi normal dan homogen, serta jumlah kelompok yang dibandingkan relatif sedikit yakni lima formula. Uji Bonferroni dikenal sebagai metode yang konservatif, karena memiliki kemampuan tinggi dalam mengontrol kesalahan tipe I (*false positive*) yang terjadi akibat perbandingan berganda antar kelompok [18]. Adapun hasil uji Bonferroni didapatkan bahwa formula yang berbeda signifikan yaitu: F1 berbeda signifikan dengan F4 ($p = 0,000$) dan F5 ($p = 0,000$); F2 berbeda signifikan dengan F4 ($p = 0,007$) dan F5 ($p = 0,001$); F3 berbeda signifikan dengan F4 ($p = 0,026$) dan F5 ($p = 0,005$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa F4 dan F5 merupakan formula yang paling berbeda secara signifikan dibanding formula lainnya, khususnya terhadap F1, F2, dan F3. Perbedaan ini mengindikasikan adanya pengaruh peningkatan konsentrasi SSG terhadap waktu hancur tablet, di mana F4 dan F5 yang mengandung konsentrasi SSG lebih tinggi cenderung menghasilkan waktu hancur yang lebih cepat.

4. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa variasi konsentrasi SSG berpengaruh terhadap waktu disintegrasi tablet. Semakin tinggi konsentrasi SSG, maka waktu disintegrasi menjadi lebih cepat. Semakin rendah konsentrasi SSG, maka waktu disintegrasi menjadi lebih lambat. Variasi konsentrasi SSG menunjukkan perbedaan signifikan pada analisis statistik *one way* ANOVA terhadap waktu disintegrasi, dengan nilai ($p < 0,05$). Selain SSG, eksipien lain dalam formula juga berkontribusi terhadap hasil, misalnya bahan pengikat yang dapat meningkatkan kekompakan tablet dan memperlambat hancurnya, serta bahan pelicin hidrofobik yang dapat menghambat penetrasi air, sehingga secara keseluruhan memengaruhi kecepatan disintegrasi.

Daftar Pustaka

1. Y. K. Putri dan P. Husni, "Pengaruh Bahan Pengikat Terhadap Fisik Tablet," *Farmaka*, vol. 16, no. 1, hal. 33–34, 2018.
2. Y. Syukri, *Teknologi Sediaan Obat dalam Solida*, vol. 13. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia, 2018.
3. J. Suksaeree, P. Siripornpinyo, dan S. Chaiprasit, "Formulation, Characterization, and In Vitro Evaluation of Transdermal Patches for Inhibiting Crystallization of Mefenamic Acid," *J. Drug Deliv.*, hal. 1–7, 2017.
4. R. . Rowe, P. . Sheskey, dan M. . Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*. Amerika: Pharmaceutical Press, 2009.
5. B. Kuncoro, M. Zaky, dan I. Lestari, "Formulasi dan Evaluasi Fisik Sediaan Fast Disintegrating Tablet Amlodipine Besylate Menggunakan Sodium Starch Glycolate sebagai Bahan Penghancur," *Farmazine*, vol. 2, no. 2, hal. 30–38, 2015.
6. N. Yuniarsih *et al.*, "Evaluasi Dan Uji Karakteristik Fisik Tablet Ibuprofen Pada Metode Granulasi Basah, Granulasi Kering Dan Metode Kempa Langsung," *Innov. J. Soc. Sci. Res. Vol.*, vol. 3, no. 2, hal. 8050–8064, 2023.
7. Depkes RI, *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Depkes RI, 1979.
8. J. Garnadi, S. Rahmat, dan Sugiarti, "Formulasi dan Evaluasi Sediaan Tablet Asam Mefenamat Menggunakan Eksipien Croscarmellose Sodium sebagai Disintegran dengan Metode Granulasi Basah," *J. Pharmacopolium*, vol. 2, no. 1, hal. 37–44, 2019.
9. Murtini, *Farmasetika Dasar*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016.
10. N. Rani, D. Dev, dan D. N. Prasad, "Recent Trends in developments of Superdisintegrants: An Overview," *J. Drug Deliv. Ther.*, vol. 12, no. 1, hal. 163–169, 2022.
11. Y. Ambari, I. H. Nurrosyidah, dan S. T. Kusumo, "Optimasi Formulasi Tablet Ibuprofen Dengan Kombinasi CMC-NA & Sorbitol Sebagai Pengikat dan Amilum Solani Sebagai Disintegran Terhadap Waktu Hancur Tablet," *J. Pharm. Care Anwar Med.*, vol. 2, no. 2, hal. 1–10, 2019.
12. K. C. Sugiyanto, D. A. Palupi, dan Y. Adyastutik, "Evaluasi Hasil Keseragaman

- Ukuran, Keregasan dan Waktu Hancur Tablet Salut Film Neuralgad Produksi Lafi Ditkesad Bandung,” *Cendekia J. Pharm.*, vol. 1, no. 1, hal. 34–40, 2017.
13. S. Febriani, “Analisis Deskriptif Standar Deviasi,” *J. Pendidik. Tambusai*, vol. 6, no. 1, hal. 910–913, 2022.
 14. R. Pahwa dan N. Gupta, “Superdisintegrants in the Development of Orally Disintegrating Tablets: A Review,” *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 2, no. 11, hal. 2767–2780, 2011.
 15. P. M. Desai, C. V. Liew, dan P. W. S. Heng, “Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 105, no. 9, hal. 2545–2555, 2016.
 16. D. Rahmawati *et al.*, “Review artikel: Macam-macam Pengikat dan Pengisi Pada Sediaan Tablet,” *J. Pembang. dan Kemandirian Kesehat.*, vol. 01, no. 02, hal. 57–66, 2024.
 17. R. Panakanti dan A. S. Narang, “Impact of excipient interactions on drug bioavailability from solid dosage forms,” *Pharm. Res.*, vol. 29, no. 10, hal. 2639–2659, 2012.
 18. K. S. Henning dan P. H. Westfall, “Closed Testing in Pharmaceutical Research: Historical and Recent Developments,” *Stat Biopharm Res*, vol. 7, no. 2, hal. 126–147, 2015.