

RINGKASAN

PENGARUH pH ASAM TERHADAP KELARUTAN ASAM
MEFENAMAT YANG DIBENTUK KOMPLEKS INKLUSI
DENGAN β -SIKLODEKSTRIN

Farhana

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).

Sudah sejak lama diketahui bahwa kelarutan merupakan salah satu faktor yang menentukan dalam proses absorpsi, terutama untuk sediaan oral. Beberapa cara telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat sukar larut, salah satunya adalah pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin. Pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin ini banyak menarik perhatian peneliti dewasa ini. Hal ini disebabkan karena pembentukan 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).

Pembentukan kompleks inklusi merupakan salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan bahan obat yang sukar larut dalam air. Bahan pembentuk kompleks inklusi yang umum dipergunakan adalah siklodekstrin dengan rongga yang bersifat hidrofobik dan permukaan luar bersifat hidrofilik (Beker *et al.*, 1991; O'Neil, 2001). Bahan obat yang sukar larut dalam air/hidrofob dapat masuk ke dalam rongga siklodekstrin yang bersifat hidrofob. Kompleks yang terbentuk akan merupakan kompleks yang bersifat hidrofilik di bagian luarnya sehingga senyawa obat yang sukar larut akan menjadi mudah larut. β -siklodekstrin paling banyak digunakan diantara bentuk-bentuk siklodekstrin lainnya karena diameter rongganya yang cukup besar sehingga mudah untuk dimasuki oleh senyawa tamu/guest, yakni senyawa obat yang sukar larut tersebut, disamping juga secara komersial mudah didapat (Abdou, 1989). Asam mefenamat dapat membentuk kompleks dengan β -siklodekstrin dengan masuknya gugus xilil atau asam benzoat ke dalam rongga β -siklodekstrin (Bogdan *et al.*, 2003; Morari *et al.*, 2005). Terbentuknya kompleks ini dapat meningkatkan kelarutan asam mefenamat (Lestari *et al.*, 2005). Salah satu faktor yang mempengaruhi pembentukan kompleks adalah bentuk terion dan tidak terion dari molekul obat. Perubahan pH menyebabkan perubahan jumlah gugus terion yang memberikan muatan pada molekul obat (*guest*) sehingga lebih mudah untuk keluar dari rongga β -siklodekstrin, akibatnya mengurangi kompleks yang terbentuk (Bekers *et al.*, 1990).

Penelitian ini bertujuan untuk mengamati pengaruh pH asam, yaitu pH 4,0; 5,0; 6,0 dan 7,0; terhadap peningkatan kelarutan asam mefenamat ($pK_a=4,2$) yang dibentuk kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin.

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental di laboratorium dengan tahap awal penentuan waktu kelarutan jenuh asam mefenamat dalam air. Penentuan waktu kelarutan jenuh ini dilakukan pada suhu $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ menggunakan *waterbath shaker* dengan kecepatan pengocokan 130 kali per menit. Dari data yang diperoleh waktu kelarutan jenuh asam mefenamat ditetapkan terjadi pada jam kelima. Kemudian dibuat percobaan untuk mengetahui pengaruh pH asam terhadap kelarutan asam mefenamat yang dibentuk kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin dengan kondisi percobaan sama seperti prosedur penentuan di atas. Kadar asam mefenamat yang terlarut diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

Penentuan kelarutan asam mefenamat pada berbagai pH dilakukan pada kelarutan jenuhnya yaitu pada jam kelima. Dari hasil uji kelarutan yang telah dilakukan diperoleh hasil kelarutan asam mefenamat pada pH 4,0; 5,0; 6,0 dan 7,0 masing-masing sebesar $0,11 \cdot 10^{-5}$; $0,35 \cdot 10^{-5}$; $1,90 \cdot 10^{-5}$ dan $73,55 \cdot 10^{-5}\text{M}$. Dari profil kurva dapat dilihat bahwa terjadi peningkatan kelarutan asam mefenamat dengan meningkatnya pH. Untuk menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kelarutan asam mefenamat dalam kompleks dengan β -siklodekstrin, maka dilakukan penentuan kelarutan asam mefenamat dalam larutan β -siklodekstrin $2 \cdot 10^{-3}\text{M}$. Dari hasil uji kelarutan asam mefenamat dalam larutan β -siklodekstrin $2 \cdot 10^{-3}\text{M}$ pada pH 4,0; 5,0; 6,0 dan 7,0 masing-masing sebesar $0,68 \cdot 10^{-5}\text{M}$; $1,39 \cdot 10^{-5}\text{M}$; $3,73 \cdot 10^{-5}$ dan $93,38 \cdot 10^{-5}\text{M}$. Dari hasil ini dapat dilihat bahwa penambahan β -siklodekstrin memberikan peningkatan kelarutan yang cukup besar. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kelarutan asam mefenamat tidak saja disebabkan oleh meningkatnya pH larutan; tetapi juga karena asam mefenamat membentuk kompleks dengan β -siklodekstrin sehingga jumlah asam mefenamat yang terlarut menjadi lebih besar.

Dari hasil uji kelarutan asam mefenamat ini dapat diketahui prosentase peningkatan kelarutan asam mefenamat. Dari hasil perhitungan, prosentase peningkatan kelarutan asam mefenamat menurun dengan meningkatnya pH larutan; pada pH 4,0; 5,0; 6,0 dan 7,0 masing-masing adalah 498,50 %, 294,47 %, 96,60 %, dan 26,96 %. Menurunnya asam mefenamat yang terlarut dalam larutan β -siklodekstrin dengan meningkatnya pH karena jumlah gugus terion semakin besar; gugus terion ini memberikan muatan pada *molekul guest* sehingga lebih mudah untuk keluar dari rongga β -siklodekstrin yang bersifat hidrofobik, akibatnya mengurangi kompleks yang terbentuk sehingga jumlah asam mefenamat yang terlarut semakin kecil.

Dari penelitian ini disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai stabilitas asam mefenamat yang dibentuk kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin dan mengenai pembuatan kompleks inklusi asam mefenamat dengan bahan pembentuk kompleks inklusi selain β -siklodekstrin.