

# SKRIPSI

RULLI SULAEMAN

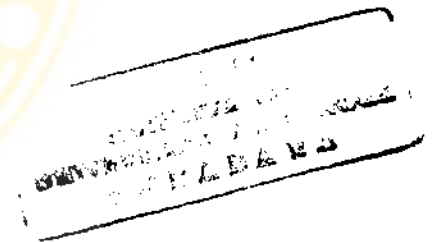
## PARAMETER TERMODINAMIKA DALAM PROSES PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI ASAM MEFENAMAT- $\beta$ -SIKLODEKSTRIN



FF 136 DA

Sci

P



FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA  
BAGIAN FARMASETIKA  
SURABAYA  
2007



## Lembar Pengesahan

# PARAMETER TERMODINAMIKA DALAM PROSES PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI ASAM MEFENAMAT- $\beta$ -SIKLODEKSTRIN

## SKRIPSI

Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada  
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga  
2007

Oleh :


**RULLI SULAEMAN**


NIM : 050312672

Skripsi ini telah disetujui  
Tanggal 27 September 2007 oleh :

**Pembimbing Utama**

**Pembimbing Serta**

  
Dra. Dewi Isdiartuti, MSi., Apt.  
NIP. 131932684

  
Dra. Hj. Soemartina S.MARS., Apt.  
NIP. 130517153

## KATA PENGANTAR

Naskah skripsi yang berjudul **“PARAMETER TERMODINAMIKA DALAM PROSES PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI ASAM MEFENAMAT- $\beta$ -SIKLODEKSTRIN”** ini dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Segala puji bagi Allah, Tuhan semesta alam yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNya, kelancaran serta petunjukNya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan usaha yang semaksimal mungkin. Tentunya terselesaikannya skripsi ini tidak terlepas dari bantuan banyak pihak yang telah memberikan saya sumbangan materi, saran, pemikiran dan motivasi selama proses pengerjaan skripsi. Maka perkenankanlah saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Dra. Dewi Isadiartuti, M.Si., Apt. dan Ibu Dra. Hj. Soemartina S., MARS., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan dosen pembimbing serta yang telah tulus ikhlas menerima saya menjadi anak bimbing skripsi dan memberikan bimbingan, waktu, saran, pemikiran, materi, dorongan moril serta motivasi, dan senantiasa menunjukkan kesabaran sampai waktu-waktu terakhir penyelesaian skripsi ini.
2. Ibu Dra. Hj. Esti Hendaridi, M.Si, Ph.D, dan Bapak Muh. Agus Syamsur Rijal, M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu, memberikan saran, bimbingan, dan tambahan ilmu demi perbaikan skripsi ini.
3. Bapak Drs. Bambang Widjaja, Apt., M.Si., selaku Kepala Bagian Farmasetika yang telah memberikan kesempatan untuk menggunakan fasilitas yang ada di laboratorium Teknologi Farmasi, serta seluruh staf pengajar Bagian Farmasetika yang telah membantu dan memberikan saran-saran yang sangat berharga yang membantu penyelesaian skripsi ini.
4. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, atas segala fasilitas yang diberikan selama perkuliahan maupun penyelesaian skripsi ini.
5. Bapak Prof. Dr. Gunawan Indrayanto, Apt., selaku dosen wali yang pernah memberikan masukan agar bisa sukses kuliah sambil bekerja.

6. Bapak Drs. Soebahagiono, Apt., yang telah bersedia memberikan masukan dan tambahan ilmu dalam penyelesaian skripsi ini.
7. Ibu Dr. Aty Widyawaruyanti, M.Si., Apt selaku staf pengajar Bagian Ilmu Bahan Alam yang telah memberikan kepercayaan kepada saya untuk ikut terlibat dalam *Teaching Grant Project* sehingga memberikan tambahan ilmu.
8. Para dosen serta guru saya, yang telah mendidik dan mengajarkan ilmu hingga menghantarkan saya ke jenjang pendidikan sarjana.
9. Seluruh laboran laboratorium Bagian Farmasetika, Bapak Supriyono, Bapak Harmono, dan Ibu Ari atas segala bantuan dan kesabarannya selama ini.
10. Ayah, Bunda, kakak tercinta Ir. Sofyan S, dr. Lenny N, Yusar dan adik tersayang Bripda Widy S di Cianjur. Terimakasih tak terkira atas segala doa, cinta, kasih sayang, nasehat dan motivasi yang tidak pernah berhenti untuk saya.
11. Genk 31 yang merupakan teman terdekat di FFUA saat ini Rudy, Jemmy, dan Paundra yang selalu memberi ide aneh, canda, celotehan dan tawa sehingga sejenak terlepas dari beban pikiran pengerjaan skripsi.
12. Rekan kerja di BIMANTARA PAPER Sugeng Nurbiantoro yang selalu menanyakan kemajuan skripsi saya di sela-sela kerja.
13. Teman-teman satu bimbingan skripsi Cynthia, Achmad dan Mas Putu atas bantuan materi bahan skripsinya.
14. Teman-teman mahasiswa FK di KTB atas dorongan semangat dan kerelaannya meminjamkan sebagian ruangan rumahnya untuk penyimpanan barang dagangan saya.
15. Bapak dr. Muh Usman Sp.FK yang saya anggap sebagai orang tua sendiri selama saya berada di Surabaya, terimakasih atas nasihat-nasihatnya.
16. Semua pihak yang tidak mungkin disebutkan satu persatu.

Seperti pepatah “Tidak ada gading yang tidak retak” maka saya bersedia menerima kritik, saran dan masukan yang membangun dari semua pihak demi perbaikan naskah skripsi ini. Akhir kata semoga naskah skripsi ini bisa memberikan manfaat bagi yang membutuhkannya.

Surabaya, Agustus 2007

Penyusun

## RINGKASAN

### PARAMETER TERMODINAMIKA DALAM PROSES PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI ASAM MEFENAMAT- $\beta$ -SIKLODEKSTRIN

Rulli Sulaeman

Asam mefenamat merupakan obat antiinflamasi non steroid yang umum digunakan untuk pengobatan nyeri dan inflamasi (Mc Evoy, 2002). Asam mefenamat memiliki kelarutan dalam air yang kecil yaitu 0,0041 g/100 mL pada suhu 25 °C dan 0,008 g/100 mL pada suhu 37 °C (Budavari, 2001). Karakteristiknya yang sukar larut dalam air dan sangat hidrofob sering menimbulkan masalah dalam formulasi dan disolusinya. (Adam *et.al*, 2005).

Pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin banyak menarik perhatian peneliti dewasa ini. Hal ini disebabkan karena pembentukkan senyawa inklusi ini dapat memperbaiki beberapa sifat fisikokimia obat antara lain stabilitas, kelarutan, laju disolusi, permeabilitas membran, dan laju absorpsi disamping juga dapat mengurangi efek iritasi bahan obat pada saluran pencernaan (Bekers *et.al*, 1991).

Asam mefenamat dapat membentuk kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin dengan masuknya bagian xilil atau bagian inti aromatis asam benzoat dari asam mefenamat yang bersifat hidrofobik ke dalam rongga hidrofobik  $\beta$ -siklodekstrin menghasilkan kompleks inklusi dengan perbandingan molar asam mefenamat :  $\beta$ -siklodekstrin = 1 : 1 (Pop *et.al.*, 2002; Bogdan *et.al.*, 2004). Dengan terbentuknya kompleks inklusi asam mefenamat dengan  $\beta$ -siklodekstrin maka kelarutan asam mefenamat akan meningkat (Lestari *et.al.*, 2005).

Pembentukan kompleks asam mefenamat dipengaruhi oleh dua faktor utama yaitu ukuran molekul  $\beta$ -siklodekstrin dan *guest* serta termodinamika. Ukuran molekul berkaitan erat dengan kemampuan sebuah *guest* untuk memasuki rongga dari  $\beta$ -siklodekstrin. Sedangkan termodinamika berkaitan erat dengan stabilitas pembentukan kompleks.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana parameter termodinamika dalam proses pembentukan kompleks inklusi antara asam mefenamat dengan  $\beta$ -siklodekstrin yang ditentukan dengan melakukan uji kelarutan asam mefenamat pada berbagai konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin (0,0;  $2,5 \cdot 10^{-3}$ ;  $5,0 \cdot 10^{-3}$ ;  $7,5 \cdot 10^{-3}$ ; dan  $10,0 \cdot 10^{-3}$  M) dan berbagai suhu (32, 37 dan  $42 \pm 0,5$  °C). Pelarut yang digunakan yaitu dapar fosfat pH  $7,0 \pm 0,5$ . Kelarutan asam mefenamat ditentukan pada waktu kelarutan jenuhnya yaitu pada enam jam dengan kecepatan *waterbath shaker* pada 130 kali per-menit. Kadar asam mefenamat yang terlarut diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum asam mefenamat yaitu 285,06 nm.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelarutan asam mefenamat meningkat dengan meningkatnya konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin. Peningkatan suhu, menyebabkan penurunan harga tetapan stabilitas pembentukan kompleks. Harga tetapan stabilitas kompleks pada suhu 32, 37 dan  $42 \pm 0,5$  °C berturut-turut .

219,0994; 138,3776; dan 86,5950  $M^{-1}$ . Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada pembentukan kompleks inklusi asam mefenamat- $\beta$ -siklodekstrin memberikan harga perubahan entalpi ( $\Delta H$ ) negatif yang menunjukkan bahwa proses pembentukan kompleks merupakan reaksi eksoterm, harga perubahan energi bebas ( $\Delta G$ ) negatif yang menunjukkan bahwa reaksi berjalan spontan dan harga perubahan entropi ( $\Delta S$ ) negatif yang menunjukkan bahwa pada sistem derajat ketidakteraturan rendah, sehingga sistem lebih teratur.



**ABSTRACT****THERMODYNAMIC PARAMETER OF INCLUSION COMPLEX  
FORMATION BETWEEN  
MEFENAMIC ACID WITH  $\beta$ -CYCLODEXTRIN**

Mefenamic Acid is a poorly water soluble nonsteroidal anti inflammatory drug. The aqueous solubility of mefenamic acid can be improved by using  $\beta$ -cyclodextrin. The ability of  $\beta$ -cyclodextrin to form an inclusion complex with a guest molecule is a function of two factors. The first is steric and depend on the relative size of  $\beta$ -cyclodextrin cavity to the size of the guest molecule. The second is the thermodynamic interaction between the different component of the system.

Formation of an inclusion complex in the solution (phosphate buffer pH 7,0 containing various concentration of  $\beta$ -cyclodextrin (0,0;  $2.5 \cdot 10^{-3}$ ;  $5.0 \cdot 10^{-3}$ ;  $7.5 \cdot 10^{-3}$ ; and  $10.0 \cdot 10^{-3}$  M)) and various temperatures (32, 37, and  $42 \pm 0,5$  °C) could be determined by solubility method.

The results showed that solubility of mefenamic acid increased by the increasing of  $\beta$ -cyclodextrin concentration. The increasing of temperature made the complex stability constant decreased. The result showed that formation complex inclusion between mefenamic acid with  $\beta$ -cyclodextrin had negative  $\Delta H$ , negative  $\Delta G$ , and negative  $\Delta S$ .

**Key words : mefenamic acid, inclusion complexes,  $\beta$ -cyclodextrin, solubility enhancement, and thermodynamic.**

**DAFTAR ISI**

	<b>Halaman</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	..ii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	..iii
<b>RINGKASAN</b> .....	..v
<b>ABSTRACT</b> .....	..vii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	..viii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	..xi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	..xii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	..xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	..1
1. 1. Latar Belakang Masalah.....	..1
1. 2. Rumusan Masalah.....	..4
1. 3. Tujuan Penelitian.....	..4
1. 4. Manfaat Penelitian.....	..4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	..5
2. 1. Asam Mefenamat.....	..5
2. 2. Kompleks Inklusi.....	..7
2. 3. Siklodekstrin.....	..10
2. 4. $\beta$ -siklodekstrin.....	..15
2. 5. Termodinamika.....	..17
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL</b> .....	..21
3. 1. Uraian Kerangka Konseptual.....	..21
3. 2. Skema Kerangka Konseptual.....	..23
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b> .....	..24
4. 1. Bahan dan Alat.....	..24
4. 1. 1. Bahan.....	..24
4. 1. 2. Alat.....	..24
4. 2. Metode Penelitian.....	..24
4. 2. 1. Pemeriksaan Kualitatif Asam Mefenamat.....	..24
4. 2. 2. Pemeriksaan Kualitatif $\beta$ -siklodekstrin.....	..25
4. 2. 3. Rancangan Penelitian.....	..26



4. 2. 4. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 .....	28
4. 2. 5. Pembuatan Larutan $\beta$ -siklodekstrin dalam Dapar Fosfat pH 7,0...	28
4. 2. 6. Pembuatan Larutan Baku Induk Asam Mefenamat .....	29
4. 2. 7. Pembuatan Larutan Baku Kerja Asam Mefenamat.....	29
4. 2. 8. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Baku Asam Mefenamat .....	30
4. 2. 9. Pengamatan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat.....	30
4. 2.10. Pengamatan Jumlah Asam Mefenamat Terlarut dalam Larutan $\beta$ - Siklodekstrin Berbagai Konsentrasi pada Berbagai Suhu.....	31
4. 3. Analisis Data .....	31
4. 3. 1. Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat.....	31
4. 3. 2. Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan $\beta$ - Siklodekstrin Berbagai Konsentrasi pada Berbagai Suhu.....	32
4. 3. 3. Perhitungan Parameter Termodinamika Asam Mefenamat dalam Larutan $\beta$ -siklodekstrin.....	32
<b>BAB V HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>33</b>
5.1 Hasil Pemeriksaan Bahan.....	33
5.1.1 Asam Mefenamat .....	33
5.1.2 $\beta$ -siklodekstrin.....	34
5.2 Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat.....	35
5.2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0.....	35
5.2.2 Pengaruh $\beta$ -siklodekstrin terhadap Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat .....	35
5.2.3 Pembuatan Kurva Baku Asam Mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung $\beta$ -siklodekstrin.....	35
5.2.4 Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat pada Suhu $32 \pm 0,5$ °C Dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0.....	36
5.3 Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat.....	37
5.3.1 Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan $\beta$ -siklodekstrin Berbagai Konsentrasi pada Berbagai Suhu.....	37

**5.3.2 Perhitungan Parameter Termodinamika**

Asam Mefenamat dalam Larutan $\beta$ -siklodekstrin .....	39
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>42</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN.....</b>	<b>48</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>49</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>52</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1. Karakteristik fisik beberapa jenis siklodekstrin .....	11
V.1. Hasil pengamatan organoleptis dan analisis termal DTA .....	33
V.2. Data bilangan gelombang spektrum FT-IR asam mefenamat .....	33
V.3. Hasil pemeriksaan organoleptis dan analisis termal DTA.....	34
V.4. Data bilangan gelombang spektrum FT-IR $\beta$ -siklodekstrin.....	34
V.5. Pengamatan absorban larutan baku asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung $\beta$ -siklodekstrin berbagai konsentrasi ....	36
V.6. Data kelarutan asam mefenamat pada suhu $32 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ dalam larutan dapar fosfat pH 7,0.....	37
V.7. Kelarutan asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 pada berbagai konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin pada suhu $32 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ( $305 \text{ }^\circ\text{K}$ ).....	38
V.8. Kelarutan asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 pada berbagai konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin pada suhu $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ( $310 \text{ }^\circ\text{K}$ ).....	38
V.9. Kelarutan asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 pada berbagai konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin pada suhu $42 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ( $315 \text{ }^\circ\text{K}$ ).....	39
V.10. Persamaan regresi antara konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin. dan kelarutan asam mefenamat.....	39
V.11. Harga tetapan stabilitas pembentukan kompleks asam mefenamat- $\beta$ -siklodekstrin pada berbagai suhu.....	40
V.12. Harga parameter-parameter termodinamika pembentukan kompleks inklusi asam mefenamat- $\beta$ -siklodekstrin .....	41

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
2. 1. Struktur asam mefenamat.....	5
2. 2. Diagram teoritis fase kelarutan .....	9
2. 3. Ilustrasi proses pembentukan kompleks inklusi.....	10
2. 4. Rumus struktur $\beta$ -siklodekstrin.....	15
2. 5. Kompleks inklusi asam mefenamat- $\beta$ -siklodekstrin .....	16
2. 6. Kurva hubungan antara Log K dan $1/T$ .....	19
3. 1. Kerangka konseptual.....	23
4. 1. Skema rancangan penelitian.....	27
5. 1. Kurva baku asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0....	36
5. 2. Kurva kelarutan asam mefenamat pada suhu $32 \pm 0,5$ °C dalam larutan dapar fosfat pH 7,0.....	37
5. 3. Kurva hubungan antara konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin (M) terhadap kelarutan asam mefenamat (M).....	39
5. 4. Kurva regresi linier hubungan antara Log K dan $1/T$ .....	40

**DAFTAR LAMPIRAN**

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. Sertifikat Analisis Asam Mefenamat Sampel .....	52
Lampiran 2. Sertifikat Analisis $\beta$ -siklodekstrin .....	53
Lampiran 3. Thermogram DTA Asam Mefenamat dan $\beta$ -siklodekstrin .....	54
Lampiran 4. Spektrum FT-IR Asam Mefenamat Sampel dan Standar .....	55
Lampiran 5. Spektrum FT-IR $\beta$ -siklodekstrin .....	56
Lampiran 6. Profil Spektrum UV-Vis Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 .....	57
Lampiran 7. Profil Spektrum UV-Vis Asam Mefenamat dengan Penambahan $\beta$ -siklodekstrin konsentrasi ekuivalen dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 .....	58
Lampiran 8. Data Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat .....	59
Lampiran 9. Tabel Data Absorban dan Kadar Asam Mefenamat pada Uji Kelarutan pada Berbagai Konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin .....	61
Lampiran 10. Tabel Kelarutan Asam Mefenamat Pada Berbagai Konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin .....	63
Lampiran 11. Contoh Perhitungan Kadar Asam Mefenamat Terlarut .....	64
Lampiran 12. Perhitungan Parameter-parameter Termodinamika .....	65
Lampiran 13. Pengamatan Absorban Larutan Baku Kerja Asam Mefenamat dengan Penambahan $\beta$ -siklodekstrin konsentrasi ekuivalen dalam larutan Dapar Fosfat pH 7,0 .....	67
Lampiran 14. Hasil Uji Statistik Anova Satu Arah untuk Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat .....	68
Lampiran 15. Tabel Nilai Koefisien Korelasi (r) .....	71
Lampiran 16. Tabel Distribusi F .....	72
Lampiran 17. Hasil Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat pada Suhu $32 \pm 0,5$ °C Dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 .....	73
Lampiran 18. Hasil Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin pada suhu $32 \pm 0,5$ °C (305 K) .....	76

<b>Lampiran 19. Hasil Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi <math>\beta</math>-siklodekstrin pada suhu <math>37 \pm 0,5</math> °C (310 K).....</b>	<b>79</b>
<b>Lampiran 20. Hasil Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi <math>\beta</math>-siklodekstrin pada suhu <math>42 \pm 0,5</math> °C (315 K).....</b>	<b>82</b>



## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Masalah

Asam mefenamat pertama kali diperkenalkan pada tahun 1963 sebagai salah satu golongan NSAID (*Non Steroidal Antiinflammatory Drug*). Asam mefenamat merupakan salah satu derivat asam antranilat (*fenamate*). Obat ini memiliki aktivitas analgesik dan antipiretik, dan juga memiliki efek antiinflamasi yang kecil. Asam mefenamat digunakan untuk menghilangkan nyeri ringan sampai sedang seperti sakit kepala, sakit gigi, nyeri setelah melahirkan, nyeri setelah operasi, *dysmenorrhoea*, gangguan sendi dan gangguan *musculoskeletal* (Mc Evoy, 2002; Sweetman, 2002). Asam mefenamat tersedia dalam bentuk sediaan tablet, kaplet, kapsul, tablet salut selaput dan kaplet salut selaput dengan dosis 250 mg dan 500 mg. Juga tersedia dalam bentuk sirup dan suspensi dengan dosis 50 mg / 5 mL (ISO, 2003).

Asam mefenamat dengan aktivitas analgesik merupakan obat yang diperlukan untuk suatu kondisi segera, hendaknya diformulasi sedemikian rupa sehingga obat cepat diabsorpsi dan cepat menghilangkan rasa sakit yang diderita oleh pasien. Asam mefenamat memiliki kelarutan yang kecil dalam air (0,0041 g/100 mL (25 °C) dan 0,008 g/100 mL (37 °C) pada pH 7,1) (Budavari, 2001).

Sejak lama diketahui bahwa kelarutan merupakan salah satu faktor yang menentukan dalam proses absorpsi, terutama untuk sediaan-sediaan oral. Kaplan menemukan bahwa biasanya masalah bioavailabilitas dan absorpsi seringkali terjadi ketika kelarutan obat kurang dari 1 % (1 g/100 mL) pada pH 1-8 (Aulton, 1988). Pada pengembangan bentuk sediaan farmasi yang berkhasiat, aman, dan efektif, dewasa ini lazim dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutan senyawa aktif sukar larut, kalau mungkin disertai dengan penurunan dosis (Banker & Rhodes, 1979). Oleh karena itu, banyak dikembangkan upaya untuk meningkatkan kelarutan obat-obat tersebut. Berbagai upaya yang dapat dilakukan antara lain dengan memodifikasi sifat-sifat bahan obat (mikronisasi, pembentukan sistem dispersi solida, pembentukan sistem adsorpsi minuskular, pembentukan polimorf metastabil), penambahan bahan-bahan yang dapat meningkatkan

kelarutan (surfaktan) dan pembentukan senyawa-senyawa baru (pembentukan garam, ester atau kompleks inklusi) (Yalkowsky, 1981). Namun pemilihan suatu metode pelarutan terutama tergantung pada sifat fisika kimia bahan obat dan derajat pelarutan yang diperlukan. Di antara upaya-upaya tersebut, pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin merupakan salah satu alternatif yang potensial untuk dikembangkan. Selain dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi, senyawa ini dapat meningkatkan stabilitas serta menurunkan efek samping obat pada saluran pencernaan (Nambu, 1988).

Bahan pembentuk kompleks inklusi yang umum digunakan dalam pembentukan kompleks inklusi untuk meningkatkan kelarutan bahan obat dalam air adalah siklodekstrin. Siklodekstrin dan senyawa-senyawa turunannya memiliki sifat khas yang bisa dimanfaatkan dalam bidang kefarmasian yaitu kemampuannya untuk membentuk kompleks dengan berbagai macam molekul obat (Reddy *et al.*, 2004).

Siklodekstrin merupakan suatu polimer makrosiklik yang terdiri dari molekul-molekul glukosa yang berikatan secara  $\alpha$ -1,4 membentuk suatu rantai oligopiranososa. Bahan yang paling umum digunakan adalah  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$  – siklodekstrin. Masing-masing senyawa tersebut terdiri dari 6, 7 dan 8 unit glukosa dengan diameter rongga masing-masing 6, 8 dan 10 Å. Tiap tipe siklodekstrin memiliki sifat yang berbeda dalam hal sifat fisika kimia (Bekers *et al.*, 1991). Bagian luar senyawa siklodekstrin bersifat hidrofilik sedangkan bagian dalam rongga bersifat hidrofobik (Budavari, 2001). Bahan obat yang sukar larut dalam air/hidrofobik dapat masuk ke dalam rongga siklodekstrin yang bersifat hidrofobik. Kompleks yang terbentuk merupakan kompleks yang bersifat hidrofilik di bagian luarnya sehingga senyawa obat yang sukar larut akan menjadi mudah larut.

Syarat yang harus dipenuhi oleh *guest* (senyawa tamu), yakni senyawa obat yang sukar larut tersebut, yaitu *guest* harus sesuai secara struktur atau paling tidak sebagian dari struktur *guest* tersebut masuk ke dalam rongga siklodekstrin. Kompleks tidak akan stabil apabila ukuran dari *guest* terlalu kecil sehingga senyawa tersebut akan mudah terlepas (Bekers *et al.*, 1991).



Diantara tipe-tipe siklodekstrin yang ada yakni  $\alpha$ -siklodekstrin,  $\beta$ -siklodekstrin, dan  $\gamma$ -siklodekstrin, yang paling sering digunakan adalah tipe  $\beta$ -siklodekstrin, karena diameter rongganya yang cukup besar sehingga mudah dimasuki oleh *guest*, disamping juga secara komersial mudah didapat (Abdou, 1989). Asam mefenamat dapat membentuk kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin dengan masuknya bagian xilil atau bagian inti aromatis asam benzoat dari asam mefenamat yang bersifat hidrofobik ke dalam rongga hidrofobik  $\beta$ -siklodekstrin. Kompleks inklusi terbentuk dengan perbandingan molar asam mefenamat :  $\beta$ -siklodekstrin = 1 : 1 (Pop *et al.*, 2002; Bogdan *et al.*, 2004). Terbentuknya kompleks inklusi asam mefenamat -  $\beta$ -siklodekstrin ini dapat meningkatkan kelarutan asam mefenamat (Lestari *et al.*, 2005).

Kompleks yang terbentuk akan distabilkan oleh beberapa bentuk ikatan intermolekuler seperti ikatan *Van der Waals* dan ikatan hidrogen, interaksi hidrofob, dan pelepasan energi tinggi. Reaksi pembentukan kompleks adalah reaksi *reversible* (Connors, 2000). Senyawa kompleks yang terbentuk secara berkesinambungan akan mengalami disosiasi menghasilkan obat bebas dan bahan pembentuk kompleks, tetapi dalam waktu sangat singkat akan diimbangi peristiwa asosiasi molekul obat bebas dan bahan pembentuk kompleks. Kemampuan suatu molekul untuk berasosiasi dan berdisosiasi mencapai kesetimbangan dapat dilihat dari harga tetapan stabilitas pembentukan kompleks (K) (Shimpi *et al.*, 2005). Harga K ini berkaitan langsung dengan nilai energi bebas ( $\Delta G$ ) pembentukan kompleks (Connors, 2000).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui proses terbentuknya kompleks inklusi antara asam mefenamat dengan  $\beta$ -siklodekstrin. Dengan mengetahui harga parameter termodinamika ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$ , dan  $\Delta S$ ) dapat lebih dipahami interaksi terbentuknya kompleks inklusi antara asam mefenamat dengan  $\beta$ -siklodekstrin. Parameter termodinamika ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$ , dan  $\Delta S$ ) ditentukan dengan melakukan uji kelarutan asam mefenamat pada berbagai konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin ( $0$ ;  $2,5 \cdot 10^{-3}$ ;  $5,0 \cdot 10^{-3}$ ;  $7,5 \cdot 10^{-3}$ ; dan  $10,0 \cdot 10^{-3}$  M) yang dilakukan pada berbagai suhu ( $32$ ,  $37$  dan  $42 \pm 0,5$  °C) pada pengamatan pH  $7,0$ .

### 1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana parameter termodinamika ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$ , dan  $\Delta S$ ) pembentukan kompleks inklusi asam mefenamat- $\beta$ -siklodekstrin pada penelitian yang dilakukan pada suhu 32, 37 dan  $42 \pm 0,5$  °C dengan pH 7,0.

### 1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan harga parameter termodinamika ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$ , dan  $\Delta S$ ) yang terlibat dalam proses pembentukan kompleks inklusi asam mefenamat-  $\beta$ -siklodekstrin.

### 1.4. Manfaat

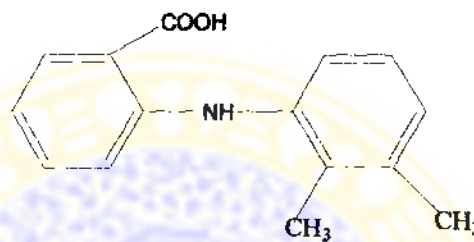
Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi harga parameter termodinamika ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$ , dan  $\Delta S$ ) yang terlibat dalam pembentukan kompleks inklusi asam mefenamat-  $\beta$ -siklodekstrin sehingga proses terbentuknya kompleks inklusi asam mefenamat-  $\beta$ -siklodekstrin dapat dipahami.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2. 1. Asam Mefenamat

Asam Mefenamat memiliki nama kimia asam 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoat atau asam N-2,3-xililantranilat. Asam mefenamat mempunyai rumus molekul  $C_{15}H_{15}NO_2$  dengan berat molekul 241,29 (Depkes RI, 1995; Budavari, 2001). Struktur asam mefenamat ditunjukkan oleh gambar 2.1



Gambar 2.1 Struktur asam mefenamat (Depkes RI, 1995)

Asam mefenamat berupa serbuk hablur dengan warna putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau (Depkes RI, 1995; *Great Britain the Government on Health*, 1993). Asam mefenamat memiliki titik lebur pada suhu  $230^{\circ}C$  disertai dengan peruraian. Asam mefenamat larut dalam larutan alkali hidroksida, agak sukar larut dalam kloroform, sukar larut dalam etanol dan metanol dan praktis tidak larut dalam air (Depkes RI, 1995). Kelarutan asam mefenamat dalam air pada pH 7,1 sebesar 0,0041 g/100 ml pada suhu  $25^{\circ}C$ , pada  $37^{\circ}C$  kelarutan asam mefenamat dalam air dengan pH 7,1 sebesar 0,008 g/100 ml, selain itu asam mefenamat larut sebagian dalam eter (Budavari, 2001). Asam mefenamat mempunyai nilai pKa sebesar 4,2 (Mc Evoy, 2002). Asam mefenamat sebaiknya disimpan dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya pada suhu dibawah  $40^{\circ}C$  atau lebih baik lagi pada suhu  $15 - 30^{\circ}C$  (Depkes RI, 1995; Mc Evoy, 2002).

Asam mefenamat termasuk salah satu obat golongan *nonsteroidal antiinflammatory drug* (NSAID) derivat asam antranilat (fenamat) yang memiliki aktivitas analgesik dan antipiretik dengan sifat anti inflamasi yang kecil. Belum

ada penjelasan mengenai mekanisme kerja yang tepat dari asam mefenamat, tetapi secara prinsip aksinya berkaitan dengan penghambatan sintesa prostaglandin. Asam mefenamat menghambat sintesa prostaglandin dalam jaringan tubuh dengan menghambat enzim siklooksigenase yang mengkatalisis pembentukan prostaglandin pada jalur asam arakidonat. Enzim siklooksigenase memiliki 2 isoenzim, yaitu siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Asam mefenamat menghambat kedua isoenzim tersebut. Golongan fenamat, termasuk di dalamnya asam mefenamat, berkompetisi dengan prostaglandin sehingga mempengaruhi prostaglandin yang terbentuk (Mc Evoy, 2002).

Asam mefenamat digunakan untuk menghilangkan nyeri ringan sampai sedang termasuk sakit kepala, nyeri gigi, nyeri setelah operasi dan setelah melahirkan, dysmenorrhoea, gangguan sendi dan muskuloskeletal seperti osteoarthritis dan rheumatoid arthritis, menorrhagia dan pada anak-anak yang demam dan menderita *juvenile idiopathic arthritis*. Penggunaan asam mefenamat untuk menghilangkan nyeri tidak boleh lebih dari tujuh hari. Sedangkan untuk dysmenorrhoea terapi dengan asam mefenamat dimulai pada saat awal terjadinya pendarahan dan timbulnya gejala dan hendaknya tidak lebih dari 2-3 hari (Mc Evoy, 2002; Sweetman, 2002). Asam mefenamat dibutuhkan untuk suatu kondisi segera sehingga asam mefenamat hendaknya diformulasi untuk dapat mencapai sasaran dengan cepat. Asam mefenamat mempunyai laju disolusi yang rendah, 75 % asam mefenamat terdisolusi dalam suatu media disolusi berupa HCl 0,1 N dalam waktu 180 menit. Rendahnya laju disolusi asam mefenamat tersebut disebabkan karena asam mefenamat sukar larut dalam air dan sulitnya pembasahan partikel-partikel asam mefenamat (Bhadra *et al.*, 2004). Asam mefenamat termasuk obat yang sukar larut dalam air, oleh karena itu laju disolusi asam mefenamat merupakan tahap penentu kecepatan terhadap bioavailabilitasnya (Shargel & Yu, 1988).

Asam mefenamat diberikan secara peroral, dan lebih baik diberikan dengan makanan untuk meminimalkan efek samping yang terjadi pada saluran pencernaan (Mc Evoy, 2002). Efek samping hematologis asam mefenamat meliputi trombositopenia, neutropenia, eosinofilia, agranulositosis, leukopenia, pancytopenia dan hipofisia sumsum tulang belakang. Asam mefenamat diserap

dari saluran pencernaan. Konsentrasi puncak plasma tercapai sekitar 2-4 jam setelah pemberian. Asam mefenamat terikat secara ekstensif pada protein plasma. Tidak diketahui kemampuan asam mefenamat dalam menembus plasenta. Asam mefenamat terdistribusi ke dalam air susu ibu dalam jumlah yang kecil sehingga tidak membahayakan bayi. Waktu paruh eliminasi asam mefenamat 2-4 jam. Asam mefenamat dimetabolisme menjadi derivat 3'-hidroksimetil dan 3'-karboksil, dan juga terbentuk konjugat asam glukuronat dari asam mefenamat dan metabolitnya. Sekitar 2/3 dosis tunggal asam mefenamat yang diberikan diekskresi dalam urin dalam bentuk utuh dan metabolitnya. Sekitar 20 - 25 % dari dosis tunggal yang diberikan diekskresi dalam feses selama 3 hari pertama (Mc Evoy, 2002; Sweetman, 2002). Asam mefenamat terikat pada protein, maka asam mefenamat dapat mendesak ikatan obat lain dengan protein atau terdesak dari ikatannya dengan protein oleh obat lain yang juga berikatan dengan protein.

## 2.2. Kompleks Inklusi

Senyawa kompleks adalah suatu senyawa yang terbentuk karena penggabungan antara dua molekul atau ion yang saling berinteraksi. Suatu kompleks memiliki sifat-sifat yang berbeda dengan sifat senyawa penyusunnya. Sifat-sifat yang mungkin dipengaruhi oleh adanya pembentukan kompleks antara lain kelarutan, penyerapan energi, konduktansi, partisi dan reaktivitas kimia. Jenis kompleks diklasifikasikan menjadi dua kelompok besar berdasarkan jenis ikatan kimianya, yaitu kompleks koordinasi dan kompleks molekuler (Connors, 2000). Jika kompleks terbentuk karena adanya ikatan koordinasi maka kompleks yang terbentuk disebut kompleks koordinasi, tetapi jika kompleks yang terbentuk karena adanya interaksi non kovalen maka kompleks yang terbentuk disebut kompleks molekuler. Gaya non kovalen yang terlibat dalam kompleks molekuler ada 3 kelompok besar yaitu gaya elektrostatik antara ion dan molekul yang memiliki momen dipol tertentu, gaya induksi (polarisasi) antara ion dan molekul non polar atau antara molekul polar dengan molekul non polar, dan gaya dispersi London antara molekul-molekul (Connors, 2000).

Kompleks inklusi termasuk ke dalam jenis kompleks molekuler. Kompleks inklusi terbentuk jika suatu senyawa makrosiklik, yang memiliki rongga

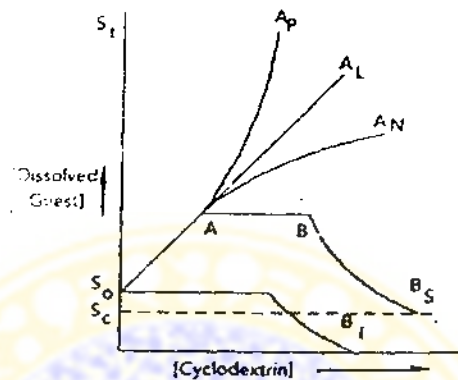
intramolekuler pada dimensi molekulernya, berinteraksi dengan suatu molekul kecil yang dapat masuk ke dalam rongga tersebut. Molekul makrosiklik yang memiliki rongga intermolekuler disebut sebagai *host* dan molekul kecil yang masuk ke dalamnya disebut sebagai *guest* (Connors, 2000).

Ada berbagai tipe kompleks inklusi tergantung pada cara kompleks inklusi tersebut memerangkap molekul *guest* yang masuk ke dalam rongganya. Kompleks inklusi *channel lattice type* membentuk suatu *channel* sehingga molekul *guest* dapat masuk ke dalamnya. *Layer type*, suatu kompleks inklusi yang memerangkap molekul *guest* diantara lapisan-lapisannya. Kompleks inklusi yang membentuk suatu struktur seperti sangkar sehingga suatu molekul *guest* dapat masuk ke dalamnya adalah *clathrates*. Jenis kompleks inklusi juga dapat digolongkan berdasarkan jumlah molekul yang membentuk kompleks tersebut. Kompleks inklusi monomolekuler memerangkap molekul *guest* dalam suatu rongga dari satu molekul *host*. Sedangkan kompleks inklusi makromolekuler atau *molecular sieves* membentuk rongga yang terdiri atas beberapa molekul (Martin *et.al*, 1993).

Pendekatan yang paling luas dipakai untuk mempelajari pembentukan kompleks inklusi adalah metode kurva fase kelarutan dan perhitungan yang dikembangkan oleh Higuchi dan Connors (Challa *et.al.*, 2005). Pengamatan yang dilakukan adalah efek dari suatu *solubilizer*, dalam hal ini siklodekstrin, terhadap *guest* (obat) yang sedang dilarutkan (gambar 2.2). Berdasarkan diagram kelarutan pada gambar 2.2 maka terdapat dua tipe kurva, yakni kurva A dan B. Kurva A menunjukkan pembentukan kompleks inklusi yang larut, sedangkan kurva B menunjukkan pembentukan kompleks inklusi yang sukar larut. Tipe B<sub>s</sub> menunjukkan kompleks yang memiliki kelarutan terbatas dan tipe B<sub>l</sub> menunjukkan kompleks yang tidak larut. Kurva A sendiri terbagi menjadi tiga bagian, yakni : A<sub>L</sub> menunjukkan kelarutan obat meningkat linier sesuai dengan peningkatan konsentrasi siklodekstrin, A<sub>P</sub> menunjukkan deviasi yang positif (kelarutan meningkat tetapi terdapat penyimpangan positif), A<sub>N</sub> menunjukkan deviasi yang negatif (kelarutan meningkat tetapi terdapat penyimpangan yang negatif). Dalam tipe kompleks 1 : 1 atau kurva A maka untuk menentukan konstanta stabilitas kompleks inklusi yang terbentuk adalah berdasarkan *slope* dari

kurva linieritas dan dihitung dengan menggunakan rumus yang dikembangkan oleh Higuchi dan Connors sebagai berikut :

$$K_{1:1} = \frac{\text{slope}}{\text{Intersept}(1 - \text{slope})} \quad (2.1)$$

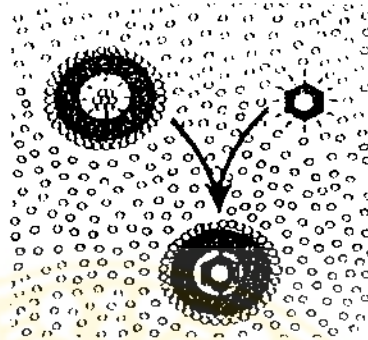


Gambar 2.2. Diagram teoritis fase kelarutan (Challa *et. al.*, 2005)

Pada proses terbentuknya kompleks, senyawa (*guest*) atau bagian dari senyawa (*guest*) yang bersifat hidrofobik dapat masuk ke dalam rongga siklodekstrin yang berisi air. Dalam air, rongga siklodekstrin yang bersifat nonpolar ditempati oleh molekul-molekul air. Keadaan seperti ini sangat tidak menguntungkan karena terjadi gaya tolak menolak antara molekul air yang bersifat polar dan rongga siklodekstrin yang bersifat nonpolar. Sehingga dengan cepat rongga tersebut digantikan oleh senyawa (*guest*) yang tepat yang kurang polar (Pitha *et al.*, 1983). Proses ini dapat dilihat pada gambar 2. 3. Disini lingkaran kecil mewakili molekul air dan lingkaran besar mewakili siklodekstrin. Permukaan luar siklodekstrin terhidrasi, tetapi pada rongga siklodekstrin terjadi gaya tolak menolak antara permukaan siklodekstrin yang bersifat nonpolar dan molekul air yang bersifat polar. Sementara itu, bagian polar dari senyawa (*guest*) akan terhidrasi sedangkan nonpolar akan menggantikan posisi molekul air di dalam rongga siklodekstrin. Kompleks

yang terbentuk distabilkan oleh ikatan nonpolar-nonpolar dalam rongga siklodekstrin (Pitha *et al.*, 1983).

Jika sistem membentuk diagram fase solubilitas tipe  $B_s$ , maka kompleks inklusi padat akan diperoleh dengan presipitasi dari serbuk mikrokristalin. Kemudian serbuk ini dipisahkan dengan cara filtrasi.



Gambar 2. 3. Ilustrasi proses pembentukan kompleks inklusi (Pitha *et.al.*,1983)

### 2. 3. Siklodekstrin

Siklodekstrin adalah oligosakarida siklis yang mengandung sekurang-kurangnya 6 unit D-(+)-glukopiranososa yang berikatan pada ikatan glukosida  $\alpha$  (1-4). Di alam terdapat 3 jenis siklodekstrin, yaitu  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ , yang masing-masing dibedakan dari ukuran dan kelarutannya.  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$  menunjukkan jumlah unit D-glukosa penyusun siklodekstrin, yaitu  $\alpha$  untuk 6 unit D-glukosa,  $\beta$  untuk 7 unit D-glukosa, dan  $\gamma$  untuk 8 unit D-glukosa (Kibbe, 2000). Karakteristik fisik beberapa jenis siklodekstrin dapat dilihat pada tabel II.1.

Siklodekstrin terbentuk karena aktivitas enzim siklodekstrin-tran-glikosidase pada suatu medium yang mengandung amilum. Molekul amilum berstruktur heliks, oleh karena itu produk primer hasil pemecahan molekul amilum oleh enzim siklodekstrin-tran-glikosidase mengalami sebuah reaksi intramolekuler dan membentuk suatu rantai siklis dengan ikatan  $\alpha$ -1,4-glikosida sehingga terbentuk siklodekstrin yang secara fisik terlihat seperti bentukan kerucut (Bekers *et. al.*,1991).

Molekul siklodekstrin tidak berbentuk silindris sempurna tetapi berbentuk toroidal atau *cone shaped* atau disebut juga berbentuk *bucket like*. Hal ini dikarenakan kurangnya rotasi bebas disekitar ikatan glikosida (Bekers *et.al.*, 1991; Reddy, *et.al*, 2004). Gugus hidroksil sekunder berada pada salah satu tepi cincin



siklodekstrin dan gugus hidroksil primer berada pada tepi cincin siklodekstrin yang lain, sehingga menyebabkan bagian luar dari siklodekstrin bersifat lebih hidrofil. Rotasi bebas dari gugus hidroksil primer akan memperkecil diameter efektif rongga siklodekstrin pada sisi tempat gugus hidroksil primer berada, sedangkan gugus hidroksil sekunder yang berada pada rantai yang relatif kaku tidak berotasi. Bagian dalam rongga siklodekstrin terdiri dari gugus H dari atom C nomor 3, oksigen pada ikatan glikosida dan H dari atom C nomor 5 sehingga bagian dalam rongga siklodekstrin bersifat relatif non polar bila dibandingkan dengan air (Bekers *et.al.*, 1991). Bentuk struktur seperti ini memungkinkan siklodekstrin untuk memuat sebuah *guest* ke dalam rongga yang dimilikinya sehingga terbentuk kompleks inklusi (Kibbe, 2000). Senyawa *guest* berasal dari senyawa polar seperti asam, amina, dan ion seperti  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{SCN}^-$ , dan halogen sampai senyawa-senyawa non polar alifatik dan aromatik hidrokarbon dan sangat sedikit senyawa gas (Peri *et al.*, 1994).

Tabel II. 1. Karakteristik fisik beberapa jenis siklodekstrin (Kibbe, 2000)

Karakteristik	Siklodekstrin		
	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
Rumus empiris	$\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_{30}$	$\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_{35}$	$\text{C}_{48}\text{H}_{80}\text{O}_{40}$
Berat molekul	972	1135	1297
Diameter rongga (Å)	4,7-5,3	6,0 - 6,5	7,5-8,3
Tinggi rongga (Å)	7,9	7,9	7,9
Diameter keseluruhan (Å)	14,6	15,4	17,5
Perkiraan volume rongga (Å <sup>3</sup> )	174	262	472
Perkiraan volume rongga per mol siklodekstrin (mL)	104	157	256
per g siklodekstrin (mL)	0,1	0,14	0,20
Compressibility (%)	-	21 - 44	-
Massa jenis <i>bulk</i> (g/cm <sup>3</sup> )	-	0,42 - 0,70	-
<i>tapped</i> (g/cm <sup>3</sup> )	-	0,63 - 0,85	-
Titik lebur (°C)	250-260	255 - 265	240-245
Moisture content (% w/w)	10,2	13 - 15	8-18
Distribusi ukuran partikel (µm)	-	7 - 45	-
Kelarutan			
dalam air (20°C)	1:7	1:50	1:4,4
dalam air (45°C)	-	-	1:2
dalam air (50°C)	1:3	1:20	-
Rotasi spesifik $[\alpha]_D^{25}$ (°)	+ 150,0	+ 162,0	+ 177,4
Tegangan permukaan pada 25°C (mN/m atau dynes/cm)	71	71	71

Dengan adanya perbedaan diameter internal rongga yang dimilikinya maka masing-masing jenis siklodekstrin memiliki kemampuan yang berbeda dalam membentuk kompleks inklusi dengan molekul *guest* yang berbeda ukuran (Bekers *et.al.*, 1991).

Untuk dapat membentuk kompleks inklusi dengan siklodekstrin, molekul *guest* harus memiliki ukuran yang sesuai sehingga seluruh molekul *guest* atau paling tidak sebagian molekul *guest* dapat masuk ke dalam rongga siklodekstrin. Jika ukuran molekul *guest* terlalu besar maka kompleks inklusi tidak bisa terbentuk, kecuali jika molekul *guest* memiliki gugus atau rantai samping yang dapat masuk ke dalam rongga siklodekstrin maka kompleks inklusi masih mungkin terbentuk. Molekul dalam bentuk tak terion dapat membentuk kompleks inklusi yang lebih stabil dibandingkan molekul dalam bentuk terion karena molekul tak terion lebih mudah memasuki rongga siklodekstrin (Bekers *et.al.*, 1991).

Kompleks inklusi yang terjadi dengan siklodekstrin distabilkan oleh gaya-gaya intermolekuler (Bekers *et.al.*, 1991), yaitu :

1. Interaksi *Van der Waals* antara *guest* dan *host*
2. Ikatan hidrogen antara molekul *guest* dan *host*
3. Pengeluaran molekul-molekul air berenergi tinggi pada saat pembentukan kompleks inklusi
4. Pengeluaran serangkaian energi pada cincin makromolekuler siklodekstrin (perubahan dari konformasi kompleks CD-air yang berenergi tinggi menjadi konformasi kompleks CD-molekul *guest* yang berenergi tinggi)

Kompleks inklusi dengan senyawa siklodekstrin dapat dibuat dengan berbagai metode. Cara yang paling umum digunakan adalah dengan pengadukan atau dengan pengocokan larutan siklodekstrin dalam air dengan senyawa yang akan dibuat kompleks inklusi dengan larutan senyawa tersebut dalam air. Kompleks inklusi dalam bentuk padat dapat dibuat dengan cara presipitasi serbuk mikrokristalin, *freeze drying*, *spray drying*, *kneading*, kopresipitasi, netralisasi (Bekers *et.al.*, 1991), evaporasi (Reddy *et.al.*, 2004) dan koevaporasi (Nalluri *et al.*, 2003). Untuk membuat kompleks inklusi padat dengan cara *freeze drying* dan

*spray drying* harus diketahui stoikiometri siklodekstrin dengan molekul *guest* yang akan dibuat kompleks inklusi (Bekers *et.al.*, 1991). Kompleks yang dibuat dengan cara *freeze drying* dan evaporasi memiliki laju disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan kompleks inklusi yang dibuat dengan cara *kneading*, karena pembuatan kompleks inklusi dengan cara *freeze drying* dan evaporasi dapat mereduksi kristalinitas molekul obat yang terinklusi dalam rongga siklodekstrin. Sehingga peningkatan laju disolusi dikarenakan oleh terbentuknya kompleks inklusi dengan siklodekstrin dan reduksi kristalinitas dari molekul obat (Reddy *et. al.*, 2004).

Pada umumnya kompleks inklusi terbentuk dengan perbandingan siklodekstrin-molekul obat sebesar 1:1, jika molekul *guest* terlalu panjang untuk membentuk kompleks inklusi dengan satu molekul siklodekstrin dan bagian lain dari molekul *guest* tersebut dapat masuk ke dalam rongga siklodekstrin maka tidak menutup kemungkinan akan terbentuk kompleks dengan perbandingan 2:1, 2:2, 3:1, 3:2, 4:5 dan seterusnya (Bekers *et.al.*, 1991).

Dalam bidang kefarmasian, siklodekstrin mempunyai peranan penting. Siklodekstrin dapat digunakan sebagai pembawa obat untuk mengatur laju dan waktu pelepasan obat. Turunan siklodekstrin yang bersifat hidrofilik digunakan untuk meningkatkan laju pelepasan obat yang sukar larut sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Turunan siklodekstrin yang bersifat hidrofobik dapat digunakan sebagai pembawa dalam sediaan *sustained release* untuk obat-obat yang larut air (Uekama, 2004). Pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin dapat merubah sifat fisikokimia dari molekul obat yang diinklusi. Pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin dapat membantu pembasahan partikel – partikel obat yang sukar larut dalam air sehingga dapat meningkatkan kelarutannya dalam air dan meningkatkan laju disolusinya sehingga secara keseluruhan akan meningkatkan bioavailabilitas obat-obat yang sukar larut dalam air (Bekers *et.al.*, 1991). Hal ini sesuai untuk obat yang sukar larut dalam air tetapi dibutuhkan untuk suatu kondisi yang segera. Siklodekstrin dapat digunakan untuk menutupi rasa dan bau bahan obat yang tidak enak, meningkatkan stabilitas fisik dari suspensi, melindungi obat-obat yang sensitif terhadap cahaya, oksigen dan asam lambung, mengurangi laju dekomposisi,

hidrolisis dan *rearrangement* obat serta mencegah terjadinya inkompatibilitas obat dengan obat atau bahan lain dalam formulasi sediaan. Siklodekstrin dapat digunakan untuk memfiksasi bahan-bahan yang mudah menguap sehingga lebih mudah penyimpanan dan penanganannya, juga mengurangi banyaknya bahan yang hilang karena penguapan, bahan obat cair dapat diubah menjadi bahan obat padat sehingga lebih mudah penanganan dan pabrikasinya, bahan-bahan yang bersifat higroskopis dapat dibentuk kompleks inklusi dengan siklodekstrin sehingga dapat dibuat tablet dengan cara cetak langsung. Sediaan padat kering untuk injeksi dapat dibuat dengan membentuk kompleks padat obat-siklodekstrin dengan metode *freeze drying* (Bekers *et.al.*, 1991).

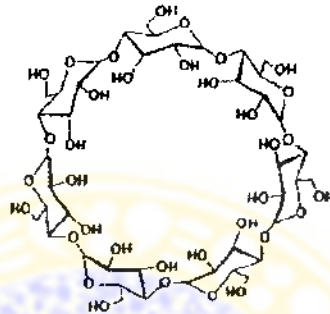
Kompleks antara molekul *guest* dengan siklodekstrin bersifat reversibel, artinya bahwa hal ini merupakan suatu proses yang dinamis. Molekul *guest* berasosiasi dan berdisosiasi secara berkesinambungan dari rongga siklodekstrin. Kecepatan untuk mencapai kesetimbangan adalah paling besar dibandingkan dengan kecepatan lain yang terlibat dan dikatakan bahwa sistem berada dalam kesetimbangan (Connors & Mollica, 1966., Shimpi *et.al.*, 2004).

Dalam tubuh sangatlah penting bahwa kompleks yang terbentuk bersifat reversibel menjadi bentuk aktifnya, karena hanya bentuk inilah yang dapat menembus membran lipid sebelum atau selama kontak dengan cairan tubuh. Disosiasi dalam kompleks ini terjadi relatif lebih cepat karena jumlah molekul air yang sangat banyak disekelilingnya. Perbedaan konsentrasi ini menggeser kesetimbangan ke arah reaktan. Pada sistem tubuh yang sangat dinamis dan terdiri dari banyak air, molekul *guest* mengalami kesulitan untuk mencari molekul siklodekstrin yang lain untuk membentuk kompleks lagi dan tetap berada dalam keadaan bebas dalam larutan yang siap untuk diabsorpsi (Wacker, 2002; (Shimpi *et.al.*, 2004).

Penggunaan siklodekstrin secara peroral tidak berbahaya karena siklodekstrin diserap dari saluran pencernaan dalam jumlah yang tidak berarti (Bekers *et.al.*, 1991). Siklodekstrin yang digunakan secara peroral akan dimetabolisme oleh mikroflora pada usus besar menjadi maltodekstrin, maltose dan glukosa, dan selanjutnya dimetabolisme lagi kemudian akhirnya diekskresi sebagai CO<sub>2</sub> dan air (Kibbe, 2000).

## 2. 4. $\beta$ -Siklodekstrin

$\beta$ -Siklodekstrin merupakan salah satu jenis siklodekstrin yang terdiri atas 7 unit D-(+)-glukopiranososa.  $\beta$ -Siklodekstrin disebut juga betasikloamilosa, betadex, beta-dextrin, sikloheptaamilosa, sikloheptaglukan, siklomaltoheptosa, kleptosa (Kibbe, 2000).  $\beta$ -Siklodekstrin mempunyai rumus molekul  $C_{42}H_{70}O_{35}$  dengan berat molekul 1135 (Kibbe, 2000).



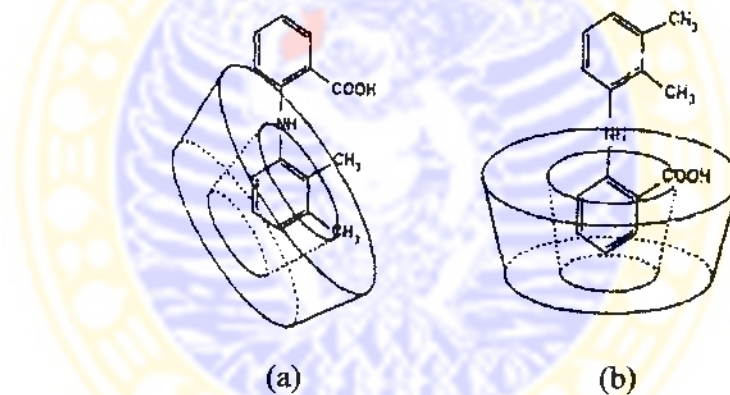
Gambar 2.4. Rumus struktur  $\beta$ -Siklodekstrin (Kibbe, 2000)

$\beta$ -Siklodekstrin berupa serbuk kristalin halus atau serbuk amorf, berwarna putih, praktis tidak berbau, mempunyai rasa sedikit manis dan bersifat tidak higroskopik. Kelarutan  $\beta$ -Siklodekstrin dalam propilen glikol sebesar 1:200, dalam air 1:50 (20 °C), 1:20 (50 °C), praktis tidak larut dalam aseton, etanol (95%) dan metilen klorida (Kibbe, 2000). Asam-asam kuat seperti HCl dan  $H_2SO_4$  menghidrolisis  $\beta$ -Siklodekstrin, sedangkan dalam kondisi basa bersifat stabil (Shimpi *et al.*, 2005). Titik lebur  $\beta$ -Siklodekstrin pada suhu 255-265 °C dan terdekomposisi pada suhu 308 °C.  $\beta$ -Siklodekstrin mempunyai nilai rotasi optik spesifik sebesar +160 sampai +164. Diameter rongga  $\beta$ -Siklodekstrin sebesar 6-6,5 Å dan tinggi sebesar 15,4 Å dan volume rongga sekitar 262 Å. Volume rongga per mol  $\beta$ -Siklodekstrin 157 ml sedangkan per gram  $\beta$ -Siklodekstrin mempunyai volume rongga sebesar 0,14 ml (Kibbe, 2000).  $\beta$ -Siklodekstrin memiliki ketersediaan yang tinggi dan ukuran rongga yang sesuai untuk kebanyakan bahan obat tetapi memiliki kelarutan dalam air yang paling rendah karena banyaknya ikatan hidrogen intermolekular antara gugus hidroksil sekunder sehingga mencegah hidrasi dari molekul  $\beta$ -Siklodekstrin (Bekers *et al.*, 1991).

$\beta$ -Siklodekstrin banyak digunakan sebagai *solubilizing agent* dan *stabilizing agent*.  $\beta$ -Siklodekstrin banyak digunakan dalam formulasi sediaan tablet dan

kapsul karena  $\beta$ -Siklodekstrin aman digunakan secara peroral. Dalam sediaan parenteral  $\beta$ -Siklodekstrin tidak digunakan karena menimbulkan nefrotoksisitas dan hemolisis. Sebagai *stabilizing agent*,  $\beta$ -Siklodekstrin memerangkap gugus yang mengalami degradasi sehingga dengan pembentukan kompleks inklusi akan memperlambat terjadinya degradasi sehingga obat akan menjadi lebih stabil (Bekers *et. al.*, 1991).

Berkaitan dengan ini maka telah banyak dilakukan penelitian salah satunya adalah dengan asam mefenamat. Asam mefenamat dapat membentuk kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin dengan masuknya bagian xilil atau bagian inti aromatis asam benzoat dari asam mefenamat yang bersifat hidrofobik ke dalam rongga hidrofobik  $\beta$ -siklodekstrin menghasilkan kompleks inklusi dengan perbandingan molar asam mefenamat :  $\beta$ -siklodekstrin = 1 : 1 (Pop *et.al.*, 2002; Bogdan *et.al.*, 2004).



Gambar 2.5. Kompleks inklusi asam mefenamat- $\beta$ -siklodekstrin  
(a) bagian xilil; (b) bagian asam benzoat  
(Bogdan et al., 2003; Pop et al., 2002).

## 2.5. Termodinamika

Termodinamika berkaitan dengan hubungan kuantitatif antara panas dan bentuk lain dari energi, termasuk mekanika, kimia, elektrik dan energi radiasi (Martin *et.al.*, 1993).

Pengetahuan mengenai parameter termodinamika suatu proses pelarutan dapat membantu dalam memahami interaksi yang terjadi pada proses pelarutan tersebut (Bustamante, 1996). Larutan terjadi ketika kesetimbangan tercapai antara zat yang terlarut dan zat yang tidak terlarut pada sebuah proses pelarutan dalam larutan jenuh (Martin *et.al.*, 1983).

Energi bebas ( $\Delta G$ ) merupakan suatu ukuran energi yang tersedia dalam sistem untuk melakukan kerja. Nilai dari energi bebas akan menurun selama terjadi proses spontan sehingga tercapai suatu keadaan kesetimbangan, yaitu ketika tidak ada energi yang tersedia atau  $\Delta G = 0$ . Untuk mencapai suatu reaksi spontan pada tekanan konstan, maka perubahan energi bebas ( $\Delta G$ ) harus negatif. Perubahan energi ini didefinisikan melalui persamaan 2.2 (Aulton, 1991).

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (2.2)$$

dengan :

- $\Delta H$  : Perubahan Entalpi Sistem
- $\Delta S$  : Perubahan Entropi
- T : Suhu

Perubahan entalpi sistem ( $\Delta H$ ) merupakan jumlah panas yang diserap atau dihasilkan sebagai perubahan termodinamikanya, yaitu ketika terjadi proses pelarutan satu mol zat dalam suatu pelarut dalam jumlah besar. Proses melarut pada umumnya adalah endotermis,  $\Delta H$  positif berarti meningkatnya suhu larutan akan meningkatkan kelarutan obat tersebut. Harga  $\Delta H$  negatif, menyatakan bahwa proses tersebut adalah eksoterm sehingga kelarutan akan menurun dengan naiknya suhu (Lachman *et.al.*, 1986). Perubahan entropi ( $\Delta S$ ) merupakan ukuran dari derajat ketidakteraturan dari sistem dan biasanya bernilai positif untuk peristiwa pelarutan yang meliputi proses pencampuran dua atau lebih komponen. Pada kebanyakan kasus pembentukan kompleks inklusi menunjukkan perubahan entropi yang bernilai negatif disertai perubahan entalpi, hal ini bisa dihubungkan

dengan stabilitas dari kompleks oleh karena adanya ikatan hidrogen dan interaksi *dipole-dipole* antara molekul *guest* dan siklodekstrin (Seye *et.al.*, 2001)

Dua faktor utama yang mempengaruhi pembentukan kompleks secara inklusi, yaitu ukuran dari molekul *guest* dan molekul  $\beta$ -siklodekstrin serta termodinamika antara lain  $\Delta G$ ,  $\Delta H$ , dan  $\Delta S$  (Bogdan *et.al.*, 2004). Harga ketiga parameter tersebut dapat dihubungkan dengan tetapan stabilitas pembentukan kompleks, jadi selain menggunakan persamaan 2.2,  $\Delta G$  dapat dihitung dengan menggunakan persamaan 2.3 (Connors, 2000).

$$\Delta G = -2,303 R T \text{ Log } K \quad (2.3)$$

dengan :

- $\Delta G$  = perubahan energi bebas
- $K$  = tetapan stabilitas pembentukan kompleks
- $T$  = suhu ( $^{\circ}\text{K}$ )
- $R$  = 1,987 kalori/mol

Dari persamaan 2.3, apabila diperoleh harga  $\Delta G$  negatif menunjukkan bahwa reaksi berjalan spontan. Bernilai nol apabila reaksi dalam keadaan setimbang, dan positif bila reaksi berjalan tidak spontan.

Log  $K$  merupakan nilai logaritma dari tetapan stabilitas pembentukan kompleks yang dapat diperoleh berdasarkan persamaan 2.4 (Connors, 2000).

$$\text{Log } K = -\frac{\Delta H}{2,303 R} \cdot \frac{1}{T} + C \quad (2.4)$$

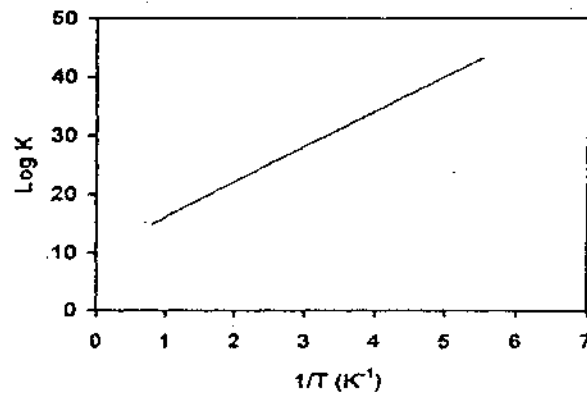
dengan :

- $\Delta H$  : Perubahan Entalpi (kal/mol)
- $R$  : 1,987 kal/mol derajat
- $T$  : Suhu ( $^{\circ}\text{K}$ )

Persamaan 2.4 menggambarkan suatu persamaan regresi linier  $y = bx + a$  antara log  $K$  sebagai variabel  $y$  dan  $1/T$  sebagai variabel  $x$ . Harga *slope* dari persamaan tersebut dapat digunakan untuk menentukan harga  $\Delta H$ .

$$b = \text{slope} = -\frac{\Delta H}{2,303 R} \quad (2.5)$$





Gambar 2. 6. Kurva hubungan antara Log K dan  $1/T$  (Uekama *et.al.*, 1975)

Secara keseluruhan, perubahan entalpi pelarutan dapat dianggap sebagai hasil perubahan bentuk dari solut menjadi zat terlarut dalam sistem larutan. Sebagai contoh proses pelarutan dari kristal (*crystalline lattice*) dalam cairan yang ditunjukkan dalam persamaan 2.6 (Aulton, 1991).

$$\Delta H = \Delta H_{cl} + \Delta H_{solv} \quad (2.6)$$

dengan :

- $\Delta H$  : Perubahan Entalpi Sistem
- $\Delta H_{cl}$  : Perubahan Entalpi Kristal
- $\Delta H_{solv}$  : Perubahan Entalpi Solvasi

Perubahan entalpi kristal ( $\Delta H_{cl}$ ) yaitu panas yang diserap ketika molekul atau ion kristal terpisah jauh melawan gaya tarik menarik intermolekuler. Sedangkan perubahan entalpi solvasi ( $\Delta H_{solv}$ ) yaitu panas yang ditimbulkan ketika solut atau kristal larut dalam pelarutnya.  $\Delta H_{cl}$  selalu bernilai positif dan  $\Delta H_{solv}$  bernilai negatif. Pada banyak kasus,  $\Delta H_{cl}$  lebih besar dari  $\Delta H_{solv}$  sehingga  $\Delta H$  selalu positif. Dalam hal ini, panas diserap ketika terjadi proses pelarutan dan peristiwa ini dinamakan proses endotermik. Namun pada beberapa sistem, juga sering terjadi  $\Delta H_{solv}$  sangat negatif sehingga perubahan entalpi menjadi negatif yaitu ketika panas dikeluarkan oleh sistem, keadaan demikian dinamakan proses eksotermik (Aulton, 1991).

Berdasarkan prinsip Le Chatelier, peningkatan suhu akan memacu pada peningkatan kelarutan zat padat dengan larutan panas positif. Sebaliknya, pada keadaan eksotermis, peningkatan suhu akan menurunkan kelarutannya.

Hubungan kelarutan dan suhu dapat digambarkan dengan sebuah kurva. Pada reaksi endotermis akan ditandai dengan harga *slope* positif, sedangkan pada reaksi eksotermis ditandai dengan harga *slope* negatif (Aulton, 1991).



## BAB III

### KERANGKA KONSEPTUAL

#### 3.1. Uraian Kerangka Konseptual

Asam mefenamat merupakan salah satu obat golongan *nonsteroidal antiinflammatory drug* (NSAID) yang memiliki aktivitas sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Sebagai obat yang bekerja untuk menghilangkan rasa sakit, asam mefenamat harus segera diabsorpsi dan cepat mencapai sasaran. Asam mefenamat merupakan zat yang sukar larut dalam air dan sangat hidrofobik sehingga menimbulkan permasalahan pada disolusinya.

Beberapa cara telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat sukar larut, salah satunya adalah pembentukan kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin. Kompleks inklusi pada umumnya terbentuk apabila suatu molekul atau sebagian gugusan molekul yang bersifat hidrofobik dari suatu senyawa obat masuk ke dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin.  $\beta$ -siklodekstrin dapat membentuk kompleks dengan senyawa-senyawa aromatis dan heterosiklik (Wacker, 2002).

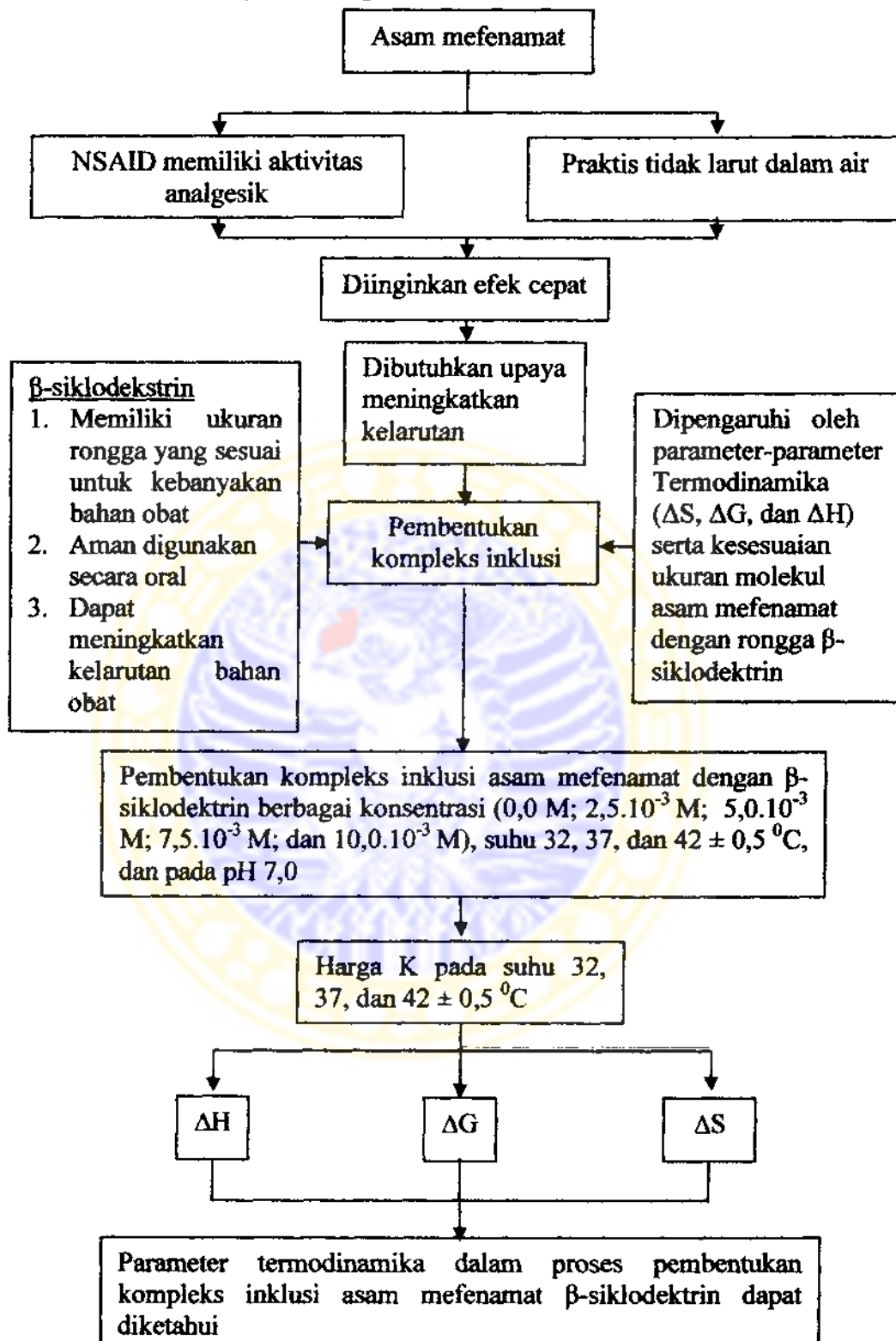
Asam mefenamat dapat membentuk kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin dengan masuknya bagian xilil atau bagian inti aromatis asam benzoat dari asam mefenamat yang bersifat hidrofobik ke dalam rongga hidrofobik  $\beta$ -siklodekstrin menghasilkan kompleks inklusi dengan perbandingan molar asam mefenamat :  $\beta$ -siklodekstrin = 1 : 1 (Pop *et al.*, 2002; Bogdan *et al.*, 2004). Kompleks yang terbentuk antara asam mefenamat dengan  $\beta$ -siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan asam mefenamat dalam air (Lestari *et al.*, 2005). Selain itu juga dapat memperbaiki sifat fisika kimia asam mefenamat seperti meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas.

Pembentukan kompleks inklusi dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu kesesuaian ukuran antara molekul obat dengan rongga  $\beta$ -siklodekstrin, dan parameter termodinamika. Pada penelitian ini ingin diketahui harga parameter termodinamika ( $\Delta H$ ,  $\Delta G$ , dan  $\Delta S$ ) yang terlibat dalam proses pembentukan kompleks inklusi asam mefenamat dengan  $\beta$ -siklodekstrin. Dengan melakukan uji kelarutan asam mefenamat pada berbagai konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin (0,0 M;  $2,5 \cdot 10^{-3}$  M;  $5,0 \cdot 10^{-3}$  M;  $7,5 \cdot 10^{-3}$  M; dan  $10,0 \cdot 10^{-3}$  M), suhu 32, 37, dan  $42 \pm 0,5$  °C

dan pada pH 7,0 maka dapat dihitung harga K (tetapan stabilitas pembentukan kompleks) yang diperoleh dengan cara memasukkan harga *slope* dari persamaan regresi antara peningkatan konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin terhadap kelarutan asam mefenamat. Dari harga K yang diperoleh pada masing-masing suhu dapat ditentukan harga parameter termodinamika ( $\Delta H$ ,  $\Delta G$ , dan  $\Delta S$ ) proses pembentukan kompleks inklusi asam mefenamat- $\beta$ -siklodekstrin.



### 3.2. Skema Kerangka Konseptual



Gambar 3.1. Kerangka konseptual

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4. 1. Bahan dan Alat**

##### **4. 1. 1. Bahan**

- a. Asam mefenamat p.g (*Shangyu Forever Chemical Co., Ltd, China*)
- b.  $\beta$ -siklodekstrin p.g (*Fluka Chemical Co*)
- c. Kalium dihidrogen fosfat p.a (E-Merck)
- d. Natrium hidroksida p.a (E-Merck)
- e. Air suling (PT. Brataco)

##### **4. 1. 2. Alat**

- a. Spektrofotometer UV-Vis CARY 50 CONC
- b. Spektrofotometer FT-IR Perkin Elmer
- c. *Differential Thermal Analyzer (DTA) Mettler Toledo FP 90*
- d. pH meter Mettler Toledo
- e. Neraca analitik Mettler Toledo AB204
- f. Ultrasonik Elma L 60 H
- g. Memmert *Waterbath shaker*
- h. Sartorius syringe *filter holder*
- i. Membran penyaring Whatman 0,45  $\mu\text{m}$
- j. Spuit injeksi 5 dan 10 ml
- k. Alat-alat gelas.

#### **4. 2. Metode Penelitian**

##### **4. 2. 1. Pemeriksaan Kualitatif Asam Mefenamat**

###### a. Organoleptis

Dilakukan pemeriksaan secara visual dan dengan pembauan terhadap zat (Depkes RI, 1995).

**b. Pemeriksaan Suhu Lebur**

Pemeriksaan suhu lebur asam mefenamat dengan menggunakan alat *Differential Thermal Analysis* (DTA) Metler Toledo. Cara kerja dari pemeriksaan ini adalah asam mefenamat ditimbang 5 mg dimasukkan ke dalam sampel pan, lalu di tutup. Sampel pan dimasukkan ke dalam sampel holder atau matrix. Sebagai sampel pan digunakan Aluminium *crucible* dengan suhu maksimum 250 °C. Program pemanasan *up*, dengan laju pemanasan 5°C/menit, waktu kesetimbangan setelah suhu awal melebur tercapai (120 detik). Hasil termogram yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka atau dengan sertifikat senyawa asam mefenamat (Depkes RI, 1995).

**c. Pemeriksaan Spektrum Inframerah dengan Spektrofotometer FT-IR Memakai Teknik Pelet KBr**

1 mg asam mefenamat yang telah dikeringkan dicampur dengan 100 mg serbuk KBr kering kemudian digerus, selanjutnya ditekan/dikompresi dengan penekan hidrolik yang dilengkapi alat penarik uap air sehingga diperoleh lempeng tipis tembus cahaya. Lempeng tipis ini kemudian diperiksa dengan alat Spektrofotometer FT-IR.

Spektrum serapan FT-IR harus menunjukkan bilangan gelombang spesifik yang sama seperti pada asam mefenamat BPFI (Depkes RI, 1995).

**4. 2. 2. Pemeriksaan Kualitatif  $\beta$ -siklodekstrin****a. Organoleptis**

Dilakukan pemeriksaan secara visual terhadap zat (*The Council of Europe*, 2001).

**b. Identifikasi dengan reaksi kimia**

0,2 gram zat dilarutkan dalam 2 ml larutan iodin, kemudian dipanaskan dalam penangas air dan dibiarkan pada suhu kamar (*Directorate for the Quality of Medicine of The Council of Europe*, 2001).

c. **Pemeriksaan Spektrum Inframerah dengan Spektrofotometer FT-IR Memakai Teknik Pelet KBr**

1 mg zat yang telah dikeringkan dicampur dengan 100 mg serbuk KBr kering kemudian digerus, selanjutnya ditekan/dikompresi dengan penekan hidrolik yang dilengkapi alat penarik uap air sehingga diperoleh lempeng tipis tembus cahaya. Lempeng tipis ini kemudian diperiksa dengan alat Spektrofotometer FT-IR.

Spektrum FT-IR  $\beta$ -siklodekstrin yang digunakan dalam penelitian mempunyai puncak pada bilangan gelombang yang sama dengan spektra FT-IR  $\beta$ -siklodekstrin yang ada dalam pustaka ([www.aist.go.jp](http://www.aist.go.jp)).

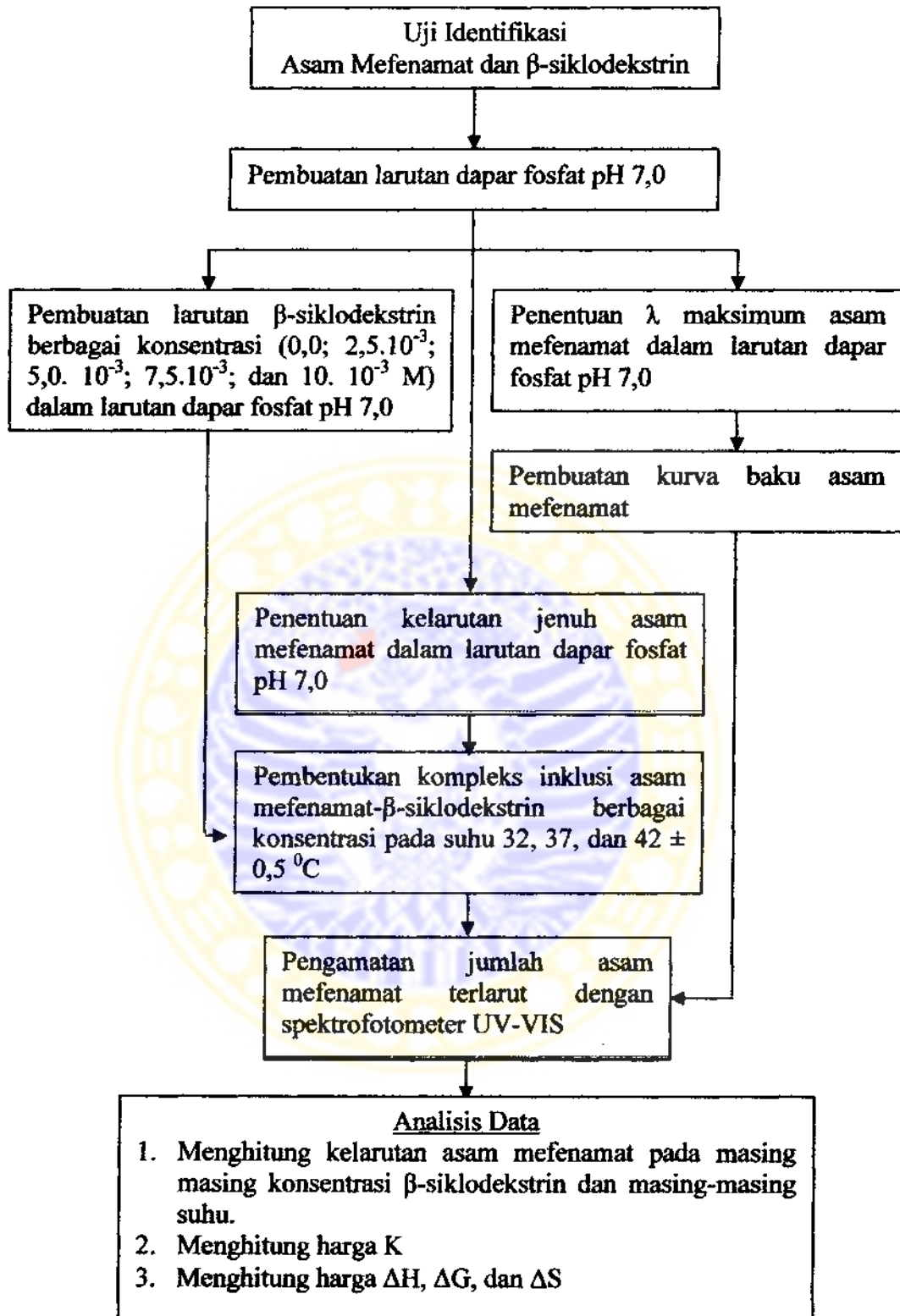
d. **Pemeriksaan Suhu Lebur**

Pemeriksaan suhu lebur  $\beta$ -siklodekstrin dengan menggunakan alat *Differential Thermal Analysis* (DTA) Metler Toledo. Cara kerja dari pemeriksaan ini adalah  $\beta$ -siklodekstrin ditimbang 5 mg dimasukkan ke dalam sampel pan, lalu ditutup. Sampel pan dimasukkan ke dalam sampel holder atau matrix. Sebagai sampel pan digunakan Aluminium *crucible* dengan suhu maksimum 250 °C. Program pemanasan *up*, dengan laju pemanasan 5°C/menit, waktu kesetimbangan setelah suhu awal melebur tercapai (120 detik). (*The Council of Europe*, 2001; *Shimpi et al.*, 2005).

#### 4. 2. 3. Rancangan Penelitian

Pada penelitian penentuan harga parameter-parameter termodinamika yang terlibat dalam proses pembentukan kompleks inklusi asam mefenamat- $\beta$ -siklodekstrin ini dilakukan uji kelarutan asam mefenamat yang membentuk kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin dengan konsentrasi 0 M;  $2,5 \cdot 10^{-3}$  M;  $5,0 \cdot 10^{-3}$  M;  $7,5 \cdot 10^{-3}$  M; dan  $10,0 \cdot 10^{-3}$  M yang dilakukan pada suhu 32, 37 dan  $42 \pm 0,5$  °C pada larutan yang didapar pH  $7,0 \pm 0,5$ . Skema rancangan penelitian dapat dilihat pada gambar 4.1.





Gambar 4.1. Skema rancangan penelitian

#### 4. 2. 4. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 (Council of Europe, 2002)

Ditimbang  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,3403 g, dilarutkan dalam air suling bebas  $\text{CO}_2$ , dimasukkan ke dalam labu ukur 250,0 ml kemudian ditambahkan air suling bebas  $\text{CO}_2$  sampai volume tepat 250,0 ml sehingga didapatkan larutan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,01 M.

Ditimbang NaOH 0,1 g, dilarutkan dalam air suling bebas  $\text{CO}_2$ , dimasukkan ke dalam labu ukur 250,0 ml kemudian ditambah air suling bebas  $\text{CO}_2$  sampai volume tepat 250,0 ml sehingga didapatkan larutan NaOH 0,01 M.

Diambil 250,0 ml larutan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,01 M dimasukkan ke dalam beaker gelas 500 ml ditambahkan 145,5 ml NaOH 0,01 M kemudian diukur pH dengan pH meter Mettler Toledo, dilakukan adjustment pH sampai pH 7,0. Dimasukkan labu ukur 500,0 ml, ditambah air suling bebas  $\text{CO}_2$  sampai volume tepat 500,0 ml.

#### 4. 2. 5. Pembuatan Larutan $\beta$ -siklodekstrin dalam Dapar Fosfat pH 7,0

Dibuat larutan  $\beta$ -siklodekstrin dengan konsentrasi 0,0 M;  $2,5 \cdot 10^{-3}$  M;  $5,0 \cdot 10^{-3}$  M;  $7,5 \cdot 10^{-3}$  M; dan  $10,0 \cdot 10^{-3}$  M dalam larutan dapar fosfat pH 7,0.

- a. Larutan  $\beta$ -siklodekstrin 0,0 M dibuat tanpa menggunakan  $\beta$ -siklodekstrin. Hanya terdiri atas larutan dapar fosfat pH 7,0.
- b. Larutan  $\beta$ -siklodekstrin  $2,5 \cdot 10^{-3}$  M dibuat dengan cara sebagai berikut :  
sebanyak 141,9 mg  $\beta$ -siklodekstrin dilarutkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,0 dalam labu ukur 50,0 ml.
- c. Larutan  $\beta$ -siklodekstrin  $5,0 \cdot 10^{-3}$  M dibuat dengan cara sebagai berikut :  
sebanyak 283,8 mg  $\beta$ -siklodekstrin dilarutkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,0 dalam labu ukur 50,0 ml.
- d. Larutan  $\beta$ -siklodekstrin  $7,5 \cdot 10^{-3}$  M dibuat dengan cara sebagai berikut :  
sebanyak 425,7 mg  $\beta$ -siklodekstrin dilarutkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,0 dalam labu ukur 50,0 ml.
- e. Larutan  $\beta$ -siklodekstrin  $10,0 \cdot 10^{-3}$  M dibuat dengan cara sebagai berikut :  
sebanyak 567,5 mg  $\beta$ -siklodekstrin dilarutkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,0 dalam labu ukur 50,0 ml.

#### **4. 2. 6. Pembuatan Larutan Baku Induk Asam Mefenamat**

Asam mefenamat ditimbang seksama sebanyak 25,0 mg, kemudian dilarutkan dalam larutan NaOH 0,1 N. Larutan dipindahkan ke dalam labu ukur 50,0 ml dan ditambahkan larutan NaOH 0,1 N ad tanda sehingga diperoleh kadar asam mefenamat 500 mg/L. Dari larutan ini diencerkan sehingga diperoleh kadar asam mefenamat 50 mg/L dengan cara mengencerkan 5,0 ml larutan baku induk dengan larutan dapar fosfat pH 7,0 ad volume 50,0 ml.

#### **4. 2. 7. Pembuatan Larutan Baku Kerja Asam Mefenamat**

- a. Membuat larutan baku kerja asam mefenamat 0,5 mg/L dengan cara : memipet larutan baku induk II sebanyak 0,1 ml ke dalam labu ukur 10,0 kemudian menambahkan larutan dapar fosfat pH 7,0 ad tanda.
- b. Membuat larutan baku kerja asam mefenamat 1,0 mg/L dengan cara : memipet larutan baku induk II sebanyak 0,2 ml ke dalam labu ukur 10,0 kemudian menambahkan larutan dapar fosfat pH 7,0 ad tanda.
- c. Membuat larutan baku kerja asam mefenamat 2,5 mg/L dengan cara : memipet larutan baku induk II sebanyak 0,5 ml ke dalam labu ukur 10,0 kemudian menambahkan larutan dapar fosfat pH 7,0 ad tanda.
- d. Membuat larutan baku kerja asam mefenamat 5,0 mg/L dengan cara : memipet larutan baku induk II sebanyak 1,0 ml ke dalam labu ukur 10,0 kemudian menambahkan larutan dapar fosfat pH 7,0 ad tanda.
- e. Membuat larutan baku kerja asam mefenamat 10,0 mg/L dengan cara : memipet larutan baku induk II sebanyak 2,0 ml ke dalam labu ukur 10,0 kemudian menambahkan larutan dapar fosfat pH 7,0 ad tanda.
- f. Membuat larutan baku kerja asam mefenamat 15,0 mg/L dengan cara : memipet larutan baku induk II sebanyak 3,0 ml ke dalam labu ukur 10,0 kemudian menambahkan larutan dapar fosfat pH 7,0 ad tanda.
- g. Membuat larutan baku kerja asam mefenamat 20,0 mg/L dengan cara : memipet larutan baku induk II sebanyak 4,0 ml ke dalam labu ukur 10,0 kemudian menambahkan larutan dapar fosfat pH 7,0 ad tanda.

Larutan blanko yang digunakan adalah larutan dapar fosfat pH 7,0.

#### 4. 2. 8. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva

##### Baku Asam Mefenamat

Penentuan panjang gelombang maksimum asam mefenamat dilakukan dengan cara mengukur absorbansi tiga larutan baku kerja yang telah dibuat (0,5; 5,0; dan 20,0 mg/L) dengan spektrofotometer UV-Vis pada rentang panjang gelombang 400 – 200 nm. Kemudian dibuat kurva hubungan antara panjang gelombang maksimum dan absorbansi. Penentuan panjang gelombang maksimum selain dilakukan dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 ± 0,5 juga dilakukan dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 ± 0,5 yang mengandung β-siklodekstrin berbagai konsentrasi (0,0 M; 2,5.10<sup>-3</sup> M; 5,0.10<sup>-3</sup> M; 7,5.10<sup>-3</sup> M; dan 10,0.10<sup>-3</sup> M). Hal ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh β-siklodekstrin terhadap pergeseran panjang gelombang dan absorbansi.

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh digunakan untuk mengukur absorbansi larutan baku kerja. Data yang diperoleh kemudian dibuat kurva hubungan antara konsentrasi asam mefenamat dan absorbansi yang diperoleh kemudian ditentukan persamaan regresi linier, dan koefisien korelasi (r hitung) dibandingkan dengan r tabel.

#### 4. 2. 9. Pengamatan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat

Ditimbang ± 50 mg asam mefenamat, dimasukkan ke dalam vial yang berisi 5,0 ml larutan dapar fosfat pH 7,0 kemudian di ultrasonik selama 30 menit. Selanjutnya dikocok dalam *waterbath shaker* dengan kecepatan 130 kali permenit. Suhu diatur konstan 32 ± 0,5 °C. Diambil cuplikan larutan pada waktu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, dan 7 jam, didiamkan selama lima menit, diambil larutan jernih menggunakan spuit injeksi dan disaring dengan kertas saring Whatman 0,45 µm. Kemudian absorbansi diukur dengan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Dilakukan replikasi tiga kali untuk masing-masing pengamatan. Tiap cuplikan sampel yang diambil pada tiap jam diletakkan pada vial yang berbeda. Larutan blanko yang digunakan adalah larutan dapar fosfat pH 7,0.

#### **4. 2. 10. Pengamatan Jumlah Asam Mefenamat Terlarut dalam Larutan $\beta$ -siklodekstrin Berbagai Konsentrasi dan Berbagai Suhu**

Ditimbang masing-masing  $\pm 50$  mg asam mefenamat dimasukkan ke dalam vial yang berisi 5,0 ml larutan dapar fosfat pH  $7,0 \pm 0,5$  yang mengandung  $\beta$ -siklodekstrin berbagai konsentrasi ( $0,0$  M;  $2,5 \cdot 10^{-3}$  M;  $5,0 \cdot 10^{-3}$  M;  $7,5 \cdot 10^{-3}$  M; dan  $10,0 \cdot 10^{-3}$  M), diultrasonik selama 30 menit. Kemudian dikocok dalam *waterbath shaker* dengan kecepatan 130 kali per-menit pada suhu 32, 37, dan  $42 \pm 0,5$  °C selama waktu kelarutan jenuh. Setelah sampai waktu kelarutan jenuh kemudian dihentikan, vial-vial diangkat lalu didiamkan selama lima menit, diambil larutan jernih menggunakan spuit injeksi dan disaring dengan kertas saring Whatman  $0,45 \mu\text{m}$ . Kemudian absorbansi diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Pengerjaan dilakukan replikasi tiga kali.

Larutan blanko yang digunakan adalah larutan dapar fosfat pH 7,0.

#### **4. 3. Analisis Data**

##### **4. 3. 1. Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat**

- a. Dibuat kurva hubungan konsentrasi asam mefenamat yang terlarut dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 dengan waktu.
- b. Data pada saat kurva kelarutan menunjukkan kelarutan yang konstan dihitung dengan uji statistik anova satu arah dengan nilai kepercayaan 0,05. Dalam uji ini,  $H_a$  menyatakan adanya perbedaan yang bermakna dari waktu kelarutan jenuh dan  $H_o$  menyatakan tidak ada perbedaan yang bermakna dari waktu kelarutan jenuh. Kemudian dihitung harga  $F$ , apabila harga  $F$  hitung lebih besar dari  $F$  tabel, maka  $H_o$  diterima. Atau dengan kata lain tidak ada perbedaan yang bermakna dari waktu kelarutan jenuh.

#### **4. 3. 2. Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan $\beta$ -siklodekstrin Berbagai Konsentrasi pada Berbagai Suhu.**

- a. Dibuat tabel kelarutan asam mefenamat dalam larutan  $\beta$ -siklodekstrin berbagai kadar dan berbagai suhu.
- b. Dibuat kurva kelarutan asam mefenamat dalam larutan  $\beta$ -siklodekstrin berbagai kadar dan berbagai suhu kemudian dibuat diagram fase kelarutan asam mefenamat terhadap peningkatan kadar  $\beta$ -siklodekstrin.
- c. Diamati kurva yang terbentuk untuk menentukan tipe kompleks yang terbentuk.
- d. Ditentukan harga tetapan stabilitas pembentukan kompleks (K) pada masing-masing suhu.

#### **4. 3. 3. Perhitungan Parameter Termodinamika Asam mefenamat dalam Larutan $\beta$ -siklodekstrin**

##### **a. Perhitungan Entalpi ( $\Delta H$ )**

Perhitungan  $\Delta H$  dapat dilakukan dengan cara membuat kurva hubungan antara logaritma tetapan stabilitas pembentukan kompleks (K) terhadap  $1/T$  ( $^{\circ}\text{K}^{-1}$ ). Selanjutnya harga  $\Delta H$  dapat dihitung dengan menggunakan persamaan 2.3.

##### **b. Perhitungan Energi Bebas ( $\Delta G$ )**

Harga  $\Delta G$  dapat dihitung dari persamaan 2.2. Apabila harga  $\Delta G$  bernilai negatif menunjukkan reaksi berjalan spontan,  $\Delta G$  bernilai nol menunjukkan reaksi dalam keadaan setimbang, dan bernilai positif bila reaksi berjalan tidak spontan.

##### **c. Perhitungan Entropi ( $\Delta S$ )**

Harga  $\Delta S$  diperoleh dengan cara memasukkan harga dari  $\Delta G$  dan  $\Delta H$  ke dalam persamaan 2.2. Harga  $\Delta S$  bernilai positif menunjukkan terjadinya peristiwa pelarutan yang meliputi proses pencampuran dua atau lebih komponen, merupakan ukuran dari derajat ketidakteraturan dari sistem. Harga  $\Delta S$  bernilai negatif menunjukkan bahwa sistem lebih teratur.

## BAB V

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Hasil Pemeriksaan Bahan

Pemeriksaan bahan dilakukan secara kualitatif terhadap asam mefenamat dan  $\beta$ -siklodekstrin.

##### 5.1.1 Asam Mefenamat

###### a. Organoleptis dan analisis termal DTA

Tabel V.1. Hasil pengamatan organoleptis dan analisis termal DTA

No	Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka (Depkes RI, 1995)
1.	Organoleptis	Serbuk kristal, kristal halus putih sampai abu-abu, tidak berbau, tidak berasa dan tidak berwarna	Serbuk kristal, kristal halus putih sampai abu-abu, tidak berbau, tidak berasa dan tidak berwarna
2.	Analisis Termal DTA*	Puncak endotermik : 228,1 °C	230,0 °C

\*Termogram DTA dapat dilihat pada lampiran 3

###### b. Spektrum Infra Merah

Bilangan gelombang spektrum infra merah bahan baku asam mefenamat dengan menggunakan Jasco FT-IR dapat dilihat pada tabel V.2. sedangkan gambar spektrum infra merah bahan baku asam mefenamat dan standar dapat dilihat dalam lampiran 4.

Tabel V.2. Data bilangan gelombang spektrum FT-IR asam mefenamat

No	Pengamatan ( $\text{cm}^{-1}$ )	Standar BPII ( $\text{cm}^{-1}$ )	Analisis Gugus Fungsi (Silverstein, 1981)
1.	3313,4	3310,94	Asam karboksilat
2.	1651,33	1650,71	C=O
3.	1576,13	1575,98	N-H Bending
4.	1257,13	1257,39	C-N
5.	756,01	755,74	Benzene-o-tersubstitusi

Dari hasil pemeriksaan bahan secara kualitatif terhadap asam mefenamat diatas menunjukkan hasil yang identik dengan pustaka maupun standar.

### 5.1.2 $\beta$ -siklodekstrin

#### a. Organoleptis dan analisis termal DTA

Tabel V.3. Hasil pemeriksaan organoleptis dan analisis termal DTA

No.	Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka (The Council of Europe, 2001)
1.	Organoleptis	Serbuk kristalin atau amorf, berwarna putih	Serbuk kristalin atau amorf, berwarna putih atau hampir putih.
2.	Reaksi Warna	Endapan coklat kekuningan	Endapan coklat kekuningan
3.	Analisis Termal DTA*	Puncak Endotermik : 168,9 °C	255 - 256 °C

\*Termogram DTA dapat dilihat pada lampiran 3.

#### b. Spektrum infra merah

Bilangan gelombang spektrum infra merah bahan baku  $\beta$ -siklodekstrin dengan menggunakan Jasco FT-IR dapat dilihat pada tabel V.4. sedangkan gambar spektrum infra merah bahan baku  $\beta$ -siklodekstrin dan standar dapat dilihat dalam lampiran 5.

Tabel V.4. Data bilangan gelombang spektrum FT-IR  $\beta$ -siklodekstrin

No	Pengamatan ( $\text{cm}^{-1}$ )	Standar BPF1 ( $\text{cm}^{-1}$ )	Analisis Gugus Fungsi (Silverstein, 1981)
1.	3400,22	3412	O-H
2.	2921,24	2929	C-H
3.	1158,22	1166	C-O-C
4.	1029,11	1050	C-O-C
5.	1080,39	1079	C-O

Dari hasil pemeriksaan bahan secara kualitatif terhadap  $\beta$ -siklodekstrin di atas menunjukkan hasil yang identik dengan pustaka.



## **5.2 Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat**

### **5.2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0**

Dari hasil penentuan panjang gelombang maksimum pada rentang panjang gelombang 200 – 400 nm diperoleh panjang gelombang maksimum asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 yaitu pada 285,06. Kurva absorban terhadap panjang gelombang dapat dilihat pada lampiran 6.

### **5.2.2 Pengaruh $\beta$ -siklodekstrin terhadap Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat**

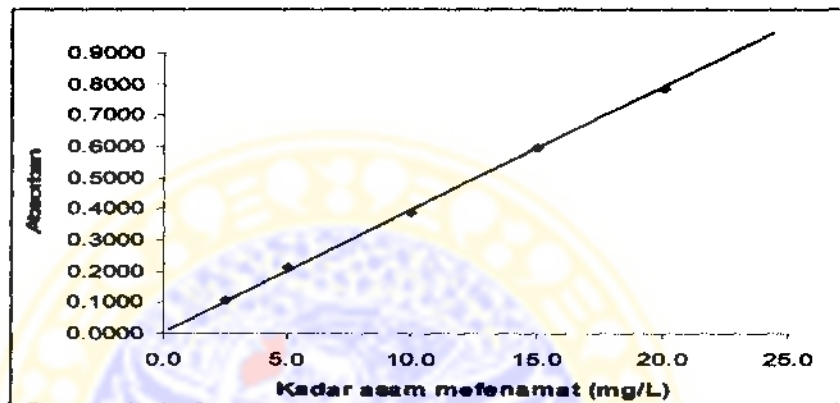
Dilakukan pengukuran panjang gelombang maksimum asam mefenamat dengan penambahan  $\beta$ -siklodekstrin konsentrasi ekuivalen asam mefenamat. Hal ini dilakukan untuk mengetahui adanya pengaruh  $\beta$ -siklodekstrin dalam memberikan pergeseran panjang gelombang maksimum asam mefenamat atau absorban. Disimpulkan adanya  $\beta$ -siklodekstrin konsentrasi ekuivalen asam mefenamat tidak memberikan pengaruh pada pergeseran panjang gelombang maksimum asam mefenamat tetapi sedikit memberikan penambahan absorban. Kurva pengaruh  $\beta$ -siklodekstrin dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 terhadap absorban dan panjang gelombang maksimum asam mefenamat dapat dilihat pada lampiran 7.

### **5.2.3 Pembuatan Kurva Baku Asam Mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung $\beta$ -siklodekstrin**

Pembuatan kurva baku dilakukan dengan cara mengukur absorban dari larutan baku kerja dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 285,06 nm. Absorban yang diperoleh disubstitusikan ke dalam persamaan garis regresi linier sebagai sumbu Y dan kadar asam mefenamat sebagai sumbu X. Hasil pengukuran larutan baku dengan spektrofotometer UV-Vis dapat dilihat pada Gambar 5.1 dan tabel V.5.

Tabel V.5. Pengamatan absorbansi larutan baku asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung  $\beta$ -siklodekstrin berbagai konsentrasi.

Kadar asam mefenamat (mg/L)	Konsentrasi- $\beta$ -siklodekstrin (Molar)	Absorban
2,5	10,3610. 10 <sup>-6</sup>	0,1068
5,0	20,7220. 10 <sup>-6</sup>	0,2126
10,0	41,4440. 10 <sup>-6</sup>	0,3888
15,0	62,1659. 10 <sup>-6</sup>	0,5938
20,0	82,8878. 10 <sup>-6</sup>	0,7866



Gambar 5.1 Kurva baku asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0

Persamaan regresi yang didapatkan :  $y = 0,03867 x + 0,01172$

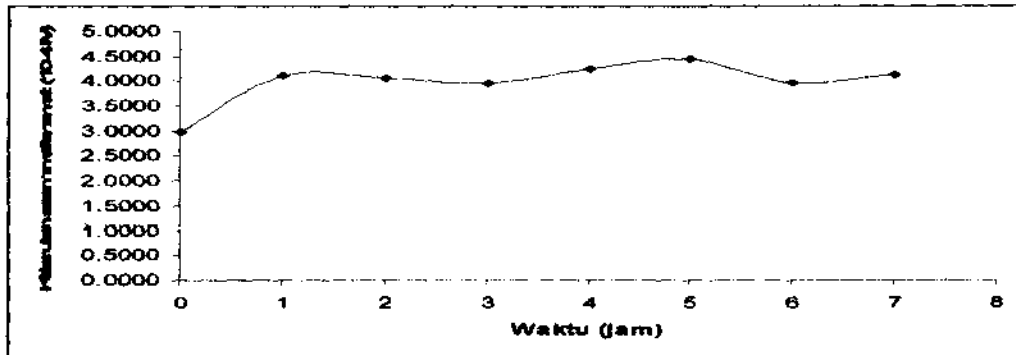
$$r = 0,99974 \quad r_{tabel} = 0,811$$

#### 5.2.4 Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat pada Suhu $32 \pm 0,5$ °C Dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0

Kelarutan asam mefenamat pada suhu  $32 \pm 0,5$  °C dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 pada waktu tertentu dapat dilihat pada tabel V.6 dan gambar 5.2

Tabel V.6. Data kelarutan asam mefenamat pada suhu  $32 \pm 0,5$  °C dalam larutan dapar fosfat pH 7,0

Jam Ke-	Kelarutan Asam Mefenamat ( $10^{-4}$ M)				SD ( $10^{-5}$ )	RSD (%)
	1	2	3	Rerata		
0	2,9856	3,0874	2,8356	2,9695	1,0342	3,48
1	4,1667	4,0627	4,1195	4,1163	4,2518	1,03
2	4,0413	4,1302	4,0220	4,0645	0,4712	1,16
3	3,8741	4,2010	3,8087	3,9613	1,7161	4,33
4	4,2621	4,2396	4,2374	4,2464	0,0967	0,23
5	4,4400	4,4636	4,4089	4,4375	0,2240	0,50
6	3,9320	4,0220	3,9341	3,9627	0,4194	1,06
7	4,2428	4,0895	4,0370	4,1231	0,8731	2,12



Gambar 5.2 Kurva kelarutan asam mefenamat pada suhu  $32 \pm 0,5$  °C dalam larutan dapar fosfat pH 7,0

Dari data yang diperoleh pada tabel V.6 selanjutnya dilakukan analisis statistik anova satu arah pada  $\alpha = 0,05$  (lampiran 14) diperoleh data hasil analisis F hitung (56,864) lebih besar dari F table (2,66) yang berarti ada perbedaan bermakna kelarutan asam mefenamat untuk tiap jam waktu pengamatan, kemudian analisis dilanjutkan dengan uji Post Hoc Tukey LSD diperoleh hasil bahwa mulai jam ke-6 hingga jam ke-7 tidak terdapat perbedaan bermakna kelarutan asam mefenamat sehingga kelarutan jenuh asam mefenamat ditetapkan selama 6 jam.

### 5.3 Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat

#### 5.3.1 Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan $\beta$ -siklodekstrin Berbagai Konsentrasi pada Berbagai Suhu

Penentuan kelarutan asam mefenamat selama 6 jam dengan cara memasukan  $\pm 50$  mg asam mefenamat ke dalam 5,0 ml pelarut. Dalam uji kelarutan ini pelarut yang digunakan adalah larutan  $\beta$ -siklodekstrin 0,0;  $2,5 \cdot 10^{-3}$ ,  $5,0 \cdot 10^{-3}$ ,  $7,5 \cdot 10^{-3}$ , dan  $10,0 \cdot 10^{-3}$  M dalam dapar fosfat pH 7,0. Setiap uji kelarutan dilakukan replikasi tiga kali. Hasil dapat dilihat pada tabel V.7. sampai V.9.

Tabel V.7. Kelarutan asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 pada berbagai konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin pada suhu  $32 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $305 \text{ }^\circ\text{K}$ )

Konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin ( $10^{-3} \text{ M}$ )	Kelarutan Asam Mefenamat	
	mg/L	$10^{-4} \text{ M}$
0,0	$72,3167 \pm 8,90$	2,9971
2,5	$125,7200 \pm 1,86$	5,2109
5,0	$157,7780 \pm 5,81$	6,5389
7,5	$194,6940 \pm 4,04$	8,0689
10,0	$219,6067 \pm 3,44$	9,2683

Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi dengan simpangan bakunya

Tabel V.8. Kelarutan asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin pada suhu  $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $310 \text{ }^\circ\text{K}$ )

Konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin ( $10^{-3} \text{ M}$ )	Kelarutan Asam Mefenamat	
	mg/L	$10^{-4} \text{ M}$
0,0	$105,5293 \pm 4,42$	4,3736
2,5	$144,2893 \pm 6,00$	5,9799
5,0	$172,3591 \pm 3,31$	7,1429
7,5	$217,0720 \pm 3,05$	8,9963
10,0	$241,2747 \pm 4,43$	9,9994

Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi dengan simpangan bakunya

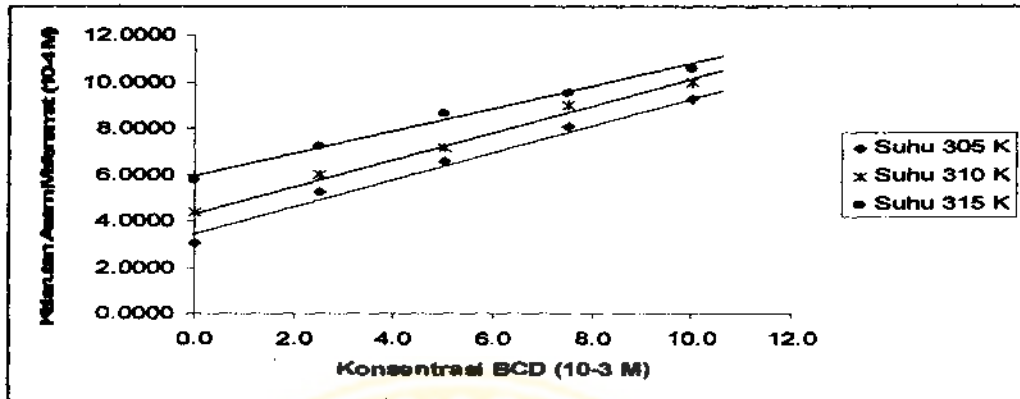
Tabel V.9. Kelarutan asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 pada berbagai konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin pada suhu  $42 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $315 \text{ }^\circ\text{K}$ )

Konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin ( $10^{-3} \text{ M}$ )	Kelarutan Asam Mefenamat	
	mg/L	$10^{-4} \text{ M}$
0,0	$139,1567 \pm 7,87$	5,7672
2,5	$173,0407 \pm 6,29$	7,1715
5,0	$207,7347 \pm 4,15$	8,6093
7,5	$229,6113 \pm 15,20$	9,5160
10,0	$254,3320 \pm 6,08$	10,5405

Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi dengan simpangan bakunya

Berdasarkan tabel V.7 sampai tabel V.9, dapat diketahui bahwa kelarutan asam mefenamat meningkat sejalan dengan peningkatan konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin. Dari data tersebut selanjutnya dibuat kurva hubungan antara

konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin terhadap kelarutan asam mefenamat seperti pada Gambar 5.3.



Gambar 5.3. Kurva hubungan antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin (M) terhadap kelarutan asam mefenamat (M)

Dari kurva tersebut diperoleh persamaan regresi linier pada masing-masing suhu seperti dapat dilihat pada tabel V.10. Perhitungan selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 10. Harga koefisien korelasi ( $r$  hitung) pada ketiga persamaan tersebut lebih besar dari harga  $r$  tabel ( $r$  tabel = 0,811). Bentuk kurva tersebut menunjukkan bentuk kurva kelarutan tipe  $A_L$  yang berarti telah terjadi peningkatan kelarutan asam mefenamat sejalan dengan peningkatan konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin. Kompleks inklusi asam mefenamat-  $\beta$ -siklodekstrin yang terbentuk memiliki perbandingan molar 1:1.

Tabel V.10. Persamaan regresi antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin (M) dan kelarutan asam mefenamat (M)

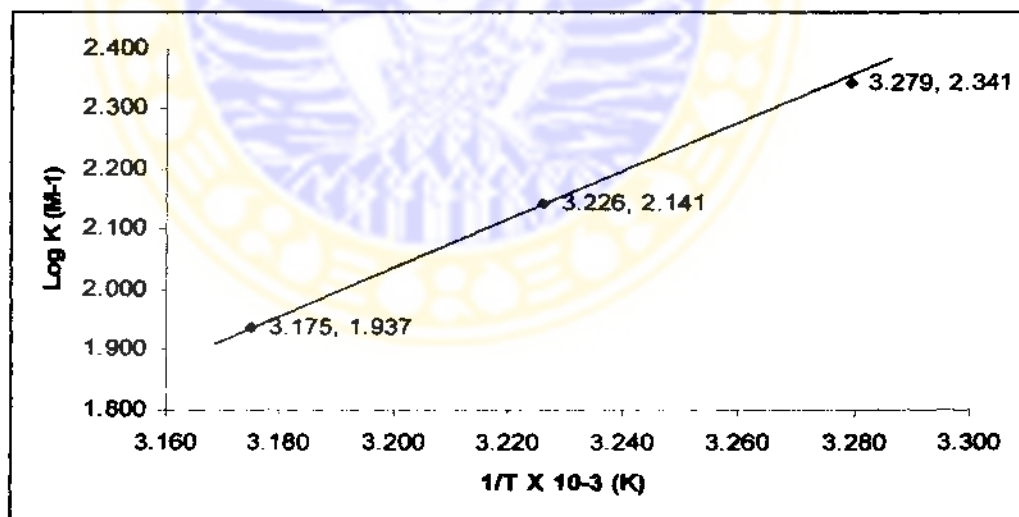
Suhu ( $^{\circ}$ K)	Persamaan Regresi Linier	$r$ hitung
305	$y = 3,33510 \cdot 10^{-4} + 0,061618 x$	0,99366
310	$y = 4,44482 \cdot 10^{-4} + 0,057072 x$	0,99663
315	$y = 5,94268 \cdot 10^{-4} + 0,047564 x$	0,99506

### 5.3.2 Perhitungan Parameter Termodinamika Asam Mefenamat dalam Larutan $\beta$ -siklodekstrin

Persamaan Regresi yang tertera pada tabel V.10 digunakan dalam perhitungan parameter-parameter termodinamika. Harga *slope* pada masing-masing persamaan dimasukkan ke dalam persamaan 2.1 sehingga diperoleh harga K. Harga K merupakan harga tetapan stabilitas pembentukan kompleks antara asam mefenamat dan  $\beta$ -siklodekstrin. Hasil perhitungan dapat dilihat pada tabel V.11. Untuk perhitungan selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 12.

Tabel V.11. Harga tetapan stabilitas pembentukan kompleks asam mefenamat-  $\beta$ -siklodekstrin pada berbagai suhu

Suhu ( $^{\circ}\text{K}$ )	$1/T$ ( $^{\circ}\text{K}$ )	$K$ ( $\text{M}^{-1}$ )	$\text{Log } K$ ( $\text{M}^{-1}$ )
305	0,003279	219,0994	2,340641
310	0,003226	138,3776	2,141065
315	0,003175	86,5950	1,937493



Gambar 5.4. Kurva regresi linier hubungan antara  $\text{Log } K$  dan  $1/T$

Kurva hubungan antara  $\text{log } K$  ( $\text{M}^{-1}$ ) dan  $1/T$  ( $^{\circ}\text{K}$ ) menghasilkan persamaan regresi linier  $y = 3875,6990x - 10,36586$  dengan harga  $r$  hitung 0,99986 lebih besar dari  $r$  tabel 0,950. Gambar kurva regresi linier hubungan antara  $\text{Log } K$  dan  $1/T$  dapat dilihat pada gambar 5.4. Persamaan regresi linier antara  $\text{log } K$  dan  $1/T$

digunakan untuk menghitung parameter-parameter termodinamika berdasarkan persamaan 2.4, 2.3, dan 2.2. Hasil perhitungan dapat dilihat dalam tabel V.12. Perhitungan selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 12.

Tabel V.12. Harga parameter-parameter termodinamika pembentukan kompleks inklusi asam mefenamat- $\beta$ -siklodekstrin

Suhu ( $^{\circ}$ K)	$\Delta H$ (kal/mol)	$\Delta G$ (kal/mol)	$\Delta S$ (kal/mol)
305	-17.735,4350	-3.266,8294	-47,4381
310	-17.735,4350	-3.037,2697	-47,4134
315	-17.735,4350	-2.792,8171	-47,4369



## BAB VI

### PEMBAHASAN

Dalam penelitian terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan kualitatif terhadap bahan-bahan yang akan digunakan untuk memastikan bahwa bahan yang digunakan adalah benar yang meliputi pemeriksaan organoleptis, identifikasi menggunakan spektrofotometer FTIR dan analisis titik lebur menggunakan *Differential Thermal Analysis* (DTA). Secara organoleptis, asam mefenamat merupakan serbuk kristal halus putih sampai abu-abu, tidak berbau, tidak berasa dan tidak berwarna. Pada lampiran 3 dan 4 masing-masing menunjukkan spektrum infra merah dari asam mefenamat dan  $\beta$ -siklodekstrin. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa spektrum antara sampel dan pembanding mempunyai pola yang sama dalam daerah gugus fungsional maupun dalam daerah sidik jari, berarti senyawa identik. Analisis termal dengan DTA menunjukkan termogram DTA dari asam mefenamat terdapat puncak endotermik yang tajam pada suhu 228,1 °C karena asam mefenamat mulai mengalami peleburan. Titik lebur asam mefenamat menurut pustaka adalah 230,0 °C (Depkes RI, 1994). Termogram DTA dari  $\beta$ -siklodekstrin menunjukkan suatu puncak endotermik yang melebar pada suhu 168,9 °C bersamaan dengan dehidrasi dari molekul  $\beta$ -siklodekstrin (Nalluri *et.al.*, 2003).

Sebelum dilakukan penentuan waktu kelarutan jenuh, dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum dan pembuatan kurva baku. Penentuan panjang gelombang maksimum asam mefenamat dilakukan dalam rentang panjang gelombang 200 – 400 nm. Konsentrasi asam mefenamat yang diukur adalah 2,5; 10,0; dan 20,0 mg/L yang dilakukan dalam pelarut dapar fosfat pH 7,0. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum menunjukkan panjang gelombang yang sama untuk ketiga konsentrasi tersebut, yaitu diperoleh pada 285,06 nm. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan pustaka yang menggunakan pelarut NaOH 0,1 N yakni panjang gelombang maksimal pada 285 nm (O'Neil, 2001). Untuk mengetahui pengaruh  $\beta$ -siklodekstrin terhadap panjang gelombang maksimum asam mefenamat dilakukan pengukuran berbagi macam konsentrasi asam mefenamat tetapi dengan adanya penambahan  $\beta$ -siklodekstrin. Hasil pengamatan



menunjukkan bahwa tidak terjadi pergeseran panjang gelombang maksimum tetapi menunjukkan sedikit penambahan absorban bila dibandingkan hasil pengukuran asam mefenamat tanpa keberadaan  $\beta$ -siklodekstrin, seperti yang diperlihatkan pada lampiran 7. Hasil pengukuran asam mefenamat dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 pada panjang gelombang maksimum 285,06 nm untuk konsentrasi asam mefenamat 2,5 mg/L sebesar 0,1017; untuk konsentrasi asam mefenamat 10,0 mg/L sebesar 0,4509; dan untuk konsentrasi asam mefenamat 20,0 mg/L adalah sebesar 0,9106. Sedangkan hasil pengukuran asam mefenamat dengan penambahan  $\beta$ -siklodekstrin konsentrasi ekuivalen dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 pada panjang gelombang maksimum 285,06 nm untuk konsentrasi asam mefenamat 2,5 mg/L adalah sebesar 0,1052; untuk konsentrasi asam mefenamat 10,0 mg/L sebesar 0,4795; dan untuk konsentrasi asam mefenamat 20,0 mg/L adalah sebesar 0,9222. Untuk meminimalkan pengaruh adanya penambahan absorban pada pengukuran asam mefenamat nantinya maka dalam pembuatan baku kerja asam mefenamat ditambahkan  $\beta$ -siklodekstrin konsentrasi ekuivalen asam mefenamat pada setiap macam konsentrasi asam mefenamat yang dibuat.

Panjang gelombang maksimum asam mefenamat 285,06 nm digunakan dalam pembuatan kurva baku dan diperoleh persamaan regresi linier  $y = 0,03867x + 0,01172$  dengan harga koefisien korelasi hitung ( $r$  hitung) 0,99974 lebih besar dari harga  $r$  tabel (0,811). Hal ini menunjukkan adanya hubungan linier antara konsentrasi asam mefenamat (2,5; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0 mg/L) dengan absorban yang diberikan pada saat pengukuran dengan spektrofotometer UV-Vis.

Penentuan waktu kelarutan jenuh asam mefenamat dalam media dapar fosfat pH 7,0 dilakukan menggunakan alat uji kelarutan yang terdiri atas vial dan *waterbath shaker*. Menurut teori, kadar zat terlarut tiap bertambahnya waktu akan meningkat dan akhirnya akan mencapai fase jenuh pada waktu tertentu ditandai dengan kadarnya yang konstan. Waktu tercapainya kelarutan jenuh adalah waktu pada saat diperoleh kadar konstan pada pengukuran sampel pada waktu tertentu. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa kadar asam mefenamat mencapai konstan pada jam ke 5, 6 dan 7 dengan kadar masing-masing berkisar  $4,4375 \cdot 10^{-4}$ ;  $3,9627 \cdot 10^{-4}$ ; dan  $4,1231 \cdot 10^{-4}$  M. Kelarutan asam mefenamat dalam air pada suhu

37 °C menurut pustaka adalah sebesar  $3,31 \cdot 10^{-4}$  M (Budavari, 2001). Perbedaan hasil kelarutan ini disebabkan antara lain karena perbedaan kondisi percobaan seperti ukuran partikel bahan, pelarut yang digunakan, pH pelarut, suhu percobaan, alat uji kelarutan yang dipakai, kecepatan pengocokan, dan lain-lain. Dilakukan analisis statistik anova satu arah terhadap data kelarutan asam mefenamat tersebut. Diperoleh nilai F hitung sebesar 56,864 lebih besar dari F tabel, yaitu sebesar 2,66 (pada  $\alpha = 0,05$ ). Hal ini berarti ada perbedaan bermakna antara kelarutan asam mefenamat untuk tiap jamnya. Untuk melihat perbedaan bermakna kelarutan asam mefenamat tiap jamnya, maka analisis dilanjutkan dengan uji Post Hoc Tukey LSD. Hasilnya seperti yang terlihat pada lampiran 14, terlihat pada tabel *Multiple Comparison* bahwa kelarutan asam mefenamat jam ke-6 memiliki perbedaan bermakna dengan kelarutan asam mefenamat jam ke-4 dan jam ke-5 tetapi tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelarutan asam mefenamat jam ke-7. Dengan data tersebut maka waktu kelarutan jenuh asam mefenamat ditetapkan pada jam ke-6.

Asam mefenamat merupakan suatu senyawa organik asam lemah ( $pK_a = 4,2$ ) yang kelarutannya dipengaruhi oleh pH. Jika asam mefenamat dilarutkan dalam air akan terdisosiasi menjadi ion asam mefenamat yang larut dan ada sebagian yang tetap dalam bentuk tidak terdisosiasi (*base*) yang tidak larut, tergantung pH larutan. Peningkatan pH menyebabkan jumlah asam mefenamat yang terdisosiasi menjadi ion akan meningkat, sehingga kelarutannya akan meningkat pula (Lund, 1994). Karena kelarutan asam mefenamat berbeda pada pH larutan yang berbeda dan penelitian ini diharuskan dilakukan pada pH lingkungan yang dijaga konstan maka untuk menjaga kestabilan pH selama penelitian digunakan pelarut dapar fosfat pH 7,0.

Data hasil kelarutan asam mefenamat dalam berbagai konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin ( $0,0$ ;  $2,5 \cdot 10^{-3}$ ;  $5,0 \cdot 10^{-3}$ ;  $7,5 \cdot 10^{-3}$ ; dan  $10,0 \cdot 10^{-3}$  M) pada suhu  $32 \pm 0,5$  °C berturut-turut adalah  $2,9971 \cdot 10^{-4}$ ;  $5,2109 \cdot 10^{-4}$ ;  $6,5389 \cdot 10^{-4}$ ;  $8,0689 \cdot 10^{-4}$ ; dan  $9,2683 \cdot 10^{-4}$  M. Dari data ini diperoleh persamaan regresi linier antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin terhadap kelarutan asam mefenamat pada suhu 32 °C yaitu  $y = 3,33510 \cdot 10^{-4} + 0,061618 x$ . Dengan nilai r hitung sebesar 0,99366 yang lebih besar dari r tabel (r tabel 0,811). Untuk data hasil kelarutan asam mefenamat

dalam berbagai konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin ( $0,0$ ;  $2,5 \cdot 10^{-3}$ ;  $5,0 \cdot 10^{-3}$ ;  $7,5 \cdot 10^{-3}$ ; dan  $10,0 \cdot 10^{-3}$  M) pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C berturut-turut  $4,3736 \cdot 10^{-4}$ ;  $5,9799 \cdot 10^{-4}$ ;  $7,1429 \cdot 10^{-4}$ ;  $8,9963 \cdot 10^{-4}$ ; dan  $9,9994 \cdot 10^{-4}$  M. Diperoleh persamaan regresi linier antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin terhadap kelarutan asam mefenamat pada suhu  $37$  °C yaitu  $y = 4,44482 \cdot 10^{-4} + 0,057072 x$ . Dengan nilai  $r$  hitung sebesar  $0,99663$  yang lebih besar dari  $r$  tabel ( $r$  tabel  $0,811$ ). Kemudian data hasil penentuan kelarutan asam mefenamat dalam berbagai konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin ( $0,0$ ;  $2,5 \cdot 10^{-3}$ ;  $5,0 \cdot 10^{-3}$ ;  $7,5 \cdot 10^{-3}$ ; dan  $10,0 \cdot 10^{-3}$  M) pada suhu  $42 \pm 0,5$  °C berturut-turut adalah  $5,7672 \cdot 10^{-4}$ ;  $7,1715 \cdot 10^{-4}$ ;  $8,6093 \cdot 10^{-4}$ ;  $9,5160 \cdot 10^{-4}$ ; dan  $10,5405 \cdot 10^{-4}$  M. Dari data ini diperoleh persamaan regresi linier antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin terhadap kelarutan asam mefenamat pada suhu  $42$  °C yaitu  $y = 5,94268 \cdot 10^{-4} + 0,047564 x$ . Dengan nilai  $r$  hitung sebesar  $0,99506$  yang lebih besar dari  $r$  tabel ( $r$  tabel  $0,811$ ). Peningkatan kadar asam mefenamat terlarut seiring dengan peningkatan konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin menunjukkan telah terbentuk kompleks inklusi antara asam mefenamat dan  $\beta$ -siklodekstrin. Harga *intersept* pada suhu  $32$ ,  $37$ , dan  $42 \pm 0,5$  °C menunjukkan bahwa peningkatan suhu dapat meningkatkan kelarutan asam mefenamat. Harga *slope* pada persamaan regresi antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin dan kelarutan asam mefenamat menurun dengan meningkatnya suhu. Dikarenakan dengan meningkatnya suhu maka akan menurunkan secara nyata besaran tetapan stabilitas kompleks obat- $\beta$ -siklodekstrin dan akan memungkinkan menyebabkan penurunan kekuatan interaksi obat- $\beta$ -siklodekstrin (Challa *et.al.*, 2005). Dari kurva hubungan antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin (M) terhadap kelarutan asam mefenamat (M) (Gambar 5.3) terlihat bahwa kelarutan asam mefenamat meningkat linier sesuai dengan peningkatan konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin. Dapat dikatakan bahwa kurva hubungan antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin (M) terhadap kelarutan asam mefenamat (M) (Gambar 5.3) bila dibandingkan dengan diagram teoritis fase kelarutan (Gambar 2.2) maka membentuk kurva tipe  $A_L$ . Pada persamaan regresi antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin (M) dan kelarutan asam mefenamat (M) (Tabel V.10), terlihat pada ketiga suhu pengamatan diperoleh nilai *slope* persamaan regresi yang memiliki nilai kurang dari 1. *Slope* persamaan regresi antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin (M) dan kelarutan asam mefenamat (M) pada suhu  $32$  °C yaitu sebesar  $0,061618$ ;

pada suhu 37 °C sebesar 0,057072; dan pada suhu 42 °C sebesar 0,047564. Nilai *slope* yang kurang dari 1 pada persamaan regresi linier antara *host-guest* dan profil kurva kelarutan tipe  $A_L$  menunjukkan bahwa kompleks yang terjadi merupakan kompleks inklusi dengan perbandingan antara molekul *host* dan molekul *guest* 1 : 1 (Reddy *et.al.*, 2004).

Pembentukan kompleks inklusi dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu ukuran molekul dari obat dan  $\beta$ -siklodekstrin, juga faktor termodinamika. Harga parameter-parameter termodinamika dapat ditentukan dari harga tetapan stabilitas pembentukan kompleks (K). Harga K dapat diperoleh dengan cara memasukkan harga *slope* dari persamaan regresi hubungan antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin terhadap kelarutan asam mefenamat pada persamaan 2.1. Hasil perhitungan menunjukkan bahwa harga K pada suhu 32, 37, dan 42  $\pm$  0,5 °C berturut-turut 219,0994; 138,3776; dan 86,5950  $M^{-1}$  (Tabel V.11). Penurunan harga tetapan stabilitas pembentukan kompleks menunjukkan bahwa dengan peningkatan suhu, pembentukan kompleks antara asam mefenamat dan  $\beta$ -siklodekstrin menurun. Hal ini disebabkan karena dengan meningkatnya suhu, ikatan nonpolar yang terjadi antara asam mefenamat di dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin menjadi lemah sehingga terjadi proses disosiasi dari kompleks (Bekers *et.al.*, 1991).

Harga K yang diperoleh digunakan untuk menghitung parameter-parameter termodinamika dengan cara membuat kurva hubungan antara log tetapan stabilitas pembentukan kompleks (log K) terhadap 1/T. Dari kurva yang didapat diperoleh persamaan regresi linier  $y = 3875,6990 x - 10,36586$  dengan harga  $r$  hitung sebesar 0,99986 lebih besar dari  $r$  tabel 0,950 ( $r$  tabel = 0,950). Harga *slope* persamaan tersebut berdasarkan persamaan 2.4, 2.3, dan 2.2 digunakan untuk menghitung harga perubahan entalpi ( $\Delta H$ ), perubahan energi bebas ( $\Delta G$ ), dan perubahan entropi ( $\Delta S$ ). Hasil penelitian diperoleh perubahan entalpi ( $\Delta H$ ) bernilai negatif ( $\Delta H = -17.735,4350$  kal/mol) menunjukkan proses berjalan secara eksotermik. Berarti sistem mengeluarkan panas dalam pembentukan kompleks inklusi. Harga  $\Delta G$  berturut-turut pada suhu 305, 310, dan 315 °K sebesar -3.266,8294; -3.037,2697; dan -2.792,8171 kal/mol. Harga  $\Delta G$  bernilai negatif menunjukkan bahwa reaksi berjalan secara spontan. Harga  $\Delta S$  berturut-turut pada suhu 305, 310, dan 315 °K sebesar -47,4381; -47,4134; dan -47,4369 kal/mol.

Harga  $\Delta S$  bernilai negatif menunjukkan bahwa pada sistem derajat ketidakteraturan rendah, sehingga sistem lebih teratur.

Pembentukan kompleks selalu dikaitkan dengan harga  $\Delta H$  yang relatif negatif, dan  $\Delta S$  dengan harga positif atau negatif (Loftsson *et.al.*, 1996). Kompleks inklusi antara asam mefenamat terjadi ketika molekul air yang berada di dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin yang bersifat hidrofobik digantikan oleh bagian dari molekul asam mefenamat yang bersifat hidrofobik. Dalam perhitungan diperoleh total perubahan entropi bernilai negatif. Hal ini bisa dijelaskan bahwa pada saat molekul air berada di dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin, terjadi gaya tolak-menolak antara molekul air yang bersifat polar dengan rongga  $\beta$ -siklodekstrin yang bersifat kurang polar sehingga harga  $\Delta H$  positif, namun ketika rongga  $\beta$ -siklodekstrin ditempati oleh molekul *guest* yang kurang polar, harga  $\Delta H$  lebih rendah atau negatif (Loftsson *et.al.*, 1996). Pada proses yang bersifat eksotermik, energi mengalir dari sistem ke lingkungan. Energi ini menyebabkan derajat ketidakteraturan atom pada lingkungan menjadi lebih cepat sehingga perubahan entropi lingkungan menjadi positif (Zumdahl, 1993). Hal ini menyebabkan perubahan entropi sistem menjadi lebih kecil atau negatif.

Harga  $\Delta H$  dan  $\Delta S$  dikaitkan dengan bentuk ikatan yang terjadi antara asam mefenamat dan  $\beta$ -siklodekstrin pada saat pembentukan kompleks. Harga  $\Delta H$  dan  $\Delta S$  bernilai negatif menunjukkan bahwa ikatan yang terjadi cenderung merupakan ikatan *Van der Waals* (Loftsson *et.al.*, 1996). Pada penelitian ini harga  $\Delta H$  dan  $\Delta S$  bernilai negatif, dapat disimpulkan bahwa ikatan yang terjadi didominasi oleh ikatan *Van der Waals*.

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN**

#### **Kesimpulan**

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa proses terbentuknya kompleks inklusi asam mefenamat dengan  $\beta$ -siklodekstrin pada penelitian yang dilakukan pada suhu 32, 37 dan  $42 \pm ^\circ\text{C}$  pada pH 7,0 merupakan proses eksotermik yang ditandai dengan harga entalpi ( $\Delta H$ ) bernilai negatif, berjalan secara spontan yang ditandai dengan harga perubahan energi bebas ( $\Delta G$ ) bernilai negatif, dan pada sistem derajat ketidakteraturan kecil yang ditunjukkan dengan harga perubahan entropi ( $\Delta S$ ) bernilai negatif.



## DAFTAR PUSTAKA

- Aulton, Michael E., 1988. **Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design**. New York : Churchill Livingstone Inc., hal. 63, 70, 254-260.
- Bankers, S.G., and Rhodes, C.T., 1979. **Modern Pharmaceutics**. New York : Marcel Decker, Inc., hal. 213.
- Bekers, O., Uijtendaal, E.V., Beijnen, D.A., Bult, A., and Underberg, W.J.M., 1991. Cyclodextrin in the pharmaceutical field, **Drug Dev. and Ind. Pharm.**, Vol. 17 No. 11, hal. 1503-1549.
- Bhadra, S., Kumar. M., Jain, S., Agrawal, S., and Agrawal, G., 2004. Spherical Crystallization of Mefenamic Acid, [www.pharmtech.com](http://www.pharmtech.com), diakses tanggal 22 Oktober 2005.
- Bogdan, M., Bogdan, D., Caira, M.R., and Fărcaș, S.I., 2004. Bimodal Molecular Encapsulation of Mefenamic Acid by  $\beta$ -cd in solution and solid state, [www.research2004.uct.ac.za](http://www.research2004.uct.ac.za), diakses tanggal 25 November 2005.
- Budavari, S.(Ed.), 2001. **The Merck Index**, 13<sup>th</sup> ed., Whitehouse Station, NJ : Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc., hal. 1036.
- Bustamante, C., dan Bustamante, P., 1996. Non linear Enthalpi-Enthropi Compensation for the Solubility of Phenacetin in Dioxane-Water Solvent Mixtures, **J. Pharm. Sci**, 85, hal. 1109-1110.
- Challa, C., Ahuja, A., Ali, J., Khar, R.K., 2005. Cyclodekstrin In Drug Delivery : An Updated Review, **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, 26 January 2005, hal. 13.
- Connors, K. A., and Mollica J., 1966. Theoretical Analysis of Comparative Study of Complex Formation : Solubility, Spectral, and Kinetic Techniques, **J. Pharm. Sci**, Vol. 55, No.8.
- Connors, K. A., 2000. Complex Formation, In: Alfonso R. Gennaro (Ed), **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**, 20th ed., Philadelphia : Lippincott William & Wilkins, hal. 183-191.
- Departemen Kesehatan R.I., 1995. **Farmakope Indonesia**, edisi keempat, Jakarta: Departemen Kesehatan R.I., hal. 43.
- Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe, 2001. **European Pharmacopeia**, 4<sup>th</sup> ed., Strasbourg : Council of Europe, Vol. 1, hal. 723-724.
- Great Britain the Government on Health, 1993. **British Pharmacopocia**, International Edition, Vol.I, London: HMSO, hal. 407-408.

- ISO Indonesia**, vol.38, 2003. Jakarta : ISFI
- Kibbe, A.H., 2000. **Handbook of Pharmaceutical Excipient**, Washington, DC : American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., dan Kanig L. J., 1986. **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**. Edisi ke-3, United States of America : Lea & Febiger, hal. 160-396.
- Lestari, M.L.A.D., Widjaja, B., dan Setyawan, D., 2005. **Peningkatan Kelarutan Asam Mefenamat dengan Pembentukan Kompleks Inklusi Asam Mefenamat- $\beta$  Siklodekstrin, Penelitian**, Surabaya : Lembaga Penelitian Universitas Airlangga.
- Loftsson, T., and Brewster, M., 1996, Pharmaceutical Application of Cyclodextrin. I. Drug Solubilization and Stabilization, **Journal J. Pharm. Sci**, 85(10), hal 1018-1019.
- Lund, W., 1994. **The Pharmaceutical Codex : Principle and Practice of Pharmaceutics**, 12<sup>th</sup>ed, London : The Pharmaceutical Press.
- Martin, A., Swarbick, J., dan Cammarata, A., 1993. **Farmasi Fisik : Dasar-Dasar Kimia Fisik Dalam Ilmu Farmasetik**, terjemahan : Yoshita, edisi ketiga, Jakarta : Penerbit Universitas Indonesia, hal. 845-853.
- Mc Evoy, G. K.(Ed.), 2002. **AHFS Drug Information**, book 4, USA: American Society of Health System Pharmacists, hal. 2005-2008.
- Nalluri, N.B., Chowdry, K.P.R., Murthy, K.V.R., Hayman A.Y., and Becket, G., 2003. Physicochemical Characterization and Dissolution Properties of Nimesulide-Cyclodextrin Binary system, **AAPS PharmSciTech** 4(1).
- Nambu, 1975. Inclusion Compound of NSAID & Other Slightly Water Soluble Drugs With  $\alpha$  &  $\beta$ -CD in Powdered Form, **Chem.Pharm.Bull.**, 23(12), hal.3063.
- O'Neil, Maryadele J., 2001. **The Merck Index**, 13th ed, Merck & CO Inc, New Jersey, hal. 473-474.
- Peri, D., Wyandt, C. M., Clearly, R. W., Hikal, A. H., Jones, A. B., 1994, Inclusion Complexes of Tolfanate with  $\beta$ -Cyclodextrin in Aqueous Solution and in Solid State, **Acta. Pharm. Suec.**, 20, hal.11-20.
- Pitha, Joseph., Szente, Lajos., Szejtli, Jozsef., 1983. Molecular Encapsulation of Drugs By Cyclodextrins And Congeners, dalam Bruck, Stephen., **Controlled Drug Delivery**, Vol 1, Florida : CRC Pres, hal.129-131.



- Pop, M.M., Goubitz, K., Borodi, G., Bogdan, M., De Ridder, D. J. A., Pesehar, R. & Schenk, H., 2002. Crystal Structure of the Inclusion Complexes of  $\beta$ -Cyclodekstrin with Mefenamic Acid from High Resolution Synchrotron Powder Diffraction Data in Combination with Molecular Mechanics Calculation, *Acta Cryst.*, B5B, hal.1036-1043.
- Reddy, M. N., Rehana, T., Ramakrishna, S., Chowdary, K. P. R., Diwan, P. V., 2004.  $\beta$ -Cyclodekstrin Complexes of Celecoxib: Molecular-Modelling, Characterization, and Dissolution Studies, *AAPS Pharm. Sci.*, (6)1, hal.1-9.
- Seye, M. D. B., Prot, Christophe., Adenier, Alain., Aaron, J. J., and Motohashi, Noboru., 2001. Spectroscopic, photophysical and Thermodynamic Studies of Inclusion Complexes of  $\beta$ -Cyclodextrin and 2-hydroxypropyl-  $\beta$ -cyclodextrin with 10-methylbenzophenothiazine, *The Royal Society of Chemistry and the Centre National de la Recherche Scientifique 2001.*, 25, hal. 1290-1296.
- Shargel, L. dan Yu, A.B.C., 1988. **Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan**, terjemahan : Fasich & Siti Sjamsiah, edisi kedua, Surabaya : Airlangga University Press, hal. 96-99.
- Shimpi, S., Chauhan, B., Shimpi, P., 2005. Cyclodextrins : Application in Different Routes of Drug Formulations, *Acta Pharm.* 55, hal.139-156.
- Sweetman, S.C. (Ed), 2002. **Martindale the Complete Drug Reference**, 33<sup>rd</sup> ed., vol.I, London : Pharmaceutical Press, hal.51.
- Uekama, K., Otagiri, M., Kanie, Y., Tanaka, S., Ikeda, K., 1974. Inclusion Complexes of Cinnamic Acid with Cyclodextrin: Modes of Inclusion in Aqueous Solution, *Chem. Pharm. Bull.*, 23(7), 1421-1430.
- Uekama, K., 2004. Design and Evaluation of Cyclodextrin Based Drug Formulation, *Chem. Pharm. Bull.*, 52(8), hal. 900-915.
- Wacker-Chemie GmbH, 2002. Cyclodextrin for Pharmaceutical Application, New Jersey : International Specialty Products, [www.isocorp.com](http://www.isocorp.com), diakses tanggal 2 september 2005.
- Yalkowsky and Samuel H., 1981. Solubility and Solubilization of Non Electrolytes, dalam Yalkowsky, S.H., **Techniques of Solubilization of Drug**, New York and Basel : Marcel Dekker, Inc., hal.1-4, 159-179.
- Zumdahl, S., 1993, **Chemistry**, 3<sup>rd</sup> ed, USA : D.C. Health and Company, hal. 775.

## Lampiran 1

### Sertifikat Analisis Asam Mefenamat Sampel



上虞市恒升化工有限公司  
 Shangyu Forever Chemical Co., Ltd  
 Telephone: 86-575-2731788, 2731988 Fax: 86-575-2731996, 2731999  
 URL: http://www.foreverchem.com E-mail: hsc@163.com, exp@163.com  
 Add: Jiao Wu Road South, Hangzhou Gao Ping Chemical Zone, Shangyu, Zhejiang, China

### CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product: MEFENAMIC ACID	Batch No.: MA-041031-1
Packing: Each 25kg-Net per paper drum	Quantity: 1000kg
Production date: 2004-10-31	Report date: 2004-11-01
Test standard: BP98	Expiry date: 2006-10-31

ITEMS	INDEXES	RESULTS
Description:	A white microcrystalline powder	conform
Identification	A. IR test	conform
	B. UV test	conform
	C. fluorescence test	conform
	D. colour test	conform
Absorption spectrum	279nm: 0.69 to 0.74	0.71 conform
	350nm: 0.56 to 0.60	0.58 conform
Copper	Not more than 10ppm	conform
Related substances	Not more than 0.2%	0.04% conform
Z,3-dimethyl aniline:	Not more than 100PPM	conform
Loss on drying	Not more than 0.5%	0.23% conform
Sulphated ash	Not more than 0.1%	0.03% conform
Content (basis on dry)	min 99% to max 100.5%	99.75% conform
Bulk density	min 0.5g/ml to max 0.74g/ml	0.68g/ml conform

CONCLUSION: THE ABOVE PRODUCT COMPLY WITH BP98

APPROVED



TESTED BY

张英迪  
Zhang Yingdi

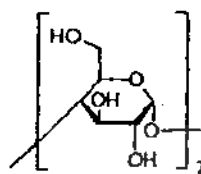
**BRATACO**  
 IMPORTER  
 MANUFACTURER  
 DISTRIBUTOR

## Lampiran 2

### Sertifikat Analisis $\beta$ -siklodekstrin

28707 b Cyclodextrin purum,  $\geq 99.0\%$  (HPLC)

Page 1 of 2

© [www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com)Product Name or No.  **28707  $\beta$ -Cyclodextrin**Fluka purum,  $\geq 99.0\%$  (HPLC)

Synonym	Caraway Cycloheptaamylose Cyclomaltoheptaose Schardinger $\beta$ -Dextrin
Molecular Formula	$C_{42}H_{70}O_{35}$
Molecular Weight	1134.00
CAS Number	7585-39-0
Beilstein Registry Number	78623
EGEC Number	2314932
MDL number	MFC00078139

Expand/Collapse All

**Price and Availability**

Product Number	Your Price SGD	Available to Ship	Quantity	Actions
28707-5G	24.84	See details	details...	
28707-25G	65.14	See details	details...	
28707-100G	254.10	See details	details...	

**Descriptions**

**Other Notes** Cyclodextrins are low molecular weight organic molecules forming water-soluble complexes with various compounds<sup>1,2</sup>

**Properties**

grade	purum
optical activity	$[\alpha]_{20}^{D} +162 \pm 3^{\circ}$ , c = 1.5% in H <sub>2</sub> O $[\alpha]_{20}^{D} +162 \pm 3^{\circ}$ , c = 1.5% in H <sub>2</sub> O
loss	10-13% loss on drying
mp	290-300 °C (dec.) (lit.)

**References**

<b>Cited References</b>	1. M.L. Bender, M. Komiyama <i>Cyclodextrin Chemistry Berlin</i> , (1978) 2. A.P. Croft, R.A. Bertsch <i>Tet.</i> <b>39</b> , 1417, (1983)
<b>Beilstein reference</b>	<i>Beil.</i> <b>19.V.12.801 / Beil.</b> <b>19.IV.6289</b> <i>FT-IR</i> <b>2 (1)</b> , 288:B / <i>FT-NMR</i> <b>1 (1)</b> , 312:A

**Safety**

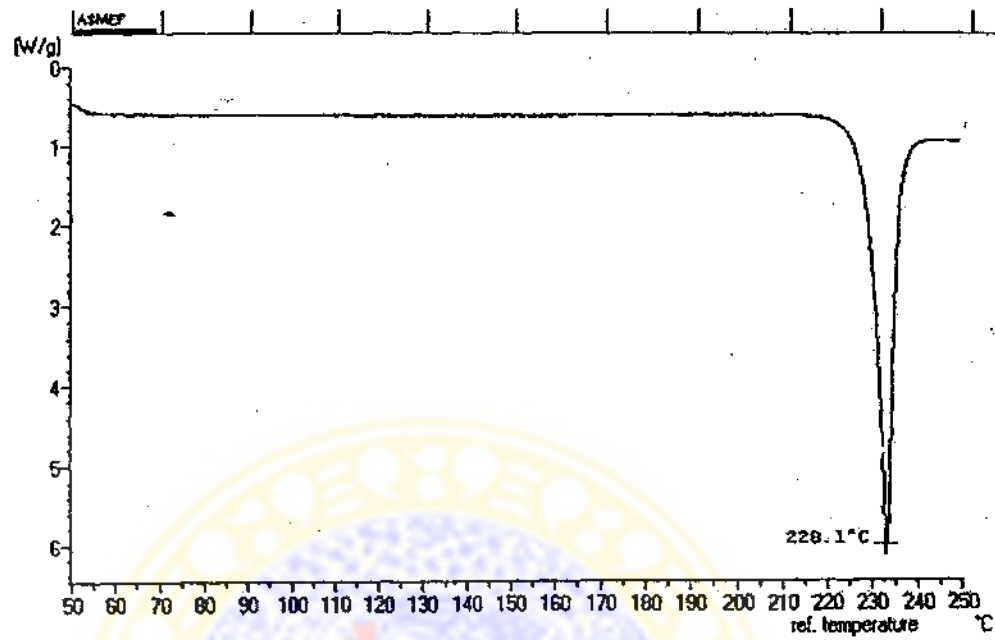
WGK Germany	2
RTECS	GU2293000

**Related Categories**... [Organics](#) > [Cr-Cy](#)<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/FLUKA/28707?Prv=1&img=1>

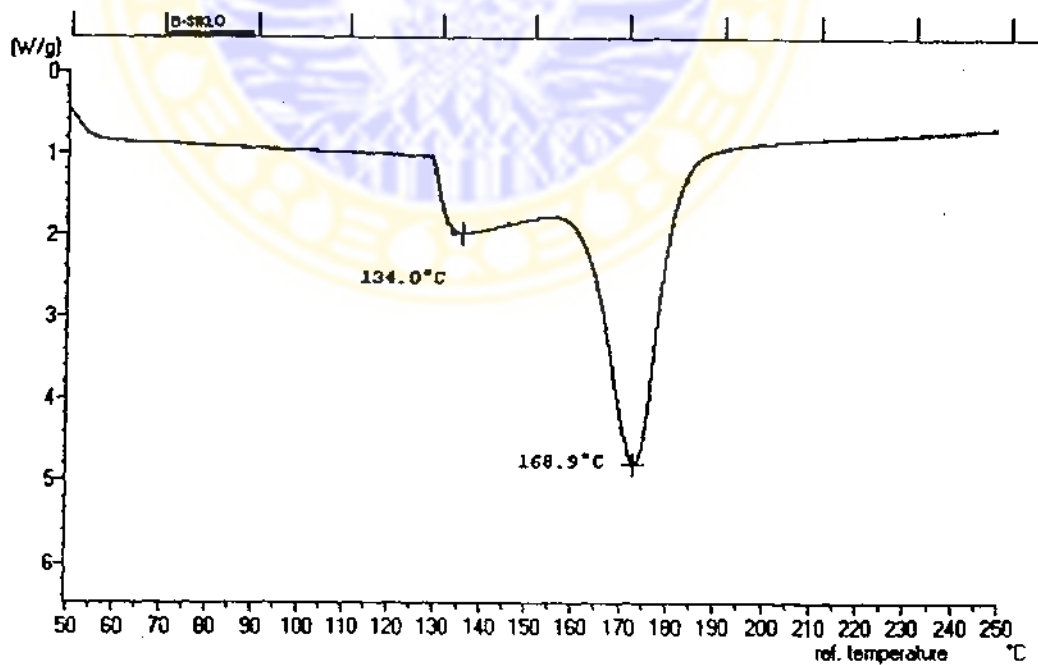
6/19/2006

### Lampiran 3

#### 1. Thermogram DTA Asam Mefenamat

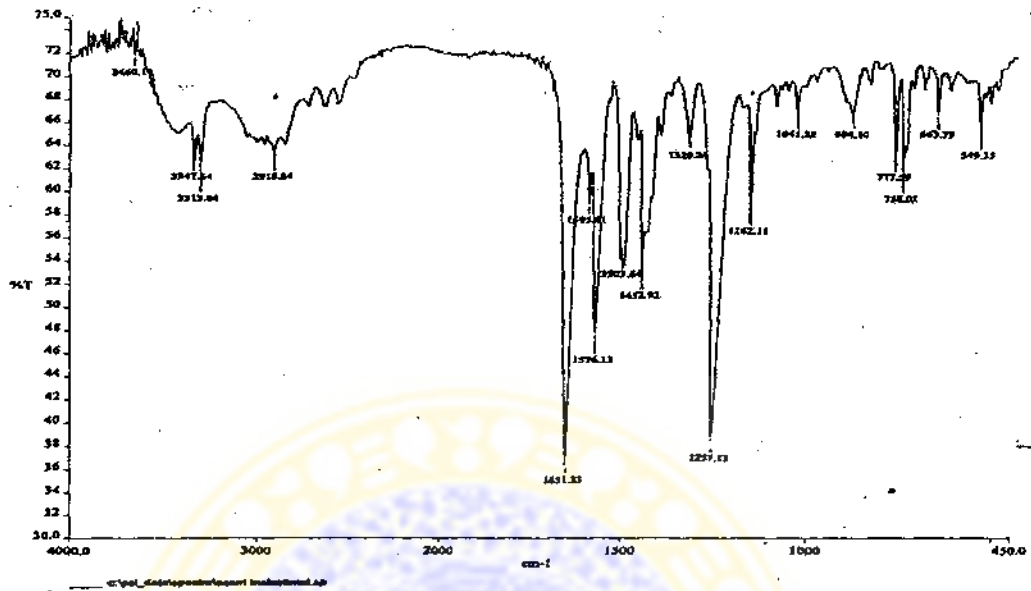


#### 2. Thermogram DTA $\beta$ -Siklodekstrin

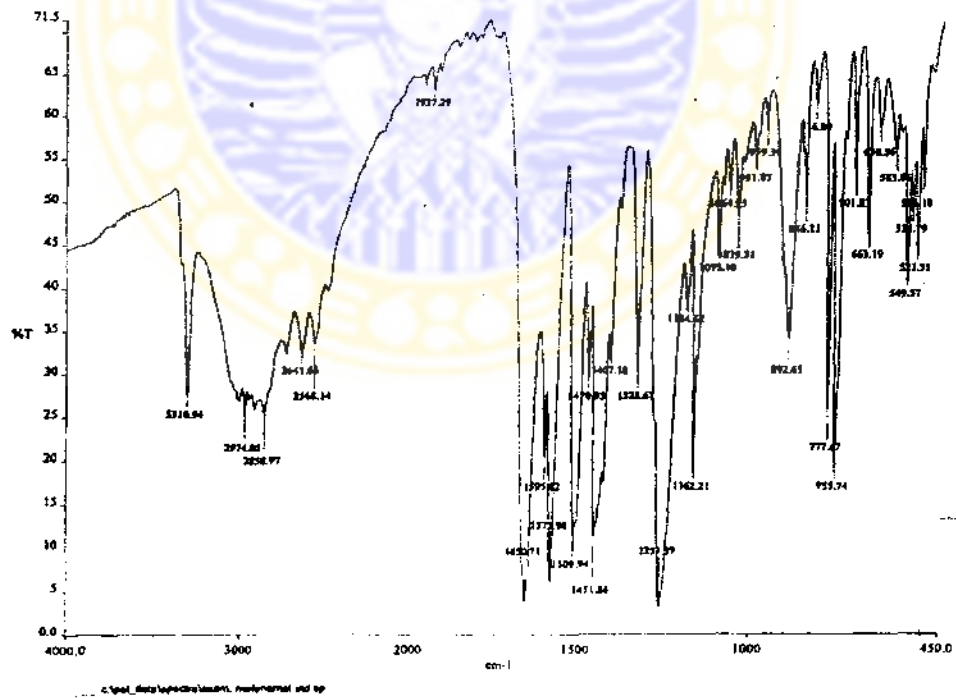


**Lampiran 4**

**1. Spektrum FT-IR Asam Mefenamat Sampel**

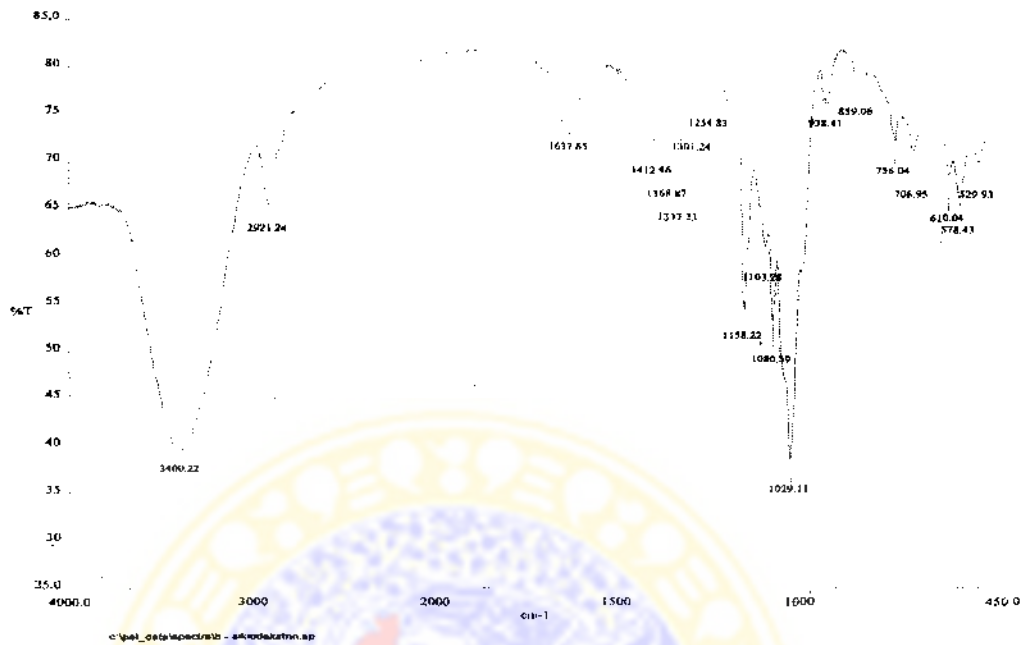


**2. Spektrum Asam Mefenamat Standar**

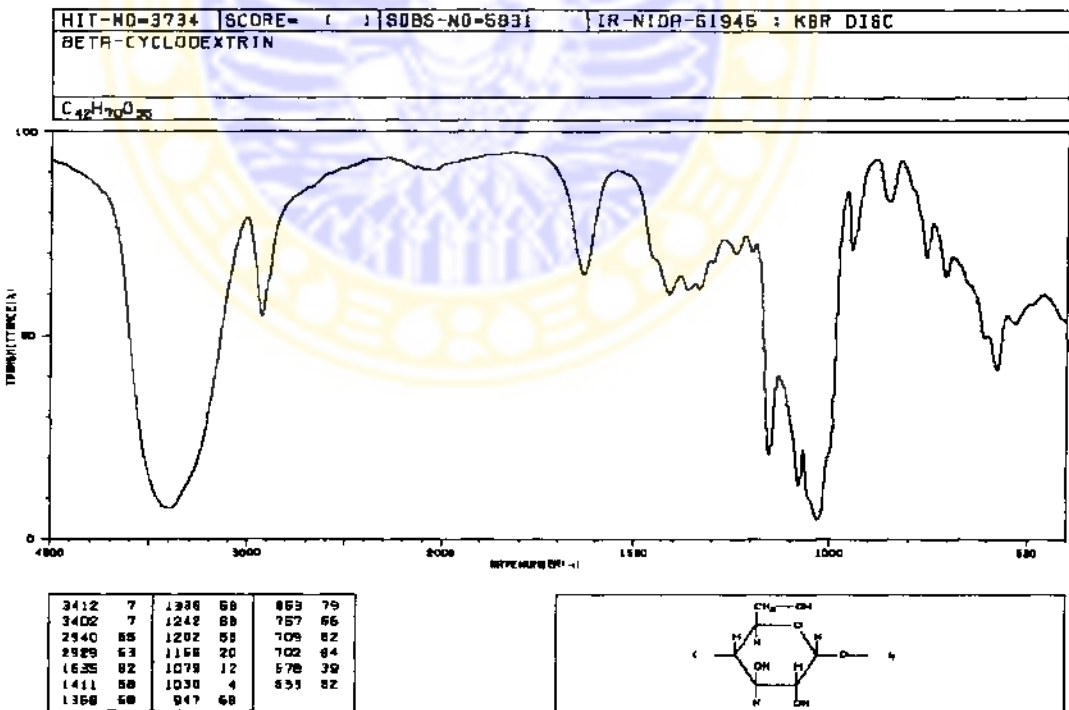


Lampiran 5

1. Spektrum FT-IR β-siklodekstrin



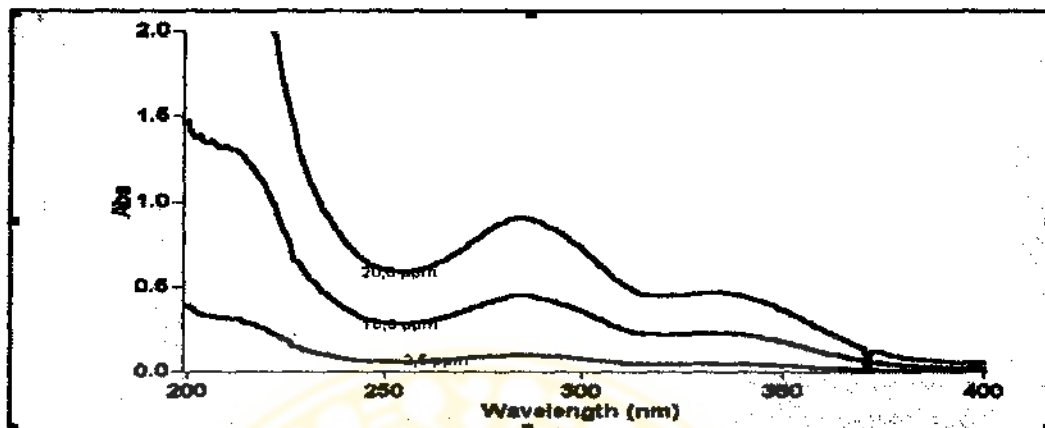
2. Spektrum FT-IR β-siklodekstrin menurut pustaka



[www.aist.go.jp](http://www.aist.go.jp)

**Lampiran 6**

**Profil Spektrum UV-Vis Asam Mefenammat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0**



Graph 1 - 20,0 PPM

X: 348.8742, Y: 0.8125

Scan Report Wed 11 Jun 11:55:12 AM 2007

**Sample Name: 2.5 PPM**

Peak Type Peaks  
 Peak Threshold 0.0000  
 Range 400.06nm to 200.02nm

**X-Y Pairs Table**

Data Interval		1.00			
Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs
354.06	0.0325	287.06	0.1007	220.06	0.2537
353.06	0.0347	286.06	0.1011	219.06	0.2637
352.06	0.0352	285.06	0.1017	218.06	0.2668
351.06	0.0379	284.06	0.1022	217.06	0.2771
350.06	0.0393	283.06	0.1013	216.06	0.2894

**Sample Name: 10.0 PPM**

Peak Type Peaks  
 Peak Threshold 0.0000  
 Range 400.06nm to 200.02nm

**X-Y Pairs Table**

Data Interval		1.00			
Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs
354.06	0.1573	287.06	0.4470	220.06	1.0723
353.06	0.1632	286.06	0.4492	219.06	1.1233
352.06	0.1680	285.06	0.4509	218.06	1.1522
351.06	0.1750	284.06	0.4509	217.06	1.1862
350.06	0.1814	283.06	0.4494	216.06	1.2152

**Sample Name: 20.0 PPM**

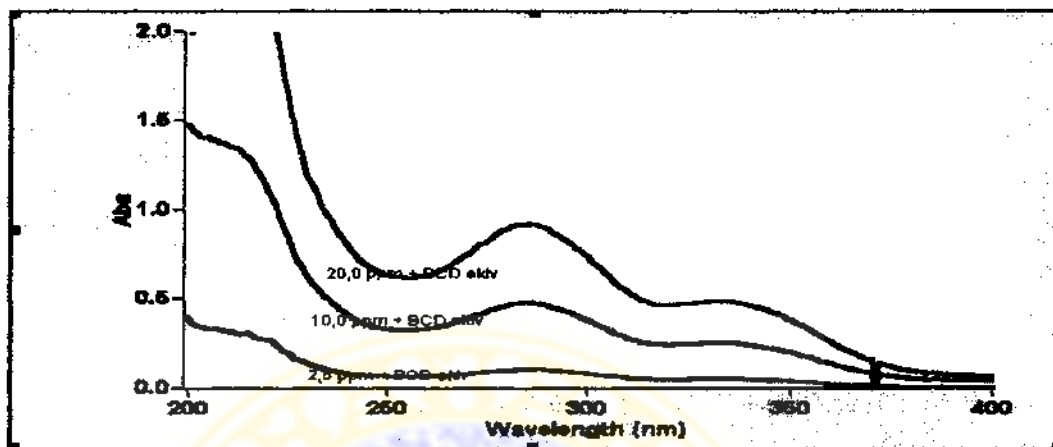
Peak Type Peaks  
 Peak Threshold 0.0000  
 Range 400.06nm to 200.02nm

**X-Y Pairs Table**

Data Interval		1.00			
Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs
354.06	0.3211	287.06	0.9010	220.06	2.1051
353.06	0.3320	286.06	0.9053	219.06	2.1735
352.06	0.3425	285.06	0.9106	218.06	2.2602
351.06	0.3562	284.06	0.9075	217.06	2.2946
350.06	0.3678	283.06	0.9065	216.06	2.3449

**Lampiran 7**

**Profil Spektrum UV-Vis Asam Mefenamat dengan Penambahan  $\beta$ -siklodekstrin konsentrasi ekuivalen dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0**



Graph 1 - 20,0 PPM + BCD

X: 200.4686, Y: 1.25

Scan Report Wed 11 Jun 12:07:34 PM 2007

**Sample Name: 2.5 PPM + BCD**

Peak Threshold 0.0000  
Range 400.06nm to 200.02nm

**X-Y Pairs Table**

Data Interval		1.00			
Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs
354.06	0.0367	287.06	0.1046	220.06	0.2747
353.06	0.0380	286.06	0.1052	219.06	0.2759
352.06	0.0391	285.06	0.1054	218.06	0.2826
351.06	0.0400	284.06	0.1051	217.06	0.2852
350.06	0.0416	283.06	0.1041	216.06	0.3012

**Sample Name: 10.0 PPM + BCD**

Peak Threshold 0.0000  
Range 400.06nm to 200.02nm

**X-Y Pairs Table**

Data Interval		1.00			
Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs
354.06	0.1792	287.06	0.4764	220.06	1.1177
353.06	0.1840	286.06	0.4784	219.06	1.1594
352.06	0.1901	285.06	0.4795	218.06	1.2078
351.06	0.1965	284.06	0.4795	217.06	1.2369
350.06	0.2032	283.06	0.4783	216.06	1.2744

**Sample Name: 20.0 PPM + BCD**

Peak Threshold 0.0000  
Range 400.06nm to 200.02nm

**X-Y Pairs Table**

Data Interval		1.00			
Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs
354.06	0.3370	287.06	0.9169	220.06	2.1567
353.06	0.3468	286.06	0.9194	219.06	2.2247
352.06	0.3609	285.06	0.9222	218.06	2.3016
351.06	0.3711	284.06	0.9213	217.06	2.2905
350.06	0.3847	283.06	0.9185	216.06	2.3642
347.06	0.4134	280.06	0.9013	213.06	2.3498



## Lampiran 8

## Data Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat

Waktu (Jam)	Replikasi	Pengamatan pada Spektrofotometer		Hasil Perhitungan Kelarutan Asam Mefenamat	
		Absorban*	mg/L	mg/L	$10^{-4}$ M
0	1	0,2903	7,2040	72,04	2,9856
	2	0,2998	7,4497	74,50	3,0874
	3	0,2763	6,8420	68,42	2,8356
1	1	0,4005	10,0538	100,54	4,1667
	2	0,3908	9,8029	98,03	4,0627
	3	0,3961	9,9400	99,40	4,1195
2	1	0,3888	9,7512	97,51	4,0413
	2	0,3971	9,9659	99,66	4,1302
	3	0,3870	9,7047	97,05	4,0220
3	1	0,3732	9,3478	93,48	3,8741
	2	0,4037	10,1365	101,37	4,2010
	3	0,3671	9,1901	91,90	3,8087
4	1	0,4094	10,2834	102,84	4,2621
	2	0,4073	10,2296	102,30	4,2396
	3	0,4071	10,2245	102,25	4,2374
5	1	0,4260	10,7132	107,13	4,4400
	2	0,4282	10,7701	107,70	4,4636
	3	0,4231	10,6382	106,38	4,4089
6	1	0,3786	9,4875	94,87	3,9320
	2	0,3870	9,7047	97,05	4,0220
	3	0,3788	9,4926	94,93	3,9341
7	1	0,4076	10,2374	102,37	4,2428
	2	0,3933	9,8676	98,66	4,0895
	3	0,3884	9,7409	97,41	4,0370

Keterangan\* = pengenceran 10 kali

Pengenceran 10 kali : ditimbang  $\pm 50$  ditambah 5,0 ml dapar fosfat pH 7,0

dipipet 1,0 ml ditambah dapar fosfat pH 7,0 ad 10,0 ml

Contoh perhitungan :

Persamaan  $y = 0,03867 x + 0,01172$  digunakan untuk menghitung kadar asam mefenamat yang terlarut.

Pada jam ke 1 repikasi 1,  $y = 0,4005$

$$x = \left[ \frac{y - 0,01172}{0,03867} \times \text{pengenceran} \right]$$

$$x = \left[ \frac{0,4005 - 0,01172}{0,03867} \times 10 \right]$$

$$x = 100,54 \text{ ppm} = 100,54 \text{ mg/L}$$

Untuk mendapatkan kelarutan asam mefenamat dalam satuan Molar, maka hasil diatas dimasukkan kedalam persamaan :

$$\begin{aligned} M &= \frac{\text{berat (gram)}}{BM \text{ asam mefenamat}} \times \frac{1000}{\text{volum (ml)}} \\ &= \frac{0,10054}{241,29} \times \frac{1000}{1000} = 4,1667 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$



## Lampiran 9

**Tabel Data Absorban dan Kadar Asam Mefenamat pada Uji Kelarutan pada Berbagai Konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin**

**Suhu  $32 \pm 0,5$  °C**

Konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin (M)	Absorban Asam Mefenamat	Kadar Asam Mefenamat (mg/L)
0,0	0,1414	67,03
	0,1759	84,86
	0,1376	65,06
$2,5 \cdot 10^{-3}$	0,2572	126,96
	0,2497	123,08
	0,2575	127,12
$5,0 \cdot 10^{-3}$	0,3011	149,56
	0,3246	161,71
	0,3253	162,07
$7,5 \cdot 10^{-3}$	0,3842	192,51
	0,3817	191,21
	0,3994	200,36
$10,0 \cdot 10^{-3}$	0,4366	219,59
	0,4285	215,40
	0,4682	223,83

**Suhu  $37 \pm 0,5$  °C**

Konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin (M)	Absorban Asam Mefenamat	Kadar Asam Mefenamat (mg/L)
0,0	0,2071	100,98
	0,2275	111,52
	0,2131	104,08
$2,5 \cdot 10^{-3}$	0,2983	148,11
	0,2999	148,94
	0,2745	135,81
$5,0 \cdot 10^{-3}$	0,3406	167,00
	0,3407	170,03
	0,3543	177,05
$7,5 \cdot 10^{-3}$	0,4395	221,09
	0,4305	216,43
	0,4252	213,70
$10,0 \cdot 10^{-3}$	0,4881	246,20
	0,4803	242,17
	0,4673	235,45

**Suhu  $42 \pm 0,5$  °C**

<b>Konsentrasi B-siklodekstrin (M)</b>	<b>Absorban Asam Mefenamat</b>	<b>Kadar Asam Mefenamat (mg/L)</b>
0,0	0,3016	149,82
	0,2760	136,59
	0,2653	131,06
$2,5 \cdot 10^{-3}$	0,3391	169,20
	0,3368	168,01
	0,3637	181,91
$5,0 \cdot 10^{-3}$	0,4061	203,82
	0,4248	213,49
	0,4101	205,90
$7,5 \cdot 10^{-3}$	0,4641	233,80
	0,4873	245,78
	0,4166	209,25
$10,0 \cdot 10^{-3}$	0,5047	254,78
	0,5178	261,55
	0,4890	246,67



**Lampiran 10****Tabel Kelarutan Asam Mefenamat Pada Berbagai Konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin**

[ $\beta$ -CD] $\times 10^{-3}$ M	Suhu					
	32 °C		37 °C		42 °C	
	mg/L	$10^{-4}$ M	mg/L	$10^{-4}$ M	mg/L	$10^{-4}$ M
<b>0,0</b>	72,3167	2,9971	105,5297	4,3736	139,1567	5,7672
<b>2,5</b>	125,7200	5,2109	144,2893	5,9799	173,0407	7,1715
<b>5,0</b>	157,7780	6,5389	172,3591	7,1429	207,7347	8,6093
<b>7,5</b>	194,6940	8,0689	217,0720	8,9963	229,6113	9,5160
<b>10,0</b>	219,6067	9,2683	241,2747	9,9994	254,3320	10,5405



## Lampiran 11

### Contoh Perhitungan Kadar Asam Mefenamat Terlarut

Contoh Perhitungan :

Persamaan :  $y = 0,03867 x + 0,01172$  digunakan untuk menghitung kadar asam mefenamat yang terlarut.

Pada kadar  $\beta$ -siklodekstrin  $2,5 \cdot 10^{-3}$  M  $\beta$ -siklodekstrin replikasi pertama suhu  $305 \text{ }^\circ\text{K}$

$$Y = 0,2572$$

$$\begin{aligned} X &= \left[ \frac{(y-0,01172)}{0,03867} \times \text{pengenceran} \right] \\ &= \left[ \frac{0,2572-0,01172}{0,03867} \times 20 \right] \\ &= 126,96 \text{ ppm} = 126,96 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

Untuk mendapatkan kelarutan asam mefenamat dalam satuan Molar, maka hasil diatas dimasukkan kedalam persamaan :

$$\begin{aligned} M &= \left[ \frac{\text{berat (gram)}}{BM \text{ asam mefenamat}} \times \frac{1000}{\text{volum (ml)}} \right] \\ M &= \frac{0,1270}{241,29} \times \frac{1000}{1000} = 5,2634 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$

Contoh perhitungan rata-rata :

Pada kadar  $\beta$ -siklodekstrin  $2,5 \cdot 10^{-3}$  M memiliki rata-rata kelarutan asam mefenamat =  $\frac{5,2634 + 5,1009 + 5,2683}{3} \times 10^{-4} \text{ M} = 5,2109 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

## Lampiran 12

## Perhitungan Parameter-parameter Termodinamika

Suhu ( <sup>0</sup> K)	Kelarutan Asam Mefenamat pada Konsentrasi $\beta$ -CD (M)				
	0,0	$2,5 \cdot 10^{-3}$	$5,0 \cdot 10^{-3}$	$7,5 \cdot 10^{-3}$	$10,0 \cdot 10^{-3}$
305	0,0002997	0,0005207	0,0006539	0,0008069	0,0009268
310	0,0004374	0,0005980	0,0007143	0,0008997	0,0009999
315	0,0005767	0,0007172	0,0008609	0,0009516	0,0010541

Dari data tersebut dibuat diagram fase kelarutan antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin dan kelarutan asam mefenamat. Dari diagram fase kelarutan diketahui bahwa kompleks membentuk tipe  $A_L$  atau membentuk kompleks dengan perbandingan molar 1:1. Berdasarkan data diatas dibuat persamaan regresi linear antara konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin (Sb.X) VS kelarutan asam mefenamat (Sb.Y), sehingga diperoleh tiga buah persamaan garis :

$$\text{Suhu } 305 \text{ } ^0\text{K} \quad y = 3,33510 \cdot 10^{-4} + 0,061618 x \quad r = 0,99366 \quad (1)$$

$$\text{Suhu } 310 \text{ } ^0\text{K} \quad y = 4,44482 \cdot 10^{-4} + 0,057072 x \quad r = 0,99663 \quad (2)$$

$$\text{Suhu } 315 \text{ } ^0\text{K} \quad y = 5,94268 \cdot 10^{-4} + 0,047564 x \quad r = 0,99506 \quad (3)$$

Kemudian dicari harga tetapan stabilitas pembentukan kompleks pada masing-masing persamaan dengan rumus :

$$K_{1:1} = \frac{\text{slope}}{\text{Intersept}(1 - \text{slope})}$$

Contoh perhitungan :

Pada persamaan (1), diketahui harga slope = 0,06042, maka :

$$\begin{aligned} K_{1:1} &= \frac{0,061618}{0,0002997(1 - 0,061618)} \\ &= 219,0994 \text{ M}^{-1} \end{aligned}$$

Hasil logaritma dari K digunakan untuk membuat kurva hubungan antara log K versus  $1/T$  dengan T adalah suhu dalam derajat Kelvin. Dari perhitungan diperoleh persamaan  $y = 3875,6990x - 10,36586$  dengan harga r hitung  $\approx 0,99986$ . Persamaan tersebut kemudian digunakan untuk menentukan harga parameter-parameter termodinamika.

Harga K, Log K, dan 1/T tertera pada Tabel berikut :

T (°K)	1/T	K (M <sup>-1</sup> )	Log K
305	0,003279	219,0994	2,340641
310	0,003226	138,3776	2,141065
315	0,003175	86,5950	1,937493

Contoh Perhitungan :

$$\Delta H = -2,303 \times R \times \text{slope}$$

$$\Delta H = -2,303 \times 1,987 \times 3875,6990$$

$$= -17.735,4350 \text{ kal/mol}$$

Contoh perhitungan  $\Delta G$  dan  $\Delta S$  yang dilakukan pada suhu 305 °K

$$\Delta G = -2,303 R T \text{ Log K}$$

$$\Delta G = -2,303 \times 1,987 \times 305 \times 2,340641$$

$$= -3.266,8294 \text{ kal/mol}$$

$$\Delta S = \frac{\Delta H - \Delta G}{T}$$

$$= \frac{-17.735,4350 - (-3.266,8294)}{305}$$

$$= -47,4381 \text{ kal/mol}$$



**Lampiran 13**

**Pengamatan Absorban Larutan Baku Kerja Asam Mefenamat dengan Penambahan  $\beta$ -siklodekstrin konsentrasi ekuivalen dalam larutan Dapar Fosfat pH 7,0**

**Concentration Analysis Report**

Instrument Cary 50  
 Wavelength (nm) 285.06  
 Ave Time (sec) 0.1250  
 Min R<sup>2</sup> 0.95000  
 Concentration units mg/L

**Calibration**

Collection time 12/06/07 15:03:14

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	2.5	0.1068	0.0003	0.28	0.1064	0.1068
						0.1070
						0.1068
Std 2	5.0	0.2126	0.0004	0.20	0.2125	0.2131
						0.2123
						0.2125
Std 3	10.0	0.3888	0.0004	0.11	0.3886	0.3893
						0.3885
						0.3886
Std 4	15.0	0.5938	0.0004	0.07	0.5936	0.5935
						0.5943
						0.5936
Std 5	20.0	0.7866	0.0008	0.10	0.7861	0.7862
						0.7874
						0.7866

Calibration eqn Abs = 0.03867\*Conc + 0.01172  
 Correlation Coefficient 0.99948  
 Calibration time 12/06/07 15:07:10

**Results Flags Legend**

U = Uncalibrated O = Overage  
 N = Not used in calibration

**Lampiran 14****Hasil Uji Statistik Anova Satu Arah untuk Penentuan Waktu Kelarutan  
Jenuh Asam Mefenamat****Oneway**

Test of Homogeneity of Variances  
Kelarutan Asam Mefenamat (10-4 M)

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.188	7	16	.008

**ANOVA**

Kelarutan Asam Mefenamat (10-4 M)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4.044	7	.578	56.864	.000
Within Groups	.163	16	.010		
Total	4.206	23			

**Homogeneous Subsets**

Kelarutan Asam Mefenamat (10-4 M)  
Tukey HSD

	N	Subset for alpha = .05			
Waktu (jam)		1	2	3	4
Jam Ke-0	3	2.969533			
Jam Ke-3	3		3.961267		
Jam Ke-6	3		3.962700	3.962700	
Jam Ke-2	3		4.064500	4.064500	
Jam Ke-1	3		4.116300	4.116300	
Jam Ke-7	3		4.123100	4.123100	
Jam Ke-4	3			4.246367	4.246367
Jam Ke-5	3				4.437500
Sig.		1.000	.530	.051	.339

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Jam Ke-0	Jam Ke-1	1.276633	.0622968	.000	.991910	1.561757
Jam Ke-1	Jam Ke-2	1.30067	.0622968	.755	.991910	1.561757

## Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kelarutan Asam Mefenamat (10-4 M)

Tukey HSD

(I) Waktu (jam)	(J) Waktu (jam)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Jam Ke-0	Jam Ke-1	-1.146767*	.0822968	.000	-1.431690	-.861843
	Jam Ke-2	-1.094967*	.0822968	.000	-1.379890	-.810043
	Jam Ke-3	-.991733*	.0822968	.000	-1.276657	-.706810
	Jam Ke-4	-1.276833*	.0822968	.000	-1.561757	-.991910
	Jam Ke-5	-1.467967*	.0822968	.000	-1.752890	-
	Jam Ke-6	-.993167*	.0822968	.000	-1.278090	-.708243
	Jam Ke-7	-1.153567*	.0822968	.000	-1.438490	-.868643
Jam Ke-1	Jam Ke-0	1.146767*	.0822968	.000	.861843	1.431690
	Jam Ke-2	.051800	.0822968	.998	-.233124	.336724
	Jam Ke-3	.155033	.0822968	.579	-.129890	.439957
	Jam Ke-4	-.130067	.0822968	.755	-.414990	.154857
	Jam Ke-5	-.321200*	.0822968	.022	-.606124	-.036276
	Jam Ke-6	.153600	.0822968	.589	-.131324	.438524
	Jam Ke-7	-.006800	.0822968	1.000	-.291724	.278124
Jam Ke-2	Jam Ke-0	1.094967*	.0822968	.000	.810043	1.379890
	Jam Ke-1	-.051800	.0822968	.998	-.336724	.233124
	Jam Ke-3	.103233	.0822968	.903	-.181690	.388157
	Jam Ke-4	-.181867	.0822968	.395	-.466790	.103057
	Jam Ke-5	-.373000*	.0822968	.006	-.657924	-.088076
	Jam Ke-6	.101800	.0822968	.909	-.183124	.386724
	Jam Ke-7	-.058600	.0822968	.995	-.343524	.226324
Jam Ke-3	Jam Ke-0	.991733*	.0822968	.000	.706810	1.276657
	Jam Ke-1	-.155033	.0822968	.579	-.439957	.129890
	Jam Ke-2	-.103233	.0822968	.903	-.388157	.181690
	Jam Ke-4	-.285100*	.0822968	.050	-.570024	-.000176
	Jam Ke-5	-.476233*	.0822968	.001	-.761157	-.191310
	Jam Ke-6	-.001433	.0822968	1.000	-.288357	.283490
	Jam Ke-7	-.161833	.0822968	.530	-.446757	.123090
Jam Ke-4	Jam Ke-0	1.276833*	.0822968	.000	.991910	1.561757
	Jam Ke-1	.130067	.0822968	.755	-.154857	.414990
	Jam Ke-2	.181867	.0822968	.395	-.103057	.466790
	Jam Ke-3	.285100*	.0822968	.050	.000176	.570024
	Jam Ke-5	-.191133	.0822968	.339	-.476057	.093790
	Jam Ke-6	.283667	.0822968	.051	-.001257	.568590
	Jam Ke-7	.123267	.0822968	.798	-.161657	.408190
Jam Ke-5	Jam Ke-0	1.467967*	.0822968	.000	1.183043	1.752890
	Jam Ke-1	.321200*	.0822968	.022	.036276	.606124
	Jam Ke-2	.373000*	.0822968	.006	.088076	.657924
	Jam Ke-3	.476233*	.0822968	.001	.191310	.761157
	Jam Ke-4	.191133	.0822968	.339	-.093790	.476057
	Jam Ke-6	.474800*	.0822968	.001	.189876	.759724
	Jam Ke-7	.314400*	.0822968	.025	.029476	.599324

Jam Ke-6	Jam Ke-0	.993167*	.0822968	.000	.708243	1.278090
	Jam Ke-1	-.153600	.0822968	.589	-.438524	.131324
	Jam Ke-2	-.101800	.0822968	.909	-.386724	.183124
	Jam Ke-3	.001433	.0822968	1.000	-.283490	.286357
	Jam Ke-4	-.283667*	.0822968	.051	-.568590	.001257
	Jam Ke-5	-.474800*	.0822968	.001	-.759724	-.189876
	Jam Ke-7	-.160400	.0822968	.540	-.445324	.124524
Jam Ke-7	Jam Ke-0	1.153567*	.0822968	.000	.868643	1.438490
	Jam Ke-1	.006800	.0822968	1.000	-.278124	.291724
	Jam Ke-2	.058600	.0822968	.995	-.226324	.343524
	Jam Ke-3	.161833	.0822968	.530	-.123090	.446757
	Jam Ke-4	-.123267	.0822968	.798	-.408190	.161657
	Jam Ke-5	-.314400*	.0822968	.025	-.599324	-.029476
	Jam Ke-6	.160400	.0822968	.540	-.124524	.445324

\* The mean difference is significant at the .05 level.



**Lampiran 15****Tabel Nilai Koefisien Korelasi (r)**

Degrees of Freedom (DF)	5 Percent	1 percent
1	.997	1.000
2	.950	.999
3	.870	.959
4	.811	.917
5	.754	.834
6	.707	.834
7	.666	.778
8	.602	.765
9	.602	.735
10	.576	.706
11	.553	.661
12	.553	.684
13	.532	.661
14	.514	.641
15	.482	.606
16	.468	.590
17	.456	.575
18	.444	.561
19	.433	.549
20	.423	.537
21	.413	.526
22	.404	.515
23	.396	.505

Sumber Data : Ritchel W.A., 1976. *Handbook of Basis Pharmacokinetics*.

Hamilton: Drug Intelligence Publication Inc., p.315

## Lampiran 16

## Tabel Distribusi F

$\nu_2$	$\nu_1$								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.17	2.09	2.02	1.96
$\infty$	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88

\*Direproduksi dari Tabel 18 *Biometrika Tables for Statisticians*, Vol. I, dengan izin dari E. S. Pearson dan Biometrika Trustees.

**Lampiran 17****Hasil Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat pada Suhu 32 ± 0,5 °C Dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0****Replikasi ke-1****Concentration Analysis Report**

Report time 26/06/07 16:15:24  
 Batch name  
 Application concentration 01.00(6)  
 Operator Admin

**Instrument Settings**

Instrument Cary 50  
 Wavelength (nm) 285.06  
 Ordinate Mode Abs  
 Ave Time (sec) 0.1250  
 Replicates 3  
 Standard/Sample averaging OFF  
 Weight and volume corrections OFF  
 Fit type Linear  
 Min R<sup>2</sup> 0.95000  
 Concentration units mg/L  
 Comments:

**Analysis**

Collection time 26/06/07 16:15:27

Sample	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Jam ke-0						0.2898 0.2903 7.2 0.2903 0.0004 0.13 0.2906
Jam ke-1	10.1		0.4005	0.0007	0.18	0.4002 0.4014 0.4000
Jam ke-2	9.8		0.3888	0.0005	0.14	0.3887 0.3883 0.3894
Jam ke-3	9.3		0.3732	0.0003	0.09	0.3735 0.3729 0.3731
Jam ke-4	10.3		0.4094	0.0008	0.21	0.4096 0.4102 0.4085
Jam ke-5	10.7		0.4260	0.0004	0.09	0.4256 0.4260 0.4264
Jam ke-6	9.5		0.3786	0.0004	0.11	0.3783 0.3785 0.3791
Jam ke-7	10.2		0.4076	0.0008	0.19	0.4071 0.4073 0.4085

**Results Flags Legend**

U = Uncalibrated      O = Overrange  
 N = Not used in calibration

## Hasil Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat pada Suhu $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ Dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0

### Replikasi ke-2

### Concentration Analysis Report

Report time 26/06/07 16:43:02  
 Batch name  
 Application concentration 01.00(6)  
 Operator Admin

#### Instrument Settings

Instrument Cary 50  
 Wavelength (nm) 285.06  
 Ordinate Mode Abs  
 Ave Time (sec) 0.1250  
 Replicates 3  
 Standard/Sample averaging OFF  
 Weight and volume corrections OFF  
 Fit type Linear  
 Min R<sup>2</sup> 0.95000  
 Concentration units mg/L  
 Comments:

#### Analysis

Collection time 26/06/07 16:43:06

Sample	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Jam ke-0						0.3001 0.2995
	7.5		0.2998	0.0003	0.09	0.2998
Jam ke-1						0.3904 0.3916
	9.8		0.3908	0.0007	0.19	0.3903
Jam ke-2						0.3970 0.3969
	10.0		0.3971	0.0003	0.07	0.3974
Jam ke-3						0.4042 0.4037
	10.1		0.4037	0.0005	0.13	0.4032
Jam ke-4						0.4069 0.4079
	10.2		0.4073	0.0005	0.13	0.4071
Jam ke-5						0.4282 0.4277
	10.8		0.4282	0.0005	0.12	0.4287
Jam ke-6						0.3872 0.3871
	9.7		0.3870	0.0003	0.07	0.3867
Jam ke-7						0.3928 0.3934
	9.9		0.3933	0.0004	0.11	0.3936

#### Results Flags Legend

U = Uncalibrated      O = Overrange  
 N = Not used in calibration



## Hasil Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Asam Mefenamat pada Suhu $32 \pm 0,5$ °C Dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0

### Replikasi ke-3

### Concentration Analysis Report

Report time 26/06/07 16:57:26  
 Batch name  
 Application concentration 01.00(6)  
 Operator Admin

#### Instrument Settings

Instrument Cary 50  
 Wavelength (nm) 285.06  
 Ordinate Mode Abs  
 Ave Time (sec) 0.1250  
 Replicates 3  
 Standard/Sample averaging OFF  
 Weight and volume corrections OFF  
 Fit type Linear  
 Min R<sup>2</sup> 0.95000  
 Concentration units mg/L  
 Comments:

#### Analysis

Collection time 26/06/07 16:57:30

Sample	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Jam ke-0						0.2761 0.2766 6.8 0.2763 0.0003 0.12 0.2760
Jam ke-1						0.3960 0.3962 9.9 0.3961 0.0001 0.02 0.3960
Jam ke-2						0.3868 0.3875 9.7 0.3870 0.0005 0.13 0.3865
Jam ke-3						0.3675 0.3670 9.2 0.3671 0.0003 0.08 0.3670
Jam ke-4						0.4074 0.4074 10.2 0.4071 0.0005 0.11 0.4066
Jam ke-5						0.4229 0.4232 10.6 0.4231 0.0002 0.05 0.4233
Jam ke-6						0.3788 0.3792 9.5 0.3788 0.0004 0.11 0.3783
Jam ke-7						0.3889 0.3882 9.7 0.3884 0.0004 0.10 0.3882

#### Results Flags Legend

U = Uncalibrated O = Overage  
 N = Not used in calibration

**Lampiran 18****Hasil Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin pada suhu  $32 \pm 0,5$  °C (305 K)****Replikasi ke-1****Analysis**

Collection time

05/07/07 11:16:14

Sample	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Sample 0,0.10 <sup>-3</sup> M $\beta$ -CD						0.1414 0.1413 0.1415
	3.4		0.1414	0.0001	0.05	
Sample 2,5.10 <sup>-3</sup> M $\beta$ -CD						0.2569 0.2573 0.2573
	6.3		0.2572	0.0002	0.09	
Sample 5,0.10 <sup>-3</sup> M $\beta$ -CD						0.3015 0.3007 0.3010
	7.5		0.3011	0.0004	0.13	
Sample 7,5.10 <sup>-3</sup> M $\beta$ -CD						0.3848 0.3839 0.3840
	9.6		0.3842	0.0005	0.13	
Sample 10,0.10 <sup>-3</sup> M $\beta$ -CD						0.4359 0.4368 0.4370
	11.0		0.4366	0.0006	0.14	

**Results Flags Legend**

U = Uncalibrated

O = Overrange

N = Not used in calibration

**Hasil Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat  
pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin pada suhu  $32 \pm 0,5$  °C  
(305 K)**

**Replikasi ke-2**

**Analysis**

Collection time

05/07/07 11:28:22

Sample	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Sample 0,0 M $\beta$ -CD	4.2		0.1759	0.0002	0.09	0.1760
						0.1760
						0.1757
Sample $2,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD	6.2		0.2497	0.0002	0.09	0.2499
						0.2496
						0.2495
Sample $5,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD	8.1		0.3246	0.0004	0.12	0.3251
						0.3243
						0.3245
Sample $7,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD	9.6		0.3817	0.0003	0.07	0.3815
						0.3817
						0.3820
Sample $10,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD	10.8		0.4285	0.0003	0.08	0.4281
						0.4288
						0.4286

**Results Flags Legend**

U = Uncalibrated

O = Overrange

N = Not used in calibration

## Hasil Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin pada suhu $32 \pm 0,5$ °C (305 K)

### Replikasi ke-3

#### Analysis

Collection time

05/07/07 11:49:38

Sample	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Sample 0,0 M $\beta$ -CD	3.3		0.1376	0.0001	0.09	0.1375
						0.1377
						0.1375
Sample $2,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD	6.4		0.2575	0.0003	0.11	0.2577
						0.2572
						0.2576
Sample $5,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD	8.1		0.3253	0.0005	0.15	0.3248
						0.3253
						0.3257
Sample $7,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD	10.0		0.3994	0.0003	0.09	0.3996
						0.3996
						0.3990
Sample $10,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD	11.8		0.4682	0.0004	0.08	0.4678
						0.4684
						0.4683

#### Results Flags Legend

U = Uncalibrated

O = Overrange

N = Not used in calibration

**Lampiran 19****Hasil Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C (310 K)****Replikasi ke-1****Analysis**

Collection time

15/07/07 17:46:36

Sample	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Sample 0,0.10 <sup>-3</sup> M $\beta$ -CD						0.2076 0.2069 0.2067
	5.1		0.2071	0.0005	0.23	
Sample 2,5.10 <sup>-3</sup> M $\beta$ -CD						0.2992 0.2979 0.2976
	7.4		0.2983	0.0009	0.29	
Sample 5,0.10 <sup>-3</sup> M $\beta$ -CD						0.3405 0.3402 0.3411
	8.5		0.3406	0.0005	0.14	
Sample 7,5.10 <sup>-3</sup> M $\beta$ -CD						0.4398 0.4391 0.4397
	11.1		0.4395	0.0004	0.09	
Sample 10,0.10 <sup>-3</sup> M $\beta$ -CD						0.4885 0.4873 0.4884
	12.3		0.4881	0.0007	0.14	

**Results Flags Legend**

U = Uncalibrated

O = Overrange

N = Not used in calibration

**Hasil Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C (310 K)**

**Replikasi ke-2**

**Analysis**

Collection time

15/07/07 17:53:04

Sample	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Sample 0,0 M $\beta$ -CD	5.6		0.2275	0.0004	0.18	0.2271
						0.2273
						0.2279
Sample $2,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD	7.5		0.2999	0.0004	0.15	0.2998
						0.2995
						0.3004
Sample $5,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD	8.5		0.3407	0.0003	0.09	0.3409
						0.3409
						0.3403
Sample $7,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD	10.8		0.4305	0.0004	0.08	0.4302
						0.4304
						0.4309
Sample $10,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD	12.1		0.4803	0.0006	0.12	0.4809
						0.4798
						0.4804

**Results Flags Legend**

U = Uncalibrated

O = Overrange

N = Not used in calibration

**Hasil Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat  
pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin pada suhu  $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$   
(310 K)**

**Replikasi ke-3**

**Analysis**

Collection time

15/07/07 18:00:05

Sample	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Sample 0,0 M $\beta$ -CD						0.2124 0.2137 0.2134
	5.2		0.2131	0.0007	0.31	
Sample $2,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.2744 0.2743 0.2747
	6.8		0.2745	0.0002	0.07	
Sample $5,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.3546 0.3538 0.3546
	8.9		0.3543	0.0004	0.12	
Sample $7,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.4259 0.4251 0.4246
	10.7		0.4252	0.0007	0.16	
Sample $10,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.4674 0.4675 0.4670
	11.8		0.4673	0.0002	0.05	

**Results Flags Legend**

U = Uncalibrated

O = Overage

N = Not used in calibration

**Lampiran 20****Hasil Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin pada suhu  $42 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$  (315 K)**

reprints...

**Analysis**

Collection time

11/07/07 16:50:21

Sample	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Sample 0,0 M $\beta$ -CD						0.3020
						0.3016
	7.5		0.3016	0.0004	0.14	0.3011
Sample $2,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.3391
						0.3389
	8.5		0.3391	0.0001	0.04	0.3392
Sample $5,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.4062
						0.4060
	10.2		0.4061	0.0001	0.02	0.4061
Sample $7,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.4636
						0.4642
	11.7		0.4641	0.0005	0.11	0.4646
Sample $10,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.5042
						0.5048
	12.8		0.5047	0.0005	0.10	0.5052

**Results Flags Legend**

U = Uncalibrated

O = Overrange

N = Not used in calibration



**Hasil Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi  $\beta$ -siklodekstrin pada suhu  $42 \pm 0,5$  °C (315 K)**

**Replikasi ke-2**

**Analysis**

Collection time

11/07/07 16:45:38

Sample	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Sample 0,0 M $\beta$ -CD						0.2758
						0.2765
	6.8		0.2760	0.0004	0.14	0.2758
Sample $2,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.3372
						0.3371
	8.4		0.3368	0.0007	0.20	0.3360
Sample $5,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.4248
						0.4247
	10.7		0.4248	0.0002	0.05	0.4251
Sample $7,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.4875
						0.4875
	12.3		0.4873	0.0003	0.07	0.4869
Sample $10,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.5178
						0.5180
	13.1		0.5178	0.0002	0.04	0.5175

**Results Flags Legend**

U = Uncalibrated

O = Overrange

N = Not used in calibration

## Hasil Penentuan Kelarutan Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,0 pada Berbagai Konsentrasi $\beta$ -siklodekstrin pada suhu $42 \pm 0,5$ °C

### Replikasi ke-3

#### Analysis

Collection time

11/07/07 16:41:17

Sample	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Sample 0,0 M $\beta$ -CD						0.2655 0.2653 0.2650
	6.6		0.2653	0.0002	0.09	
Sample $2,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.3635 0.3639 0.3638
	9.1		0.3637	0.0002	0.05	
Sample $5,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.4096 0.4099 0.4108
	10.3		0.4101	0.0006	0.15	
Sample $7,5 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.4169 0.4165 0.4164
	10.5		0.4166	0.0003	0.06	
Sample $10,0 \cdot 10^{-3}$ M $\beta$ -CD						0.4885 0.4893 0.4892
	12.3		0.4890	0.0005	0.10	

#### Results Flags Legend

U = Uncalibrated

O = Overrange

N = Not used in calibration