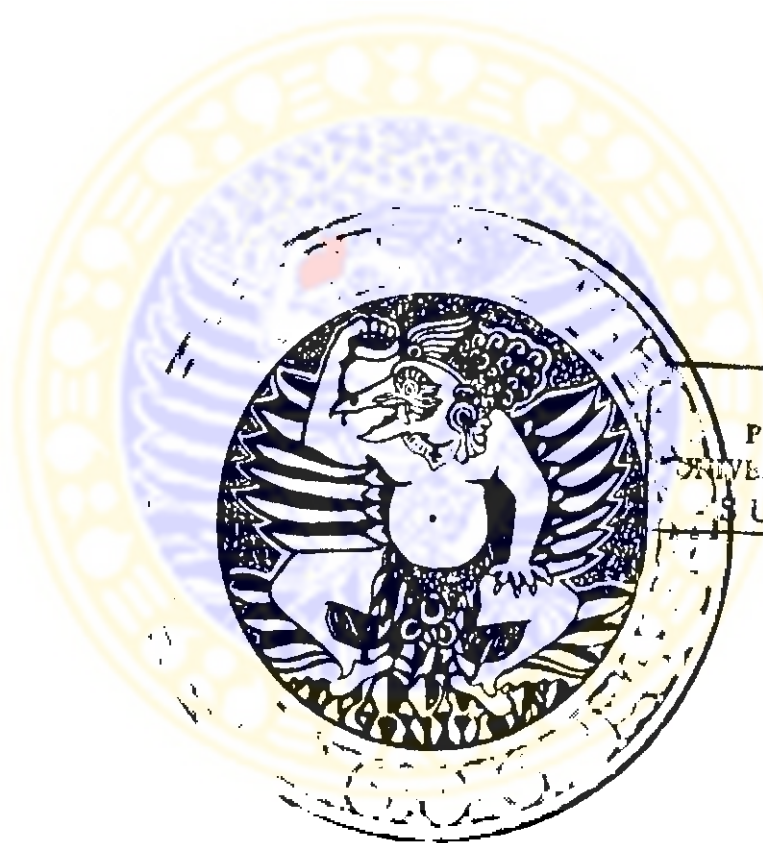


KUNCORO FOE

**KELARUTAN ASETAMINOFEN DI DALAM  
SISTEM PROPILENGLIKOL — GLISEROL — AIR**



FF 338/89  
foe  
ls

MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
1989**

KELARUTAN ASETAMINOFEN DI DALAM  
SISTEM PROPILENGLIKOL - GLISEROL - AIR

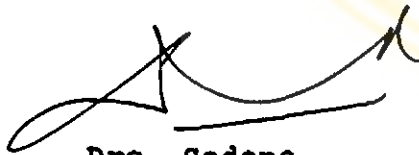
SKRIPSI

DIBUAT UNTUK MEMENUHI SYARAT-SYARAT MENCAPAI  
GELAR SARJANA FARMASI PADA FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA

1989

O l e h  
KUNCORO FOE  
058410614

Disetujui oleh pembimbing



Drs. Sadono

Pembimbing Utama



Drs. Soegiharto H.

Pembimbing Serta

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah Yang Maha Kuasa atas limpahan rahmat-Nya sehingga selesailah tugas saya dalam menyusun skripsi ini untuk memenuhi tugas akhir saya mencapai gelar sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dengan selesainya tugas saya dalam menyusun skripsi ini telah banyak budi baik dan bantuan berupa apapun yang saya terima, maka pada kesempatan ini perkenankanlah saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Bapak Drs. Sadono sebagai pembimbing utama dan Bapak Drs. Soegiharto H. sebagai pembimbing serta yang telah sudi memberikan bimbingan, pengarahan, bantuan dan dukungan moril dalam menyelesaikan skripsi ini. Begitu pula kepada Ibu Dra. Ina Agustin L. sebagai apoteker PT Bernofarm Lab yang telah memberikan bahan baku yang diperlukan untuk penelitian dalam penyusunan skripsi ini.

Demikian pula saya ucapkan terima kasih kepada Kepala Laboratorium Preskripsi-Formulasi atas segala fasilitas yang telah diberikan, juga kepada seluruh staf pengajar dan karyawan di Laboratorium Preskripsi-Formulasi dan rekan-rekan mahasiswa atas segala saran serta bantuan yang telah diberikan kepada saya.

Saya ucapkan terima kasih pula yang sebesar-besarnya kepada Ibu serta kakak dan adik yang telah memberi-

kan bantuan moril dan materil dalam membantu saya menuntut ilmu sampai selesainya skripsi ini.

Tidak lupa pula saya ucapkan terima kasih kepada Panitia Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang berkenan memeriksa dan menilai skripsi ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan rahmat-Nya atas segala kebaikan dan bantuan yang telah diberikan.

Akhirnya skripsi ini saya persembahkan kepadamu Almamater Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang tercinta dengan harapan semoga dapat memberi manfaat bagi masyarakat umumnya dan masyarakat farmasi khususnya.

Surabaya, Juni 1989.

Penyusun

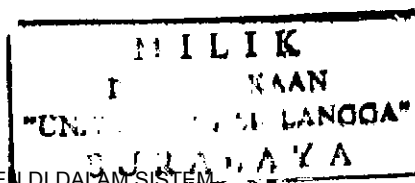
## DAFTAR ISI

	halaman
KATA PENGANTAR .....	ii
DAFTAR ISI .....	iv
DAFTAR GAMBAR .....	viii
DAFTAR TABEL .....	xii
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	5
1. Tinjauan tentang kelarutan .....	5
1.1. Definisi kelarutan dan larutan .....	5
1.2. Teori kelarutan .....	6
1.3. Pengaruh penambahan kosolven untuk solubili- sasi terhadap kelarutan .....	9
1.4. Penentuan kelarutan secara penaikan suhu ...	15
2. Tinjauan tentang asetaminofen, propilenglikol, gliserol dan air .....	20
2.1. Asetaminofen .....	20
2.1.1. Gambaran umum .....	20
2.1.2. Sifat fisika .....	21
2.1.3. Sifat kimia .....	21
2.1.4. Farmakologi .....	22
2.1.5. Macam-macam bentuk sediaan .....	23
2.2. Propilenglikol, gliserol dan air .....	23
3. Tinjauan tentang karakteristik sistem kosolven propilenglikol - air dan gliserol - air terha- dap kelarutan asetaminofen .....	25

## DAFTAR ISI

(lanjutan)

	halaman
BAB III. BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN .....	29
1. Bahan dan alat yang digunakan .....	29
1.1. Bahan .....	29
1.2. Alat .....	29
2. Metode penelitian .....	29
2.1. Uji kualitatif .....	29
2.1.1. Asetaminofen .....	29
2.1.2. Propilenglikol .....	30
2.1.3. Gliserol .....	30
2.2. Uji kuantitatif asetaminofen .....	30
2.3. Analisa kuantitatif .....	30
2.3.1. Pembuatan larutan standard asetaminofen ..	30
2.3.2. Penentuan panjang gelombang maksimum .....	30
2.4. Penentuan kelarutan asetaminofen di dalam berbagai macam komposisi sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air .....	31
2.4.1. Pembuatan sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air dalam berbagai macam kompo- sisi .....	31
2.4.2. Penentuan kelarutan asetaminofen .....	32
2.5. Pengolahan data .....	33
BAB IV. HASIL PENELITIAN .....	34
1. Uji kualitatif asetaminofen, propilenglikol dan gliserol .....	34



DAFTAR ISI  
(lanjutan)

	halaman
2. Uji kuantitatif asetaminofen .....	35
3. Analisa kuantitatif .....	36
3.1. Pengamatan serapan larutan standard asetami- nofen .....	36
3.2. Penentuan panjang gelombang maksimum .....	36
4. Penentuan kelarutan asetaminofen di dalam ber- bagai macam komposisi sistem kosolven propi- lenglikol - gliserol - air .....	39
4.1. Kelarutan asetaminofen .....	39
4.2. Derajat keasaman (pH) sistem kosolven propi- lenglikol-gliserol-air dalam berbagai macam komposisi .....	43
5. Pengolahan data .....	44
5.1. Hubungan antara log kelarutan asetaminofen di dalam macam-macam perbandingan sistem ko- solven propilenglikol-gliserol-air versus suhu ( $\frac{1}{T} \times 10^3$ ) .....	44
5.2. Hubungan antara log kelarutan asetaminofen pada suhu kamar versus fraksi volume kosol- ven dari macam-macam perbandingan sistem ko- solven propilenglikol-gliserol-air .....	53
5.3. Tabel kelarutan asetaminofen pada suhu kamar di dalam macam-macam perbandingan sistem ko- solven propilenglikol-gliserol-air .....	61

## DAFTAR ISI

(lanjutan)

	halaman
BAB V. PEMBAHASAN .....	62
BAB VI. KESIMPULAN .....	67
BAB VII. SARAN - SARAN .....	68
R I N G K A S A N .....	69
DAFTAR PUSTAKA .....	71
L A M P I R A N .....	74





## BAB I

### PENDAHULUAN

Pada saat ini, banyak obat influenza yang beredar dalam masyarakat mengandung asetaminofen yang mempunyai khasiat analgesik dan antipiretik. Salah satu penyebab asetaminofen digunakan sebagai obat pilihan untuk analgesik dan antipiretik adalah efek sampingnya yang relatif kecil dibandingkan dengan obat-obat derivat pirazolon (antipirina, aminopirina). (1)

Asetaminofen banyak diproduksi dan diedarkan baik sebagai sediaan tunggal maupun campuran. Untuk orang dewasa dibuat sediaan dalam bentuk tablet atau kapsul, sedangkan untuk anak-anak dan pasien yang tidak dapat menelan tablet atau kapsul dibuat sediaan dalam bentuk sirup atau eliksir. Keuntungan bentuk sediaan sirup atau eliksir adalah : (2)

- mudah digunakan oleh anak-anak atau pasien yang tidak dapat menelan tablet atau kapsul.
- menghasilkan efek terapi yang lebih cepat, karena absorpsi obat dalam bentuk terlarut lebih cepat.
- merupakan campuran yang homogen sehingga bahan obat terdistribusi secara merata dalam sediaan.
- pengaturan dosis dapat lebih bervariasi.
- mudah diberi pemanis, pewarna dan aroma.

Asetaminofen agak sukar larut dalam air (1 : 70) sedangkan dosis lazim penggunaannya dalam sirup cukup tinggi yaitu 120 mg/5 ml, sehingga dengan hanya menggunakan pela-

rut air saja tidak akan dapat melarutkan seluruh asetaminofen yang ada dalam sediaan tersebut; padahal sediaan yang diinginkan adalah sediaan berbentuk larutan (solutio) dengan mempertimbangkan kecepatan melarut, kemampuan distribusi, partisi dan adsorpsi pada permukaan membran biologis dan bioavailabilitas yang lebih baik. (3)

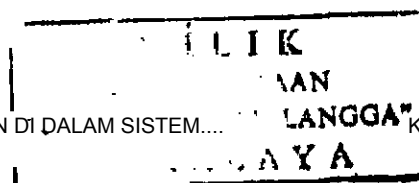
Untuk bahan-bahan yang sukar larut dalam air dapat ditingkatkan kelarutannya dengan bermacam-macam tehnik solubilisasi, antara lain : (4)

- manipulasi bentuk padat, antara lain perubahan bentuk polimorf, pembentukan hidrat, campuran eutektik dan dispersi solida.
- pembentukan kompleks yang mudah larut.
- penambahan surfaktan.
- penggunaan sistem kosolven (pelarut campuran).

Penggunaan kosolven (cosolvent) memberikan bantuan yang sangat besar dalam merancang macam-macam bentuk sediaan cair dan terutama sangat penting untuk sediaan parenteral. Keuntungan penggunaan kosolven, antara lain : (4)

- mempunyai kemampuan solubilisasi yang besar.
- toksisitasnya rendah.
- tidak menimbulkan iritasi seperti pada penggunaan surfaktan.

Macam-macam kosolven yang umum digunakan pada sediaan farmasi, antara lain propilenglikol, gliserol dan alkohol. (4)



Penggunaan sistem kosolven alkohol dengan air dalam berbagai macam perbandingan telah digunakan secara luas. Akan tetapi penggunaan alkohol sebagai kosolven mempunyai beberapa keberatan antara lain sifat-sifat alkohol yang tidak disukai, pemakaiannya dilarang untuk anak-anak dan agama serta pasien yang menderita tukak lambung. Di samping itu alkohol dapat mengadakan interaksi dengan bermacam-macam obat. (5) Oleh karena keberatan-keberatan yang telah disebutkan di atas maka dalam penelitian ini digunakan sistem pelarut non aqua lainnya seperti gliserol dan propilenglikol yang diharapkan dapat mengganti fungsi alkohol sebagai pelarut sehingga dalam formulasi dapat dikembangkan lebih lanjut menjadi sediaan-sediaan dengan menggunakan pelarut kosolven yang bebas alkohol.

Dari berbagai alternatif di atas, maka sebagai pokok penelitian ini adalah penggunaan sistem kosolven untuk meningkatkan kelarutan asetaminofen dengan membuat sistem kosolven yang masih jarang digunakan yaitu propilenglikol - gliserol - air. Kombinasi pelarut tersebut sudah pernah digunakan oleh Mamdouh A. Moustafa, Abdulla M. Molokhia dan M. Wafik Gouda (5) untuk membantu kelarutan fenobarbital dan secara perhitungan konstanta dielektrik pelarut tersebut setara dengan sistem kosolven alkohol - gliserol - air.

Dari permasalahan di atas, maka sebagai tugas akhir dilakukan penelitian tentang kelarutan asetamino-

fen di dalam sistem campuran propilenglikol - gliserol - air dengan metode penentuan kelarutan secara penaikan suhu (elevated temperature) menurut Mamdouh A. Moustafa, Abdulla M. Molokhia dan M. Wafik Gouda. (5)

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan besarnya kelarutan asetaminofen di dalam sistem campuran propilenglikol - gliserol - air dalam bermacam-macam perbandingan.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pada pemilihan komposisi sistem kosolven yang dapat digunakan untuk asetaminofen dengan dosis tertentu dalam merancang suatu formulasi sediaan obat bentuk sirup atau eliksir non alkoholik.

## BAB II

## TINJAUAN PUSTAKA

1. Tinjauan tentang kelarutan.1.1. Definisi kelarutan dan larutan.

Kelarutan dalam arti kuantitatif menyatakan konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada suhu tertentu, sedangkan dalam arti kualitatif menyatakan interaksi spontan yang terjadi antara dua bahan atau lebih untuk membentuk dispersi molekular yang homogen. Menurut Farmakope Indonesia pernyataan kelarutan zat dalam bagian tertentu pelarut kecuali dinyatakan lain menunjukkan bahwa 1 bagian bobot zat padat atau 1 bagian volume zat cair larut dalam bagian volume tertentu pelarut. Menurut USP dan National Formulary, daftar kelarutan obat yang dibuat dinyatakan dalam bentuk satu gram zat terlarut yang dapat larut dalam sejumlah volume pelarut. Di samping itu, secara kuantitatif kelarutan dapat pula dinyatakan dalam satuan molalitas, molaritas dan persen. (6)

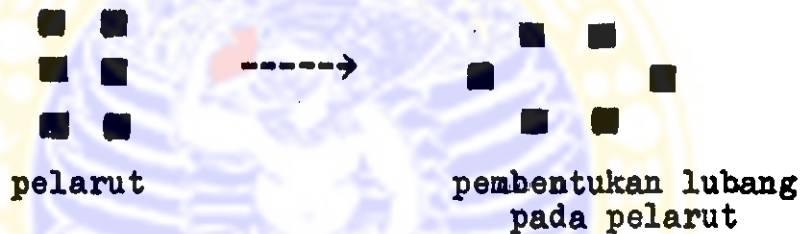
Larutan (solutio) adalah sediaan cair yang mengandung bahan kimia terlarut. Kecuali dinyatakan lain, sebagai pelarut digunakan air suling.(?) Syarat larutan berdasarkan sistem terdispers bahwa ukuran partikel zat terlarut harus lebih kecil dari 1,0  $\mu$ . (6)

## 1.2. Teori kelarutan. (8)

Agar terjadi peristiwa melarut, maka molekul zat terlarut harus terlepas dari permukaannya kemudian mengadakan proses transpor untuk masuk ke dalam pelarutnya, sementara molekul pelarut mengatur diri. Secara skematis, tahapan proses melarut dapat digambarkan sebagai berikut :



$$\text{Energi yang terlibat} = 2 w_{22} - w_{22} = w_{22}$$



$$\text{Energi yang terlibat} = 2 w_{11} - w_{11} = w_{11}$$



$$\text{Energi yang terlibat} = - 2 w_{12}$$

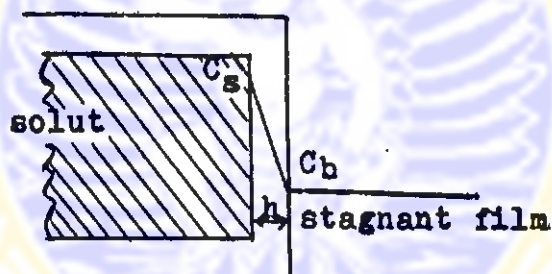
$$\text{Jadi total energi} = w_{22} + w_{11} - 2 w_{12}$$

Berdasarkan pada tahapan proses melarut, dibuat pendekatan model fisika untuk menjelaskan perilaku proses melarut, sehingga dikenal tiga teori yang menggambarkan proses melarutnya zat terlarut dalam medium, dimana zat dapat terlarut

dengan salah satu cara atau merupakan gabungan dari ketiga teori tersebut.

a. Teori film (model lapisan difusi)

- merupakan pendekatan paling sederhana
- merupakan prinsip dasar proses melarutnya zat terlarut dalam media.
- asumsi : setelah zat terlarut kontak dengan pelarut terjadi lapisan tipis (film) setebal  $h$  cm mengelilingi zat terlarut dan film tersebut bersifat statis (stagnant).
- proses melarut ditentukan oleh terjadinya transport secara difusi dan kemampuan molekul menembus lapisan difusi.



Gambar 1. Proses melarut menurut teori film

$$\text{Rumus : } \frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot A}{V \cdot h} (C_s - C_b)$$

$h$  = tebal lapisan tipis (film)

$D$  = koefisien difusi untuk molekul zat terlarut

$A$  = luas permukaan lapisan tipis (film)

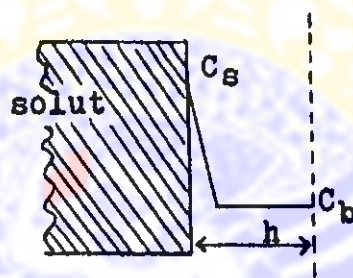
$V$  = volume media disolusi

$C_s$  = konsentrasi zat terlarut yang dibutuhkan untuk menjenuhkan pelarut

$C_b$  = konsentrasi zat terlarut yang sebenarnya di dalam larutan

b. Model "interfacial barrier"

- asumsi : pada permukaan zat terlarut terjadi lapisan film larutan jenuh  $C_s$ .
- kecepatan melarut tergantung :
  - \* keadaan tunak = jenuh
  - \*  $D$  tidak tergantung pada konsentrasi



Gambar 2. Proses melarut menurut model "interfacial barrier"

Rumus :  $G = k_1 (C_s - C_b)$

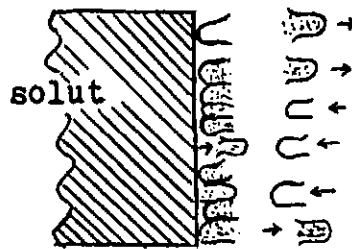
$G$  = kecepatan melarut per satuan luas

$k_1$  = konstanta kecepatan "transpor interfasial" efektif

c. Teori penetrasi (model Dankwert)

- asumsi : transpor molekul zat terlarut dari permukaan ke dalam larutan dicapai dengan adanya kantong-kantong makroskopik pelarut.
- reaksi permukaan dianggap cepat.
- kecepatan melarut tergantung pada kecepatan pembentukan permukaan baru (kantong pelarut).





Gambar 3. Proses melarut menurut model Dankwert

$$\text{Rumus : } G = S^{\frac{1}{2}} D^{\frac{1}{2}} (C_e - C_b)$$

G = kecepatan melarut per satuan luas

S = kecepatan rata-rata pembentukan permukaan baru

D = koefisien difusi untuk molekul zat terlarut

### 1.3. Pengaruh penambahan kosolven untuk solubilisasi terhadap kelarutan.

Untuk bahan-bahan yang sukar larut dalam air dapat ditingkatkan kelarutannya dengan bermacam-macam tehnik solubilisasi. Untuk mengetahui tehnik solubilisasi yang tepat bagi suatu obat yang sukar larut, maka harus diketahui faktor-faktor yang menjadi penyebab obat tersebut tidak larut. Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan dalam meningkatkan kelarutan, antara lain, sifat-sifat zat terlarut dan derajat solubilisasi yang dibutuhkan. (4)

Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan obat dalam air adalah : (4)

- Entropi pencampuran yang berpengaruh pada pen-

campuran sempurna dari semua komponen.

- Perbedaan antara jumlah interaksi obat-obat (DD) dengan air-air (WW) dan interaksi obat-air (DW). Bila  $DD + WW - 2 DW > 0$ , biasanya untuk non elektrolit dalam air maka pencampuran yang terjadi kurang sempurna dan obat mempunyai kelarutan terbatas dalam air. Semakin besar perbedaan antara interaksi gaya adesi dan kohesi maka kelarutan obat tersebut dalam air akan semakin kecil. Untuk cairan dan obat dengan titik lebur rendah, teknik solubilisasi yang sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan adalah dengan penambahan kosolven yang berguna untuk menurunkan harga  $W'W'$  dan meningkatkan harga  $DW'$  sehingga harga total  $DD + W'W' - 2 DW'$  akan menjadi kecil.

Kelarutan suatu senyawa tergantung pada sifat-sifat fisika dan kimia zat terlarut dan pelarut serta bermacam-macam faktor, antara lain: (6)

- suhu
- tekanan
- pH larutan
- derajat kehalusan zat terlarut
- macam pelarut

\ Kadang-kadang suatu bahan lebih larut dalam campuran pelarut dibandingkan dalam pelarut tunggal. (6, 8) Gejala ini disebut kosolvensi (co-solvency) dan kombinasi pelarut yang digunakan

untuk meningkatkan kelarutan disebut sistem kosolven (cosolvents) dan mekanisme peningkatan kelarutan dari senyawa elektrolit lemah oleh karena pengaruh pelarut antara lain memperbanyak jumlah bentuk terionkan dari bahan dengan mengatur polaritas pelarut. (6)

Konsep penting yang harus dibicarakan pada solubilisasi dengan cara penambahan kosolven adalah derajat polaritas. Akan tetapi polaritas bukanlah ukuran absolut untuk suatu molekul, tetapi hanya merupakan istilah relatif untuk menggambarkan suatu sistem pelarut. Dalam menyatakan ukuran polaritas, digunakan istilah-istilah sebagai berikut : konstanta dielektrik ( $\epsilon$ ), parameter kelarutan ( $\delta$ ), tegangan permukaan ( $\gamma$ ). Ukuran polaritas yang sering dijumpai juga adalah HLB (Hydrophilyc Lipophylic Balance), akan tetapi penggunaannya untuk surfaktan dan bukan untuk zat terlarut atau pelarut murni. (4)

Pelarut yang terbaik sebagai kosolven untuk suatu zat tertentu adalah pelarut yang mempunyai derajat polaritas terdekat dengan zat tersebut. (9)

Berdasarkan polaritas zat terlarut terhadap komponen pelarut, maka dapat dibagi menjadi tiga golongan zat terlarut, yaitu : (4)

- polaritas zat terlarut lebih kecil dibandingkan polaritas komponen sistem pelarut sehingga zat

terlarut bersifat non polar.

- polaritas zat terlarut lebih besar dibandingkan polaritas komponen sistem pelarut sehingga zat terlarut bersifat polar.
- polaritas zat terlarut berada di antara polaritas pelarut dan kosolven sehingga zat terlarut bersifat semi polar.

Kelarutan maksimum suatu zat terlarut dalam pelarut campuran terjadi apabila polaritas obat ( $P_D$ ) sama dengan polaritas sistem kosolven ( $P_C$ ). (4)

$$P_D = f_C \cdot P_C + f_W \cdot P_W \dots\dots\dots \text{persamaan 1}$$

dimana :  $f_C$  = fraksi kosolven

$P_C$  = polaritas kosolven

$f_W$  = fraksi air

$P_W$  = polaritas air

Secara skematis, dapat diramalkan peranan kosolven dalam solubilisasi dengan mengasumsikan bahwa ada hubungan linier antara kelarutan suatu bahan dalam sistem kosolven dengan kelarutan bahan tersebut pada masing-masing komponen sistem kosolven tersebut. (4)

- untuk air murni, kelarutan molar ( $S_W$ ) dapat dinyatakan dengan rumus :

$$\log S_W = \frac{-\Delta S_f (MP - 25)}{1364} - \log \gamma_W \text{ persamaan 2}$$

dimana :  $\Delta S_f$  = entropi peleburan (fusl) zat

terlarut ( $\Delta S_f = 0$  bila zat terlarut dalam bentuk cairan )

MP = titik leleh obat

$\gamma_w$  = koefisien aktivitas molar zat terlarut dalam air

- untuk kosolven murni, kelarutan molar dalam kosolven ( $S_c$ ) dapat dinyatakan dengan rumus :

$$\log S_c = \frac{-\Delta S_f (MP - 25)}{1364} - \log \gamma_c \quad \text{persamaan 3}$$

dimana :  $\Delta S_f$  = entropi peleburan (fusi) zat terlarut

MP = titik leleh obat

$\gamma_c$  = koefisien aktivitas molar zat terlarut dalam kosolven

- untuk pelarut campuran dengan fraksi volume kosolven ( $f_c$ ), maka kelarutan molar dalam sistem kosolven ( $S_m$ ) dapat dinyatakan dengan rumus :

$$\log S_m = f_c \cdot \log S_c + (1 - f_c) \log S_w \quad \dots \text{persamaan 4}$$

dimana :  $S_m$  = kelarutan molar dalam sistem kosolven

$f_c$  = fraksi volume kosolven

$S_c$  = kelarutan molar dalam kosolven

$S_w$  = kelarutan molar dalam air

kemudian :

$$\log S_m = \frac{-\Delta S_f (MP - 25)}{1364} - \log \gamma_w + f_c (\log \gamma_c - \log \gamma_w)$$

.... persamaan 5

dengan mengurangi persamaan 5 dengan persamaan 2, maka didapatkan persamaan berikut :

$$\log S_m = \log S_w + (\log \gamma_c - \log \gamma_w) f_c \quad \text{persamaan 6}$$

Kekuatan solubilisasi kosolven terhadap zat terlarut dapat didefinisikan sebagai  $\sigma$  yang merupakan harga slop (koefisien arah) dari plot persamaan  $\log S_m$  versus  $f_c$ . (4)

$$\log S_m = \log S_w + \sigma \cdot f_c \quad \dots\dots\dots \text{persamaan 7}$$

dimana :  $S_m$  = kelarutan molar zat terlarut dalam sistem kosolven

$f_c$  = fraksi volume kosolven

$S_w$  = kelarutan molar zat terlarut dalam air

$\sigma$  = konstanta yang karakteristik dari sistem tertentu ( $= \log \gamma_c - \log \gamma_w$ )

Berdasarkan persamaan 7 di atas, dapat dilihat bahwa penambahan kosolven dalam penggunaan sistem kosolven akan meningkatkan harga fraksi volume kosolven ( $f_c$ ) sehingga terjadi peningkatan kelarutan suatu bahan obat yang sukar larut. Dengan makin meningkatnya kelarutan bahan obat, maka diharapkan bioavailabilitas obat tersebut juga meningkat dan efek terapi yang diharapkan juga dapat cepat tercapai.

1.4. Penentuan kelarutan secara penaikan suhu (elevated temperature) menurut Mamdouh A. Moustafa, Abdulla M. Molokhia dan M. Wafik Gouda. (5)

Penentuan kelarutan tidak hanya dipengaruhi oleh karakteristik fisika dan kimia zat terlarut dan pelarut, tetapi juga oleh suhu dimana kelarutan tersebut ditentukan. Ada beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam menentukan kelarutan, yaitu : (10)

- kemurnian, baik bahan yang terlarut maupun pelarutnya.
- suhu harus dijaga konstan selama penentuan kelarutan.
- harus tercapai suatu sistem yang jenuh sempurna.
- analisa yang tepat dari larutan jenuh.
- metode pemisahan sistem yang jenuh sempurna dari partikel-partikel yang tidak larut harus memuaskan. (11)

Mamdouh A. Moustafa, Abdulla M. Molokhia dan M. Wafik Gouda (5) menentukan kelarutan fenobarbital di dalam sistem propilenglikol - gliserol - air dengan cara melarutkan sejumlah berlebih bahan ke dalam sistem pelarut, kemudian diaduk dalam pemanas air sampai terjadi kejenuhan. Penentuan kelarutan untuk masing-masing sistem pelarut dilaku-

kan pada empat macam suhu yang berbeda ( $23^{\circ}$ ,  $32^{\circ}$ ,  $40^{\circ}$ ,  $45^{\circ}$  C  $\pm$   $0,2^{\circ}$  C). Sampel dari larutan jenuh dipipet, disaring melalui membran filter dengan ukuran pori  $0,8 \mu\text{m}$ , kemudian segera diencerkan dengan pelarut yang sama dan dilakukan analisa kadar dalam semua sistem pelarut dan pengolahan datanya dihitung dengan metode least squares atau analisa regresi menurut persamaan Arrhenius :

$$\log X = \frac{-\Delta H_{\text{lar.}}}{2,303 R} \cdot \frac{1}{T} + b \dots\dots\dots \text{persamaan 8}$$

dimana : X = fraksi mol fenobarbital dalam larutan

R = konstanta molar gas

T = suhu mutlak

b = konstanta

Kemampuan propilenglikol untuk meningkatkan kelarutan fenobarbital lebih besar dibandingkan gliserol. Hubungan antara log kelarutan fenobarbital versus komposisi pelarut propilenglikol - air dan gliserol - air menghasilkan suatu garis lurus (gambar 4) dan dapat dinyatakan dengan persamaan berikut :

$$\log S_t = \log S_0 + \alpha \cdot f \dots\dots\dots \text{persamaan 9}$$

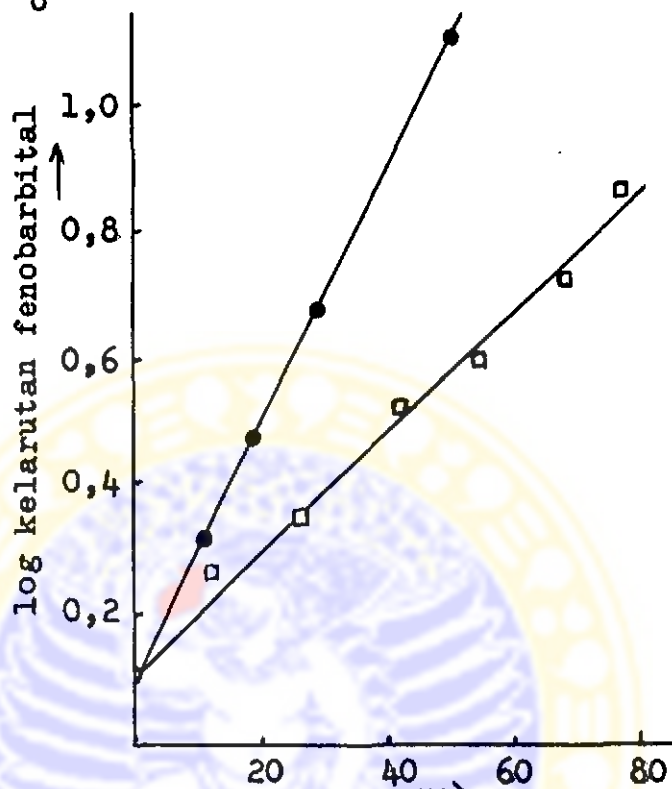
dimana :  $S_t$  = kelarutan obat dalam sistem kosolven

f = fraksi volume propilenglikol atau gliserol



$\alpha$  = konstanta yang karakteristik dari sistem tersebut (slop dari persamaan garis)

$S_0$  = kelarutan obat dalam air



Persentase propilenglikol atau gliserol dalam air

Gambar 4. Kelarutan fenobarbital dalam sistem biner propilenglikol-air dan gliserol-air pada suhu 32°C. (5)

□ gliserol - air  
● propilenglikol - air

Hubungan antara log kelarutan fenobarbital versus komposisi pelarut propilenglikol - gliserol - air juga menghasilkan suatu garis lurus (gambar 5) dan dapat dinyatakan dengan persamaan berikut :

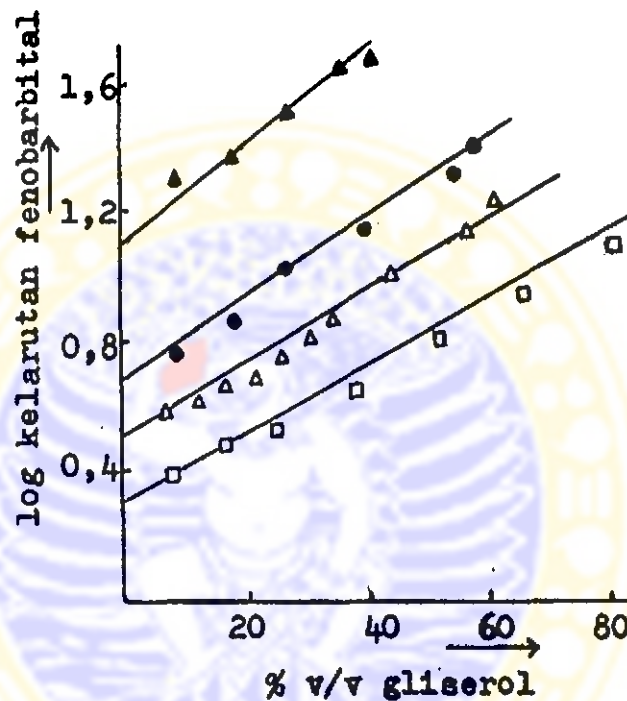
$$\log S_t = \log S_0 + \alpha_1 f_1 + \alpha_2 f_2 + \beta f_1^2 f_2$$

..... persamaan 10

dimana :  $\alpha_1$  dan  $\alpha_2$  = konstanta untuk propilenglikol dan gliserol

$f_1$  dan  $f_2$  = fraksi volume propilenglikol dan gliserol

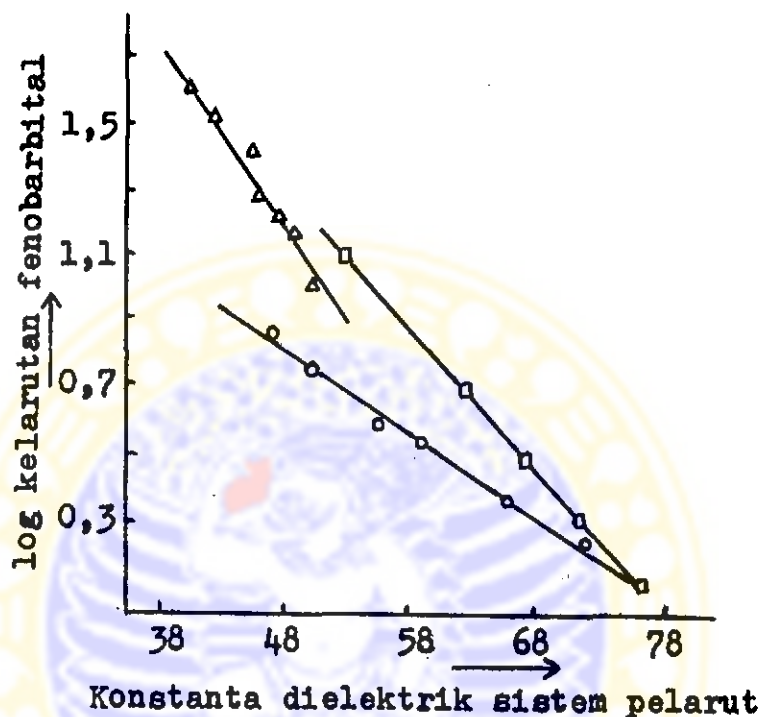
$\beta f_1^2 f_2$  ditentukan dengan mencocokkan beberapa data kelarutan dari percobaan pada persamaan 10.



Gambar 5. Kelarutan fenobarbital dalam sistem terner propilenglikol-gliserol-air (5)  
 □ 10 % propilenglikol  
 △ 20 % propilenglikol  
 ● 30 % propilenglikol  
 ▲ 50 % propilenglikol

Menurut Gorman dan Hall (12) ada hubungan linier antara logaritma kelarutan Secobarbital dengan konstanta dielektrik dari sistem pelarut biner yang mempunyai karakteristik ikatan yang

sama yaitu etanol-air, gliserol-air dan propilenglikol-air. Dalam gambar 6 jelas terlihat bahwa hubungan antara logaritma kelarutan fenobarbital versus konstanta dielektrik untuk sistem propilenglikol - gliserol - air adalah linier. (5)

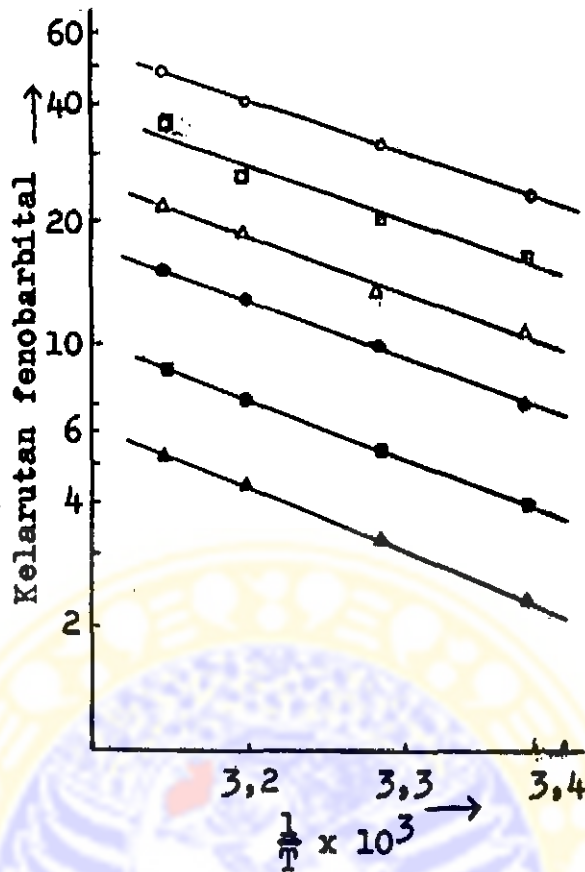


Gambar 6. Hubungan antara kelarutan fenobarbital dengan harga konstanta dielektrik sistem kosolven (5)

- gliserol - air
- propilenglikol - air
- △ propilenglikol - gliserol - air

Pengaruh suhu pada kelarutan fenobarbital di dalam bermacam-macam sistem kosolven telah dipelajari dan kelarutannya ditentukan pada suhu  $23^{\circ}$ ,  $32^{\circ}$ ,  $40^{\circ}$  dan  $45^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$  dan hubungan logaritma kelarutan versus suhu ( $\frac{1}{T}$ ) dapat dialurkan seperti

terlihat pada gambar 7.



Gambar 7. Pengaruh suhu pada kelarutan fenobarbital di dalam bermacam-macam sistem ko-solven (5)

- 50% PG - 26% G - 24% W
  - ◻ 30% PG - 52% G - 18% W
  - △ 30% PG - 39% G - 31% W
  - ◊ 30% PG - 26% G - 44% W
  - ◻ 20% PG - 26% G - 54% W
  - △ 44% G - 56% W
- PG = propilenglikol  
G = gliserol  
W = air

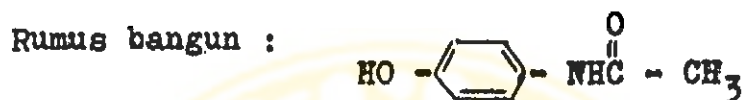
## 2. Tinjauan tentang asetaminofen, propilenglikol, gliserol dan air.

### 2.1. Asetaminofen (13, 14)

#### 2.1.1. Gambaran umum

Asetaminofen merupakan derivat asetanilida

dan merupakan senyawa golongan para amino fenol. Nama lain dari asetaminofen adalah parasetamol, asetafenun, N-asetil para amino fenol, N-asetil-4-amino fenol, para asetaminofenol, para asetamidofenol, para hidroksi asetanilida, 4-hidroksi asetanilida. Asetaminofen adalah metabolit utama fenasetina yang mempunyai spektrum farmakologis sama dengan fenasetina. Efek farmakologik dari asetaminofen adalah analgesik dan antipiretik.



### 2.1.2. Sifat fisika (13, 14)

Asetaminofen adalah serbuk atau hablur yang berwarna putih, tidak berbau, rasa pahit, berat molekul 151,17, mempunyai titik lebur  $169^{\circ}\text{C} - 172^{\circ}\text{C}$ . Indeks bias ( $d_{4}^{21}$ ) : 1,293. Asetaminofen larut dalam 70 bagian air, dalam 20 bagian air panas, dalam 7 bagian etanol 95%P, dalam 13 bagian aseton P, dalam 50 bagian kloroform, dalam 40 bagian gliserol P, dalam 9 bagian propilenglikol P dan larut dalam alkali hidroksida.

### 2.1.3. Sifat kimia (7)

- reaksi warna dengan larutan besi (III) klorida memberikan warna biru violet.
- serbuk asetaminofen dididihkan dengan asam klorida P selama 3 menit, kemudian ditambah

air suling, didinginkan tidak terbentuk endapan, kemudian ditambah larutan kalium bikromat terjadi perlahan-lahan warna violet yang tidak berubah menjadi merah. ( perbedaan dari fenasetina )

#### 2.1.4. Farmakologi

Asetaminofen merupakan obat golongan para amino fenol. Khasiat antipiretik ditimbulkan oleh gugus amino benzena. Efek analgesik asetaminofen serupa dengan salisilat, dapat menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai yang sedang. Asetaminofen juga dapat menurunkan suhu demam. Mekanismenya diduga juga berdasarkan efek sentral mirip salisilat. Efek anti inflamasinya sangat lemah, oleh karena itu asetaminofen tidak digunakan sebagai anti reumatik seperti salisilat. (1)

Asetaminofen diabsorpsi dengan cepat dan sempurna melalui saluran cerna dengan konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu kurang lebih 30 menit sampai 2 jam. Dimetabolisme di dalam hati dan diekskresi melalui urin dalam bentuk konjugat glukoronida dan sulfat. Kurang dari 5% terekskresi dalam bentuk tak berubah. Waktu paruh eliminasi bervariasi antara 1 sampai 4 jam. Ikatan dengan protein

plasma dapat diabaikan pada konsentrasi terapeutik biasa tetapi akan meningkat dengan adanya peningkatan konsentrasi asetaminofen. (13)

Asetaminofen banyak terdapat sebagai obat tunggal, berbentuk tablet yang mengandung 500 mg/tablet atau berbentuk cairan (sirup) yang mengandung 120 mg/5 ml. Di samping itu asetaminofen terdapat dalam berbagai obat kombinasi tetap, baik dalam bentuk tablet maupun dalam bentuk cairan. (1)

#### 2.1.5. Macam-macam bentuk sediaan (15)

Bentuk-bentuk sediaan yang ada adalah sirup, eliksir, obat tetes, tablet dan kapsul. Contoh beberapa preparat paten, antara lain :

- Dapyrin (eliksir) - Dankos
- Dumin (sirup, tablet) - Dumex
- Lukutan (kapsul) - Bison
- Temptra (sirup, obat tetes) - Bristol-Myers

#### 2.2. Propilenglikol, gliserol dan air

Beberapa data penting yang meliputi pemerian, rumus kimia, bobot molekul, sifat-sifat dan kegunaan propilenglikol, gliserol, air dijabarkan dalam tabel I berikut.

Tabel I. Beberapa data penting tentang propilen-  
glikol, gliserol dan air

D A T A	PROPILENGLIKOL	GLISEROL	A I R
(1)	(2)	(3)	(4)
Pemerian (7)	cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis dan higroskopik	cairan seperti sirup, jernih, kental, tidak berwarna, tidak berbau, manis diikuti rasa hangat, higroskopik	cairan encer, jernih, tidak berwarna, tidak berbau dan tidak berbau rasa
Rumus kimia (16)	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{CHOH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\text{H}_2\text{O}$
Bobot molekul	76,10	92,09	18,0
Sifat-sifat (10;17)	sangat stabil pada suhu kamar tetapi pada suhu tinggi teroksidasi, dapat bercampur dengan air, aseton dan kloroform dalam segala perbandingan	pelarut yang baik sekali, dapat bercampur dengan air dan alkohol, toksisitasnya rendah	pelarut yang paling berguna / penting, dapat bercampur dengan alkohol, gliserol dan propilenglikol



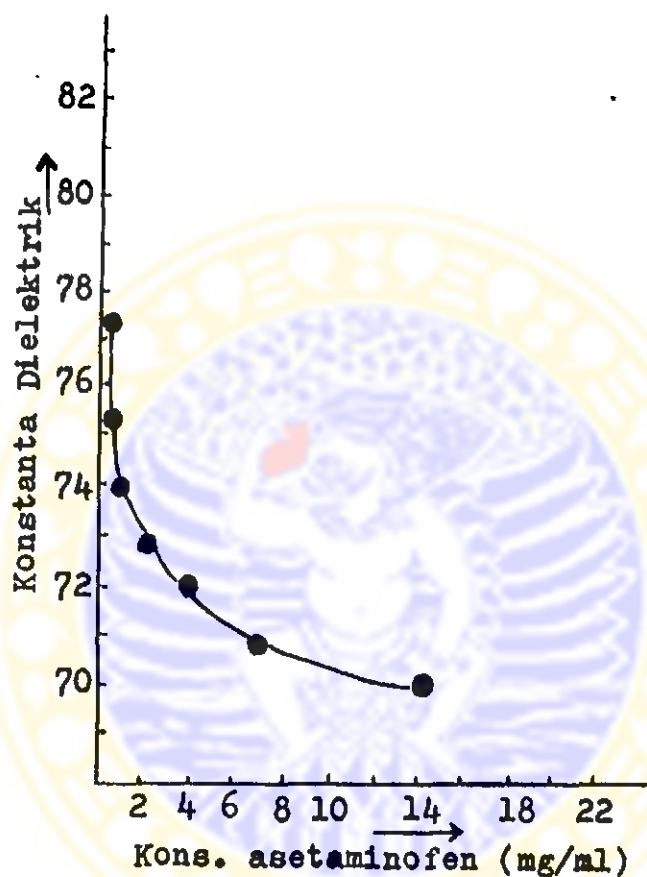
(1)	(2)	(3)	(4)
Uk.polaritas:(4)			
teg. perm. ( $\gamma$ )	37,1	64,9	72,0
par. kel. ( $\delta$ )	12,6	16,5	23,4
kons. diel. ( $\epsilon$ )	32,0	42,5	81,0
log PC	- 1,40	- 2,60	- 4,00
Kegunaan lain (10;17)	dapat mengham- bat pertumbuh- an jamur, me- ningkatkan ak- tivitas peng- awet senyawa golongan pa- raben	mempunyai ak- tivitas seba- gai pengawet pada konsen- trasi tinggi !	!

### 3. Tinjauan tentang karakteristik sistem kosolven propilenglikol - air dan gliserol - air terhadap kelarutan asetaminofen. (18)

Mekanisme peningkatan kelarutan pada penambahan kosolven seperti propilenglikol dan gliserol adalah dengan mengubah "derajat polaritas" lingkungan pelarut.

Konstanta dielektrik larutan asetaminofen dengan bermacam-macam konsentrasi telah ditentukan dan hasilnya dapat dilihat pada gambar 8. Pada keadaan jenuh, yaitu larutan asetaminofen dalam air dengan konsentra-

si 14 mg/ml harga konstanta dielektrik air akan menurun dari 78,5 menjadi 70,1. Bila konsentrasi asetaminofen semakin menurun, maka konstanta dielektriknya semakin meningkat dan pada konsentrasi yang sangat rendah menjadi asimtot dan mendekati harga konstanta dielektrik air murni.



Gambar 8. Pengaruh bermacam-macam konsentrasi asetaminofen pada harga konstanta dielektrik air. (18)

Harga konstanta dielektrik masing-masing untuk air adalah 81,0 ; gliserol adalah 42,5 ; propilenglikol adalah 32,0. Pada tabel II terlihat bahwa harga konstanta dielektrik sistem kosolven propilenglikol -

air dan gliserol - air menurun dengan meningkatnya konsentrasi kosolven dan adanya asetaminofen di dalam sistem tersebut menurunkan harga konstanta dielektrik dari sistem propilenglikol - air dan gliserol - air pada konsentrasi 20, 30 dan 40% w/v.

Tabel II. Harga konstanta dielektrik sistem kosolven di dalam sistem pelarut tersebut. (18)

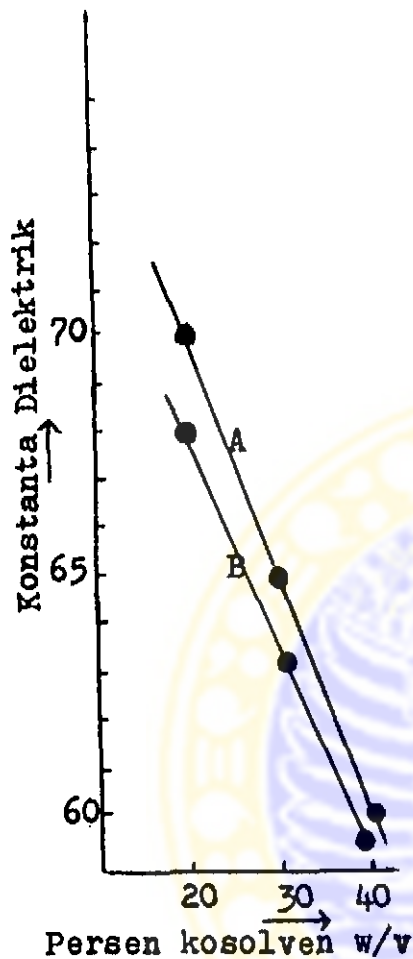
CSA = kosolven

D = asetaminofen

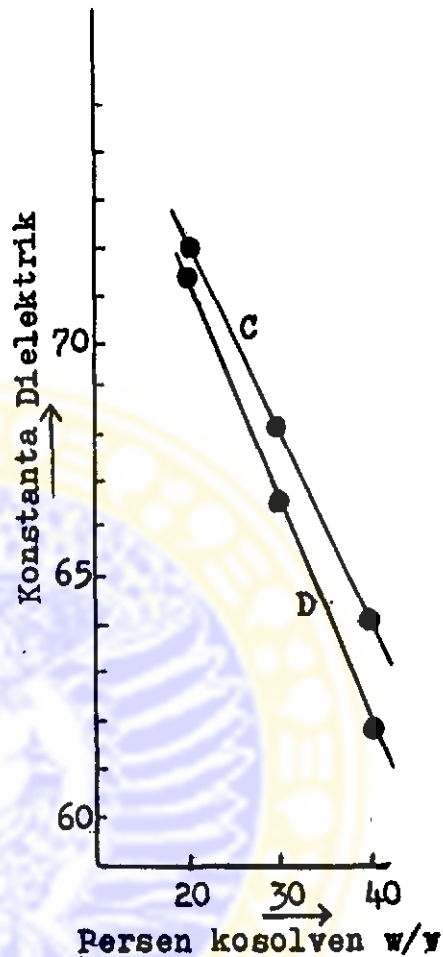
Kons. kosolven (% w/v)	CSA/H <sub>2</sub> O	CSA/H <sub>2</sub> O/D
Propilenglikol 20	70,1	68,1
30	65,2	63,2
40	60,0	59,3
Gliserol 20	72,0	71,3
30	68,1	66,2
40	64,0	62,1

Gambar 9 dan 10 memperlihatkan hubungan antara konstanta dielektrik sistem kosolven biner ( propilenglikol - air dan gliserol - air ) dengan konsentrasi kosolven (propilenglikol atau gliserol) dimana harga konstanta dielektrik sistem kosolven menurun dengan meningkatnya konsentrasi kosolven dan adanya asetaminofen di dalam sistem tersebut menurunkan harga

konstanta dielektrik sistem kosolven tersebut.



Gambar 9. Hubungan antara konstanta dielektrik sistem vs kons. propilenglikol - air (18)  
 A : propilenglikol/air  
 B : propilenglikol/air/obat  
 Obat = asetaminofen



Gambar 10. Hubungan antara konstanta dielektrik sistem vs kons. gliserol - air (18)  
 C : gliserol/air  
 D : gliserol/air/obat  
 Obat = asetaminofen

## BAB III

## BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN

1. Bahan dan alat yang digunakan1.1. Bahan

- Asetaminofen pharmaceutical grade PT Riasima Abadi
- Gliserol pharmaceutical grade Dow Chemical Pacific Ltd.
- Propilenglikol pharmaceutical grade Dow Chemical Pacific Ltd.
- Metanol pro analisa E. Merck

1.2. Alat

- ADVANTEC Cold Plate ; COP - 120 W
- Double Beam Spectrophotometer UV 140-02 ; Shimadzu
- pH meter Hanna instruments 8424 microcomputer
- Melting point apparatus Electrothermal
- Millipore Membrane Filter Type HA, No. H5P 77876 A, ukuran pori 0,45  $\mu\text{m}$ .

2. Metode penelitian2.1. Uji kualitatif2.1.1. Asetaminofen (7)

- A. Reaksi warna dengan larutan besi (III) klorida, larutan kalium bikromat 0,1 N.
- B. Suhu lebur hablur.

### 2.1.2. Propilenglikol (7)

Reaksi dengan Kalium bisulfat terjadi uap yang berbau enak.

### 2.1.3. Gliserol (7)

A. Reaksi dengan Kalium bisulfat terjadi uap merangsang.

B. Reaksi nyala dengan Natrium tetraborat.

## 2.2. Uji kuantitatif asetaminofen (19)

Menurut metode spektrofotometri USP XXI dengan cara sebagai berikut : serapan asetaminofen sampel dalam aquadest dibandingkan dengan asetaminofen baku dalam pelarut yang sama pada panjang gelombang maksimum 240 nm. Sebagai blanko digunakan aquadest.

## 2.3. Analisa kuantitatif

### 2.3.1. Pembuatan larutan standard asetaminofen. (19)

Dibuat larutan standard asetaminofen dalam pelarut metanol yang mengandung 1 ml larutan HCl 0,1 N tiap 100 ml metanol dengan konsentrasi 8 µg/ml menurut metode USP XXI.

### 2.3.2. Penentuan panjang gelombang maksimum. (19)

Digunakan larutan asetaminofen dalam air, metanol, sistem 20%PG-80%W, sistem 25%G-75%W dan sistem 20%PG-25%G-55%W yang masing-masing diencerkan dengan pelarut metanol yang mengandung

1 ml larutan HCl 0,1 N tiap 100 ml metanol sampai konsentrasi 4,15 ; 5,22 ; 6,00 ; 7,14 ; 8,00 dan 9,07  $\mu\text{g/ml}$ . Masing-masing larutan diamati serapannya pada rentang panjang gelombang 240 - 250 nm dengan blangko masing-masing pelarut tersebut yang telah diencerkan dengan pelarut metanol yang mengandung 1 ml larutan HCl 0,1 N tiap 100 ml metanol. Dari data yang didapat dibuat tabel dan kurva nilai serapan versus panjang gelombang.

2.4. Penentuan kelarutan asetaminofen di dalam berbagai macam komposisi sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air.

2.4.1. Pembuatan sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air dalam berbagai macam komposisi. (5)  
Dibuat bermacam-macam komposisi sistem kosolven propilenglikol-air, gliserol-air dan propilenglikol-gliserol-air dengan perbandingan jumlah pelarut dinyatakan dalam satuan persen volume/volume (% v/v) seperti terlihat di bawah ini :

Propilenglikol Gliserol	0	10	20	30	50
0					
10					
25					
40					
50					

Catatan : Bila jumlah persentase campuran propilenglikol dan gliserol tidak sama dengan 100, maka sisanya adalah air. Bila jumlahnya sama dengan 100, maka tidak ada air di dalam campuran tersebut.

#### 2.4.2. Penentuan kelarutan asetaminofen. (5, 20, 21)

Metode yang digunakan adalah metode penaikan suhu (elevated temperature).

Cara kerja :

##### A. Pembuatan larutan jenuh.

Masukkan sejumlah berlebih asetaminofen ke dalam 25 ml sistem kosolven; aduk dengan kecepatan konstan (300 rpm) dalam penangas air pada suhu yang terkontrol sampai terjadi kejenuhan.

##### B. Pemanasan.

Masing-masing larutan jenuh dalam sistem kosolven diamati pada empat macam suhu  $35^{\circ}\text{C}$ ,  $40^{\circ}\text{C}$ ,  $45^{\circ}\text{C}$  dan  $50^{\circ}\text{C}$  dengan deviasi  $0,2^{\circ}\text{C}$ .

##### C. Pengambilan sampel.

Tiap waktu 4 dan 6 jam sampel sebanyak 1,0 ml diambil dengan spat injeksi tuberkulin (tuberculin syringe) yang diperlengkapi dengan millipore membrane filter ukuran pori  $0,45\ \mu\text{m}$ , dan segera diencerkan dengan sistem kosolven yang sama sampai volume tepat 100 ml.



#### D. Analisa kuantitatif.

Dilakukan dengan mengamati serapan sampel hasil pengenceran oleh pelarut metanol yang mengandung 1 ml larutan HCl 0,1 N tiap 100 ml metanol.

#### 2.5. Pengolahan data. (5)

Dari hasil percobaan kelarutan asetaminofen pada masing-masing suhu dibuat :

- A. Grafik hubungan antara logaritma kelarutan asetaminofen di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven propilenglikol-glisserol-air versus suhu ( $\frac{1}{T} \times 10^3$ ). Kelarutan asetaminofen pada suhu kamar ditentukan dengan cara ekstrapolasi.
- B. Dari hasil kelarutan asetaminofen pada suhu kamar (A) dibuat grafik hubungan antara logaritma kelarutan asetaminofen pada suhu kamar versus fraksi volume kosolven dari macam-macam perbandingan sistem kosolven propilenglikol - glisserol-air.
- C. Dari hasil kelarutan asetaminofen pada suhu kamar (A) dibuat tabel kelarutan asetaminofen pada suhu kamar di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven propilenglikol-glisserol-air.

## BAB IV

## HASIL PENELITIAN

1. Uji kualitatif asetaminofen, propilenglikol dan gliserol.

Dari identifikasi kualitatif yang dilakukan, hasil yang didapat menunjukkan bahwa asetaminofen, propilenglikol dan gliserol memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia Edisi Ketiga.

Cara identifikasi kualitatif sebagai berikut :

Bahan (1)	Cara (2)	Hasil (3)	Keterangan (4)
Asetaminofen	-reaksi warna dengan larutan $\text{FeCl}_3$	-timbul warna biru violet	sesuai dengan FI edisi III
	-reaksi warna dengan larutan kalium bikromat 0,1 N	-timbul warna violet yang tidak berubah	sesuai dengan FI edisi III
	-penentuan suhu lebur	a. $169^\circ\text{C}$ - $170^\circ\text{C}$ b. $170^\circ\text{C}$ - $171^\circ\text{C}$ c. $169^\circ\text{C}$ - $170^\circ\text{C}$ rata-rata : $169,3^\circ\text{C}$ - $170,3^\circ\text{C}$	sesuai dengan FI edisi III

(1)	(2)	(3)	(4)
! Propilenglikol !	-reaksi dengan Kalium bisulfat	! -timbul uap berbau enak !	! sesuai dengan FI edisi III !
! Gliserol !	-reaksi dengan Kalium bisulfat	! -timbul uap merangsang !	! sesuai dengan FI edisi III !
!	-reaksi nyala dengan Na-trium tetraborat	! -timbul nyala berwarna hijau !	! sesuai dengan FI edisi III !

## 2. Uji kuantitatif asetaminofen.

Sebagai contoh perhitungan uji kuantitatif digunakan sampel untuk replikasi 1 :

$$\begin{aligned} \text{Kadar asetaminofen dalam sampel} &= \frac{0,686}{0,743} \times \frac{116,9}{108,2} \times 100 \% \\ &= 99,75 \% \end{aligned}$$

Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel III.

Tabel III. Serapan larutan asetaminofen baku dan larutan asetaminofen sampel pada  $\lambda_{\text{maks}} = 240 \text{ nm}$

R	W baku	A baku	W sampel	A sampel	Kadar
1	116,9 mg	0,743	108,2 mg	0,686	99,75 %
2	119,9 mg	0,758	121,5 mg	0,768	99,98 %
3	122,9 mg	0,780	125,6 mg	0,795	99,73 %

R adalah replikasi, W adalah berat dan A adalah serapan.

Jadi kadar rata-rata asetaminofen dalam sampel

$$= \frac{99,75\% + 99,98\% + 99,73\%}{3} = \underline{\underline{99,82\%}}$$

Kadar asetaminofen yang didapat memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia Edisi Ketiga.

### 3. Analisa kuantitatif.

#### 3.1. Pengamatan serapan larutan standard asetaminofen.

Hasil penimbangan dan pengamatan serapan larutan standard asetaminofen dapat dilihat pada tabel IV.

Tabel IV. Serapan larutan standard asetaminofen pada  $\lambda_{maks} = 246 \text{ nm}$ .

R	W asetaminofen	C lar. standard	Serapan
1	80,0 mg	8,00 $\mu\text{g/ml}$	0,674
2	80,0 mg	8,00 $\mu\text{g/ml}$	0,675
3	80,0 mg	8,00 $\mu\text{g/ml}$	0,673

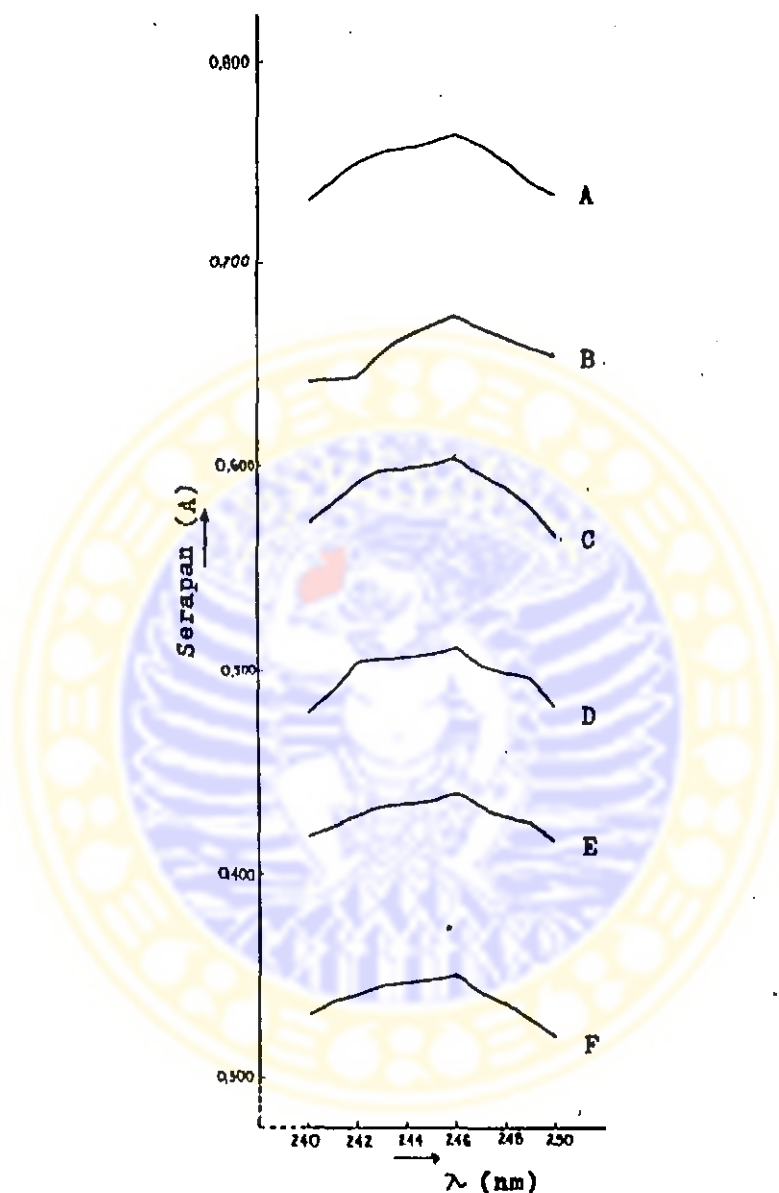
R adalah replikasi, W adalah berat dan C adalah konsentrasi.

Jadi serapan rata-rata larutan standard asetaminofen dengan konsentrasi 8,00  $\mu\text{g/ml}$  adalah 0,674.

#### 3.2. Penentuan panjang gelombang maksimum.

Panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{maks}$ ) larutan asetaminofen dalam air, metanol, sistem 20%PG-80%W,

sistem 25%G-75%W dan sistem 20%PG-25%G-55%W dapat dilihat pada tabel V dan gambar 11.



Gambar 11. Kurva nilai serapan larutan asetaminofen dalam macam-macam pelarut vs  $\lambda$  (nm)  
 A. dalam lar. 20%PG-25%G-55%W kons. 9,07  $\mu\text{g/ml}$   
 B. dalam metanol kons. 8,00  $\mu\text{g/ml}$   
 C. dalam lar. 20%PG-80%W kons. 7,14  $\mu\text{g/ml}$   
 D. dalam metanol kons. 6,00  $\mu\text{g/ml}$   
 E. dalam lar. 25%G-75%W kons. 5,22  $\mu\text{g/ml}$   
 F. dalam air kons. 4,15  $\mu\text{g/ml}$

Tabel V. Serapan larutan asetaminofen pada rentang panjang gelombang 240 - 250 nm

$\lambda$ (nm)	Serapan larutan asetaminofen					
	dalam air	dalam 25%G-75%R	dalam metanol	dalam 20%PG-80%R	dalam metanol	dalam 20%PG-25%G-45%R
	kons. 4,15 $\mu\text{g/ml}$	kons. 5,22 $\mu\text{g/ml}$	kons. 6,00 $\mu\text{g/ml}$	kons. 7,14 $\mu\text{g/ml}$	kons. 8,00 $\mu\text{g/ml}$	kons. 9,07 $\mu\text{g/ml}$
240	0,332	0,416	0,479	0,572	0,642	0,732
241	0,338	0,424	0,489	0,582	0,643	0,741
242	0,342	0,429	0,505	0,591	0,644	0,750
243	0,346	0,434	0,506	0,598	0,656	0,756
244	0,347	0,435	0,507	0,599	0,664	0,758
245	0,348	0,437	0,508	0,600	0,669	0,761
246	0,350	0,440	0,510	0,603	0,674	0,764
247	0,342	0,434	0,504	0,597	0,669	0,760
248	0,337	0,429	0,500	0,590	0,664	0,752
249	0,329	0,425	0,497	0,580	0,659	0,741
250	0,320	0,416	0,482	0,565	0,654	0,735

Dari tabel V didapatkan harga  $\lambda_{maks}$  = 246 nm

4. Penentuan kelarutan asetaminofen di dalam berbagai macam komposisi sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air.

4.1. Kelarutan asetaminofen.

Hasil perhitungan kelarutan asetaminofen di dalam bermacam-macam komposisi sistem kosolven pada empat macam suhu ( $35^{\circ}\text{C}$ ,  $40^{\circ}\text{C}$ ,  $45^{\circ}\text{C}$  dan  $50^{\circ}\text{C}$ ) didapatkan dari rumus :

$$\frac{A \text{ sampel}}{A \text{ standard}} \times C \text{ standard}$$

seperti terlihat pada tabel VI, halaman 40 s/d 42

Tabel VIIa. Kelarutan asetaminofen di dalam bermacam-macam sistem koelven pada empat macam suhu

Suhu (°C)	Waktu (jam)	dalam air	dalam 10%PG-90%N	dalam 20%PG-80%N	dalam 30%PG-70%N	dalam 50%PG-50%N
35	4	19,70	26,11	33,47	39,05	59,94
35	6	19,70	26,11	33,47	39,05	59,94
40	4	22,79	30,56	40,59	58,52	92,58
40	6	22,79	30,56	40,59	58,52	92,58
45	4	26,55	37,69	52,82	65,40	104,75
45	6	26,55	37,69	52,82	65,40	104,75
50	4	30,78	41,54	59,35	76,22	126,11
50	6	30,78	41,54	59,35	76,22	126,11

Tabel VIIb. (Lanjutan)

Suhu (°C)	Waktu (jam)	dalam 10%PG-90%N	10%PG-10%G-80%N	20%PG-10%G-70%N	30%PG-10%G-60%N	50%PG-10%G-40%N
35	4	21,19	30,03	37,63	43,32	69,73
35	6	21,19	30,03	37,63	43,32	69,73
40	4	24,98	34,18	45,70	61,01	93,47
40	6	24,98	34,18	45,70	61,01	93,47
45	4	29,32	40,24	55,43	68,84	110,68
45	6	29,32	40,24	55,43	68,84	110,68
50	4	34,16	46,65	64,45	81,90	129,38
50	6	34,16	46,65	64,45	81,90	129,38



Tabel VIc. (lanjutan)

Suhu (°C)	Waktu (jam)	10%PG-25%G-65%N	20%PG-25%G-55%N	30%PG-25%G-45%N	50%PG-25%G-25%N
35	4	22,61	33,95	42,49	50,09
35	6	22,61	33,95	42,49	50,09
40	4	26,11	37,51	50,33	63,62
40	6	26,11	37,51	50,33	63,62
45	4	30,03	45,22	60,77	72,52
45	6	30,03	45,22	60,77	72,52
50	4	34,42	54,12	72,88	86,65
50	6	34,42	54,12	72,88	86,65

Tabel VI d. (lanjutan)

Suhu (°C)	Waktu (jam)	10%PG-40%G-50%N	20%PG-40%G-40%N	30%PG-40%G-30%N	50%PG-40%G-10%N
35	4	24,93	35,25	47,48	58,87
35	6	24,93	35,25	47,48	58,87
40	4	28,49	42,26	56,74	66,11
40	6	28,49	42,26	56,74	66,11
45	4	31,81	49,50	66,71	78,46
45	6	31,81	49,50	66,71	78,46
50	4	37,63	55,82	80,71	93,65
50	6	37,63	55,82	80,71	93,65

Tabel VIIe. (Lanjutan)

Suhu ! ! (°C) !	Waktu ! ! (jam) !	S aset (mg/ml) dalam ! ! dalam 50%PG-50%SW !	S aset (mg/ml) dalam ! ! dalam 10%PG-50%G-40%SW !	S aset (mg/ml) dalam ! ! dalam 20%PG-50%G-30%SW !	S aset (mg/ml) dalam ! ! dalam 30%PG-50%G-20%SW !	S aset (mg/ml) dalam ! ! dalam 50%PG-50%G-0%SW !
! 35 !	! 4 !	! 26,59 !	! 36,10 !	! 51,26 !	! 62,32 !	! 113,06 !
! 35 !	! 6 !	! 26,59 !	! 36,10 !	! 51,26 !	! 62,32 !	! 113,06 !
! 40 !	! 4 !	! 31,45 !	! 45,70 !	! 61,48 !	! 68,54 !	! 120,77 !
! 40 !	! 6 !	! 31,45 !	! 45,70 !	! 61,48 !	! 68,54 !	! 120,77 !
! 45 !	! 4 !	! 36,20 !	! 52,58 !	! 68,96 !	! 80,42 !	! 132,64 !
! 45 !	! 6 !	! 36,20 !	! 52,58 !	! 68,96 !	! 80,42 !	! 132,64 !
! 50 !	! 4 !	! 42,85 !	! 63,86 !	! 86,86 !	! 97,62 !	! 139,46 !
! 50 !	! 6 !	! 42,85 !	! 63,86 !	! 86,86 !	! 97,62 !	! 139,46 !

S adalah kelarutan, PG adalah propilenglikol, G adalah gliserol dan W adalah air.

4.2. Derajat keasaman (pH) sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air dalam berbagai macam komposisi.

Hasil pengamatan harga pH sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air pada suhu  $30^{\circ}\text{C}$  dapat dilihat pada tabel VII di bawah ini.

Tabel VII. Harga pH sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air pada suhu  $30^{\circ}\text{C}$

Propilenglikol Gliserol	0	10	20	30	50
	0	6,83	6,82	6,77	6,93
10	6,55	6,49	6,54	6,63	6,58
25	6,14	6,12	6,33	6,25	6,27
40	6,05	6,08	5,81	5,95	5,82
50	5,55	5,57	5,45	5,47	5,43

## 5. Pengolahan data.

### 5.1. Hubungan antara logaritma kelarutan asetaminofen di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven propilenglikol-glisserol-air versus suhu ( $\frac{1}{T} \times 10^3$ )

Perhitungan kelarutan asetaminofen pada suhu kamar sebagai hasil ekstrapolasi kelarutan asetaminofen pada suhu 35°C, 40°C, 45°C dan 50°C sebagai berikut :

#### - Air.

Data untuk membuktikan adanya korelasi linier antara log kelarutan asetaminofen di dalam air versus suhu ( $\frac{1}{T} \times 10^3$ ) sebagai berikut :

$x(\frac{1}{T} \times 10^3)$	$y(\log S)$	$(x-\bar{x})^2$	$(y-\bar{y})^2$	$(x-\bar{x})(y-\bar{y})$
3,2468	1,2945	$5,8064 \cdot 10^{-3}$	$9,3510 \cdot 10^{-3}$	$- 7,3685 \cdot 10^{-3}$
3,1949	1,3577	$5,9049 \cdot 10^{-4}$	$1,1222 \cdot 10^{-3}$	$- 8,1405 \cdot 10^{-4}$
3,1446	1,4241	$6,7600 \cdot 10^{-4}$	$1,0824 \cdot 10^{-3}$	$- 8,5540 \cdot 10^{-4}$
3,0960	1,4883	$5,5652 \cdot 10^{-3}$	$9,4284 \cdot 10^{-3}$	$- 7,2437 \cdot 10^{-3}$
$\bar{x}=3,1706$	$\bar{y}=1,3912$	$\Sigma = 0,0126$	$\Sigma = 0,0210$	$\Sigma = -0,0163$

$$r = \text{koefisien korelasi} = \frac{-0,0163}{\sqrt{0,0126 \cdot 0,0210}} = -1,0021$$

Harga r tabel untuk d.f = n-2 (4-2=2) adalah 0,95000 pada  $\alpha = 0,05$ , sedang harga r hasil perhitungan adalah 1,0021; berarti ada korelasi li-

nier antara log kelarutan asetaminofen di dalam air versus  $\frac{1}{T} \times 10^3$ . Dengan analisa regresi didapatkan persamaan garis log kelarutan asetaminofen di dalam air versus  $\frac{1}{T} \times 10^3$  sebagai berikut :

$$b = \frac{-0,0163}{0,0126} = - 1,2937$$

$$y = \bar{y} + b (x - \bar{x})$$

$$y = 1,3912 - 1,2937 (x - 3,1706)$$

$$y = - 1,2937 x + 5,4930 \text{ (lih. gb. 12-21)}$$

Kelarutan asetaminofen di dalam air pada suhu kamar ( $30^\circ\text{C}$ ) dengan cara ekstrapolasi :

$$\begin{aligned} x = 3,3003 & \text{ ----} \rightarrow y = -4,2696 + 5,4930 \\ & = 1,2234 (= \log S) \end{aligned}$$

Jadi kelarutan asetaminofen di dalam air pada suhu kamar adalah 16,73 mg/ml (1 : 60).

Dengan cara perhitungan yang sama, didapatkan kelarutan asetaminofen di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven pada suhu kamar sebagai hasil ekstrapolasi pada persamaan garis logaritma kelarutan asetaminofen versus  $\frac{1}{T} \times 10^3$  seperti terlihat pada tabel VIII.

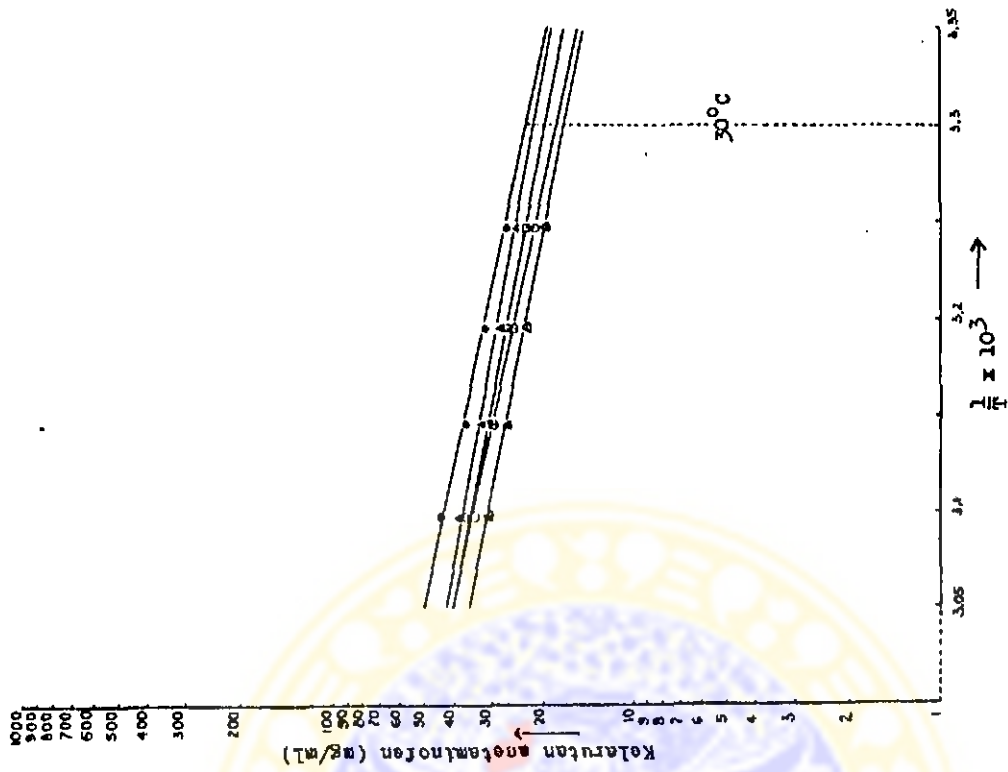
Harga r tabel untuk d.f = n-2 (4-2=2) adalah 0,95000 pada  $\alpha = 0,05$ ; berarti semua harga r hitung lebih besar dari r tabel. Jadi dapat disimpulkan adanya korelasi linier antara log kelarutan asetaminofen di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven versus  $\frac{1}{T} \times 10^3$ .

Tabel VIIIa. Kelarutan asetaminofen di dalam sistem kosolven pada suhu 30°C.

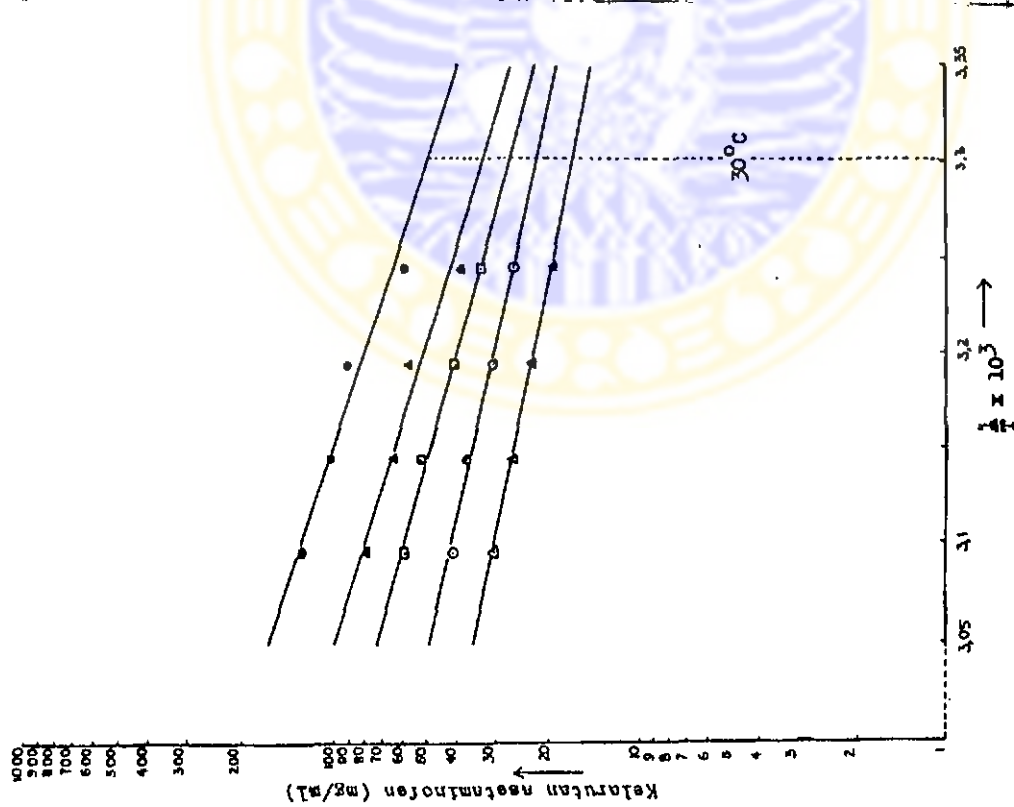
Sistem kosolven	Persamaan garis	r hitung	S aset (mg/ml)	Gambar
10%PG-90%W	$y = -1,3889x + 5,9278$	0,9940	22,08 (1:45)	12;18
20%PG-80%W	$y = -1,7222x + 7,1177$	0,9943	27,16 (1:37)	12;19
30%PG-70%W	$y = -1,9127x + 7,8314$	0,9679	33,03 (1:30)	12;20
50%PG-50%W	$y = -2,0476x + 8,4584$	0,9661	50,20 (1:20)	12;21
10% G-90%W	$y = -1,3810x + 5,8098$	1,0027	17,87 (1:56)	13;14
25% G-75%W	$y = -1,2143x + 5,2965$	1,0021	19,45 (1:51)	13;15
40% G-60%W	$y = -1,1667x + 5,1815$	0,9985	21,43 (1:47)	13;16
50% G-50%W	$y = -1,3651x + 5,8564$	1,0017	22,45 (1:45)	13;17
10%PG-10%G-80%W	$y = -1,2857x + 5,6476$	1,0007	25,37 (1:39)	14;18
20%PG-10%G-70%W	$y = -1,5635x + 6,6543$	0,9968	31,21 (1:32)	14;19
30%PG-10%G-60%W	$y = -1,7619x + 7,3796$	0,9779	36,71 (1:27)	14;20
50%PG-10%G-40%W	$y = -1,7619x + 7,5788$	0,9938	58,08 (1:17)	14;21

Tabel VIIIB. (lanjutan)

Sistem kosolven !	Persamaan garis !	r hitung !	S aset (mg/ml) !	Gambar !
10%PG-25%G-65%W !	$y = -1,3730x + 5,9766$ !	0,9928 !	27,88 (1:36) !	15;18 !
20%PG-25%G-55%W !	$y = -1,5635x + 6,7013$ !	1,0000 !	34,78 (1:29) !	15;19 !
30%PG-25%G-45%W !	$y = -1,5397x + 6,7072$ !	0,9962 !	42,24 (1:24) !	15;20 !
50%PG-25%G-25%W !	$y = -1,2957x + 6,1500$ !	0,9702 !	75,93 (1:13) !	15;21 !
10%PG-40%G-50%W !	$y = -1,5079x + 6,4420$ !	0,9974 !	29,21 (1:34) !	16;18 !
20%PG-40%G-40%W !	$y = -1,5159x + 6,5967$ !	0,9975 !	39,25 (1:25) !	16;19 !
30%PG-40%G-30%W !	$y = -1,3492x + 6,1419$ !	0,9943 !	48,88 (1:20) !	16;20 !
50%PG-40%G-10%W !	$y = -0,8333x + 4,7186$ !	0,9985 !	93,00 (1:11) !	16;21 !
10%PG-50%G-40%W !	$y = -1,4603x + 6,3217$ !	0,9957 !	31,79 (1:31) !	17;18 !
20%PG-50%G-30%W !	$y = -1,4683x + 6,4744$ !	0,9920 !	42,52 (1:24) !	17;19 !
30%PG-50%G-20%W !	$y = -1,3016x + 6,0083$ !	0,9873 !	51,59 (1:19) !	17;20 !
50%PG-50%G-0%W !	$y = -0,6269x + 4,0882$ !	0,9961 !	104,52 (1:10) !	17;21 !

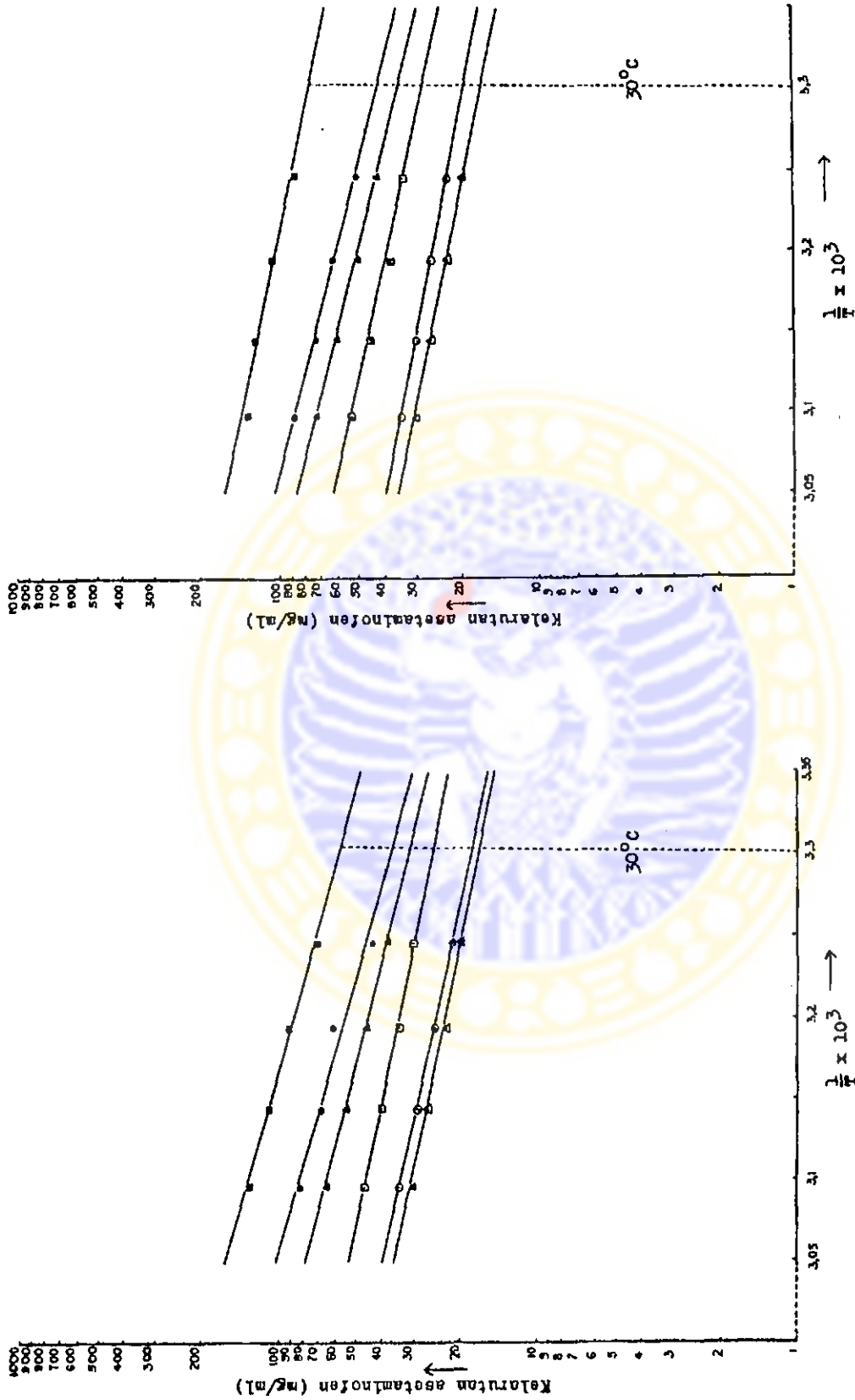


Gambar 13. Hubungan antara kelarutan asetaminofen di dalam sistem gliserol-air versus suhu ( $\frac{1}{T} \times 10^3$ )  
 ▲ air (0%G-100%W)    ▲ 40%G-60%W  
 ○ 10%G-90%W        ● 50%G-50%W  
 □ 25%G-75%W



Gambar 12. Hubungan antara kelarutan asetaminofen di dalam sistem propilenglikol-air versus suhu ( $\frac{1}{T} \times 10^3$ )  
 ▲ 30%PG-70%W        ▲ 50%PG-50%W  
 ○ 10%PG-90%W        ● 80%PG-20%W  
 □ 20%PG-80%W



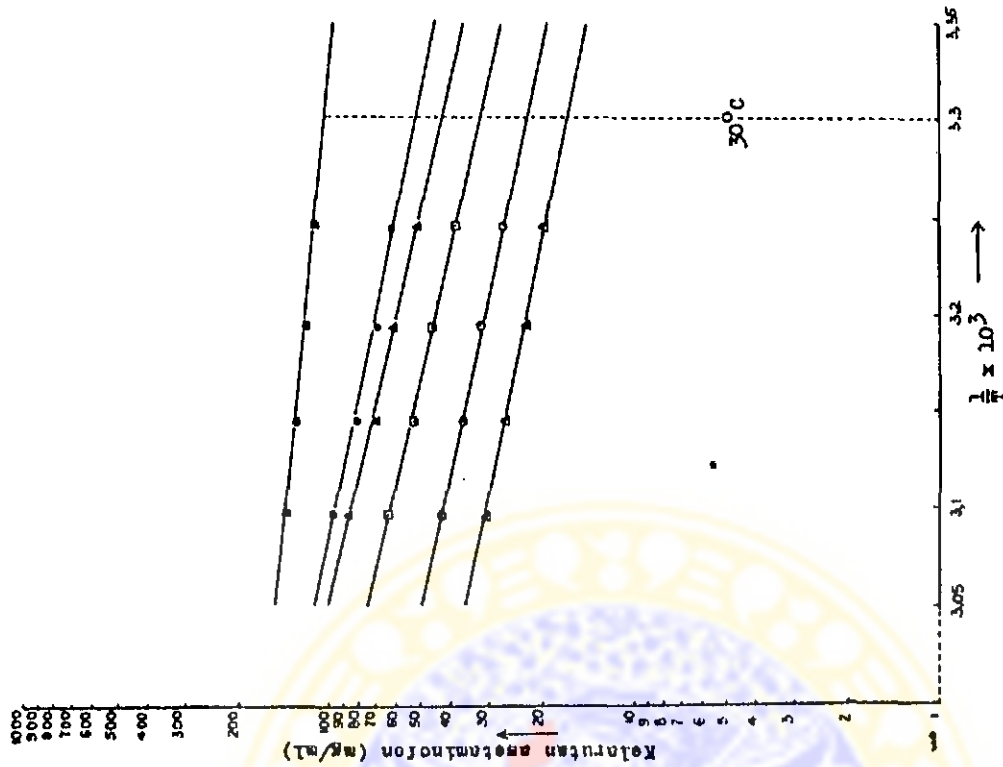


Gambar 15. Hubungan antara kelarutan asetaminofen di dalam air dan di dalam sistem propilenglikol-glisserol-air (glisero=25%v/v) versus suhu ( $\frac{1}{T} \times 10^3$ )

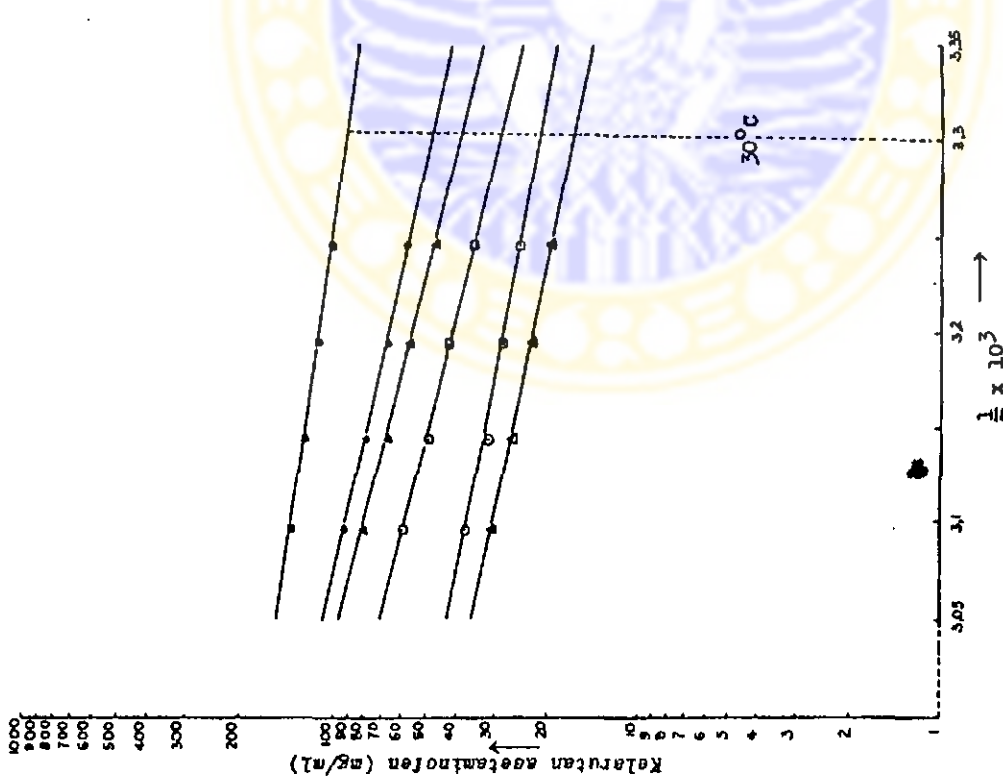
- ▲ air
- 20%PG-25%G-55%W
- 30%PG-25%G-45%W
- 50%PG-25%G-25%W

Gambar 14. Hubungan antara kelarutan asetaminofen di dalam air dan di dalam sistem propilenglikol-glisserol-air (glisero=10%v/v) versus suhu ( $\frac{1}{T} \times 10^3$ )

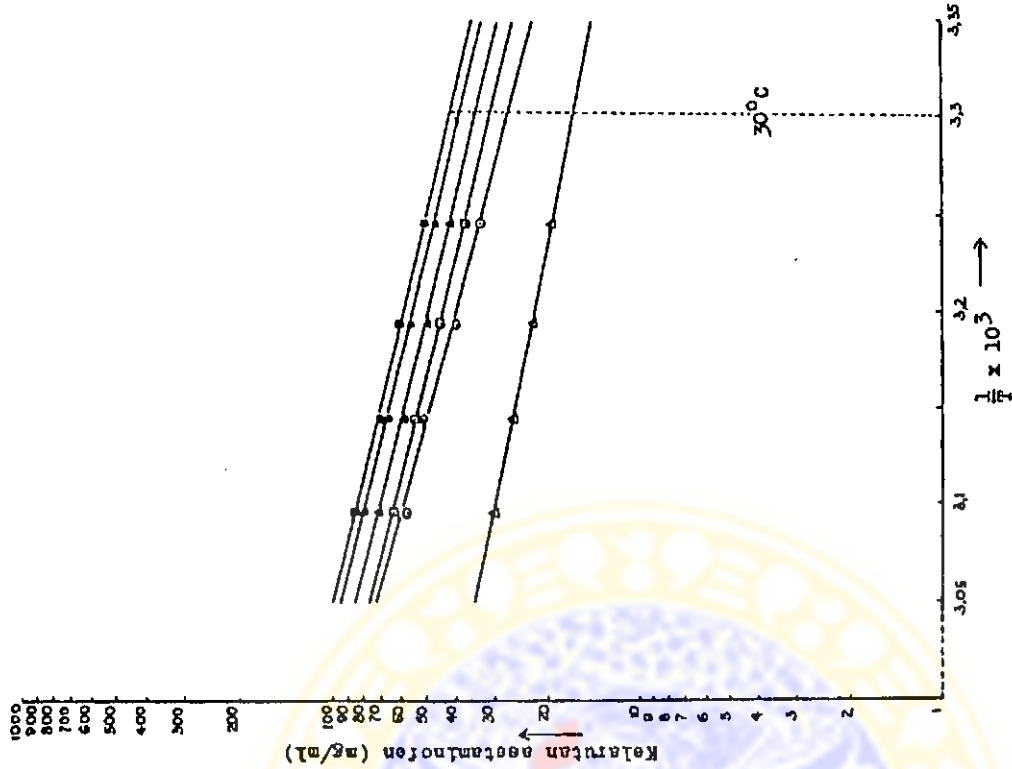
- ▲ air
- 20%PG-10%G-70%W
- 30%PG-10%G-60%W
- 50%PG-10%G-40%W



Gambar 16. Hubungan antara kelarutan asetaminofen di dalam air dan di dalam sistem propilenglikol-glisserol-air (gliserol=40%v/v) versus suhu ( $\frac{1}{T} \times 10^3$ )  
 ▲ 20%PG-40%G-40%W  
 ● 30%PG-40%G-30%W  
 ○ 0%PG-40%G-60%W  
 □ 10%PG-40%G-50%W  
 ■ 50%PG-40%G-10%W

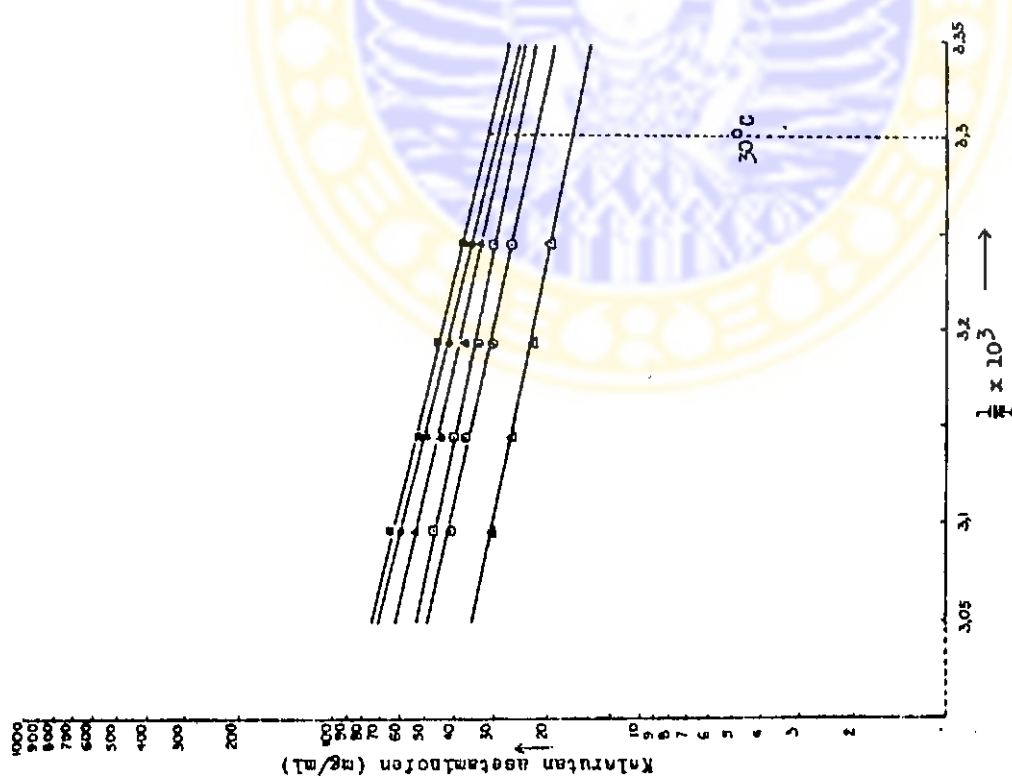


Gambar 17. Hubungan antara kelarutan asetaminofen di dalam air dan di dalam sistem propilenglikol-glisserol-air (gliserol=50%v/v) versus suhu ( $\frac{1}{T} \times 10^3$ )  
 ▲ air  
 △ 20%PG-50%G-30%W  
 ● 30%PG-50%G-20%W  
 ○ 0%PG-50%G-50%W  
 □ 10%PG-50%G-40%W  
 ■ 50%PG-50%G-0%W



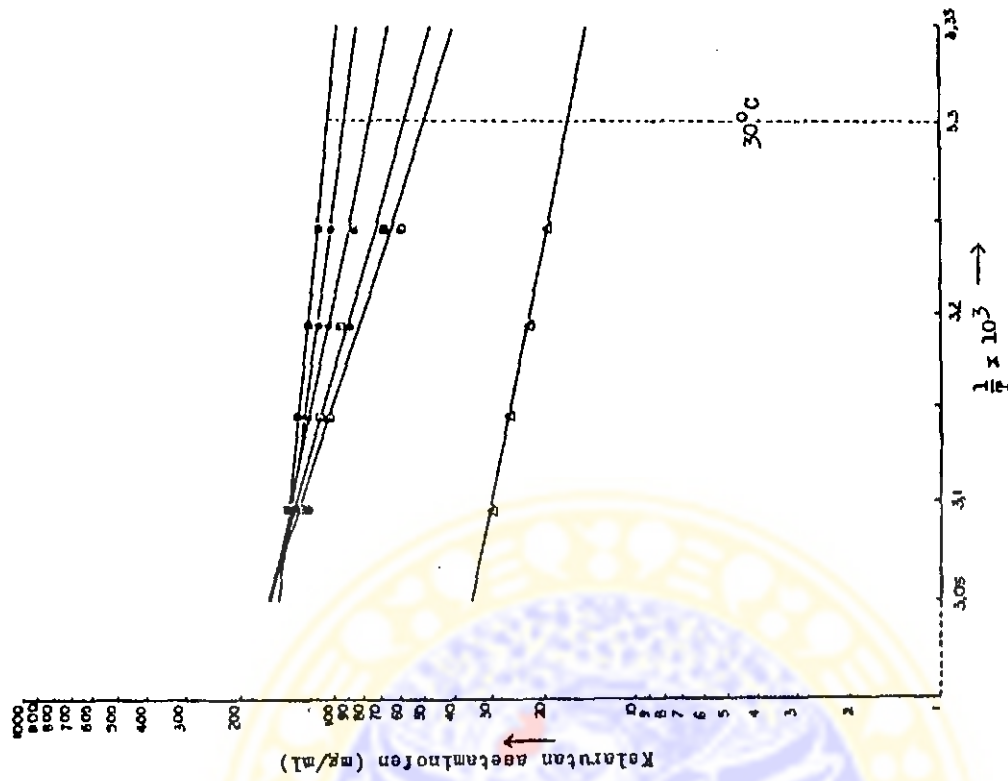
Gambar 18. Hubungan antara kelarutan asetaminofen di dalam air dan di dalam sistem propilenglikol-gliserol-air (propilenglikol=10%v/v) vs suhu ( $\frac{1}{n} \times 10^3$ )

- △ air
- 10%PG-0%G-90%W
- 10%PG-10%G-80%W
- ◇ 10%PG-10%G-6%W
- ▲ 10%PG-25%G-6%W
- 10%PG-10%G-50%W
- 10%PG-50%G-40%W



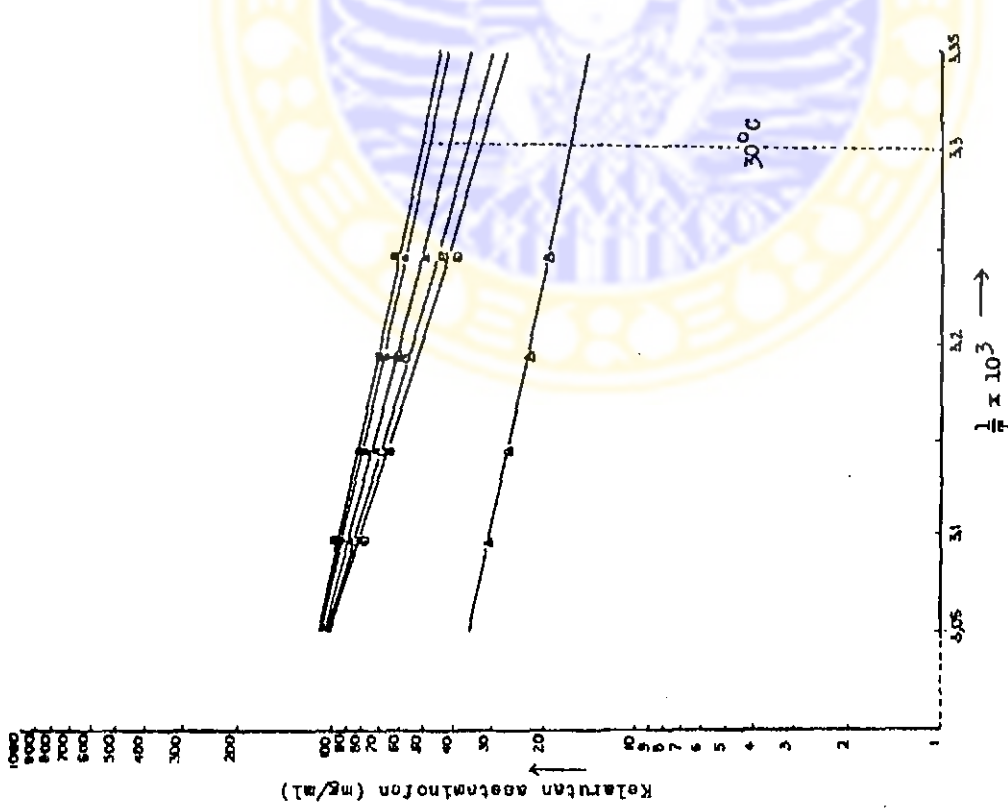
Gambar 19. Hubungan antara kelarutan asetaminofen di dalam air dan di dalam sistem propilenglikol-gliserol-air (propilenglikol=20%v/v) vs suhu ( $\frac{1}{n} \times 10^3$ )

- △ air
- 20%PG-0%G-80%W
- 20%PG-10%G-70%W
- ◇ 20%PG-50%G-30%W
- ▲ 20%PG-25%G-55%W
- 20%PG-40%G-40%W
- 20%PG-40%G-40%W



Gambar 21. Hubungan antara kelarutan asetaminofen di dalam air dan di dalam sistem propilenglikol-glisserol-air (propilenglikol=50%v/v) vs suhu ( $\frac{1}{T} \times 10^3$ )

- ▲ 50%PG-25%G-25%W
- 50%PG-40%G-10%W
- 50%PG-50%G-0%W
- △ air
- 50%PG-0%G-50%W
- ◻ 50%PG-10%G-40%W



Gambar 20. Hubungan antara kelarutan asetaminofen di dalam air dan di dalam sistem propilenglikol-glisserol-air (propilenglikol=30%v/v) vs suhu ( $\frac{1}{T} \times 10^3$ )

- ▲ 30%PG-25%G-45%W
- 30%PG-40%G-30%W
- 30%PG-50%G-20%W
- △ air
- 30%PG-0%G-70%W
- ◻ 30%PG-10%G-60%W

5.2. Hubungan antara logaritma kelarutan asetaminofen pada suhu kamar versus fraksi volume kosolven dari macam-macam perbandingan sistem kosolven propilenglikol-gliserol-air.

Dari hasil kelarutan asetaminofen pada suhu kamar (5.1) dibuat grafik hubungan antara log kelarutan asetaminofen pada suhu kamar versus fraksi volume kosolven.

A. Sistem biner.

Macam-macam pelarut sistem biner yang dapat dibuat korelasinya antara log kelarutan asetaminofen pada suhu kamar versus fraksi volume kosolven masing-masing adalah sistem propilenglikol-air dan gliserol-air.

- Sistem propilenglikol-air (PG-W).

Kelarutan asetaminofen di dalam sistem propilenglikol-air pada suhu kamar sebagai berikut : (lihat gambar 22, 24)

```

=====
! Sistem PG-W ! S asetaminofen (mg/ml) !
-----
! 0%PG-100%W !           16,73           !
! 10%PG-90%W !           22,08           !
! 20%PG-80%W !           27,16           !
! 30%PG-70%W !           33,03           !
! 50%PG-50%W !           50,20           !
=====

```

Data untuk membuktikan adanya korelasi linier antara log kelarutan asetaminofen pada suhu kamar versus fraksi volume kosolven ( $f_c$ ) dalam sistem propilenglikol-air sebagai berikut : (lihat gambar 23, 25)

$x(f_c)$	$y(\log S)$	$(x-\bar{x})^2$	$(y-\bar{y})^2$	$(x-\bar{x})(y-\bar{y})$
0	1,2235	484	0,0487	4,8554
10	1,3440	144	0,0100	1,2024
20	1,4339	4	$1,0609 \cdot 10^{-4}$	0,0206
30	1,5189	64	$5,5801 \cdot 10^{-3}$	0,5976
50	1,7007	784	0,0658	7,1820
$\bar{x}=22$	$\bar{y}=1,4442$	$\Sigma=1480$	$\Sigma=0,1302$	$\Sigma=13,8580$

$$r = \text{koefisien korelasi} = \frac{13,8580}{\sqrt{1480 \cdot 0,1302}} = 0,9983$$

Harga r tabel untuk d.f = n-2 (5-2=3) adalah 0,8783 pada  $\alpha = 0,05$  sedang harga r hasil perhitungan adalah 0,9983; berarti ada korelasi linier antara log kelarutan asetaminofen pada suhu kamar versus fraksi volume propilenglikol dalam sistem propilenglikol-air.

Kekuatan solubilisasi sistem PG-W (T) ter-

hadap zat terlarut merupakan harga slop  
(koefisien arah) persamaan garis yaitu :  
 $\frac{13,8580}{1480} = 9,3635 \cdot 10^{-3}$

- Sistem gliserol-air (G-W).

Kelarutan asetaminofen di dalam sistem gliserol-air pada suhu kamar sebagai berikut :  
(lihat gambar 22, 26)

```

=====
! Sistem G-W ! S asetaminofen (mg/ml) !
-----
! 0%G-100%W !          16,73          !
! 10%G-90%W !          17,87          !
! 25%G-75%W !          19,45          !
! 40%G-60%W !          21,43          !
! 50%G-50%W !          22,45          !
=====

```

Data untuk membuktikan adanya korelasi linier antara log kelarutan asetaminofen pada suhu kamar versus fraksi volume ko-solven ( $f_c$ ) dalam sistem gliserol-air sebagai berikut :  
(lihat gambar 23, 27)

$x(f_c)$	$y(\log S)$	$(x-\bar{x})^2$	$(y-\bar{y})^2$	$(x-\bar{x})(y-\bar{y})$
0	1,2235	625	$4,3296 \cdot 10^{-3}$	1,6450
10	1,2521	225	$1,3838 \cdot 10^{-3}$	0,5580
25	1,2889	0	$1,6000 \cdot 10^{-7}$	0
40	1,3310	225	$1,7389 \cdot 10^{-3}$	0,6255
50	1,3512	625	$3,8316 \cdot 10^{-3}$	1,5475
$\bar{x}=25$	$\bar{y}=1,2893$	$\Sigma=1700$	$\Sigma=0,0113$	$\Sigma=4,3760$

$$r = \text{koefisien korelasi} = \frac{4,3760}{\sqrt{1700 \cdot 0,0113}}$$

$$= 0,9984$$

Harga r tabel untuk d.f = n-2 (5-2=3) adalah 0,8783 pada  $\alpha = 0,05$  sedang harga r hasil perhitungan adalah 0,9984; berarti ada korelasi linier antara log kelarutan asetaminofen pada suhu kamar versus fraksi volume gliserol dalam sistem gliserol-air.

Kekuatan solubilisasi sistem G-W ( $\sigma$ ) terhadap zat terlarut merupakan harga slop (koefisien arah) persamaan garis yaitu :

$$\frac{4,3760}{1700} = 2,5741 \cdot 10^{-3}$$

#### B. Sistem terner.

Macam-macam pelarut sistem terner yang dapat dibuat korelasinya antara log kelarutan ase-

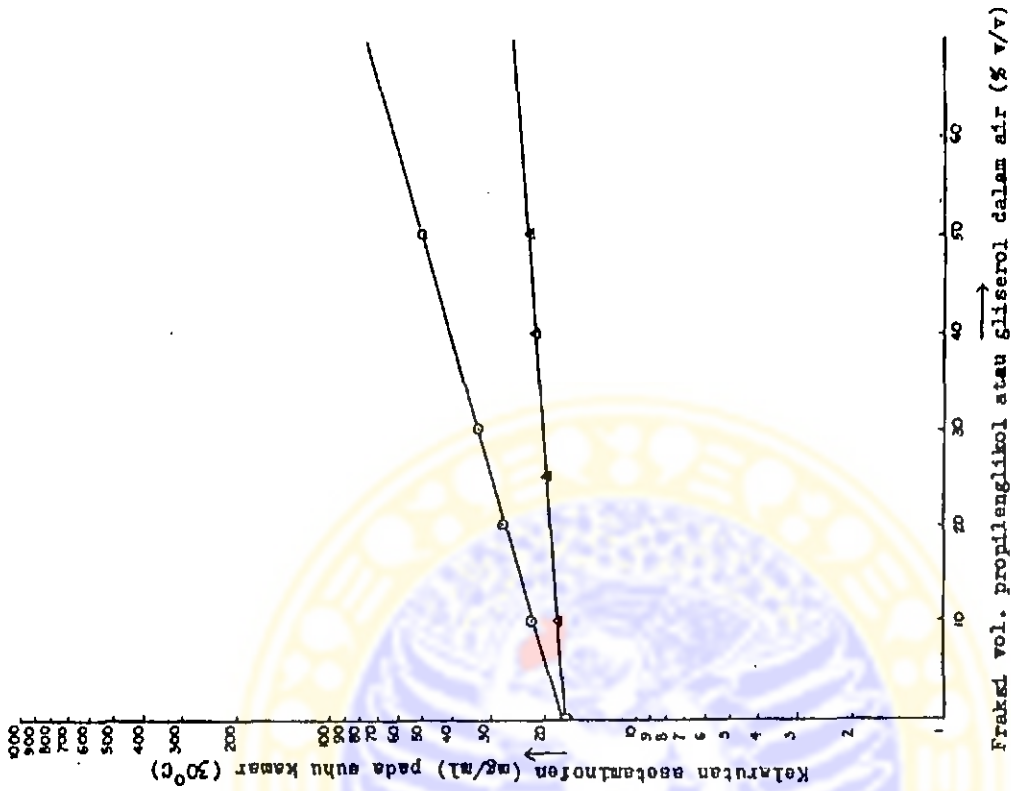


taminofen pada suhu kamar versus fraksi volume kosolven ( $f_c$ ) dengan cara perhitungan yang sama seperti pada sistem biner dapat dilihat pada tabel IX.

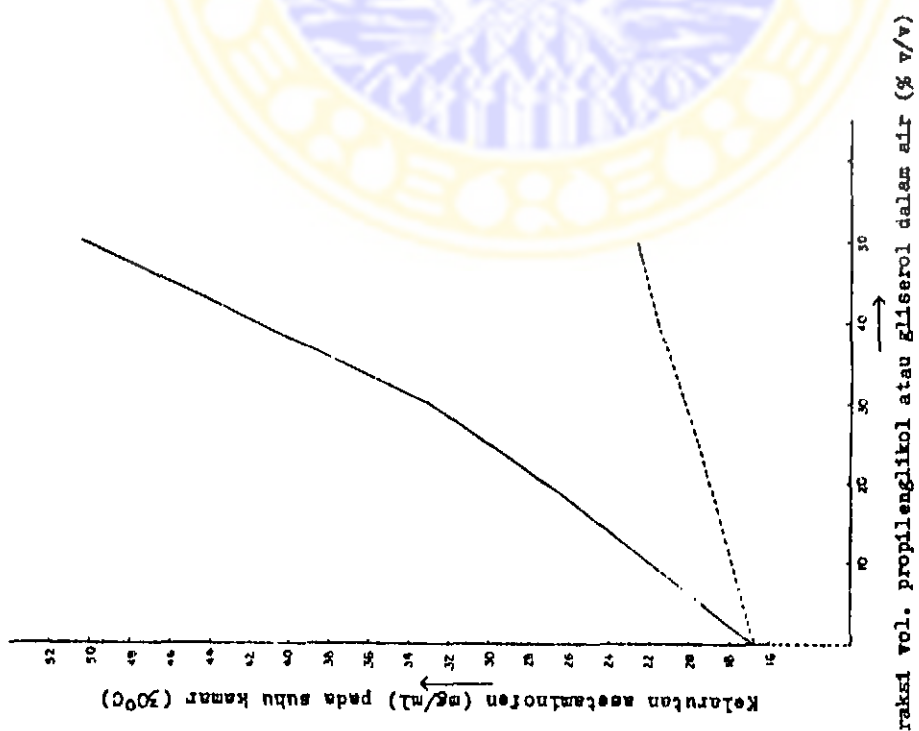
Tabel IX. Persamaan garis dan harga koefisien korelasi ( $r$ ) dari hubungan antara log kelarutan asetaminofen di dalam sistem terner pada suhu  $30^\circ\text{C}$  versus fraksi volume kosolven ( $f_c$ ).

Sistem terner	Persamaan garis	r hitung	Gambar
PG-G-W (G=10%)	$y = 9,8135 \cdot 10^{-3}x + 1,2800$	0,9935	24;25
PG-G-W (G=25%)	$y = 0,0114x + 1,3055$	0,9964	24;25
PG-G-W (G=40%)	$y = 0,0126x + 1,3324$	0,9986	24;25
PG-G-W (G=50%)	$y = 0,0130x + 1,3568$	0,9966	24;25
PG-G-W (PG=10%)	$y = 2,8679 \cdot 10^{-3}x + 1,3606$	0,9720	26;27
PG-G-W (PG=20%)	$y = 3,7412 \cdot 10^{-3}x + 1,4449$	0,9936	26;27
PG-G-W (PG=30%)	$y = 3,9453 \cdot 10^{-3}x + 1,5236$	0,9955	26;27
PG-G-W (PG=50%)	$y = 6,4882 \cdot 10^{-3}x + 1,7044$	0,9977	26;27

Harga  $r$  tabel untuk  $d.f = n-2$  ( $5-2=3$ ) adalah 0,8783 pada  $\alpha = 0,05$ ; berarti semua harga  $r$  hitung lebih besar dari  $r$  tabel. Jadi dapat disimpulkan adanya korelasi linier antara log kelarutan asetaminofen di dalam sistem terner pada suhu kamar versus fraksi volume kosolven ( $f_c$ ).

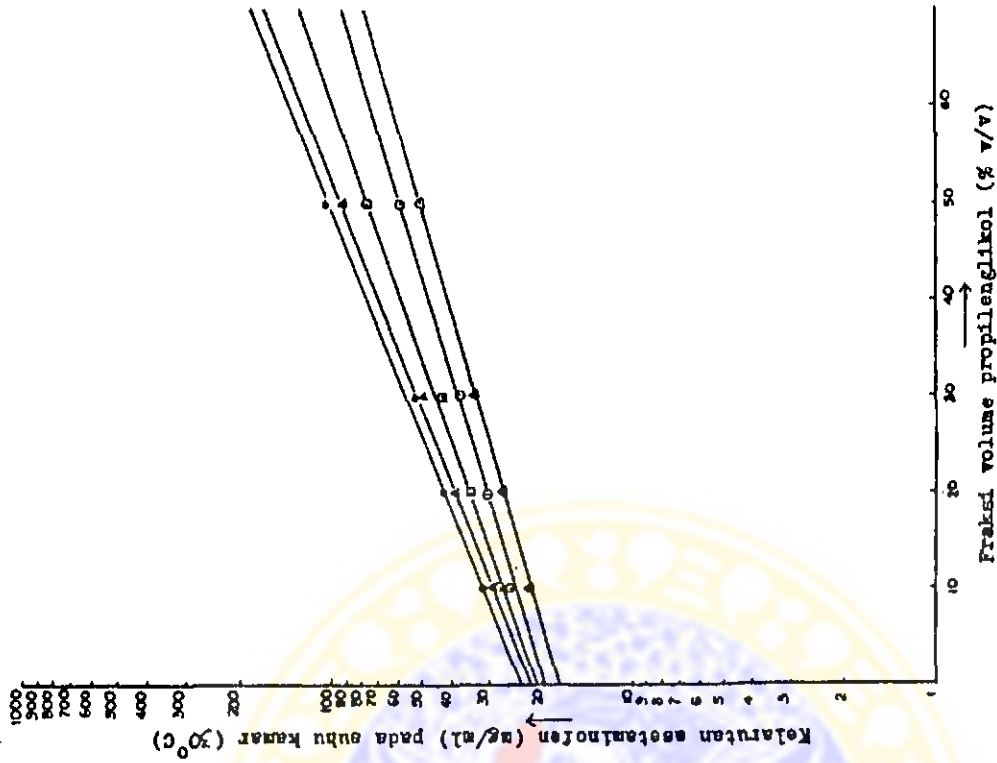


Gambar 23. Kelarutan asetaminofen di dalam sistem biner propilenglikol - air dan gliserol - air pada suhu kamar (30°C)  
 ○ propilenglikol - air  
 ▲ gliserol - air

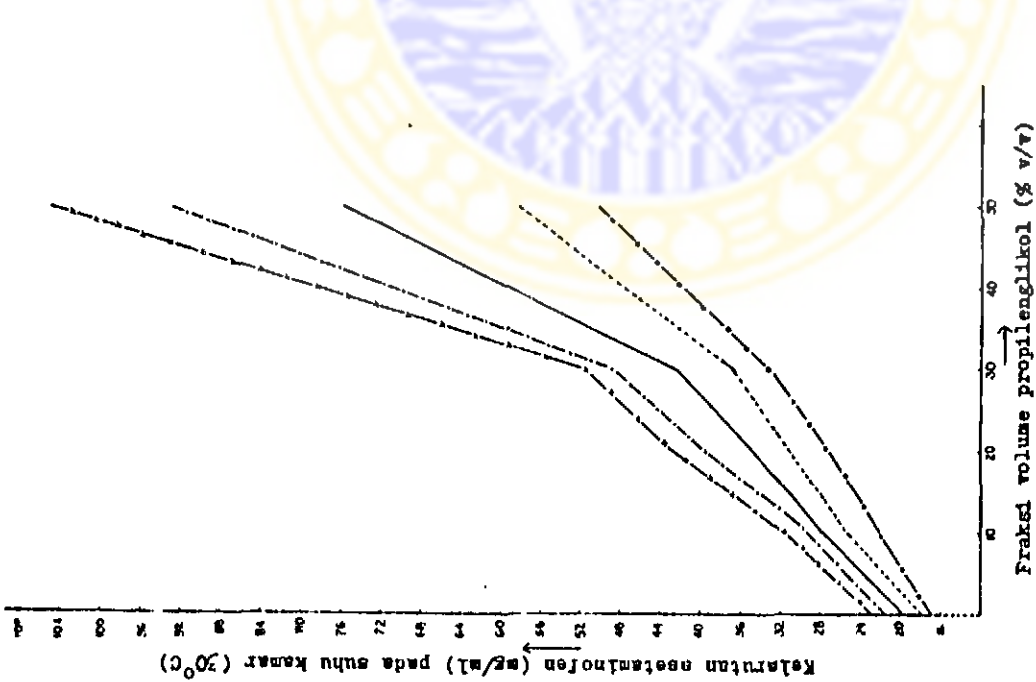


Gambar 22. Kelarutan asetaminofen di dalam sistem biner propilenglikol - air dan gliserol - air pada suhu kamar (30°C)  
 — propilenglikol - air  
 ----- gliserol - air

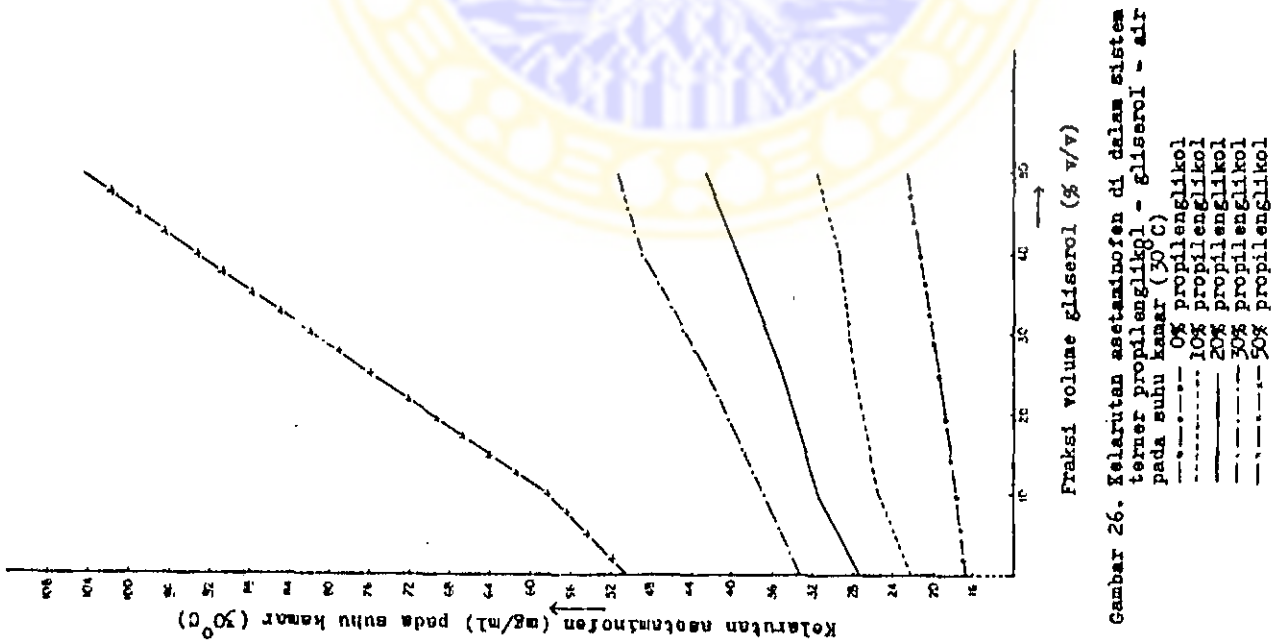




Gambar 25. Kelarutan asetaminofen di dalam sistem terner propilenglikol - gliserol - air pada suhu kamar (30°C)  
 ▲ 0% gliserol    ▲ 40% gliserol  
 ○ 10% gliserol    ● 50% gliserol  
 □ 25% gliserol

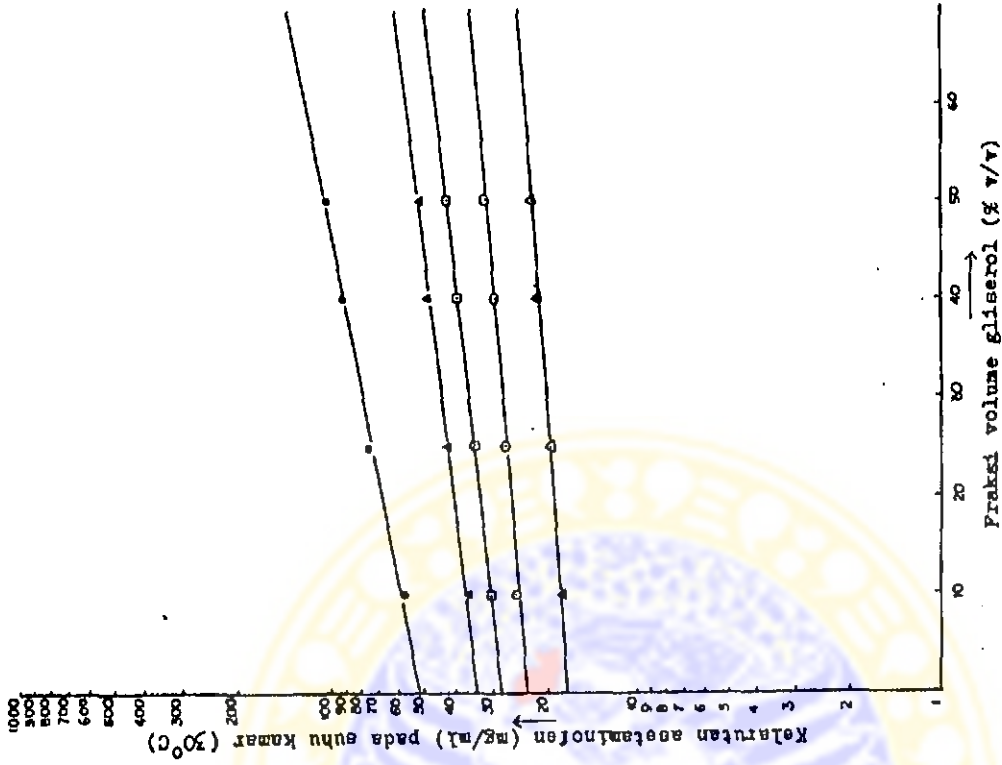


Gambar 24. Kelarutan asetaminofen di dalam sistem terner propilenglikol - gliserol - air pada suhu kamar (30°C)  
 - - - - - 0% gliserol    - - - - - 40% gliserol  
 - - - - - 10% gliserol    - - - - - 50% gliserol  
 - - - - - 25% gliserol



Gambar 27. Kelarutan asetaminofen di dalam sistem terner propilenglikol - gliserol - air pada suhu kamar (30°C)

- △ 0% propilenglikol
- 10% propilenglikol
- 20% propilenglikol
- ▲ 30% propilenglikol
- 50% propilenglikol



5.3. Tabel kelarutan asetaminofen pada suhu kamar di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air.

Dari hasil kelarutan asetaminofen pada suhu kamar (5.1) dibuat tabel kelarutan asetaminofen pada suhu kamar di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven propilenglikol-gliserol-air.

Tabel X. Kelarutan asetaminofen (mg/ml) di dalam sistem kosolven PG-G-W pada suhu 30° C.

Gliserol \ Propilenglikol					
	0	10	20	30	50
0	16,73	22,08	27,16	33,03	50,20
10	17,87	25,37	31,21	36,71	58,08
25	19,45	27,88	34,78	42,24	75,93
40	21,43	29,21	39,25	48,88	93,00
50	22,45	31,79	42,52	51,59	104,52

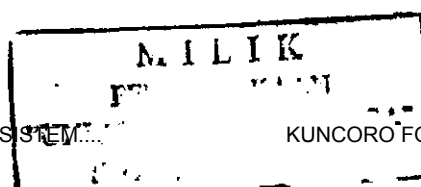
## BAB V

### PEMBAHASAN

Dilakukan penelitian tentang kelarutan asetaminofen di dalam sistem kosolven propilenglikol-glisserol-air dalam berbagai macam komposisi. Pada penelitian digunakan asetaminofen (bersertifikat analisa PT Riasima Abadi), propilenglikol dan gliserol (bersertifikat analisa Dow Chemical Pacific Ltd.) yang didapatkan dari PT Bernofarm Lab. Uji kuantitatif asetaminofen dilakukan dengan membandingkan harga serapan asetaminofen sampel terhadap asetaminofen baku (PT Kimia Farma) pada  $\lambda_{\text{maks}} = 240 \text{ nm}$ .

Penentuan kelarutan yang digunakan adalah secara penaikan suhu (elevated temperature) menurut Mamdouh A. Moustafa, Abdulla M. Molokhia dan M. Wafik Gouda (5). Pemilihan metode ini didasarkan pada ketepatan hasil (akurasi) yang sama tetapi waktu yang dibutuhkan untuk mencapai suatu larutan jenuh lebih singkat dibandingkan dengan cara konvensional yang membutuhkan waktu sampai 48 jam. (22)

Batas waktu 4 jam untuk pengambilan sampel pada penelitian ini ditetapkan berdasarkan hasil orientasi, dimana pengambilan sampel setelah batas waktu tersebut tidak lagi menunjukkan peningkatan kelarutan berarti dapat diasumsikan bahwa sistem tersebut sudah jenuh. Sebagai contoh larutan asetaminofen dalam air pada pengambilan sampel 2 jam memberikan serapan 0,485 ; 4 jam



memberikan serapan 0,498 dan selanjutnya 6 jam, 8 jam dan 10 jam tetap memberikan serapan 0,498. Akan tetapi pada setiap kali perlakuan, pengambilan sampel tetap dilakukan sampai 6 jam untuk lebih meyakinkan bahwa sistem yang terjadi sudah benar-benar jenuh.

Penentuan kelarutan asetaminofen dengan metode penaikan suhu dilakukan melalui empat tahap, yaitu : pembuatan larutan jenuh, pemanasan pada bermacam-macam suhu, pengambilan sampel dan analisa kuantitatif.

Pengolahan datanya dihitung dengan metode least squares atau analisa regresi menurut persamaan Arrhenius:

$$\log X = \frac{-\Delta H \text{ lar.}}{2,303 R} \cdot \frac{1}{T} + b$$

Dari perbandingan harga  $r$  yang diperoleh dari hasil perhitungan terhadap harga  $r$  tabel dapat diperoleh adanya korelasi linier antara logaritma kelarutan asetaminofen di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven versus suhu ( $\frac{1}{T}$ ) sehingga kelarutan asetaminofen di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven pada suhu kamar ( $30^{\circ}\text{C}$ ) didapatkan sebagai hasil ekstrapolasi. Ternyata hasil ekstrapolasi kelarutan asetaminofen di dalam air pada suhu  $25^{\circ}\text{C}$  (14,18 mg/ml) sesuai dengan kelarutan asetaminofen di dalam air yang tertera pada Farmakope Indonesia Edisi Ketiga (kelarutan 1:70).

Dengan bertambahnya fraksi volume propilenglikol atau gliserol dalam sistem pelarut, maka kelarutan asetaminofen juga meningkat serta didapatkan korelasi li-

nier antara log kelarutan asetaminofen di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven versus fraksi volume propilenglikol atau gliserol dalam sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air. Ini sesuai dengan persamaan :  $\log S_m = \log S_w + \sigma \cdot f_c$  dimana kekuatan solubilisasi propilenglikol atau gliserol didefinisikan sebagai  $\sigma$  yang merupakan harga slop dari  $\log S_m$  vs  $f_c$ . Jadi bila fraksi volume kosolven meningkat, maka kelarutan suatu zat di dalam sistem tersebut akan meningkat pula. Menurut Hamza (18) pada keadaan jenuh yaitu larutan asetaminofen dalam air (konsentrasi 14 mg/ml) harga konstanta dielektrik menurun dari 78,5 menjadi 70,1 (lihat gambar 8). Harga konstanta dielektrik sistem propilenglikol - air dan gliserol - air menurun dengan menaiknya konsentrasi kosolven. Hal ini dapat diterangkan sebagai berikut : bertambahnya fraksi volume propilenglikol atau gliserol akan semakin mendekatkan polaritas sistem pelarut dengan polaritas obat. Harga konstanta dielektrik larutan jenuh asetaminofen dalam air (konsentrasi 14 mg/ml) adalah 70,1 ; sedangkan air 81,0. Adanya perbedaan polaritas yang cukup besar antara zat terlarut (asetaminofen) dengan pelarut (air) menyebabkan asetaminofen agak sukar larut dalam air. Harga konstanta dielektrik sistem 20%PG-80%W adalah 70,1 (lihat tabel II dan gambar 9) ; sedangkan sistem 20%G-80%W adalah 72,0 (lihat tabel II dan gambar 10) yang mempunyai polaritas dekat atau bahkan



sama dengan polaritas asetaminofen sehingga kelarutan asetaminofen dengan penambahan kosolven akan mengalami peningkatan yang cukup besar. Kekuatan solubilisasi propilenglikol lebih besar daripada gliserol. Hal ini terlihat jelas pada persamaan garis  $\log S_m$  vs  $f_c$  dengan mengamati harga slop persamaan garis tersebut, dimana untuk propilenglikol ( $9,3635 \cdot 10^{-3}$ ) lebih besar daripada gliserol ( $2,5741 \cdot 10^{-3}$ ) (lihat gambar 23). Hal ini dapat diterangkan sebagai berikut : harga konstanta dielektrik propilenglikol (32,0) lebih kecil daripada gliserol (42,5) sehingga kemampuan propilenglikol untuk menurunkan polaritas sistem pelarut lebih besar daripada gliserol (lihat tabel I). Dengan penambahan fraksi volume kosolven yang sama yaitu 20%, propilenglikol dapat menurunkan konstanta dielektrik air dari 81,0 menjadi 70,1 (lihat tabel II dan gambar 9) ; sedangkan gliserol hanya mampu menurunkan sampai 72,0 (lihat tabel II dan gambar 10). Jadi kemampuan propilenglikol untuk mendekati atau membuat polaritas sistem pelarut sama dengan polaritas zat terlarut lebih besar daripada gliserol (18). Akan tetapi pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran harga konstanta dielektrik masing-masing sistem pelarut karena keterbatasan alat.

Bila dilihat dari tabel kelarutan asetaminofen pada suhu kamar  $30^{\circ}\text{C}$  (lihat tabel .X), maka untuk melarutkan asetaminofen dengan dosis lazim 120 mg/5 ml atau

24 mg/ml dapat digunakan sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air dengan konsentrasi propilenglikol antara 10 - 20% dan gliserol antara 10 - 25% yang bila ditinjau dari viskositasnya tidak terlalu kental dan rasanya manis.



## BAB VI

### KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Ada korelasi linier antara logaritma kelarutan asetaminofen versus  $\frac{1}{T}$  di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven propilenglikol-glisserol-air.
2. Bertambahnya fraksi volume propilenglikol atau gliserol berbanding lurus dengan logaritma kelarutan asetaminofen di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven propilenglikol-glisserol-air.
3. Kekuatan solubilisasi propilenglikol  $\sigma_{PG} = 9,3635 \cdot 10^{-3}$  lebih besar daripada gliserol  $\sigma_G = 2,5741 \cdot 10^{-3}$ .

## RINGKASAN

Dilakukan penelitian tentang kelarutan asetaminofen di dalam sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air dalam berbagai macam komposisi dengan metode penaikan suhu (elevated temperature) menurut Mamdouh A. Moustafa, Abdulla M. Molokhia dan M. Wafik Gouda. (5)

Dipilihnya sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air untuk menghindari keberatan pemakaian alkohol dan untuk mendapatkan sediaan asetaminofen eliksir non alkoholik.

Asetaminofen (kelarutan 1 : 70) berasal dari PT Riasima Abadi, propilenglikol berasal dari Dow Chemical Pacific Ltd., gliserol berasal dari Dow Chemical Pacific Ltd. yang kesemuanya memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia Edisi Ketiga.

Analisa kuantitatif untuk penetapan kadar guna mengetahui kelarutan asetaminofen dilakukan dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum 246 nm.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa :

- ada korelasi linier antara logaritma kelarutan asetaminofen versus  $\frac{1}{T}$  di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air.
- bertambahnya fraksi volume propilenglikol atau gliserol berbanding lurus dengan logaritma kelarutan asetaminofen di dalam macam-macam perbandingan sistem kosolven propilenglikol - gliserol - air.

- kekuatan solubilisasi propilenglikol  $\sigma_{PG} = 9,3635 \cdot 10^{-3}$  lebih besar daripada gliserol  $\sigma_G = 2,5741 \cdot 10^{-3}$ .



DAFTAR PUSTAKA

1. Gan, Sulistia, dkk., 1980, Farmakologi dan Terapi, Edisi Kedua, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, pp. 166 - 168.
2. Martin E.W., 1966, Husa's Pharmaceutical Dispensing, 6<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, pp. 171 - 180, 709.
3. Yalkowsky S.H., et al, 1975, Solubility of Nonelectrolytes in Polar Solvents III : Alkyl p-Aminobenzoates in Polar and Mixed Solvents, J. Pharm. Sci., 64, p. 48.
4. Yalkowsky S.H., et al, 1981, Solubility and Solubilization of Nonelectrolytes and Solubilization of Drugs by Cosolvents, in Techniques of Solubilization of Drugs, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, pp. 1 - 14, 91 - 134.
5. Moustafa M.A., et al, 1981, Phenobarbital Solubility in Propylene Glycol - Glycerol - Water Systems , J. Pharm. Sci., 70, pp. 1172 - 1174.
6. Martin A.N., J. Swarbrick, A. Cammarata, 1969, Physical Pharmacy, 2<sup>nd</sup> edition, Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 24 - 25, 289 - 324, 444.
7. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979, Farmakope Indonesia, Edisi Ketiga, Jakarta, pp. 32, 37, 271, 534, 827.
8. Swarbrick J., 1970, In Vitro Models of Drug Dissolution, Current Concepts in The Pharmaceutical Sciences :

- Biopharmaceutic, Chapter 6, Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 268 - 270.
9. Paruta A.N., et al, 1964, Solubility of Salicylic Acid as a Function of Dielectric Constant, J. Pharm. Sci., 53, p. 1353.
  10. Martin E.W. and E.F. Cook, 1961, Remington's Practice of Pharmacy, 11<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, pp. 175 - 182.
  11. Cooper and Gunn's, 1972, Tutorial Pharmacy, 6<sup>th</sup> edition, Pitman Medical Publishing Company Limited, pp. 8 - 12.
  12. Gorman W.G. and G.D. Hall, 1964, Dielectric Constant Correlations with Solubility and Solubility Parameter, J. Pharm. Sci., 53, pp. 1017 - 1020.
  13. The Council of The Pharmaceutical Society of Great Britain, 1982, Martindale The Extra Pharmacopoeia, 28<sup>th</sup> edition, The Pharmaceutical Press., London, pp. 268 - 271.
  14. Stecher P.G., et al, 1976, The Merck Index, An Encyclopedia of Chemical and Drugs, 9<sup>th</sup> edition, Merck and Co., New York, pp. 36 - 62.
  15. Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, 1984, Informasi Spesialite Obat Indonesia, Edisi Farmakoterapi, Volume 4, P.T. Anem Kosong Anem, Jakarta, pp. 144 - 155.
  16. Department of Health and Social Security, Ministry of Health and Social Services for Northern Ireland, 1980,

- British Pharmacopoeia, Volume I, Published on the recommendation of the Medicines Commission, London, pp. 212, 375.
17. Spiegel A.J. and M.M. Noseworthy, 1963, Use of Non-aqueous Solvents in Parenteral Products, J. Pharm. Sci., 52, pp. 923 - 926.
  18. Hamza Y.E. and A.N. Paruta, 1985, Solubilization of Paracetamol using Non-ionic Surfactants and Co-solubilizers, Drug Development and Industrial Pharmacy, 11, Marcel Dekker, Inc., pp. 187 - 206.
  19. United States Pharmacopelial Convention Inc., The Pharmacopoeia of the United States of America, 21<sup>st</sup> revision, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Md 20852, pp. 11, 12.
  20. Paruta A.N. and J.W. Mauger, 1971, Solubility of Sodium Salicylate in Mixed Solvent Systems, J. Pharm. Sci., 60, pp. 433 - 434.
  21. Mattok G.L., 1971, Acetaminophen III : Dissolution Studies of Commercial Tablets of Acetaminophen and Comparison with In Vivo Absorption Parameters, J. Pharm. Sci., 60, p. 561.
  22. Restaino F.A. and A.N. Martin, 1964, Solubility of Benzoic Acid and Related Compounds in a Series of n-Alkanols, J. Pharm. Sci., 53, p. 637.
  23. Mills F.C., 1955, Statistical Methods, 3<sup>rd</sup> edition , Holt, Rinehart and Winston, New York, p. 305.