

PHENYTOIN

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

SKRIPSI

HANUNG WASONGKO

**PENGARUH PEG 400 SEBAGAI KOSOLVEN
TERHADAP KELARUTAN PHENYTOIN**

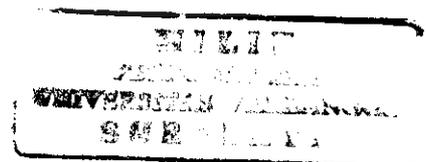
155/06

02

9



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2006**



LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PEG 400 SEBAGAI KOSOLVEN
TERHADAP KELARUTAN PHENYTOIN**

SKRIPSI

Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2006

Oleh :

Hanung Wasongko
050112429

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama



Dra. Soemartina S., MARS., Apt.
NIP. 130 517 153

Pembimbing Serta



Dra. Dewi Isadiarti, M.Si., Apt.
NIP. 131 932 684

KATA PENGANTAR

Selaksa rasa syukur saya panjatkan kepada Sang Penguasa segalanya, Tuhan Yesus Kristus, dalam melimpahkan anugerah kehidupan sehingga skripsi dengan judul “PENGARUH PEG 400 SEBAGAI KOSOLVEN TERHADAP KELARUTAN PHENYTOIN ” dapat terselesaikan dengan baik.

Banyak pihak yang telah memberikan saya bantuan berupa pemikiran, saran, dorongan dan semangat dalam menghadapi segala kesulitan, hambatan dan rintangan selama proses penyelesaian skripsi ini. Untuk semua budi baik yang tiada taranya tersebut maka ijinkanlah saya dalam lembaran ini untuk mengucapkan terimakasih yang sedalamnya kepada:

1. Ibu Dra. Soemartina S., MARS., Apt selaku dosen pembimbing utama yang dengan penuh kesabaran telah memberikan bimbingan dan dorongan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.
2. Ibu Dra. Dewi Isadiarti, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing serta yang telah memberikan pemikiran, saran, bimbingan dan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.
3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Bpk. Prof. Dr. Noor Cholies Zaini, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menjalani pendidikan.
4. Bpk. Drs. Bambang Wijaya, M.Si, Apt selaku Kepala Bagian Kimia Farmasi atas segala bimbingan serta fasilitas yang diberikan.
5. Ibu Dra. Noorma Rosita, M.Si, Apt dan Bpk. Agus S., Ssi., M.Si., Apt sebagai dosen penguji yang telah meluangkan waktu memberikan masukan dan saran demi perbaikan skripsi ini.
6. Drs. H. Sugiyartono, MS. selaku dosen wali yang telah memberikan bimbingan dan dorongan semangat yang berharga selama studi ini.
7. Bpk. Harmono, Bpk. Supriyono, Bpk. Iwan dan Ibu Ari yang telah menjadi 'partner' dengan penuh kesabaran dan budi baik dalam memfasilitasi pengerjaan skripsi ini.
8. Seluruh dosen yang telah memberikan ilmunya selama menjalani pendidikan di Fakultas Farmasi ini.

9. Terimakasih kepada PT Otto Pharmaceutical dan PT Mersifarma Tirmaku Mercusana yang telah membantu dalam memberikan bahan baku untuk penelitian ini.
10. Terimakasih yang tak terkira kepada “My Deep Lovely Single Parent” Mama yang telah berjuang mendidik dan membesarkan aku selama 24 tahun ini dan selamanya serta memberikan dorongan baik berupa kasih sayang maupun materi.
11. Kepada Papa yang telah berbahagia di Surga.
12. Keluarga besar Alwi Budiarto dan Soemi Wiloedjeng atas segala doa, budi baik dan dorongannya.
13. Kepada sahabat sekaligus abangku Junaedi 'borneo' terimakasih atas segala persahabatan dan persaudaraan terindah yang tak akan terlupakan sampai kapanpun.
14. Para sahabat : Widi, Ade, Salim, Agung, Ardis, Yovi, Dudy, Tomi, Nawi, Nisa, Ayun, Nurul, Vali, Yusnita, Rika, Yoanita yang telah turut mewarnai kehidupanku.
15. Semua teman-teman angkatan 2001 yang tidak mungkin saya sebutkan satu persatu terimakasih atas persahabatannya selama ini.
16. Semua pihak yang telah banyak memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak mungkin saya sebutkan satu persatu mengingat keterbatasan ruang.....terimakasih, terimakasih, terimakasih.

Penyusunan skripsi ini disusun oleh manusia yang tak lekang adanya kekurangan, untuk itu segala kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan demi mengarah ke hasil yang lebih baik. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang kefarmasian.

Surabaya, Februari 2006

Penyusun

RINGKASAN

Sebagian besar sediaan parenteral berupa larutan dengan pembawa air. Dalam memformulasi sediaan parenteral perlu diperhatikan sifat kelarutan bahan obat dalam air. Kelarutan bahan obat yang kecil menimbulkan permasalahan dalam formulasi sediaan parenteral. Untuk meningkatkan kelarutan dapat ditempuh salah satunya dengan cara penggunaan sistem kosolven. Kosolven yang dapat dipakai dalam sediaan parenteral diantaranya adalah polietilen glikol (PEG 400). PEG 400 merupakan pelarut kuat yang mampu meningkatkan kelarutan bahan obat secara signifikan.

Kelarutan bahan obat dalam air dipengaruhi salah satunya oleh pH misalnya Phenytoin. Phenytoin praktis tidak larut dalam air pada pH mendekati pH tubuh. Untuk memenuhi dosis Phenytoin sediaan parenteral sebesar 50mg/ml larut dalam air maka perlu dibuat pH 11,5-12,1 dan dibantu dengan adanya kosolven propilen glikol-etanol untuk mencegah pengendapan Phenytoin akibat turunnya pH. Penggunaan pH sangat alkali dan etanol dapat menimbulkan rasa sakit, terbakar, dan flebitis saat pemberian.

Dalam rangka membuat sediaan parenteral Phenytoin yang mempunyai pH mendekati pH tubuh maka perlu dilakukan dengan mencari kosolven kuat yang mampu melarutkan Phenytoin pada pH tersebut misalnya adalah PEG 400. Karena kelarutan Phenytoin dalam PEG 400 belum diketahui maka dalam penelitian ini dilakukan penentuan kelarutan Phenytoin dalam kosolven PEG 400-air dengan konsentrasi 0%, 10%, 20%, 30% dan 40% (% v/v) dalam dapar fosfat 0,1 M pH 6,5; pH 7,5 dan pH 8,5.

Kadar Phenytoin terlarut diamati dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Penentuan kelarutan Phenytoin dilakukan dengan menentukan terlebih dahulu penentuan panjang gelombang maksimum Phenytoin dalam masing-masing pelarut, pembuatan kurva baku dan waktu tercapainya kelarutan jenuh. Dari profil kelarutan Phenytoin terhadap konsentrasi PEG 400 diketahui bahwa terjadi peningkatan kelarutan Phenytoin seiring peningkatan konsentrasi PEG 400. Peningkatan kelarutan Phenytoin juga terjadi pada kenaikan pH. Peningkatan secara signifikan dicapai pada konsentrasi PEG 400 30% dan 40% (% v/v).

Dari hasil kelarutan Phenytoin yang diperoleh dapat diketahui kekuatan solubilisasi (Φ) PEG 400 dengan cara metode analisis model log linier. Dari kurva log linier kelarutan Phenytoin terhadap fraksi volume PEG 400 diperoleh hasil pada pH 6,5 ke pH 7,5 kekuatan solubilisasi PEG 400 meningkat dan menurun pada pH 8,5.

ABSTRACT

This study examined the solubility enhancement of Phenytoin using a solvent mixture polyethylene glycol (PEG 400)-water in buffer phosphat 0,1 M in the pH value 6.5, 7.5 and pH 8.5. The significance of the solubility data can be used to develop Phenytoin parenteral formulation in which the pH value is closest to the body pH value so it can be accept physiologically and pharmaceutically.

The concentration of PEG 400 that in used this study is 0%, 10%, 20%, 30% and 40% (%v/v). The concentration of Phenytoin in solution was determined by ultraviolet absorbtion spectroscopy.

The Phenytoin solubility profile shows an increasing solubility Phenytoin in relation with an increasing the concentration of PEG 400. The increasing solubility also occur in relation with an increasing pH value. If the Phenytoin solubility data are being analyzed with linier log regression model, presented by relationship between the log solubility of Phenytoin and the volume fraction of the PEG 400, it can be to calculate the solubilization power (Φ) of PEG 400. The result are, there be an increasing of the solubilization power PEG 400 from pH value 6,5 to pH 7,5 and it decrease at pH value 8,5.

Keywords : Phenytoin, solubility enhancement, PEG 400, solvent mixture.

DAFTAR ISI

Halaman judul	i
Lembar Pengesahan.....	ii
Kata Pengantar	iii
Ringkasan	v
Abstract	vi
Daftar isi	vii
Daftar tabel	x
Daftar gambar.....	xii
Daftar Lampiran	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Hipotesis.....	3
1.4. Tujuan Penelitian.....	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Tinjauan tentang Sediaan Parenteral.....	5
2.1.1 Definisi Sediaan Parenteral	5
2.2. Tinjauan tentang Kelarutan	6
2.2.1 Definisi Kelarutan	6
2.2.2 Faktor yang mempengaruhi kelarutan.....	6
2.2.3 Cara-cara Peningkatan Kelarutan.....	8
2.2.4 Pengujian Kelarutan	10
2.3. Tinjauan tentang Spektrofotometri UV-Vis.....	10
2.4. Tinjauan tentang Phenytoin	12
2.4.1 Sifat Fisika Kimia.....	12
2.4.2 Stabilitas	13
2.4.3 Dosis.....	13
2.4.4 Farmakologi	13
2.4.5 Pemberian.....	14
2.5. Tinjauan tentang PEG 400	14

BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL	17
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	19
4.1. Bahan Penelitian.....	19
4.2. Alat-alat	19
4.3. Metode Penelitian.....	19
4.3.1 Uji Kualitatif Bahan Baku Phenytoin.....	19
4.3.2 Uji Kualitatif Bahan Baku Phenytoin Na	20
4.3.3 Pembuatan Dapar Fosfat	20
4.3.4 Pembuatan Larutan Baku Induk dan Baku Kerja.....	20
4.3.5 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	22
4.3.6 Pembuatan Komposisi Pelarut PEG 400-Air	22
4.3.7 Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh	23
4.3.8 Pengujian Kelarutan	24
4.4. Analisis Data	24
BAB V. HASIL PENELITIAN	25
5.1 Identikasi.....	25
5.1.1 Identifikasi Phenytoin	25
5.1.2 Identifikasi Phenytoin Na	27
5.2 Waktu Kelarutan Jenuh.....	28
5.2.1 Penentuan panjang gelombang maksimum Phenytoin dalam PEG 400- air konsentrasi 0% pada pH 6,5	29
5.2.2 Pembuatan kurva baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 0% pada pH 6,5.....	30
5.2.3 Penentuan Waktu kelarutan jenuh Phenytoin	31
5.3 Penentuan Kelarutan Phenytoin.....	32
5.3.1 Penentuan panjang gelombang maksimum Phenytoin pada berbagai konsentrasi PEG 400 dan pH.....	32
5.3.2 Pembuatan kurva baku Phenytoin pada berbagai konsentrasi PEG 400 dan pH	33
5.3.3 Penentuan kelarutan Phenytoin pada berbagai konsentrasi PEG 400 dan pH	47

BAB VI. PEMBAHASAN	51
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	55
7.1 Kesimpulan	55
7.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	58

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kelarutan Menurut Farmakope Indonesia IV	6
Tabel 2.2 Kelarutan Phenytoin (<i>base</i>) pada berbagai pH.....	12
Tabel 4.1 Komposisi Pelarut PEG 400-air	23
Tabel 5.1 Hasil Pengamatan Spektra FT-IR Bahan Phenytoin	27
Tabel 5.2 Hasil Identifikasi Natrium Pada Phenytoin Na	28
Tabel 5.3 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400- air konsentrasi 0% pada pH 6,5	30
Tabel 5.4 Kelarutan Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pH 6,5 pada waktu tertentu	31
Tabel 5.5 Panjang gelombang maksimum Phenytoin pada berbagai konsentrasi PEG 400 dan pH.....	32
Tabel 5.6 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400- air konsentrasi 10% pada pH 6,5	33
Tabel 5.7 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400- air konsentrasi 20% pada pH 6,5.....	34
Tabel 5.8 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400- air konsentrasi 30% pada pH 6,5	35
Tabel 5.9 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400- air konsentrasi 40% pada pH 6,5	36
Tabel 5.10 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400- air konsentrasi 0% pada pH 7,5.....	37
Tabel 5.11 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 10% pada pH 7,5	38
Tabel 5.12 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 20% pada pH 7,5	39
Tabel 5.13 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 30% pada pH 7,5	40
Tabel 5.14 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400- air konsentrasi 40% pada pH 7,5	41
Tabel 5.15 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400- air konsentrasi 0% pada pH 8,5	42

Tabel 5.16 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 10% pada pH 8,5	43
Tabel 5.17 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 20% pada pH 8,5	44
Tabel 5.18 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 30% pada pH 8,5	45
Tabel 5.19 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 40% pada pH 8,5	46
Tabel 5.20 Jumlah Phenytoin terlarut pada berbagai konsentrasi PEG 400 pada pH 6,5	47
Tabel 5.21 Jumlah Phenytoin terlarut pada berbagai konsentrasi PEG 400 pada pH 7,5	47
Tabel 5.22 Jumlah Phenytoin terlarut pada berbagai konsentrasi PEG 400 pada pH 8,5	48

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur dan Rumus Molekul Phenytoin	11
Gambar 2.2 Struktur Polietilen glikol 400 (PEG 400)	13
Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual.....	16
Gambar 5.1 Spektrum UV-Vis Phenytoin dalam metanol	25
Gambar 5.2 Spektrum UV-Vis Phenytoin standar (BPFI) dalam metanol	26
Gambar 5.3 Spektrum UV-Vis Phenytoin dalam metanol menurut pustaka (Flory, J.K., 1984).....	26
Gambar 5.4 Spektrum UV-Vis Phenytoin Na dalam metanol	27
Gambar 5.5 Profil spektrum Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 6,5	29
Gambar 5.6 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 0% pada pH 6,5	30
Gambar 5.7 Kurva Kelarutan Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pH 6,5 terhadap waktu.....	31
Gambar 5.8 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 10% pada pH 6,5	33
Gambar 5.9 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 20% pada pH 6,5	34
Gambar 5.10 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 30% pada pH 6,5	35
Gambar 5.11 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 40% pada pH 6,5	36
Gambar 5.12 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 0% pada pH 7,5	37
Gambar 5.13 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 10% pada pH 7,5	38
Gambar 5.14 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 20% pada pH 7,5	39
Gambar 5.15 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 30% pada pH 7,5	40

Gambar 5.16	Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 40% pada pH 7,5	41
Gambar 5.17	Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 0% pada pH 8,5	42
Gambar 5.18	Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 10% pada pH 8,5	43
Gambar 5.19	Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 20% pada pH 8,5	44
Gambar 5.20	Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 30% pada pH 8,5	45
Gambar 5.21	Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsesntrasi 40% pada pH 8,5	46
Gambar 5.22	Profil kurva kelarutan Phenytoin dalam berbagai konsentrasi PEG 400 terhadap pH.....	48
Gambar 5.23	Profil kurva kelarutan Phenytoin dalam berbagai pH terhadap konsentrasi PEG 400.....	49
Gambar 5.24	Profil log linier kelarutan Phenytoin dalam berbagai pH terhadap fraksi volume PEG 400.....	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Sertifikat Analisis Phenytoin	57
Lampiran 2	Sertifikat Analisis Phenytoin Na.....	60
Lampiran 3	Spektrum FT-IR Bahan Baku Phenytoin	61
Lampiran 4	Spektrum FT-IR Menurut Pustaka.....	62
Lampiran 5	Profil Spektrum UV-Vis Phenytoin Dalam Berbagai Konsentrasi PEG 400 dan pH	63
Lampiran 6	Data Pengamatan Absorban Larutan Baku Phenytoin pada Berbagai konsentrasi PEG 400 dan pH.	78
Lampiran 7	Data Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Phenytoin	93
Lampiran 8	Larutan Phenytoin Dalam PEG 400-air Dengan Konsentrasi 0% Sampai 40% (v/v) Pada pH 6,5.....	94
Lampiran 9	Larutan Phenytoin Dalam PEG 400-air Dengan Konsentrasi 0% Sampai 40% (v/v) Pada pH 7,5.....	95
Lampiran 10	Larutan Phenytoin Dalam PEG 400-air Dengan Konsentrasi 0% Sampai 40% (v/v) Pada pH 8,5.....	96
Lampiran 11	Tabel Log Kelarutan Phenytoin terhadap Fraksi volume PEG 400 Pada pH 6,5; pH 7,5 dan pH 8,5	97
Lampiran 12	Tetapan Dielektrik Sistem Kosolven.....	98
Lampiran 13	Tabel Harga Koefisien Korelasi	99

BAB I

PENDAHULUAN

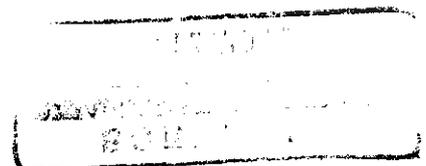
1.1 Latar Belakang

Telah diketahui bermacam-macam rute pemberian obat, diantaranya adalah rute parenteral. Rute parenteral diberikan bila bahan obat rusak atau diinaktifkan dalam sistem saluran cerna dan bila bahan obat diinginkan memberikan respon fisiologis yang cepat. Salah satu kerugian dari sediaan rute ini adalah sekali obat sudah disuntikkan, tidak bisa ditarik lagi (Ansel, 1981).

Sediaan rute parenteral memerlukan persyaratan khusus yaitu steril, bebas partikel asing dan pada sediaan tertentu bebas pirogen (Ansel, 1981). Disamping itu sediaan parenteral memiliki formulasi tertentu seperti sediaan farmasi lainnya. Pertimbangan umum dalam formulasi produk sediaan adalah sifat fisika kimia bahan obat (Ansel, 1981).

Sebagian besar sediaan parenteral berada dalam bentuk larutan dengan pembawa air sehingga dalam memformulasi suatu sediaan perlu diketahui kelarutan bahan obat dalam air. Pembawa air sering digunakan sebab air dapat diterima secara fisiologis oleh jaringan tubuh (Avis, 1992). Kelarutan bahan obat dalam air diantaranya dipengaruhi oleh kepolaran dan pH. Air merupakan pelarut yang memiliki tetapan dielektrik yang tinggi sehingga hanya dapat melarutkan komponen ionik, komponen polar atau komponen yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan air (Martin dkk, 1990). Disamping itu, air juga memiliki ikatan hidrogen yang cukup kuat.

Kelarutan bahan obat yang kecil dalam air menimbulkan permasalahan dalam formulasi. Untuk meningkatkan kelarutan bahan obat tersebut dapat ditempuh salah satunya dengan cara menggunakan pelarut campur (kosolven). Kosolven digunakan untuk melarutkan bahan obat jika bahan obat tidak cukup larut air dalam jumlah yang diinginkan. Kosolven bekerja dengan mempengaruhi polaritas pelarut dalam hal ini air pada nilai yang diinginkan dan meningkatkan potensi terbentuknya ikatan hidrogen.



Kosolven yang digunakan harus bersifat tidak toksik dalam jumlah yang diberikan, tidak mengiritasi jaringan dan tidak boleh mempengaruhi aktivitas obat. Kosolven yang biasa digunakan dalam sediaan parenteral salah satunya adalah Polietilen glikol 400 (PEG 400).

Polietilen glikol 400 (PEG 400) merupakan salah satu polimer dari Polietilen glikol (PEG) yang berwujud cair dalam suhu ruangan dengan struktur $\text{HO}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, dengan n berkisar antara 8 atau 9. Dengan struktur yang khas seperti ini membuat PEG misibel dengan air melalui ikatan hidrogen. Bagian hidrokarbon yang bersifat hidrofobik dari struktur PEG 400 membantu memutuskan ikatan hidrogen diantara molekul air sehingga mengurangi interaksi intermolekul air. Dengan demikian momen dipol (kepolaran) air menjadi menurun dan komponen hidrofobik dapat masuk ke dalam rongga antar molekul air (Nandi dkk, 2003). Dalam penelitian tentang kelarutan Progesteron yang merupakan komponen hidrofobik dengan kelarutan dalam air kecil yaitu 0,007 mg/ml, PEG 400 mampu meningkatkan kelarutan Progesteron dalam kosolven PEG 400-air (Nandi dkk, 2003). Pada penelitian lainnya tentang kelarutan obat-obat NSAID Cox-2 inhibitor yang merupakan asam lemah dengan kelarutan kecil dalam air, PEG 400 juga mampu meningkatkan kelarutan obat-obat tersebut hingga 60.000 kali dari kelarutan awal dalam air yang lebih baik dari pada etanol dan gliserin (Seedher dkk, 2003). PEG 400 stabil secara kimia dalam udara maupun dalam suhu sterilisasi autoklaf. PEG 400 memiliki toksisitas yang relatif rendah bila penggunaannya tidak terlalu tinggi.

Bahan obat yang kelarutannya dipengaruhi oleh pH salah satunya adalah Phenytoin. Phenytoin merupakan anti konvulsan dalam dosis untuk sediaan injeksi sebesar 50 mg/ml. Keterbatasan pembuatan sediaan parenteral Phenytoin adalah pada sifat fisika kimianya yaitu kelarutannya dalam air. Phenytoin merupakan asam lemah dengan pKa 8,3 sehingga kelarutannya dipengaruhi oleh pH. Jika Phenytoin dilarutkan dalam air maka akan terdisosiasi menjadi ion Phenytoin⁻ yang larut dan ada sebagian yang tetap dalam bentuk tidak terdisosiasi (*base*) yang tidak larut, tergantung pH larutan. Pada pH fisiologis tubuh (pH 7,4) kelarutan Phenytoin *base* dalam air adalah 1 : 50.000 pada 25 °C dan 1 : 33.000 pada suhu 37 °C (Martindale 30th ed., 1993). Komposisi jumlah Phenytoin terdisosiasi dan tidak terdisosiasi ini bergantung pada pH lingkungan dan dapat dihitung dengan persamaan *Henderson-Haselbach*. Nilai pH larutan yang

mengandung Phenytoin sejumlah dosis 50 mg/ml agar Phenytoin dengan jumlah tersebut senantiasa berada dalam bentuk larutan adalah 11,5-12,1. Pada pH tersebut 99,97% Phenytoin sejumlah 50 mg akan terdisosiasi menjadi ion Phenytoin⁻ yang larut (Avis, 1992). Jika pH dibawah nilai tersebut maka ion Phenytoin akan mengendap menjadi bentuk *base*-nya melalui proses hidrolisis oleh air. Dengan keterbatasan tersebut maka dalam formula standar injeksi Phenytoin dibuat pada pH 12 untuk menjaga Phenytoin selalu dalam bentuk terionkan yang larut. Untuk mencegah terjadi pengendapan dari kemungkinan turunnya pH dan meningkatkan kelarutan Phenytoin maka dalam formula standar juga digunakan kosolven yang terdiri dari propilen glikol 40% dan etanol 10% (Trissel, 1992). Sistem kosolven ini memiliki tetapan dielektrik 60 yang mampu mengsolvasi Phenytoin melalui ikatan hidrogen dan ikatan *van der waals* (Avis, 1992). Disamping itu kosolven disini juga berfungsi untuk meningkatkan stabilitas Phenytoin dari hidrolisis oleh air karena ion Phenytoin⁻ dapat mengalami hidrolisis oleh air menjadi Phenytoin *base* yang akhirnya mengendap (Avis, 1992).

Dari uraian tersebut maka sebenarnya sediaan injeksi Phenytoin selama ini memiliki kekurangan yaitu memiliki pH yang sangat alkali yaitu 12 dan penggunaan etanol. pH sangat alkali dapat menimbulkan rasa sakit, rasa terbakar dan phlebitis pada saat pemberian (www.childrens-mercy.org) . pH sediaan parenteral sebisa mungkin dekat dengan pH fisiologis. pH sediaan parenteral yang dapat diterima adalah 3-10,5 (Avis, 1992). Oleh sebab itu sediaan injeksi Phenytoin pada formula standar dengan pH 12 rentan terhadap timbulnya nekrosis jaringan (Avis, 1992). Kekurangan yang lainnya adalah penggunaan etanol dapat menyebabkan rasa sakit pada saat pemberian sehingga terdapat alternatif penggunaan etanol dapat digantikan dengan pelarut yang lainnya seperti PEG 400. Namun sejauh ini kelarutan Phenytoin dalam PEG 400 belum diketahui.

Dalam penelitian ini akan dilakukan uji kelarutan Phenytoin dalam sistem kosolven PEG 400-air pada pH mendekati pH fisiologis tubuh yaitu 6,5 ; 7,5 ; dan 8,5. Dari penelitian ini akan didapat profil kelarutan Phenytoin dalam kosolven PEG 400-air pada pH 6,5 ; 7,5 ; dan 8,5.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah profil kelarutan Phenytoin dalam sistem pelarut campur PEG 400-Air pada pH 6,5 ; 7,5 ; dan 8,5?

1.3 Hipotesis

Kelarutan Phenytoin meningkat dalam sistem pelarut campur PEG 400-air sebanding dengan meningkatnya konsentrasi PEG 400 pada pH 6,5 ; 7,5 dan 8,5.

1.4 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil kelarutan Phenytoin dalam sistem pelarut campur PEG 400-air pada pH 6,5 ; 7,5 ; dan 8,5.

1.5 Manfaat

Pada penelitian ini diharapkan dapat memberikan alternatif lain dalam pembuatan sediaan injeksi Phenytoin dengan penambahan PEG 400 dan membuat pH yang lebih mendekati pH tubuh sehingga lebih bisa diterima dari segi farmasetik dan fisiologik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sediaan Parenteral

2.1.1 Definisi Sediaan Parenteral

Sediaan parenteral adalah sediaan steril yang dimaksudkan untuk pemberian secara injeksi, infus atau implan dalam tubuh. Istilah parenteral berasal dari bahasa *Greek* yaitu *para* yang berarti disamping dan *enteron* yang berarti usus, keduanya menunjukkan sesuatu yang diberikan diluar usus dan tidak melalui sistem pencernaan (Ansel, 1981). Terdapat lima bentuk utama dari sediaan ini, yaitu : (Trissel, 1992)

- a. injeksi
- b. infus intravena
- c. larutan pekat untuk injeksi
- d. serbuk untuk injeksi
- e. implan

Sediaan ini dapat berupa larutan, emulsi atau suspensi dalam air untuk injeksi. Umumnya hanya larutan obat dalam air yang bisa diberikan secara intravena. Suspensi tidak bisa diberikan karena bahaya hambatan pembuluh darah kapiler.

Pelarut bukan air harus dipilih dengan hati-hati karena pelarut tersebut harus tidak boleh bersifat iritasi, toksik atau terlalu peka dan juga tidak boleh memberi efek merugikan pada bahan-bahan formulasinya. Pelarut bukan air yang sering digunakan adalah polietilenglikol, alkohol, gliserin.

Pembuatan sediaan ini dibuat dengan metode sterilisasi untuk menghindari adanya kontaminan, serta dalam hal tertentu depirogenisasi (Trissel, 1992)

2.2 Kelarutan

2.2.1 Definisi Kelarutan.

Definisi kelarutan ada 2 macam (Martin dkk, 1983) :

a. Besaran kuantitatif.

Kelarutan merupakan konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada suhu tertentu.

b. Besaran kualitatif.

Kelarutan merupakan interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk disperse molekul homogen.

Kelarutan obat dapat dinyatakan dalam beberapa cara. Kelarutan obat menurut Farmakope Indonesia Edisi IV (1995) sebagai berikut :

Tabel 2.1 Kelarutan Menurut Farmakope Indonesia IV (1995)

Istilah Kelarutan	Jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10000

2.2.2 Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Kelarutan.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan antara lain :

a. Daya Ikatan.

Molekul solut agar dapat melarut maka gaya tarik antar molekul solut bisa diakomodir oleh pelarut. Kelarutan bahan obat sebagian besar mengacu pada polaritas pelarut. Polaritas ini sering disebut dengan momen dipol yang dihubungkan dengan tetapan dielektrik. Pelarut dengan tetapan dielektrik besar melarutkan komponen ionik dan larut dalam air sedangkan pelarut dengan tetapan dielektrik rendah tidak larut air dan tidak dapat melarutkan komponen ion.

b. Pengaruh pH.

Kebanyakan obat merupakan elektrolit lemah dan keberadaannya dalam larutan terbagi dalam bentuk terdisosiasi dan tidak terdisosiasi. Rasio kedua bentuk ini dipengaruhi oleh pH larutan. Akibatnya pH turut mempengaruhi sifat fisika kimia seperti partisi koefisien, stabilitas kimia termasuk juga kelarutan.

Umumnya senyawa organik elektrolit yang dipakai dalam sistem parenteral mengandung atom nitrogen dalam molekulnya. Dalam komponen yang mengandung penarik elektron seperti oksigen, terbentuk pusat positif dalam molekulnya. dan kemudian pusat positif ini akan menarik elektron dari nitrogen yang terikat hidrogen sehingga ikatan N-H menjadi lebih lemah. Akibatnya dalam larutan alkali kelarutannya optimal dalam bentuk anion. Hal ini terjadi pada seperti Fenobarbital, Sulfanilamide, dan Phenytoin Na. Penambahan larutan asam pada larutan bahan tersebut akan menyebabkan presipitas.

Untuk menghitung kelarutan dari asam lemah sebagai fungsi pH digunakan persamaan (Avis, 1992)

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{S - S_0}{S_0} \dots\dots\dots(1)$$

dengan :

pK_a = tetapan ionisasi asam lemah

S = konsentrasi total obat dalam larutan

S_0 = konsentrasi obat tidak terdisosiasi

Sedangkan untuk kelarutan basa lemah dihitung dengan persamaan :

$$\text{pH} = \text{pK}_w - \text{pK}_b + \log \frac{S - S_0}{S_0} \dots\dots\dots(2)$$

dengan :

pK_w = tetapan disosiasi

pK_b = tetapan ionisasi basa lemah

S = konsentrasi total obat dalam larutan

S_0 = konsentrasi obat tidak terdisosiasi

c. Struktur molekul

Hubungan ruang (sterik) dan struktur sering berperan penting dalam penetapan kelarutan. Kristal dengan komposisi molekul yang tidak simetris cenderung dapat larut daripada kristal bermolekul simetris. Kecenderungan atom untuk menarik atau melepas elektron dari lapisan terluar untuk memperoleh delapan elektron merupakan konfigurasi yang stabil. Stabilitas ini terjadi karena adanya induksi atau resonansi.

d. Pengaruh suhu.

Bahan substansi umumnya lebih cepat melarut jika kondisi panas terdapat dalam sistem dan kelarutan kebanyakan zat padat meningkat dengan meningkatnya suhu. Derajat suhu yang dapat mempengaruhi kelarutan dinyatakan sebagai entalpi larutan. Lebih spesifik lagi diferensial entalpi larutan, ΔH , yang mewakili kecepatan perubahan panas per mol dari solut dalam larutan. ΔH positif (endotermis) maka peningkatan suhu akan berakibat peningkatan kelarutan, sedangkan ΔH negatif (eksotermis) maka peningkatan suhu akan menyebabkan penurunan kelarutan (Avis, 1992).

2.2.3 Cara-cara Peningkatan Kelarutan.

Cara yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan suatu obat adalah :

a. Penggunaan Bentuk Garamnya.

Bentuk garam suatu senyawa obat umumnya lebih mudah larut daripada bentuk *base* obat. Hal ini disebabkan bentukan garam suatu obat memiliki energi kristal yang lebih rendah daripada bentuk *base* obat sehingga titik lebur rendah.

b. Penggunaan Kosolven.

Kosolven dipakai untuk melarutkan substansi obat apabila kelarutannya dalam air tidak cukup memenuhi dalam kebutuhan yang diinginkan. Kosolven bekerja meningkatkan kelarutan bahan obat dengan cara mempengaruhi polaritas pelarut dan memperbesar kemungkinan terbentuknya ikatan hidrogen dan gaya *van der waals*.

Pelarut yang biasa digunakan sebagai kosolven adalah propilenglikol, alkohol, PEG 400 dan 600, gliserin, etil oleat, benzil benzoat.

c. Penggunaan Bentuk Kompleks.

Pembentukan senyawa kompleks obat dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat. Senyawa kompleks merupakan bentuk ketika dua molekul yaitu obat dan agen melarut (ligan) bergabung membentuk ikatan yang lemah (seperti interaksi dipol-dipol atau ikatan hidrogen). Agar bentuk kompleks terjadi maka obat dan ligan harus dapat bertindak sebagai donor atau akseptor sepasang elektron.

d. Menggunakan Bentuk *prodrug*.

Alternatif karakter kelarutan obat dapat dilakukan dengan modifikasi kimiawi. Yang dimaksudkan disini adalah dengan penggunaan *prodrug*. *Prodrug* didefinisikan komponen yang akan menimbulkan respon farmakologi setelah melalui reaksi biotransformasi oleh tubuh. Sebagai contoh bahan obat metronidazole memiliki kelarutan dalam air hanya 10 mg/ml. Untuk mendapatkan kadar metronidazole 500 mg/ml dilakukan sintesis *prodrug* yang lebih larut air yaitu sintesis metronidazole fosfat.

e. Mengubah pKa.

Kelarutan bahan obat elektrolit lemah sebagai fungsi pH sangat bergantung pada pKa bahan obat tersebut. Bila bahan obat dengan struktur yang analog tetapi memiliki nilai pKa yang berbeda maka bahan obat yang mempunyai pKa tertinggi memiliki kelarutan yang tinggi pula. Sebagai contoh BMY 27557 adalah turunan Rebecamycin yang memiliki nilai pKa 7,6 dengan kelarutannya dalam air 0,3 mM pada pH 6,4 dengan sedikit memodifikasi rantai samping dihasilkan senyawa BMY 27095 yang memiliki nilai pKa 8,6 dengan kelarutan dalam air meningkat menjadi 0,7 mM pada pH 6,4. Mengubah pKa bahan obat dapat dilakukan dengan cara diantaranya memodifikasi struktur atau penggunaan kosolven (Avis, 1992).

2.2.4 Pengujian Kelarutan.

Pengujian kelarutan dilakukan dengan mengukur kadar obat terlarut yang diuji dengan metode analisis yang sesuai. Sejumlah obat uji yang berlebih dimasukkan dalam wadah yang telah berisi pelarut yang dipilih. Wadah kemudian ditempatkan pada alat pengocok (*shaker*) dengan suhu terkontrol (misal 25 °C dan 37 °C) selama beberapa waktu sampai tercapainya ketimbangan. Pada waktu yang telah ditentukan sampel diambil dengan jumlah tertentu dan disaring dengan saringan berukuran mirometer dan dianalisis dengan metode analisis yang sesuai misalnya dengan Spektrofotometer UV-Vis apabila bahan obat tersebut memiliki struktur terkonjugasi yang tidak jenuh (Avis, 1992).

2.3 Spektrofotometri UV- VIS sebagai instrumen uji kelarutan

Parameter dalam penentuan kelarutan adalah dengan mengukur kadar dari bahan aktif yang ada selama waktu tertentu. Pengukuran kadar ini melibatkan metode analisis salah satunya dengan menggunakan instrumen Spektrofotometri UV-Vis.

Spektrofotometri UV-Vis adalah anggota teknik spektroskopik yang memakai sumber radiasi elektromagnetik ultraviolet dekat (190 nm – 380 nm) dan sinar tampak (380 nm – 780 nm) dengan memakai instrumen spektrofotometer. Radiasi ultraviolet jauh (100 nm – 190 nm) tidak dipakai sebab pada daerah tersebut diabsorpsi oleh udara. Spektrofotometri UV-Vis melibatkan energi elektronik yang cukup besar pada molekul yang dianalisis, sehingga spektrofotometri UV-Vis lebih banyak dipakai untuk analisis kuantitatif dibandingkan kualitatif. Senyawa organik yang dapat dianalisis dengan teknik ini adalah senyawa yang dalam molekulnya mengandung ikatan rangkap terkonjugasi dan mengandung gugus auksokrom. Spektrofotometri UV-Vis dapat melakukan penentuan terhadap sampel yang berupa larutan, gas atau uap. Untuk sampel yang berupa larutan perlu diperhatikan pemilihan pelarut yang dipakai, antara lain :

- a. Pelarut yang digunakan tidak mengandung ikatan rangkap terkonjugasi pada struktur molekulnya dan tidak berwarna.
- b. Tidak terjadi interaksi dengan molekul senyawa yang dianalisis.
- c. Kemurniannya harus tinggi atau derajat untuk analisis.

Analisis kuantitatif dengan metode spektrofotometri UV-Vis dapat digolongkan atas tiga macam pelaksanaan pekerjaan yaitu :

- a. Analisis kuantitatif zat tunggal (analisis satu komponen).
- b. Analisis kuantitatif campuran dua macam zat (analisis dua komponen).
- c. Analisis kuantitatif campuran tiga macam zat atau lebih (analisis multi komponen).

Sedangkan analisis kualitatif dengan metode spektrofotometri UV-Vis hanya dipakai sebagai data sekunder atau data pendukung. Yang dapat ditentukan untuk analisis kualitatif dengan spektrofotometri UV-Vis yaitu :

- a. Pemeriksaan kemurnian spektrum UV-Vis.
- b. Penentuan panjang gelombang maksimum (λ_{maks}).

2.4 Tinjauan tentang Phenytoin.

2.4.1 Sifat Fisika Kimia

Nama kimia, struktur kimia dan berat molekul dari Phenytoin Na sebagai berikut :



Gambar 2.1 Struktur dan Rumus Molekul Phenytoin (Flory, J.K, 1984)

Senyawa Phenytoin berbentuk kristal putih atau hampir putih. Berat molekul 252,3 , titik leleh 295-298 °C , kelarutannya praktis tidak larut air dan 1 gram larut dalam kira-kira 60 ml alkohol dan dalam 30 ml aseton. Phenytoin larut dalam larutan hidroksida alkali (Flory, J.K, 1984). Praktis tak larut dalam chloroform dan ether. Kelarutannya dipengaruhi oleh pH.

Tabel 2.2 Kelarutan Phenytoin (*base*) pada berbagai pH (Flory, J.K, 1984)

pH	Kelarutan (mg/ml)
1,6	0,02
4,4	0,02
5,0	0,01
5,9	0,02
6,9	0,02
8,0	0,01
9,0	0,10
10,0	0,96
11,0	9,6
12,0	96,0

2.4.2 Stabilitas

Phenytoin sangat stabil walaupun dalam kondisi tekanan yang ekstrim. Phenytoin dapat mengalami hidrolisis oleh air. Hidrolisis Phenytoin dalam 0,1 M dapar fosfat pH 11 dan 12 pada suhu 70°C, 80°C dan 90°C menunjukkan dekomposisi yang mengikuti kinetika orde semu-pertama. Ekstrapolasi Arrhenius pada 25°C menunjukkan waktu untuk terdekomposisi 10% pada suhu kamar adalah 61 tahun untuk pH 11 dan 35 tahun pada pH 12,11. Degradasi Phenytoin dalam larutan alkali melalui hidrolisis menjadi asam difenilhidantoik yang reversibel dan kemudian asam difenildidantoik akan mengalami hidrolisis lanjutan yang irrevesibel menjadi difenilglisin (Flory, J.K, 1984).

Dalam Martindale The Extra Pharmacopoeia disebutkan, jika tebentuk kabut atau presipitat seharusnya sediaan ini tidak digunakan.

2.4.3 Dosis

Dosis pemberian pada anak-anak :

(Pharmacy Department The Queen Elizabeth Hospital, South Australia).

Bayi :

Dosis awal : 1-30 mg/kg BB

Dosis penjagaan : 4-8 mg/kg BB

Anak-anak :

Dosis awal : 10-20 mg/kg BB

Dosis penjagaan : 8-12 mg/kg BB

Dewasa :

Dosis awal : 6-8 mg/kg BB

Dosis penjagaan : 300-400 mg/kg BB

Dosis yang dibutuhkan sangat bervariasi dan harus disesuaikan dengan respon yang terjadi dan konsentrasi dalam darahnya.

2.4.4 Farmakologi

Pada penggunaan parenteral digunakan bentuk garam Phenytoin Na. Senyawa Phenytoin merupakan obat antiepilepsi yang paling sering digunakan, selain itu juga biasa digunakan dalam kombinasi dengan antiepilepsi lain. Hal ini karena Phenytoin mempunyai beberapa keuntungan yaitu :

- a. Dapat digunakan untuk beberapa tipe epilepsi (kecuali petit mal)
- b. Tidak memiliki efek sedasi.

Meski demikian Phenytoin juga mempunyai kerugian yaitu rentang terapi yang sempit.

Phenytoin Na akan menstabilkan efek pada membran syaraf, termasuk syaraf tepi yang akan dapat meningkatkan ambang batas neuron untuk mencegah hipereksitasi, khususnya dalam penghentian potensial berulang. Salah satu sifat Phenytoin Na adalah menurunkan aktivitas serangan pada jaringan syaraf dan itu menunjukkan adanya efek mayor pada pusat serangan itu sendiri.

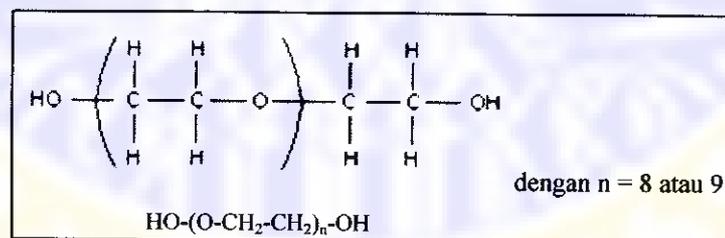
Dikatakan pula bahwa dalam menghambat aliran ion Na, Phenytoin menempati ikatan ion Ca^{2+} pada membran syaraf. Penghambatan dalam pemasukan ion Ca^{2+} oleh Phenytoin akan menghambat pelepasan neurotransmitter. Phenytoin juga mengaktifkan $\text{N}^+\text{K}^+\text{ATP-ase}$ akan meningkatkan transport aktif dari ion Na^+ (Martindale 30th ed., 1993).

2.4.5 Pemberian

Injeksi Phenytoin Na diberikan intravena. Pemberian secara intravena dilakukan dengan laju lambat untuk mencegah pengendapan.

2.5 Tinjauan Tentang Polietilen Glikol 400 (PEG 400).

- a. Rumus dan Struktur Molekul.



Gambar 2.2 Struktur Polietilen glikol 400 (PEG 400)
(http://www.nektar.com/img/peg_structure.gif)

b. Berat molekul.

BM : Rata-rata = 380-420

c. Berat jenis.

25⁰ C : 1,13 g/cm³

d. Viskositas.

25⁰ C : 90,0 cSt (101,7 cP)

e. Pemerian.

PEG 400 merupakan cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, viskos, sedikit higroskopis.

f. Kelarutan.

Semua derajat PEG larut dalam air dan misibel pada semua bagian PEG lain. PEG cair larut dalam aseton, alkohol, gliserin, benzena dan glikol.

g. Kegunaan.

PEG digunakan secara luas dalam berbagai macam formulasi farmasi yaitu topikal, sediaan mata, oral, rektal dan sediaan parenteral. PEG dapat berfungsi sebagai basis salep, plasticizer, basis suppositoria, lubrikan pada tablet/ kapsul dan pelarut. PEG 300 dan PEG 400 digunakan sebagai pembawa dalam sediaan parenteral dengan penggunaan sampai 30% v/v.

h. Stabilitas.

PEG stabil secara kimia dalam udara dan larutan. Tetapi PEG dengan BM < 200 bersifat higroskopis . PEG tidak memiliki potensi pertumbuhan mikroba atau tidak menjadi tengik. PEG dan larutan PEG dapat disterilkan dengan autoklaf, filtrasi atau radiasi gamma.

i. Inkompabilitas.

Semua derajat PEG dapat menunjukkan aktivitas pengoksidasi berkaitan melalui adanya kontaminan peroksida. Warna PEG dapat menjadi pudar jika diberi sulfonamides dan dithranol. Dapat terjadi pengendapan sorbitol jika tercampur dengan PEG.

j. **Keamanan.**

PEG secara umum dianggap bahan non-toksik dan non-iritan. Namun efek samping PEG pernah dilaporkan meski toksisitasnya relatif rendah. Efek toksik menjadi lebih berpotensi pada PEG dengan BM lebih rendah. Batas maksimum PEG 300 adalah 30% v/v sebab penggunaan PEG 300 lebih dari 40% v/v dapat menyebabkan hemolitik (Pharmaceutical Excipient, 1994).

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

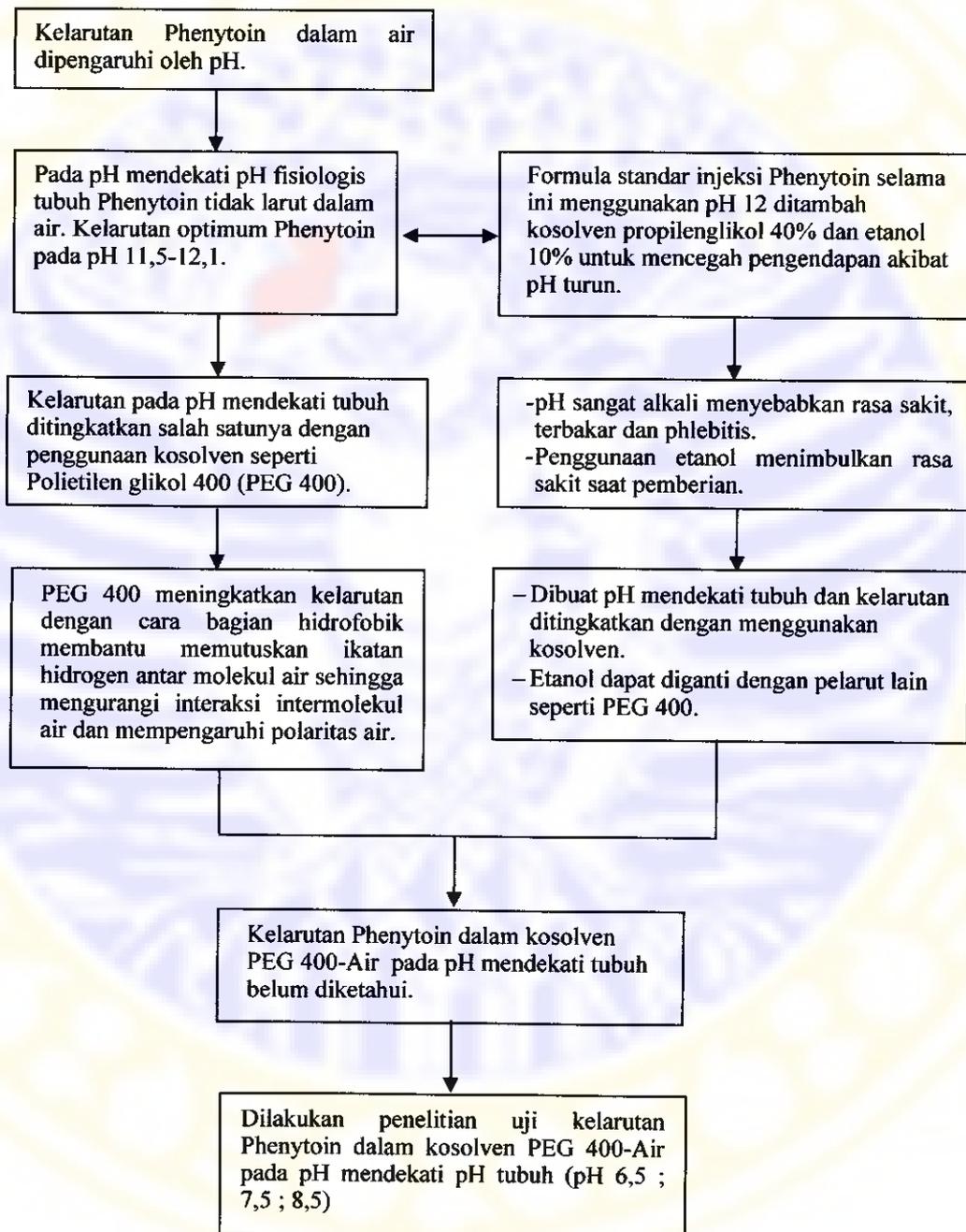
Kelarutan suatu bahan obat dalam air dipengaruhi oleh berbagai faktor salah satunya adalah daya ikatan dan pH. Air merupakan pelarut dengan tetapan dielektrik tinggi dan memiliki ikatan hidrogen yang kuat. Kelarutan bahan obat yang kecil dalam air menimbulkan permasalahan dalam formulasi sediaan parenteral. Untuk meningkatkan kelarutan bahan obat diantaranya dengan menggunakan kosolven salah satunya adalah Polietilen glikol 400 (PEG 400). PEG 400 meningkatkan kelarutan bahan obat dengan jalan mempengaruhi polaritas air melalui bagian hidrofobik PEG 400 yang memecah ikatan hidrogen antar molekul air sehingga interaksi intermolekul air menjadi berkurang. Dengan demikian komponen bahan obat dapat masuk dalam rongga antar molekul air (www.aapspharmscitech.org).

Kelarutan bahan obat dalam air juga dipengaruhi oleh pH salah satunya adalah Phenytoin. Phenytoin memiliki kelarutan kecil dalam air pada pH dibawah 11,5 dan akan larut air dalam bentuk ion Phenytoin⁻ pada pH 11,5-12,1. Dengan sifat seperti ini maka dalam formulasi sediaan injeksi Phenytoin dibuat dengan membuat pH larutan menjadi 12 guna menjaga stabilitas Phenytoin dalam bentuk larutan. Disamping itu untuk mencegah terjadinya pengendapan akibat pH yang turun maka digunakan pelarut kosolven yaitu propilenglikol 40% dan etanol 10% (Trissel, 1992). Sistem kosolven ini memiliki tetapan dielektrik 60 yang mampu mengsolvasi Phenytoin melalui ikatan hidrogen dan gaya *van der waals* (Avis, 1992).

Formula standar injeksi Phenytoin memiliki klemahan yaitu pH larutan 12 yang sangat alkali dan dapat menimbulkan rasa sakit, rasa terbakar dan phlebitis. Disamping itu juga penggunaan alkohol juga dapat menimbulkan rasa sakit. Oleh sebab itu dapat digunakan alternatif lain penggunaan selain etanol misalnya Polietilen glikol 400 (PEG 400). Namun kelarutan Phenytoin dalam PEG 400 belum diketahui.

Dalam penelitian ini akan dilakukan uji kelarutan Phenytoin dalam sistem kosolven PEG 400-air pada pH mendekati pH fisiologis tubuh (pH 6,5 ; 7,5 ; 8,5). Dari penelitian ini akan didapat profil kelarutan Phenytoin dalam kosolven PEG 400-air pada pH mendekati pH tubuh.

3.1 Skema Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Bahan.

- a. Phenytoin *pharmaceutical grade* (PT Otto Pharmaceutical).
- b. Phenytoin Na *pharmaceutical grade* (PT Mersifarma Tirmaku Mercusana).
- c. Phenytoin Na BPF1 (Balai POM).
- d. Polietilen glikol 400 (PEG 400) (Merck).
- e. Kalium fosfat monobasa (KH_2PO_4) (Merck).
- f. NaOH (Merck).
- g. Metanol *pro analisis*.
- h. Aqua destilata bebas CO_2 .

4.2 Alat.

- a. *Waterbath shaker* Memmert.
- b. pH meter Schott.
- c. Spektroskopi FT-IR Jasco 5300.
- d. Spektrofotometer UV-Vis Varian Cary 50.

4.3 Metode Penelitian

4.3.1 Uji Kualitatif Bahan Baku Phenytoin.

- a. Penentuan Spektra Dengan Spektrofotometer UV-Vis.

Penentuan spektra absorpsi dilakukan pada panjang gelombang ultra violet 200-350 nm dengan menggunakan spektrofotometer Varian Cary 50. Hasil spektra dibandingkan dengan pembanding standar dan pustaka.

- b. Penentuan Spektra Dengan Spektroskopi FT-IR.

Penentuan spektra dilakukan dengan Spektroskopi FT-IR. Hasil spektra dibandingkan dengan pustaka.

4.3.2 Uji Kualitatif Bahan Baku Phenytoin Na.

a. Penentuan Spektra Absorpsi

Penentuan spektra absorpsi dilakukan pada panjang gelombang ultra violet 200-350 nm dengan menggunakan spektrofotometer Varian Cary 50. Hasil spektra dibandingkan dengan pembanding standar dan pustaka.

b. Identifikasi Natrium.

- reaksi nyala api dengan kawat nikel.
- reaksi dengan pereaksi Zn uranil asetat.

4.3.3 Pembuatan Dapar Fosfat.

pH yang digunakan dalam penelitian ini adalah pH yang mendekati pH fisiologis tubuh yaitu pH 6,5 ; 7,5 dan 8,5 dengan konsentrasi 0,1 M dengan volume 100 ml.

a. Pembuatan larutan 0,1 M dapar fosfat pH 6,5.

Diperlukan 10 mmol KH_2PO_4 dicampur dengan 1,63 mmol NaOH ditambah pelarut sampai 100 ml.

b. Pembuatan larutan 0,1 M dapar fosfat pH 7,5.

Diperlukan 10 mmol KH_2PO_4 dicampur dengan 6,61 mmol NaOH ditambah pelarut sampai 100 ml.

c. Pembuatan larutan 0,1 M dapar fosfat pH 8,5.

Diperlukan 10 mmol KH_2PO_4 dicampur dengan 9,51 mmol NaOH ditambah pelarut sampai 100 ml.

4.3.4 Pembuatan Larutan Baku Induk dan Baku Kerja.

a. Pembuatan Larutan Baku Induk Phenytoin 1000 mg/L.

Ditimbang Phenytoin Na BPHI 10,8719 mg dilarutkan dalam metanol dimasukkan dalam labu ukur 10 ml kemudian ditambah metanol sampai tanda.

b. Pembuatan Larutan Baku Kerja Phenytoin.

Pembuatan baku kerja dilakukan dengan mengambil sejumlah tertentu volume larutan pada baku induk kemudian ditambahkan dengan menggunakan pelarut sesuai masing-masing konsentrasi PEG 400 dan pH sampai tanda. Pada konsentrasi PEG 400 0% (% v/v) dibuat baku kerja dengan konsentrasi 5, 10, 20,30 dan 40 mg/L. Untuk konsentrasi

PEG 400 10%, 20%, 30%,40% (% v/v) dibuat konsentrasi baku kerja 30, 40, 50, 100 dan 150 mg/L.

(1) Pembuatan Larutan Baku Kerja Phenytoin Dengan Konsentrasi PEG 400 0% (% v/v).

Pembuatan dilakukan dengan membuat terlebih dahulu baku induk 50 mg/L dan 100 mg/L dari baku induk 1000 mg/L dengan cara memipet masing-masing 0,5 ml untuk 50 mg/L dan 1,0 ml untuk 100 mg/L dari baku induk 1000 mg/L kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan pelarut sesuai yang telah didapar pada tiap-tiap pH sampai tanda.

(a) Pembuatan Baku Kerja 5 mg/L.

Dipipet 1 ml baku induk 50 mg/L kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan pelarut yang sesuai sampai tanda.

(b) Pembuatan Baku Kerja 10 mg/L.

Dipipet 2 ml baku induk 50 mg/L kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan pelarut yang sesuai sampai tanda.

(c) Pembuatan Baku Kerja 20 mg/L.

Dipipet 2 ml baku induk 100 mg/L kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan pelarut yang sesuai sampai tanda.

(d) Pembuatan Baku Kerja 30 mg/L.

Dipipet 3 ml baku induk 100 mg/L kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan pelarut yang sesuai sampai tanda.

(e) Pembuatan Baku Kerja 40 mg/L.

Dipipet 4 ml baku induk 100 mg/L kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan pelarut yang sesuai sampai tanda.

(2) Pembuatan Larutan Baku Kerja Phenytoin Dengan Konsentrasi PEG 400 10%, 20%, 30%, dan 40% (% v/v).

(a) Pembuatan Baku Kerja 30 mg/L.

Tabel 4.1 Komposisi Pelarut Induk PEG 400-Air

R/	KOMPOSISI PEG 400 (ml)				
	0%(0 ml)	10%(10 ml)	20%(20 ml)	30%(30ml)	40%(40ml)
pH 6,5	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 65,184 mg Aqua sampai 100 ml	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 65,184 mg Aqua sampai 100 ml	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 65,184 mg Aqua sampai 100ml	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 65,184 mg Aqua sampai 100ml	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 65,184 mg Aqua sampai 100ml
pH 7,5	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 132,167 mg Aqua sampai 100ml	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 132,167 mg Aqua sampai 100ml	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 132,167 mg Aqua sampai 100ml	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 132,167 mg Aqua sampai 100ml	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 132,167 mg Aqua sampai 100ml
pH 8,5	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 190,152 mg Aqua sampai 100ml	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 190,152 mg Aqua sampai 100ml	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 190,152 mg Aqua sampai 100ml	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 190,152 mg Aqua sampai 100ml	KH ₂ PO ₄ 1,361 g NaOH 190,152 mg Aqua sampai 100ml

4.3.7 Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh.

Untuk mengetahui waktu tercapainya kelarutan jenuh, dilakukan dengan menggunakan pelarut dengan konsentrasi PEG 400 0% pada pH 6,5. Sejumlah 20 ml pelarut dimasukkan dalam erlenmeyer kemudian ditempatkan dalam *waterbath shaker* yang telah dilengkapi dengan penangas air yang suhunya diatur konstan $30^{\circ}\text{C} \pm 0,1$. Sejumlah 50 mg Phenytoin yang telah ditimbang dimasukkan dalam erlemeyer yang telah berisi pelarut. Sampel dikocok selama waktu tertentu dan pada saat-saat tertentu sampel diambil dan difiltrasi dengan menggunakan *sprit* injeksi yang telah dilengkapi dengan filter holder dan membran filter berukuran $0,45 \mu\text{m}$ sebanyak 10 ml dan diamati kadarnya dengan menggunakan spektrofotometer Cary 50. Pengujian dilakukan dengan replikasi sebanyak tiga kali. Data yang diperoleh dibuat kurva Kelarutan Phenytoin terhadap waktu.

4.3.8 Pengujian Kelarutan.

Kondisi pengujian adalah pada suhu $30^{\circ}\text{C} \pm 0,1$ dengan kecepatan pengocokan 50 rpm. Uji kelarutan dilakukan dengan memasukkan 20 ml

Dipipet 0,3 ml baku induk 1000 mg/L kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan pelarut yang sesuai sampai tanda.

(b) Pembuatan Baku Kerja 40 mg/L.

Dipipet 0,4 ml baku induk 1000 mg/L kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan pelarut yang sesuai sampai tanda.

(c) Pembuatan Baku Kerja 50 mg/L.

Dipipet 0,5 ml baku induk 1000 mg/L kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan pelarut yang sesuai sampai tanda.

(d) Pembuatan Baku Kerja 100 mg/L.

Dipipet 1 ml baku induk 1000 mg/L kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan pelarut yang sesuai sampai tanda.

(e) Pembuatan Baku Kerja 150 mg/L.

Dipipet 1,5 ml baku induk 1000 mg/L kemudian dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan pelarut yang sesuai sampai tanda.

4.3.5 Penentuan Panjang gelombang maksimum.

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan dua atau lebih larutan baku kerja dalam pelarut PEG 400 dengan konsentrasi 0%, 10%, 20%, 30%, dan 40% (% v/v) pada tiap-tiap pH dengan mengamati nilai serapan pada *peak* yang identik dengan *peak* pada profil spektrum UV-Vis dalam pustaka dipanjang gelombang 200-350 nm.

4.3.6 Pembuatan Komposisi Pelarut PEG 400-Air.

Komposisi kosolven PEG 400-air yang digunakan dalam penelitian ini adalah PEG 400 0%, 10%, 20%, 30%, dan 40% dengan prosen dalam prosen v/v. Komposisi PEG 400-air beserta komponen dapar dibuat dalam pelarut induk dengan volume 100 ml kemudian diambil sebanyak 60 ml sesuai kebutuhan 3 kali replikasi dengan masing-masing 20 ml dan sisanya untuk sebagai blanko.

masing-masing pelarut yang telah didapar dengan pH 6,5 ; 7,5 dan 8,5 dalam erlenmeyer. Kemudian erlemeyer ditempatkan ke dalam *waterbath shaker* yang telah dilengkapi dengan penangas air. Sejumlah 50 mg Phenytoin yang telah ditimbang dimasukkan dalam erlemeyer yang telah berisi pelarut dengan masing-masing pH. Kemudian dikocok pada kecepatan dan suhu konstan sampai tercapai waktu kesetimbangan larutan jenuh, pengocokan dihentikan dan didiamkan 10 menit. Diambil larutan bagian atas dengan *sprit* injeksi yang telah dilengkapi dengan filter holder dan membran filter berukuran 0,45 μm sebanyak 10 ml lalu ditampung dalam tabung reaksi. Ditentukan absorbannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang terpilih. Apabila absorban belum masuk ke dalam rentang baku maka dilakukan pengenceran agar bisa masuk dalam rentang baku guna menjamin linieritas. Pengenceran dilakukan dengan pelarut yang sebelumnya digunakan dalam pengujian kelarutan sesuai komposisi dan pH yang digunakan dengan suhu pelarut yang sama dengan suhu pengujian. Pengujian dilakukan dengan replikasi sebanyak tiga kali.

4.4 Analisis Data

Kualitas kriteria penerimaan data dari 3 kali replikasi adalah dengan keterulangan yang kurang dari 15 % ($KV < 15\%$) kemudian ketiga data dirata-rata (<http://ecb.jrc.it>). Profil kurva kelarutan pada masing-masing pH digambarkan sebagai fungsi log kelarutan Phenytoin dalam mg/L terhadap komposisi PEG 400-air.

BAB V

HASIL PENELITIAN

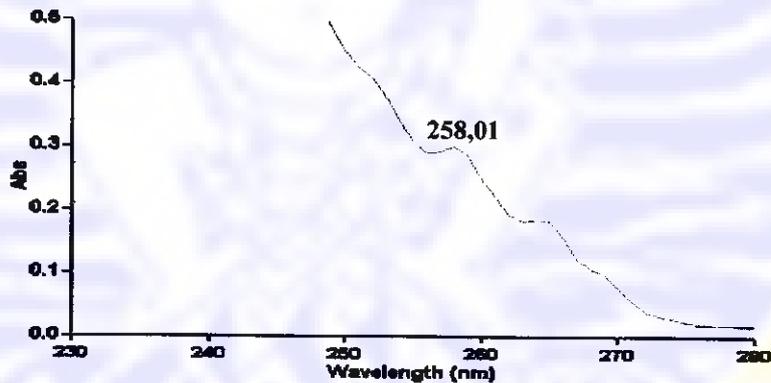
5.1 Identifikasi

5.1.1 Identifikasi Phenyotin.

Bahan baku Phenytoin dan Phenytoin Na dalam penelitian ini didapatkan dari PT Otto Pharmaceutical untuk Phenytoin, PT Mersifarma Tirmaku Mercusana untuk Phenytoin Na. Sertifikat analisis dari masing-masing bahan dapat dilihat dalam lampiran 1 dan 2. Sedangkan untuk Phenytoin Na BPFJ diperoleh dari Badan POM RI.

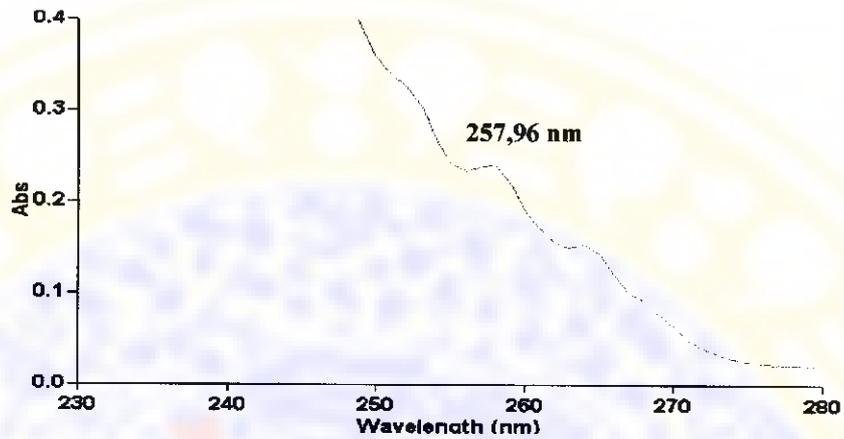
a. Spektrum UV-Vis Phenytoin.

Hasil spektrum bahan baku Phenytoin dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis Cary 50 dapat dilihat pada gambar 5.1. Dari gambar spektrum diperoleh panjang gelombang maksimum 258,01.



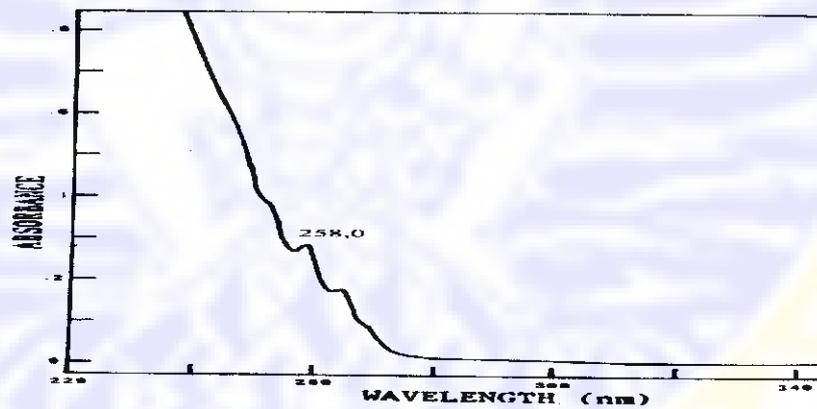
Gambar 5.1 Spektrum UV-Vis Phenytoin Dalam Metanol

Spektrum UV-Vis Phenytoin standar (BPFI) dapat dilihat dalam gambar 5.2.



Gambar 5.2 Sepktrum UV-Vis Phenytoin standar (BPFI) dalam metanol.

Spektrum Phenytoin menurut pustaka dapat dilihat pada gambar 5.3. Panjang gelombang maksimum Phenytoin menurut pustaka adalah 258,0



Gambar 5.3 Spektrum UV-Vis Phenytoin dalam metanol menurut pustaka (Flory, J.K, 1984).

b. Spektrum FT-IR.

Bilangan gelombang spektrum inframerah bahan baku Phenytoin dengan menggunakan Jasco FT-IR 5300 dapat dilihat dalam tabel 5.1 sedangkan gambar spektrum inframerah bahan baku Phenytoin dan pustaka dapat dilihat dalam lampiran 3 dan lampiran 4.

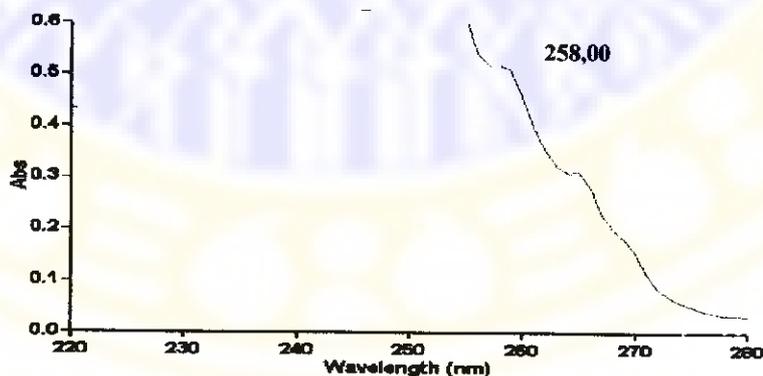
Tabel 5.1 Hasil Pengamatan Spektra FT-IR Bahan Phenytoin

Pengamatan Bilangan Gelombang Bahan Phenytoin (cm^{-1})	Pustaka (Flory, J.K, 1984)	Gugus Fungsi
3271,57 ; 3204,05	3275; 3205	N-H
3072,88	3064	Aromatik C-H
1722,59	1774; 1740; 1719	Vibrasi ulur gugus karbonil dari cincin hidantoin
1722,59 ; 1597,20 ; 1493,04 ; 1450,60	1719; 1599; 1496; 1450	Vibrasi cincin fenil
1406,23	1403	Vibrasi ulur C-N

5.1.2 Identifikasi Phenytoin Na.

a. Spektrum UV-Vis Phenytoin Na.

Spektrum UV-Vis Phenytoin Na dengan spektrofotometer Cary 50 dapat dilihat dalam gambar 5.4. Dari profil spektrum didapat panjang gelombang maksimum 258,00 nm.



Gambar 5.4 Spektrum UV-Vis Phenytoin Na dalam metanol.

b. Identifikasi Natrium.

Hasil identifikasi natrium dalam Phenytoin Na dapat dilihat dalam tabel 5.2.

Tabel 5.2 Hasil identifikasi natrium pada Phenytoin Na.

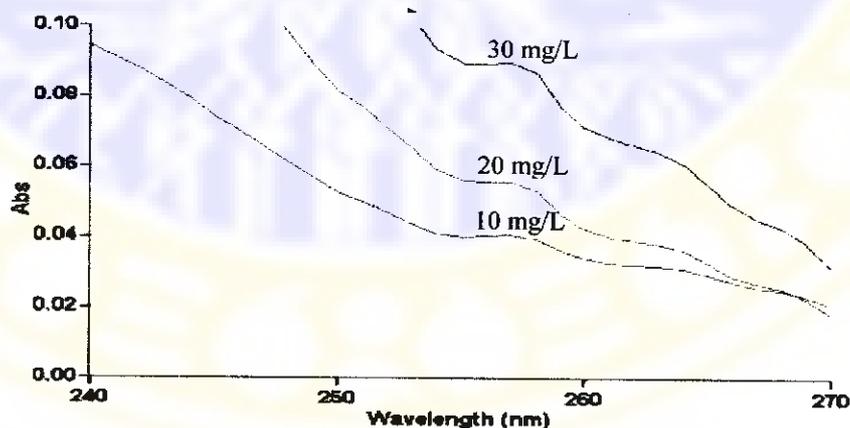
Perlakuan	Hasil	Pustaka (Svehla, G. 1990)
Uji nyala	Kuning	Kuning
Zn uranil asetat	Keruh-Mengendap	Keruh atau endapan kuning

5.2 Waktu Kelarutan Jenuh Phenytoin.

Penentuan waktu kelarutan jenuh Phenytoin dilakukan dengan menggunakan Phenytoin dalam pelarut PEG 400 konsentrasi 0% pH 6,5.

5.2.1 Penentuan panjang gelombang maksimum Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 6,5.

Panjang gelombang maksimum Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 6,5 ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja Phenytoin dengan kadar 10 mg/L, 20 mg/L, 30 mg/L. Profil spektrum Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 6,5 dapat dilihat dalam gambar 5.5. Pada profil spektrum didapatkan panjang gelombang maksimum 256,96 nm.



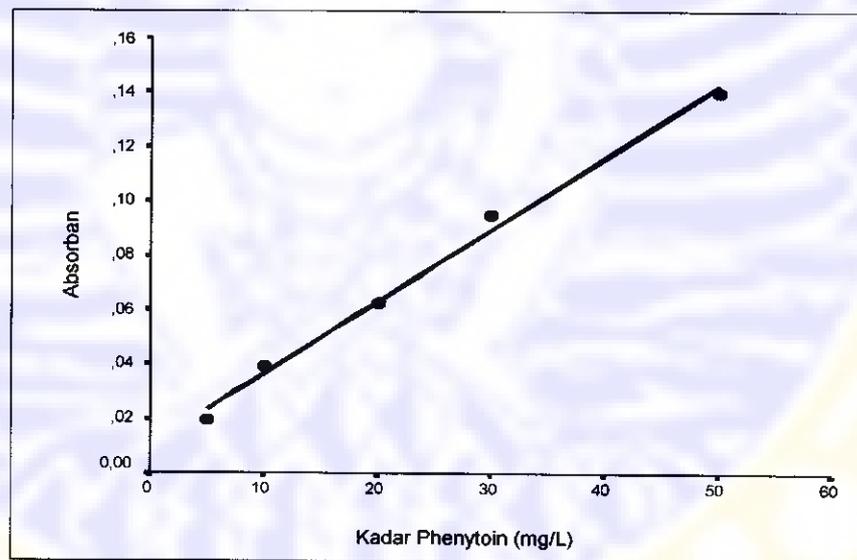
Gambar 5.5 Profil spektrum Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 6,5.

5.2.2 Pembuatan kurva baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 6,5.

Pengamatan absorbansi larutan baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 6,5 dilakukan pada panjang gelombang 256,96 nm. Nilai absorbansi dan kurva baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 6,5 dapat dilihat dalam tabel 5.3 dan gambar 5.6.

Tabel 5.3 Pengamatan absorbansi larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 6,5.

Kadar Phenytoin(mg/L)	Absorbansi
5,01	0,0195
10,03	0,0390
20,05	0,0625
30,08	0,0949
50,13	0,1397



Gambar 5.6 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 6,5

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00264x + 0,01020$
 Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99366$
 $r_{tabel} = 0,878$

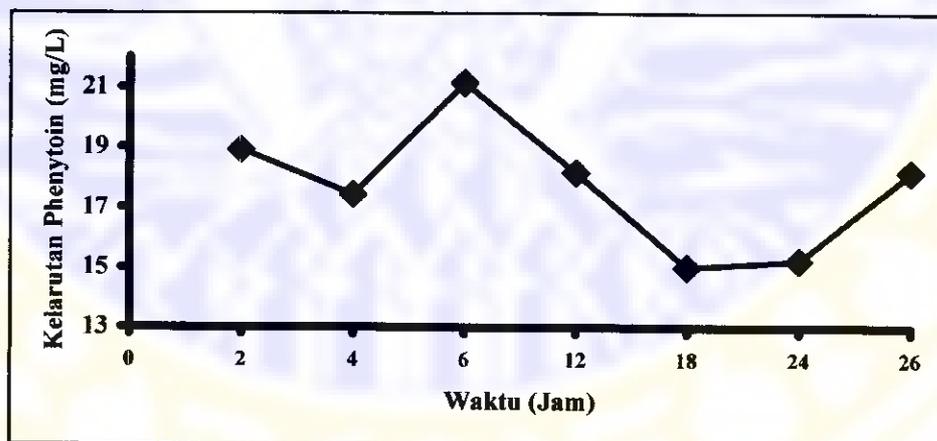
5.2.3 Penentuan waktu kelarutan jenuh Phenytoin.

Penentuan waktu kelarutan jenuh Phenytoin dilakukan dengan mengambil cuplikan Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 6,5 pada jam tertentu yaitu 2 jam, 4 jam, 6 jam, 12 jam, 18 jam, 24 jam dan 26 jam.. Waktu kejenuhan ditandai pada saat kadar Phenytoin terlarut konstan pada waktu tersebut. Jumlah Phenytoin terlarut dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pH 6,5 pada waktu tertentu dapat dilihat dalam tabel 5.4 dan gambar 5.7.

Tabel 5.4 Kelarutan Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pH 6,5 pada waktu tertentu.

Waktu (jam)	Kadar Phenytoin(mg/L) \pm SD
2	18,92 \pm 0,64
4	17,43 \pm 2,28
6	21,15 \pm 2,46
12	18,17 \pm 0,94
18	15,01 \pm 0,66
24	15,24 \pm 0,15
26	18,18 \pm 0,27

Data hasil kelarutan tiap jam merupakan rerata dari tiga kali replikasi dengan simpangan bakunya.



Gambar 5.7 Kurva Kelarutan Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pH 6,5 terhadap Waktu.

Dari data dan kurva kelarutan Phenytoin terhadap waktu, ditetapkan waktu kelarutan jenuh Phenytoin adalah 18 jam.

5.3 Penentuan Kelarutan Phenytoin.

5.3.1 Penentuan panjang gelombang maksimum Phenytoin pada berbagai konsentrasi PEG 400 dan pH.

Dilakukan penentuan masing-masing panjang gelombang maksimum Phenytoin dalam larutan berbagai konsentrasi PEG 400 yang telah didapar dengan pH 6,5; 7,5 dan 8,5. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh digunakan untuk mengamati absorbansi pada pembuatan kurva baku maupun pada penetapan kelarutan Phenytoin pada berbagai konsentrasi PEG 400 yang didapar pada pH 6,5; 7,5 dan 8,5. Larutan penyusun dapar yang digunakan adalah KH_2PO_4 dan NaOH. Panjang gelombang maksimum Phenytoin dalam konsentrasi PEG 400 0%, 10%, 20%, 30% dan 40% pada pH 6,5; 7,5; dan 8,5 dapat dilihat pada tabel 5.5 dan untuk profil spektrum Phenytoin pada kondisi tersebut dapat dilihat dalam lampiran 5.

Tabel 5.5 Panjang gelombang maksimum Phenytoin pada berbagai konsentrasi PEG 400 dan pH.

Pelarut	Panjang gelombang (nm)
Larutan PEG 0% pH 6,5	256,96
Larutan PEG 10% pH 6,5	257,03
Larutan PEG 20% pH 6,5	257,94
Larutan PEG 30% pH 6,5	257,94
Larutan PEG 40% pH 6,5	257,94
Larutan PEG 0% pH 7,5	257,07
Larutan PEG 10% pH 7,5	257,97
Larutan PEG 20% pH 7,5	256,95
Larutan PEG 30% pH 7,5	256,95
Larutan PEG 40% pH 7,5	258,05
Larutan PEG 0% pH 8,5	256,96
Larutan PEG 10% pH 8,5	258,08
Larutan PEG 20% pH 8,5	258,08
Larutan PEG 30% pH 8,5	257,94
Larutan PEG 40% pH 8,5	257,94

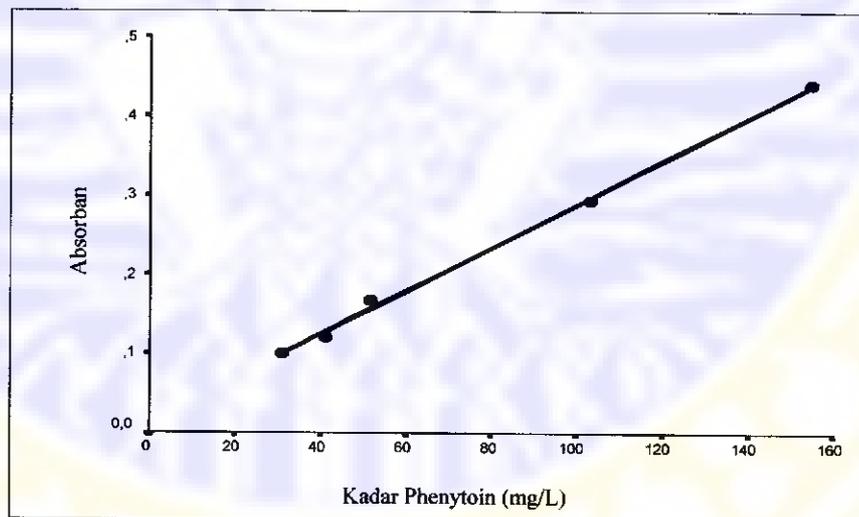
5.3.2 Pembuatan kurva baku Phenytoin pada berbagai konsentrasi PEG 400 dan pH.

Pengamatan absorban larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 0% pH 6,5 pada panjang gelombang maksimum 256,96 dapat dilihat pada subbab 5.2.2.

Pengamatan absorban larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 10% pH 6,5 pada panjang gelombang maksimum 257,03 dapat dilihat pada tabel 5.6 dan gambar 5.8.

Tabel 5.6 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 10% pH 6,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorban
30,91	0,1008
41,21	0,1204
51,51	0,1675
103,02	0,2928
154,53	0,4392



Gambar 5.8 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 10% pada pH 6,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00273x + 0,01621$

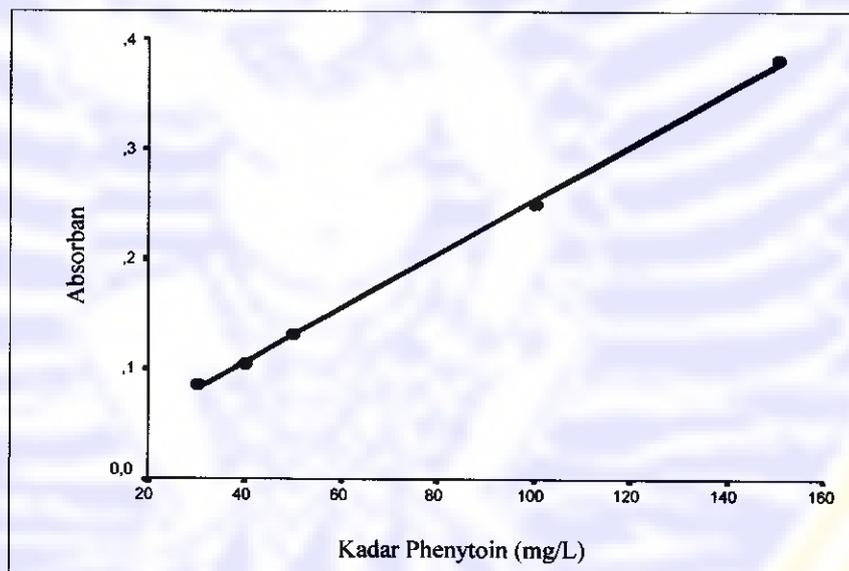
Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99744$

$r \text{ tabel} = 0,878$

Pengamatan absorban larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 20% pH 6,5 pada panjang gelombang maksimum 257,94 dapat dilihat pada tabel 5.7 dan gambar 5.9.

Tabel 5.7 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 20% pH 6,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorban
30,09	0,0855
40,12	0,1049
50,15	0,1316
100,30	0,2493
150,45	0,3814



Gambar 5.9 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 20% pada pH 6,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00246x + 0,00783$

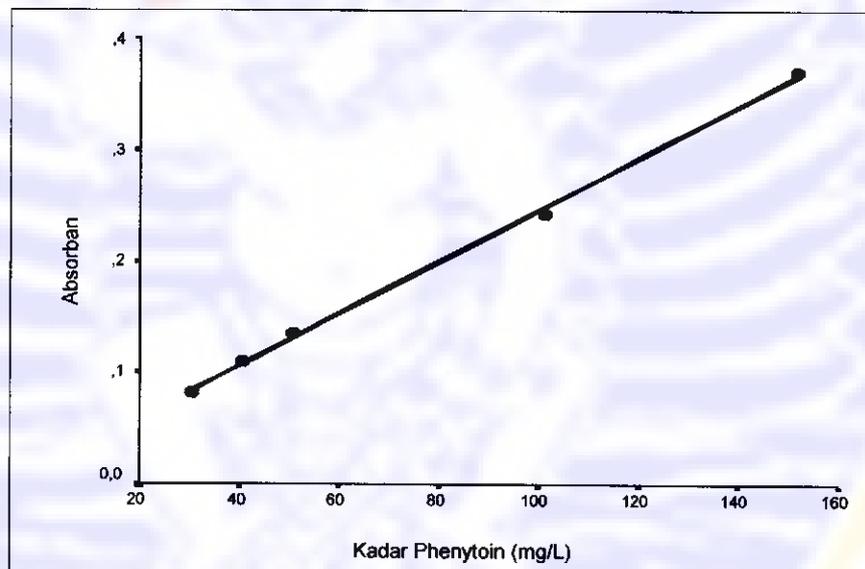
Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99910$

$r \text{ tabel} = 0,878$

Pengamatan absorbansi larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 30% pH 6,5 pada panjang gelombang maksimum 257,94 dapat dilihat pada tabel 5.8 dan gambar 5.10.

Tabel 5.8 Pengamatan absorbansi larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 30% pH 6,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorbansi
30,36	0,0816
40,48	0,1094
50,60	0,1346
101,20	0,2429
151,80	0,3692



Gambar 5.10 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 30% pada pH 6,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00233x + 0,01324$

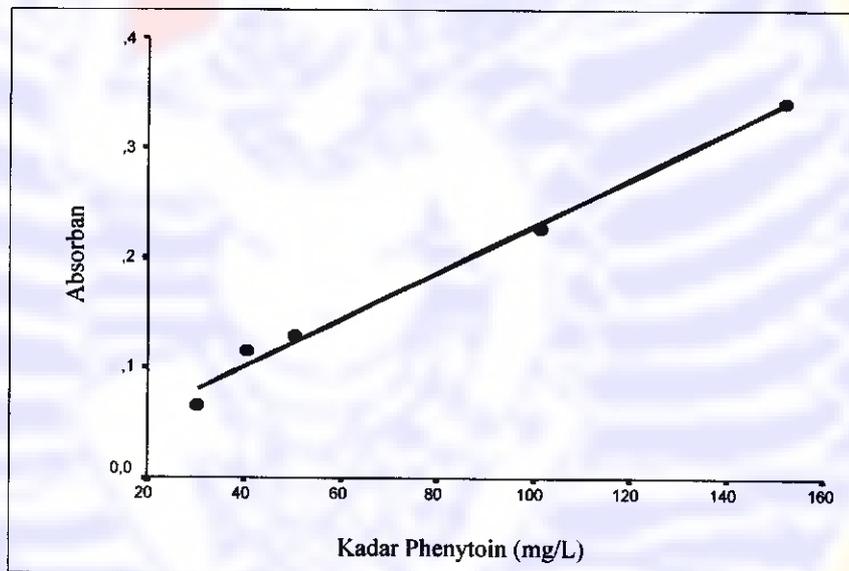
Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99888$

$r_{tabel} = 0,878$

Pengamatan absorbansi larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 40% pH 6,5 pada panjang gelombang maksimum 257,94 dapat dilihat pada tabel 5.9 dan gambar 5.11.

Tabel 5.9 Pengamatan absorbansi larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 40% pH 6,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorbansi
30,36	0,0661
40,48	0,1155
50,60	0,1285
101,20	0,2262
151,80	0,3414



Gambar 5.11 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 40% pada pH 6,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00214x + 0,01533$

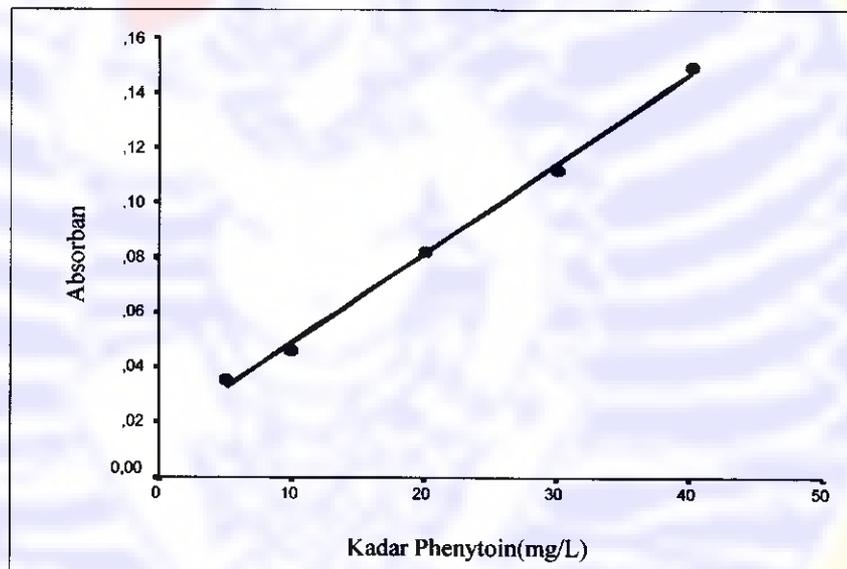
Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99075$

$r_{\text{tabel}} = 0,878$

Pengamatan absorbansi larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 0% pH 7,5 pada panjang gelombang maksimum 257,07 dapat dilihat pada tabel 5.10 dan gambar 5.12.

Tabel 5.10 Pengamatan absorbansi larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 0% pH 7,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorbansi
5,01	0,0354
10,03	0,0463
20,05	0,0821
30,08	0,1116
40,10	0,1491



Gambar 5.12 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 7,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00326x + 0,01634$

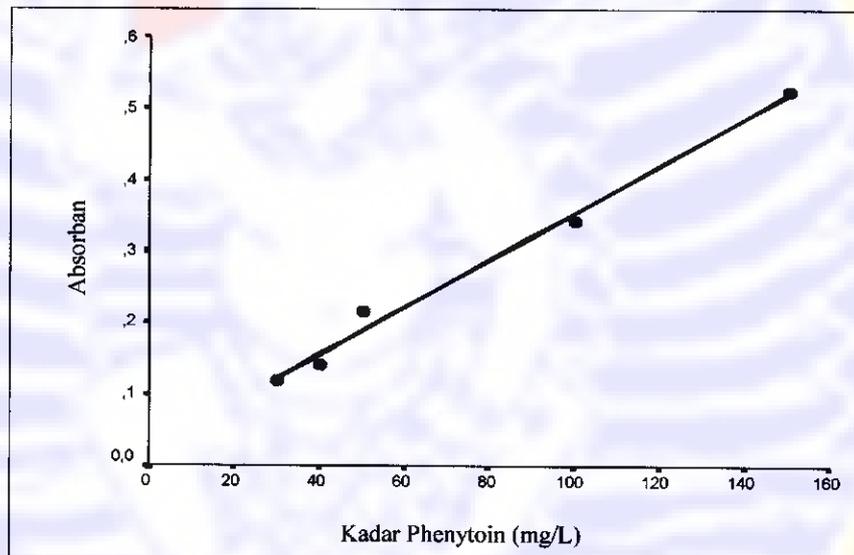
Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99690$

$r_{tabel} = 0,878$

Pengamatan absorban larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 10% pH 7,5 pada panjang gelombang maksimum 257,97 dapat dilihat pada tabel 5.11 dan gambar 5.13.

Tabel 5.11 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 10% pH 7,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorban
30,09	0,1189
40,12	0,1413
50,15	0,2162
100,30	0,3426
150,45	0,5240



Gambar 5.13 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 10% pada pH 7,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00330x + 0,02354$

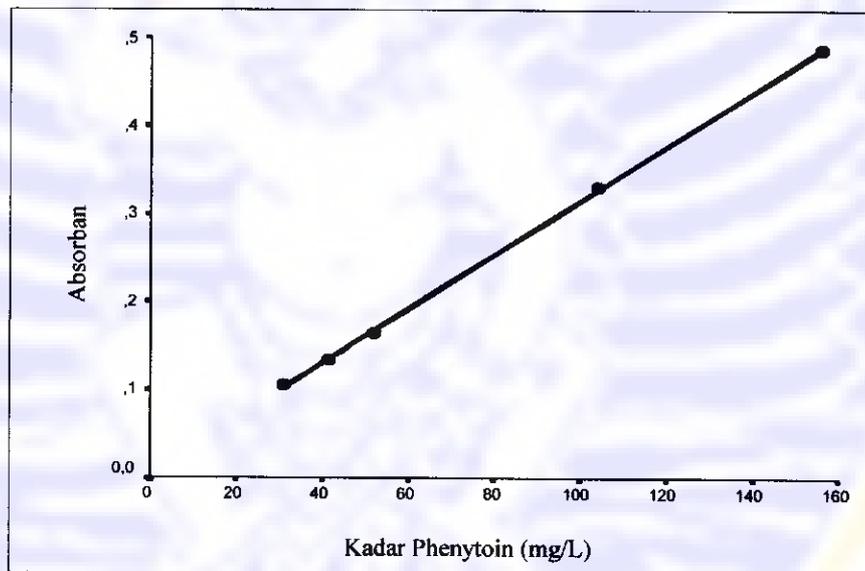
Dengan koefisien korelasi : $r = 0,98997$

$r \text{ tabel} = 0,878$

Pengamatan absorban larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 20% pH 7,5 pada panjang gelombang maksimum 256,95 dapat dilihat pada tabel 5.12 dan gambar 5.14.

Tabel 5.12 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 20% pH 7,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorban
31,18	0,1060
41,57	0,1346
51,97	0,1638
103,94	0,3306
155,91	0,4863



Gambar 5.14 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 20% pada pH 7,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00308 x + 0,00747$

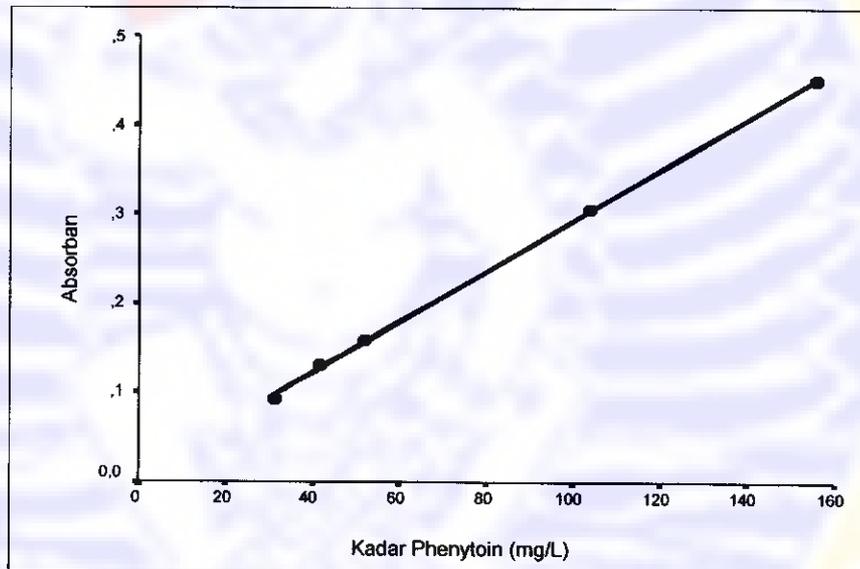
Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99970$

$r \text{ tabel} = 0,878$

Pengamatan absorban larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 30% pH 7,5 pada panjang gelombang maksimum 256,95 dapat dilihat pada tabel 5.13 dan gambar 5.15.

Tabel 5.13 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 30% pH 7,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorban
31,18	0,0920
41,57	0,1301
51,97	0,1595
103,94	0,3058
155,91	0,4504



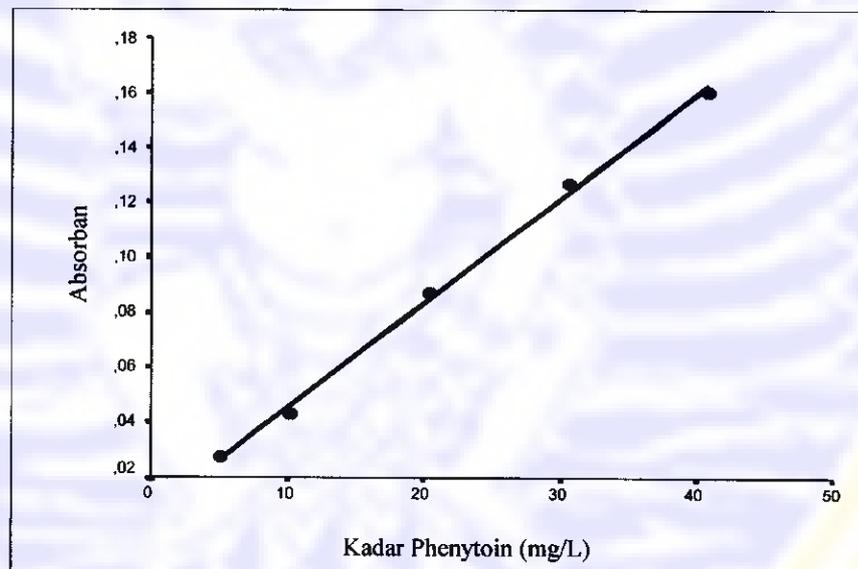
Gambar 5.15 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 30% pada pH 7,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00284x + 0,00907$
 Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99940$
 $r \text{ tabel} = 0,878$

Pengamatan absorbansi larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 0% pH 8,5 pada panjang gelombang maksimum 256,96 dapat dilihat pada tabel 5.15 dan gambar 5.17.

Tabel 5.15 Pengamatan absorbansi larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 0% pH 8,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorbansi
5,10	0,0274
10,21	0,0433
20,42	0,0870
30,63	0,1266
40,84	0,1601



Gambar 5.17 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0% pada pH 8,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00380 x + 0,00748$

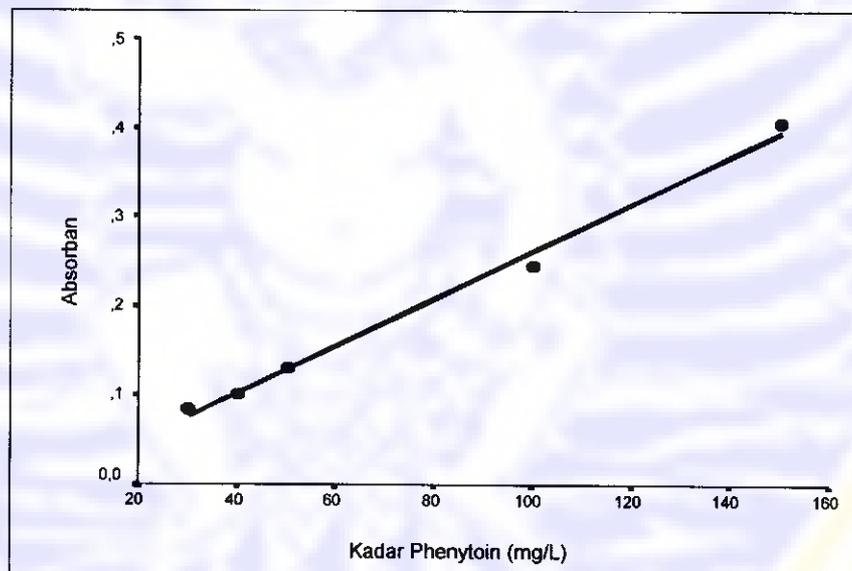
Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99786$

$r \text{ tabel} = 0,878$

Pengamatan absorban larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 40% pH 7,5 pada panjang gelombang maksimum 258,05 dapat dilihat pada tabel 5.14 dan gambar 5.16.

Tabel 5.14 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 40% pH 7,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorban
30,08	0,0840
40,10	0,1007
50,13	0,1307
100,26	0,2445
150,39	0,4050



Gambar 5.16 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 40% pada pH 7,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00265x - 0,00358$

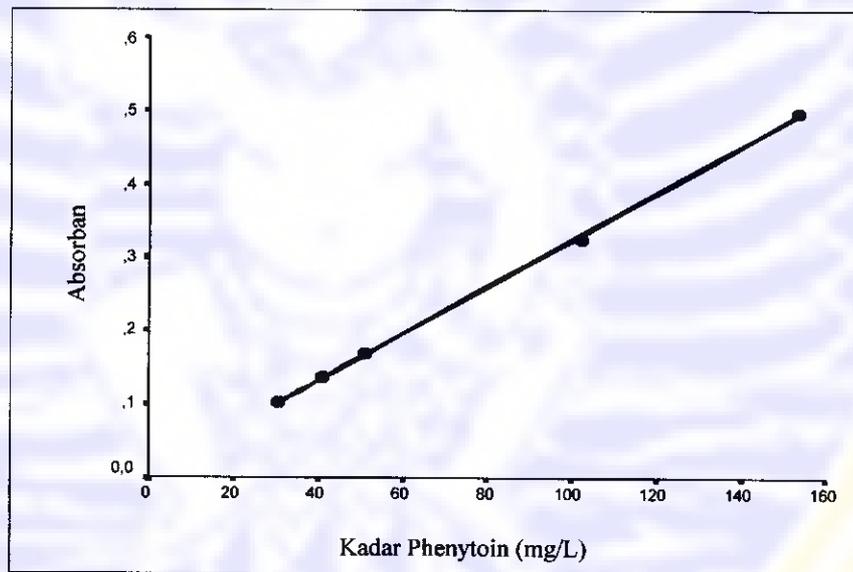
Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99336$

$r \text{ tabel} = 0,878$

Pengamatan absorban larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 10% pH 8,5 pada panjang gelombang maksimum 258,08 dapat dilihat pada tabel 5.16 dan gambar 5.18.

Tabel 5.16 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 10% pH 8,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorban
30,63	0,1023
40,84	0,1363
51,05	0,1685
102,10	0,3243
153,15	0,4979



Gambar 5.18 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 10% pada pH 8,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00320x + 0,00390$

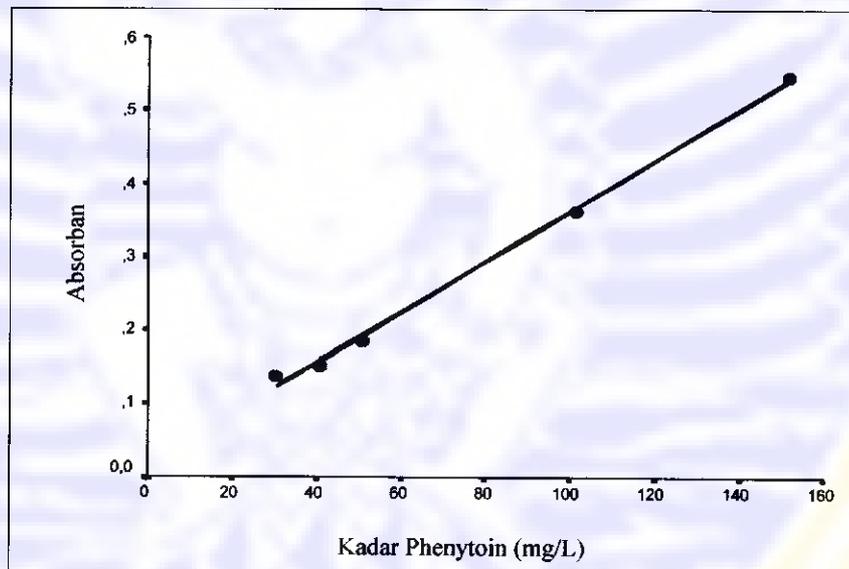
Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99944$

$r \text{ tabel} = 0,878$

Pengamatan absorban larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 20% pH 8,5 pada panjang gelombang maksimum 258,08 dapat dilihat pada tabel 5.17 dan gambar 5.19.

Tabel 5.17 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 20% pH 8,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorban
30,35	0,1361
40,47	0,1510
50,59	0,1857
101,18	0,3619
151,77	0,5458



Gambar 5.19 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 20% pada pH 8,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00345x + 0.01788$

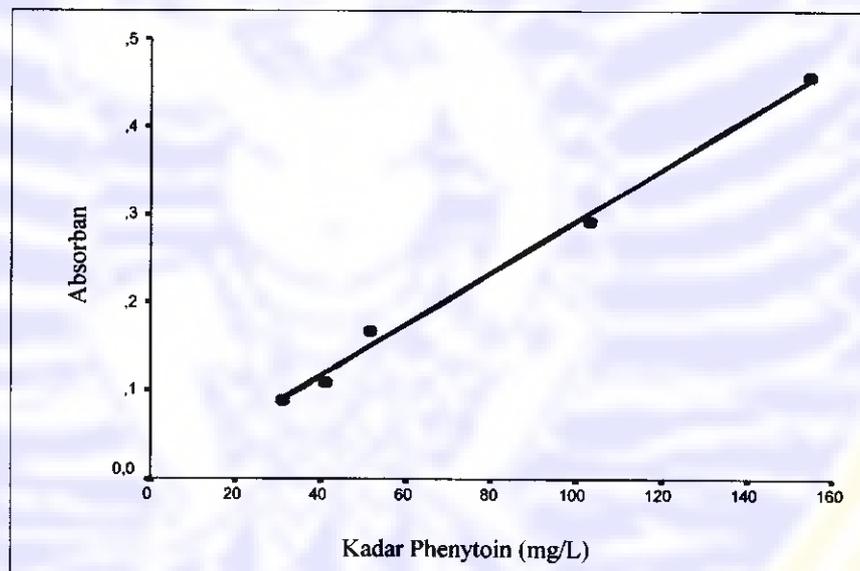
Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99746$

$r \text{ tabel} = 0,878$

Pengamatan absorban larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 30% pH 8,5 pada panjang gelombang maksimum 257,94 dapat dilihat pada tabel 5.18 dan gambar 5.20.

Tabel 5.18 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 30% pH 8,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorban
30,91	0,0895
41,21	0,1098
51,51	0,1680
103,02	0,2917
154,53	0,4565



Gambar 5.20 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 30% pada pH 8,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00293 x - 0,00046$

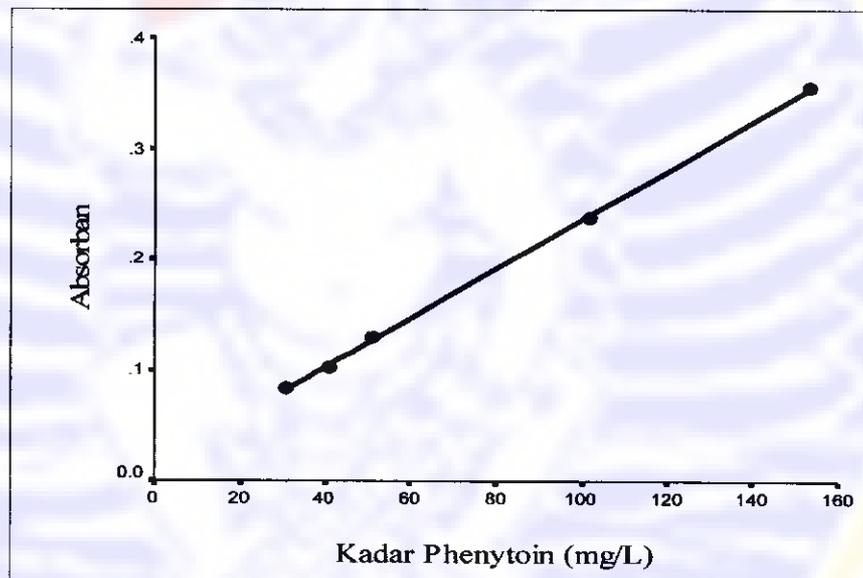
Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99431$

$r \text{ tabel} = 0,878$

Pengamatan absorban larutan baku Phenytoin dalam larutan PEG 40% pH 8,5 pada panjang gelombang maksimum 257,94 dapat dilihat pada tabel 5.19 dan gambar 5.21.

Tabel 5.19 Pengamatan absorban larutan baku kerja Phenytoin dalam PEG 400 40% pH 8,5.

Kadar Phenytoin (mg/L)	Absorban
30,63	0,0835
40,84	0,1022
51,05	0,1293
102,10	0,2384
153,15	0,3549



Gambar 5.21 Kurva Baku Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 40% pada pH 8,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 0,00222 x + 0.01407$

Dengan koefisien korelasi : $r = 0,99965$

$r \text{ tabel} = 0,878$

5.3.3 Penentuan kelarutan Phenytoin pada berbagai konsentrasi PEG 400 dan pH.

Hasil penentuan kelarutan Phenytoin dalam pelarut PEG 400 dengan konsentrasi 0%, 10%, 20%, 30% dan 40% pada pH 6,5; 7,5 dan 8,5 setelah melalui pengocokan selama 18 jam dapat dilihat pada tabel 5.20, tabel 5.21 dan tabel 5.22.

Tabel 5.20 Jumlah Phenytoin terlarut pada berbagai konsentrasi PEG 400 pada pH 6,5.

Replikasi Konsentrasi PEG 400 (%v/v)	1	2	3	Rerata	SD	%KV
	Kadar (mg/L)	Kadar (mg/L)	Kadar (mg/L)	Kadar (mg/L)		
0%	15,72	14,42	14,89	15,01	0,66	4,39
10%	45,12	45,90	45,67	45,56	0,40	0,88
20%	148,55	147,09	148,53	148,06	0,8	0,56
30%	393,20	385,50	410,00	396,23	12,53	3,16
40%	977,60	971,20	951,20	966,67	13,77	1,42

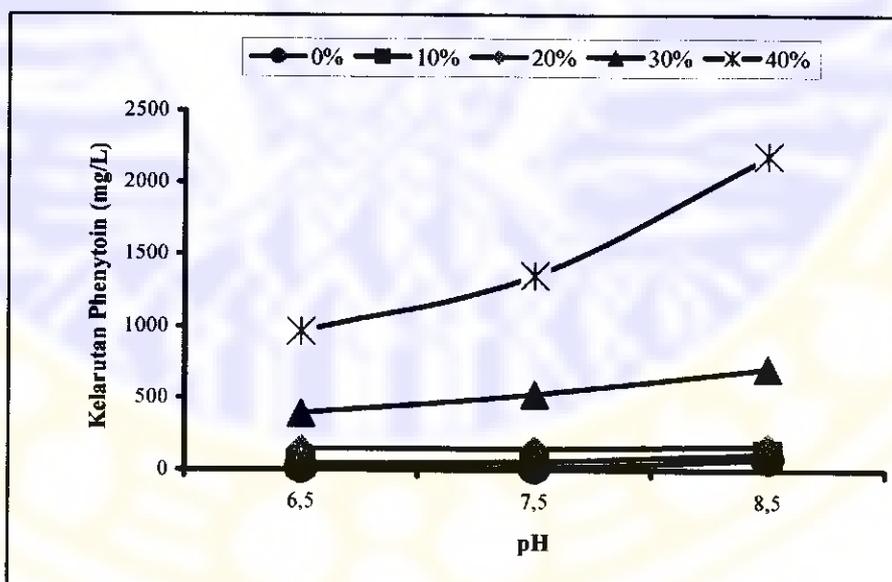
Tabel 5.21 Jumlah Phenytoin terlarut pada berbagai konsentrasi PEG 400 pada pH 7,5.

Replikasi Konsentrasi PEG 400 (%v/v)	1	2	3	Rerata	SD	%KV
	Kadar (mg/L)	Kadar (mg/L)	Kadar (mg/L)	Kadar (mg/L)		
0%	14,44	14,21	14,20	14,28	0,14	0,95
10%	62,16	60,86	62,10	61,71	0,73	1,19
20%	146,34	147,16	147,54	147,01	0,61	0,42
30%	488,35	531,93	560,53	526,94	36,35	6,89
40%	1354,72	1368,74	1331,25	1351,57	18,94	1,40

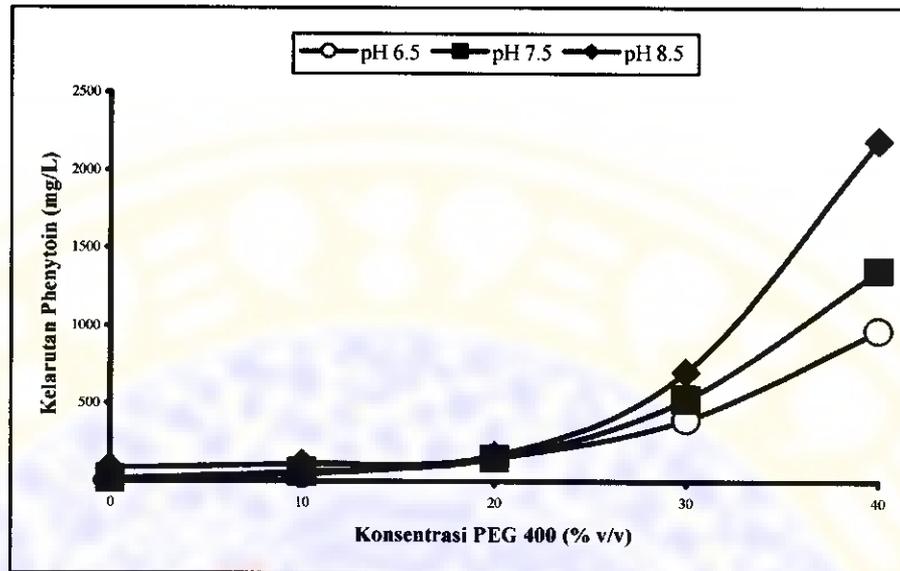
Tabel 5.22 Jumlah Phenytoin terlarut pada berbagai konsentrasi PEG 400 pada pH 8,5.

Replikasi Konsentrasi PEG 400 (%v/v)	1	2	3	Rerata Kadar (mg/L)	SD	%KV
	Kadar (mg/L)	Kadar (mg/L)	Kadar (mg/L)			
0%	94,62	79,60	79,19	84,47	8,79	10,41
10%	113,50	113,04	113,94	113,49	0,45	0,40
20%	169,28	164,92	172,30	168,83	3,71	2,20
30%	703,57	694,04	718,16	705,26	12,15	1,72
40%	2181,23	2151,88	2225,36	2186,16	36,99	1,70

Dari data kelarutan Phenytoin dalam berbagai konsentrasi PEG 400 pada pH 6,5; 7,6 dan 8,5 diperoleh profil kurva kelarutan Phenytoin dalam berbagai konsentrasi PEG 400 terhadap pH yang dapat dilihat pada gambar 5.22 dan profil kurva kelarutan Phenytoin pada berbagai pH terhadap konsentrasi PEG 400 yang dapat dilihat dalam gambar 5.23.

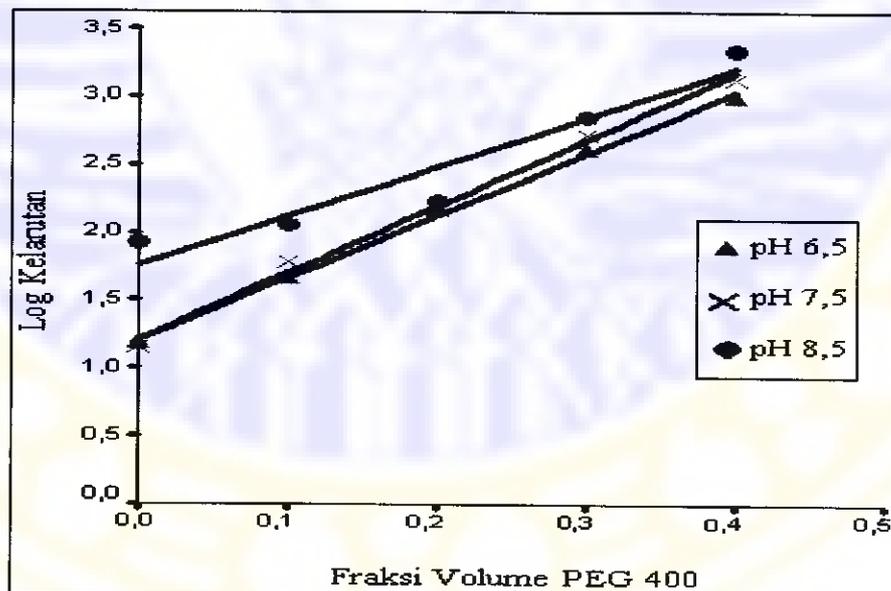


Gambar 5.22 Profil kurva kelarutan Phenytoin dalam berbagai konsentrasi PEG 400 terhadap pH.



Gambar 5.23 Profil kurva kelarutan Phenytoin dalam berbagai pH terhadap konsentrasi PEG 400.

Dari data kelarutan Phenytoin dapat diperoleh profil linier kelarutan Phenytoin dalam berbagai konsentrasi PEG 400 yaitu dengan menggunakan analisis metode model log linier yaitu dengan membuat hubungan log kelarutan Phenytoin terhadap fraksi volume PEG 400 pada tiap-tiap pH yang hasilnya dapat dilihat dalam gambar 5.24.



Gambar 5.24 Profil log linier kelarutan Phenytoin dalam berbagai pH terhadap fraksi volume PEG 400.

Dari profil log linier kelarutan Phenytoin diperoleh persamaan garis regresi sebagai berikut :

a. Persamaan garis regresi pada pH 6,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 4,5600 x + 1,2080$

Dengan koefisien korelasi : $r = 0,997$

$r \text{ tabel} = 0,878$

b. Persamaan garis regresi pada pH 7,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 4,8900 x + 1,2140$

Dengan koefisien korelasi : $r = 0,994$

$r \text{ tabel} = 0,878$

c. Persamaan garis regresi pada pH 8,5.

Persamaan regresi yang diperoleh : $y = 3,6200 x + 1,75600$

Dengan koefisien korelasi : $r = 0,919$

$r \text{ tabel} = 0,878$

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian tentang penentuan kelarutan Phenytoin dalam kosolven PEG 400-air pada berbagai konsentrasi dalam pH tertentu. Phenytoin yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari PT Otto Pharmaceutical. Hasil identifikasi Phentyoin dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan spektroskopi FT-IR menunjukkan spektra yang identik dengan standar (Phenytoin Na BPHI) maupun dengan pustaka. Dalam penelitian ini juga digunakan Phenytoin Na yang digunakan untuk pembuatan kurva baku. Phenytoin Na ini diperoleh dari PT Mersifarma Tirmaku Mercusana dan setelah dilakukan identifikasi dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan uji Natrium menunjukkan hasil yang identik dengan pustaka maupun standar.

Konsentrasi PEG 400 yang digunakan dalam penelitian ini adalah 0%, 10%, 20%, 30% dan 40% (% v/v). Pemilihan konsentrasi ini disesuaikan dengan penggunaan dalam sediaan parenteral untuk pemakaian PEG 400 maksimum sampai 40%. Sedangkan pH yang digunakan dalam penelitian ini adalah pH 6,5; 7,5 dan 8,5 yang didapat dengan tujuan mendekati pH tubuh yaitu dikisaran 7,4. Larutan dapar yang dipakai adalah dapar fosfat dari campuran KH_2PO_4 dan NaOH dengan maksud dapar fosfat kompatibel dengan Phenytoin dan tidak memberikan absorban pada panjang gelombang Phenytoin (200-350 nm). Pemilihan KH_2PO_4 menyesuaikan dengan pH penelitian yang mendekati pKa KH_2PO_4 yaitu 7,21.

Sebelum penentuan kelarutan Phenytoin dalam kosolven PEG 400-air dengan konsentrasi 0%, 10%, 20%, 30% dan 40% (% v/v) pada pH 6,5; 7,5 dan 8,5 dilakukan terlebih dahulu penentuan panjang gelombang Phenytoin dalam pelarut PEG 400 pada tiap-tiap konsentrasi dan pH, pembuatan kurva baku untuk masing-masing pelarut PEG 400 dan penentuan waktu kelarutan jenuh.

Phenytoin yang digunakan dalam kurva baku adalah Phenytoin Na. Pemilihan Phenytoin Na dikarenakan berdasarkan pada percobaan awal Phenytoin *base* pada konsentrasi baku kerja tidak mampu larut dalam masing-masing pelarut yang digunakan walaupun telah dibantu dengan etanol maupun

metanol. Namun dalam pembuatan baku induk, Phenytoin Na tetap dilarutkan dalam metanol dikarenakan berdasarkan percobaan awal bahwa larutan Phenytoin dalam air menjadi keruh disebabkan oleh terjadinya *salting out* akibat pH yang turun. Disamping itu dalam Phenytoin Na yang memberikan absorbansi adalah Phenytoin sedangkan Natrium tidak memberikan absorbansi pada spektrofotometer UV-Vis. Hal ini dibuktikan dari spektrum UV-Vis Phenytoin Na yang memberikan panjang gelombang yang relatif sama dengan Phenytoin seperti yang tercantum dalam gambar 5.4. Sebelum pembacaan absorbansi untuk kurva baku dan sampel perlu dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum Phenytoin karena perubahan absorbansi untuk setiap satuan konsentrasi adalah paling besar pada panjang gelombang maksimum, sehingga akan diperoleh kepekaan analisis yang maksimum (Mulja & Suharman, 1995). Panjang gelombang maksimum Phenytoin dalam metanol menurut pustaka adalah 258,0. Pengaruh polaritas pelarut yang digunakan dan perbedaan pH dapat menyebabkan pergeseran panjang gelombang suatu zat (Mulja & Suharman, 1995). Namun berdasarkan scanning yang telah dilakukan profil spektrum UV-Vis panjang gelombang Phenytoin dalam PEG 400 berbagai konsentrasi dan pH relatif tidak berubah yaitu disekitar 258 nm dan dapat dilihat dalam tabel 5.4. Pembuatan kurva baku dilakukan antara kadar dan absorbansi untuk menghitung kadar Phenytoin yang terlarut ketika penentuan kelarutan Phenytoin.

Penentuan waktu kelarutan jenuh dilakukan dengan mengocok sampel Phenytoin selama waktu tertentu dan pada jam-jam tertentu sampel diambil dan dianalisis kadarnya dan dianggap jenuh bila kadarnya telah konstan. Menurut teori, kadar suatu zat dalam tiap waktu adalah meningkat dan akhirnya mencapai fase jenuh pada waktu tertentu yang ditandai dengan kadarnya konstan. Namun dalam penelitian ini hasil yang diperoleh tidak sesuai dengan teori. Hal ini disebabkan karena pada tiap erlenmeyer yang dikocok mendapatkan kecepatan pengadukan yang tidak seragam. Agar mendapatkan kondisi kejenuhan yang sama dan pasti maka dapat ditempuh dengan cara memperlama pengocokan. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Schwartz, kelarutan Phenytoin dalam air 0,016 mg/ml atau 16 mg/L (Schwartz dkk, 1977) sedangkan menurut Flory menyebutkan kelarutan Phenytoin dalam air sebesar 0,02 mg/ml atau 20 mg/L (Flory, 1984). Bila dilihat data kelarutan Phenytoin pada waktu 2 jam hingga 26 jam maka nilai kelarutan Phenytoin relatif mendekati dengan nilai yang disebutkan dalam kedua pustaka.

Berdasarkan panduan kelarutan air yang diterbitkan oleh OECD (<http://ecb.jrc.it>) serta beberapa penelitian kelarutan tentang senyawa yang lain pada umumnya pengocokan dilakukan selama 24 jam dan selama waktu tersebut biasanya kelarutan jenuh sudah dicapai. Berdasarkan hal tersebut diatas maka dalam penelitian ini dipilih waktu kelarutan jenuh 18 jam agar diperoleh kondisi kelarutan jenuh yang lebih pasti pada semua sampel yang mengalami pengadukan dan sedikit efisiensi waktu.

Penentuan kelarutan Phenytoin dalam kosolven PEG 400-air konsentrasi 0%, 10%, 20%, 30%, dan 40% (% v/v) pada pH 6,5; 7,5 dan 8,5 dilakukan pada suhu $30^{\circ}\text{C} \pm 0,1$ selama 18 jam. Kemudian kadar larutan diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Dari hasil uji kelarutan yang telah dilakukan diperoleh data kelarutan Phenytoin dalam PEG 400-air konsentrasi 0%, 10%, 20%, 30% dan 40% (% v/v) pada pH 6,5; 7,5 dan 8,5 yang dapat dilihat dalam tabel 5.20, tabel 5.21 dan tabel 5.22 pada bab V subbab 5.3. Pada pH 6,5 terlihat adanya kenaikan jumlah Phenytoin terlarut sesuai kenaikan jumlah PEG 400 dari 0%, 10%, 20%, 30% dan 40% dengan jumlah Phenytoin yang terlarut berturut-turut adalah 15,01; 45,56; 148,06; 396,23 dan 966,67 mg/L.. Pada pH 7,5 terlihat juga kenaikan jumlah Phenytoin terlarut sesuai kenaikan jumlah PEG 400 dari 0% hingga 40% dengan jumlah Phenytoin yang terlarut berturut-turut adalah 14,28 ; 61,71; 147,01 ; 526,94 dan 1351,57 mg/L. Pada pH 8,5 terlihat hal yang sama yaitu kenaikan jumlah Phenytoin terlarut sesuai kenaikan jumlah PEG 400 dari 0% hingga 40% dengan jumlah Phenytoin yang terlarut berturut-turut adalah 84,47 ; 113,49; 168,83; 705,26 dan 2186,16 mg/L.

Dari hasil uji kelarutan Phenytoin dalam kosolven PEG 400 pada pH 6,5; 7,5 dan 8,5 tersebut, dibuat kurva hubungan kelarutan terhadap fungsi konsentrasi PEG 400 dan terhadap fungsi pH. Dari profil kurva didapatkan bahwa terjadi peningkatan kelarutan Phenytoin seiring meningkatnya konsentrasi PEG 400 dan pH. Namun kelarutan Phenytoin pada konsentrasi PEG 400 20% (% v/v) pH 7,5 jika dibandingkan dengan kelarutan pada pH 6,5 dalam konsentrasi PEG 400 yang sama memberikan hasil kelarutan yang relatif sama. Akan tetapi bila dilihat pada data kelarutan Phenytoin dalam konsentrasi PEG 400 10% pada pH 6,5 dan pH 7,5 walaupun terjadi peningkatan namun peningkatan tersebut tidak terlalu signifikan. Hal ini disebabkan pada konsentrasi PEG 10%-20% pengaruh polaritas pelarut memberikan kontribusi yang sedikit. Pengaruh kelarutan pada konsentrasi

PEG 400 10% sampai 20% masih lebih dipengaruhi oleh pH sehingga kelarutan Phenytoin dalam konsentrasi PEG 400 20% relatif memberikan hasil yang sama dalam pH 6,5 dan 7,5. Peningkatan secara signifikan diperoleh pada konsentrasi PEG 400 30% dan 40% dalam berbagai pH. Hal ini dapat dijelaskan bahwa mulai konsentrasi 30% kepolaran sistem kosolven menjadi dominan dalam menentukan kelarutan. Kepolaran dalam sistem kosolven mulai pada PEG 400 konsentrasi 30% yang dinyatakan dengan dielektrik konstan turun menjadi 60 yang didapat dari persamaan $\epsilon_{mix} = \epsilon_{ws} f_{ws} + \epsilon_{ss} f_{ss}$. Semakin kecil perbedaan polaritas antara Phenytoin dan pelarut maka semakin banyak Phenytoin yang terlarut. Disamping kepolaran, kelarutan Phenytoin juga ditunjang lewat pembentukan ikatan hidrogen yang dibantu oleh PEG 400.

Data hasil kelarutan Phenytoin pada tabel 5.19, tabel 5.20 dan tabel 5.21 kemudian dapat dibuat hubungan linier dengan analisis model metode log linier yaitu dengan membuat kurva hubungan log kelarutan Phenytoin terhadap fraksi volume PEG 400 seperti yang tampak dalam gambar 5.24. Hubungan ini berdasarkan persamaan $\log S_{mix} = \log S + \Phi V_{ss}$ dengan S_{mix} dan S adalah kelarutan dalam kosolven dan dalam pelarut murni, V_{ss} merupakan fraksi volume dari pelarut yang lebih kuat (Yalkowsky dkk, 1981). Nilai *slope* merupakan nilai parameter solubilisasi pelarut, dalam penelitian ini adalah PEG 400 untuk bahan obat Phenytoin. Kekuatan solubilisasi (Φ) merupakan perkiraan kemampuan pelarut kuat untuk meningkatkan kelarutan bahan obat dalam sistem kosolven. Dari kurva hubungan linier tersebut maka dapat dihitung kelarutan dari Phenytoin pada kosolven PEG 400-air dalam cakupan konsentrasi antara 0% sampai 40%. Kekuatan solubilisasi dari PEG 400 terhadap Phenytoin dari hasil analisis model log linier pada pH 6,5; 7,5 dan 8,5 berturut-turut adalah 4,56; 4,89; 3,62. Nilai kekuatan solubilisasi dari pH 6,5 ke pH 7,5 mengalami peningkatan dan mengalami penurunan pada pH 8,5. Penurunan ini dapat dijelaskan bahwa kekuatan solubilisasi tidak hanya dipengaruhi oleh polaritas atau hidrofobisitas dari bahan obat tetapi ada faktor lain yaitu faktor struktural dari bahan obat (Seedher, 2003). Pada pH 6,5 dan pH 7,5 struktur Phenytoin sebagian besar dalam bentuk tidak terionkan (bentuk molekul) sehingga solubilisasi merupakan faktor penting dalam kelarutan Phenytoin pada pH tersebut sedangkan pada pH 8,5 jumlah Phenytoin bentuk terion bertambah. Bentuk terion memiliki mekanisme kelarutan bukan melalui solubilisasi.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan.

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Kelarutan Phenytoin dalam kosolven PEG 400-air semakin meningkat dengan meningkatnya pH.
2. Peningkatan konsentrasi PEG 400 sebagai kosolven meningkatkan kelarutan Phenytoin. PEG 400 mampu meningkatkan kelarutan Phenytoin dengan kekuatan solubilisasi sebesar 4,56 pada pH 6,5; 4,89 pada pH 7,5; dan 3,62 pada pH 8,5 dalam rentang fraksi PEG 400 0 sampai 0,4. Peningkatan signifikan dicapai pada konsentrasi PEG 400 30% dan 40%.

7.2. Saran.

Disarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut tentang stabilitas Phenytoin dalam kosolven PEG-air terutama terhadap hidrolisis sebagai pertimbangan dalam formulasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C., 1981. **Introduction To Pharmaceutical Dosage Forms**. 3rd Edition. Philadelphia : Lea and Febiger. p. 56, 81, 229
- Avis, K.E., 1992. **Pharmaceutical Dosage Form. Parenteral Medication. Volume I**, 2nd Edition. New York : Marcell Dekker. p. 126-137, 175-191
- Departemen Kesehatan Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, 1995. **Farmakope Indonesia**. Edisi IV. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hal . 670-671
- Flory, J.K., 1984. **Analytical Profiles Of Drug Substances**. American Pharmaceutical Association. p. 417-431
- <http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Testing-Methods/ANNEXV/A06web1992.pdf>, diakses pada tanggal 2 Agustus 2005 pukul 13:12:46
- Handbook Of Pharmaceutical Excipients**., 1994. 2nd Edition. Edited by Ainley Wade and Paul J Weller. London : The Pharmaceutical Press London
- http://www.bama.ua.edu/~kredding/CH461/lecture_notes/buffer_prep.pdf, diakses pada tanggal 2 Agustus 2005 pukul 13:12:46.
- <http://www.childrens-mercy.org/mso/docs/trends0503.pdf>, diakses pada tanggal 2 Agustus 2005 pukul 13:12:46.
- <http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/phenytoininj.htm>, diakses pada tanggal 2 Agustus 2005 pukul 13:12:46
- http://www.nektar.com/img/peg_structure.gif, diakses pada tanggal 2 Agustus 2005 pukul 13:12:46
- http://www.science.smith.edu/departments/Biochem/Biochem_353/Buffer_Prep.html, diakses pada tanggal 2 Agustus 2005 pukul 13:12:46.
- Martin, A.,1990. **Dasar-dasar Farmasi Fisik Dalam Ilmu Farmasetik**. Terjemahan Yoshita dan Iis Aisyah Baihaki. Cetakan pertama. Jakarta : Penerbit Universitas Indonesia (UI-Press). hal. 558-616.
- Martindale, W., 1993. **The Extra Pharmacopoeia**. 30th Edition. London : The Pharmaceutical Press. p. 304-309.

- Mulja, H.M., Suharman, 1995. **Analisis Instrumental**. Surabaya : Airlangga University Press. hal. 26-41.
- Nandi, I., Bateson, M., Bari, M., Joshi H.N., 2003. **Synergistic Effect of PEG-400 and Cyclodextrin to Enhance Solubility of Progesteron**. <http://www.aapspharmscitech.org/articles/pt0401/pt040101/pt040101.pdf>, Published by American Association of Pharmaceutical Scientist (AAPS) : Virginia, USA., diakses pada tanggal pada tanggal 2 Agustus 2005 pukul 13:12:46.
- Schwartz, P.A., Rhodes, C.T., Cooper, J.W,Jr.1977. **Solubility and Ionization Characteristics of Phenytoin**. J.Pharm.Sci. Vol.66. p.994
- Seedher, N., Bhatia, S., 2003. **Solubility Enhancement of Cox-2 Inhibitors Using Various Solvent**. <http://www.aapspharmscitech.org/articles/pt0403/pt040333/pt040333.pdf>, Published by American Association of Pharmaceutical Scientist (AAPS) : Virginia, USA., diakses pada tanggal pada tanggal 2 Agustus 2005 pukul 13:12:46.
- Svehla, G. 1990. **Vogel : Buku Teks Analisis Anorganik Kualitatif Makro dan Semi Mikro**. Edisi V. Terjemahan L. Setiono dan A.H Pudjaatmaka. Jakarta : PT Kalman Media Pusaka. hal. 310-311.
- Trissel, A., Lawrence., 1992. **Handbook On Injectable Drugs**. 7th Edition. American Society Of Hospital Pharmacists, Inc. p. 746-747, 750-752.
- Yalkowsky SH, Roseman TJ. 1981. **Solubilization of Drugs by Cosolvents**. In: Yalkowsky SH, ed . Techniques of Solubilization of Drugs. Vol I. New York : Marcell Dekker Inc. p. 91-134.

Lampiran 1
Sertifikat Analisis Phenytoin.

01/05 2005 17:15 FAX +39 02 48702322 RECORDATI. CHEM. DIV. - RENZA -B- 420017003

RECORDATI
INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.
VIA M. CIVITALLI, 1 - 20148 MILANO, ITALIA
TEL. (02) 6847971
STABILIMENTO DI CAMPOVERDE
VIA MEDANA CISTERNA, 6
04210 CAMPOVERDE DI APRILIA (LT), ITALY
Tel. (06) 049280010 - FAX (06) 049280210

608 / 00 / v / 05

Date		25.03.2005
Purchase Order No. / Date		5rc02 / 19.01.2005
Delivery Note No.		2524000726 000010
Export No. / Date		2504000136 000060 / 19.01.2005
Customer's Code No.		738105

N. of Packages: 2 DRUM/S

PHENYTOIN
SP 28 EUR.PH.5 ED. JP XIV
Code N.: 04444000
Lot N.: 04000986 Quantity Delivered: 50 KG
Manufacturing Date: 02.11.2004 Expiry Date: 11.2009 Retesting Date: 11.2005

Analyse N.: 30000130363 Date 05.11.2004
Analytical Procedure: 148DFI-10

ANALYTICAL TESTS	RESULTS	SPECIFICATIONS	
		MIN	MAX
Description	Complies	White odorless powd., melts at abt. 295 °C Practically insoluble in water; sparingly soluble in alcohol; very slightly soluble in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxydes	
Spectrum Identification	Complies	Complies with the reference	
Clarity of solution	Clear	Clear	
Colour of solution	Complies	< = 6th level EP	
Loss on drying	0.02 %	0.50	%
Sulphated ash	0.10 %	0.10	%
Heavy metals	< 10 ppm	10	ppm
Acidity	Complies	Complies EP	

Page 1 / 3

RECORDATI
 INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.
 VIA M. CIVITATI, 1 - 20148 MILANO, ITALIA
 TEL. (02) 8347871
 STABILIMENTO DI CAMPOVERDE:
 VIA MEDIANA CISTERNA, 4
 04019 CAMPOVERDE DI APRILIA (LT), ITALY
 TEL. (0773) 066900010 - FAX. (0773) 066380016

Delivery Nets No.
 2524000725 000010

N. of Packages: 2 DRUM/S

PHENYTOIN

USP 28 EUR. PH. 5 ED. JP XIV

Code N.: 04444000

Lot N.: 04000986 Quantity Delivered: 50 KG

Manufacturing Date: 02.11.2004 Expiry Date: 11.2009 Retesting Date: 11.2005

Analysis N.: 30000130363 Date 05.11.2004

Analytical Procedure: 148DFI-10

ANALYTICAL TESTS	RESULTS	SPECIFICATIONS	
		MIN	MAX
Alcalinity	Complies	Complies EP	
Benzylc acid limit test	Complies	Complies BP	
Chlorides	< 200 ppm	200	ppm
Sulfates	< 500 ppm	500	ppm
Eur.Ph.Assay (on dried basis)	100.0 %	99.0	100.5 %
Benzyl by TLC	< 0.20 %	0.20	%
Benzophenone by TLC	< 0.20 %	0.20	%
TLC: Secondary spot	< 1.00 %	1.00	%
HPLC assay (on dried basis)	99.9 %	99.5	100.5 %
HPLC Benzylc acid	< 0.02 %	0.10	%
HPLC Benzoin	< 0.02 %	0.10	%
HPLC Benzhydrol	< 0.02 %	0.10	%
HPLC Benzyl	< 0.03 %	0.10	%

RECORDATI
 INDUSTRIA CHIMICA E FARMACUTICA S.p.A
 VIA M. CRIVELLI, 1 - 20149 MILANO, ITALIA
 TEL. (02) 834877.1
 STABILIMENTO DI CAMPOVERDE:
 VIA MEDIANA CISTERNIA, 4
 04010 CAMPOVERDE DI APRILIA (LT), ITALY
 TEL. (071) 0892900010 - FAX. (071) 0892902010

Delivery Note No.
 2524000725 000010

N. of Packages: 2 DRUM/S

PHENYTOIN
 USP 28 BUR. PH. 5 ED. JP XIV
 Code N.: 04444000
 Lot N.: 04000986 Quantity Delivered: 50 KG
 Manufacturing Date: 02.11.2004 Expiry Date: 11.2009 Retesting Date: 11.2005

Analys N.: 30000130363 Date 05.11.2004
 Analytical Procedure: 148DFI-10

ANALYTICAL TESTS	RESULTS	SPECIFICATIONS	
		MIN	MAX
Limit of benzophenone (HPLC)	< 0.03 %		0.10 %
HPLC USP Related Compound B	< 0.01 %		0.30 %
HPLC Each max unidentified	< 0.05 %		0.10 %
HPLC Sum excluding benzophenone	< 0.05 %		0.90 %
Particle size D(10%)	11 µm		µm
Particle size D(50%)	30 µm		µm
Particle size D(90%)	51 µm		µm
Bulk density Loose	0.44 gr/ml		gr/ml
Bulk density Tapped	0.59 gr/ml		gr/ml

Organic Volatile Impurities: There is no potential for specific toxic USP(467) solvents to be present
 Organic residual Solvents: None

ANALYST

RELEASED RESPONSIBLE ANALYTICAL CHEMIST

Lampiran 2

Sertifikat Analisis Phenytoin Na.

Katwijk chemie bv

P.O. Box 3001, 2220 CA Katwijk ZH (The Netherlands)
 Steenbakkerstraat 25, Industriegebied 't Heen
 Visitors / Warehouse: Snijderstraat 6
 Telephone: +31(0)71 405 67 80
 Fax: +31(0)71 405 87 00
 e-mail: sales@katwijk-chemie.nl
 ING Bank Leiden BIC: INGBNL2A
 IBAN/Rakun.: (NL28)INGB 0562761273
 Handelsregister K.v.K. te Leiden nr. 28021672
 VAT: NL003577802B01

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Batch-number	: 430785	CAS Nr.	: 630-93-3
Product	: PHENYTOIN SODIUM	Exp. date	: 16-02-2008
Container	: PE/AL-foil bags in fiber drum		
Manuf. date	: 16-02-2005		

	specification	analysis result
	: White, fine powder, odorless	complies
	: max. 180 micron	115 micron
Identification	: Infrared spectrum: pos.	complies
	: sodium: pos. complies	complies
	: melting point, phenytoin: 292-299°C	294.4°C
Solution in sodium hydroxide	: clear and colorless, NMT at BY6	complies
Loss on drying	: max. 2.50%	0.10%
Foreign substances and impurities		
benzophenone hplc/tlc	: max. 0.1%	<0.01%
benzil hplc	: max. 0.1%	<0.01%
benzilic acid tlc	: max. 0.1%	<0.1%
diureine hplc	: max. 0.1%	0.04%
diphenylglycine hplc	: max. 0.1%	0.01%
carbamoyldiphenylglycine hplc	: max. 0.1%	0.04%
each other organic impurity (TLC)	: according to EP 2005 method	not detected
each unknown impurity hplc	: max. 0.10%	0.01%, highest value
total organic impurities hplc	: max. 0.50%	0.11%
Organic volatile impurities	: in the production process no solvents are used as mentioned in the USP and Eur.Ph. class 1.	
Methanol	: max. 200 ppm	<10 ppm
Free phenytoin	: max. 7.00%	1.5%
Chloride	: max. 100 ppm	<100 ppm
	: max. 10 ppm	<10 ppm
	: max. 2 ppm	<2 ppm
assay substance	: 98.5-100.5%	99.9%
hplc, dry substance	: 98.0-102.0%	99.3%

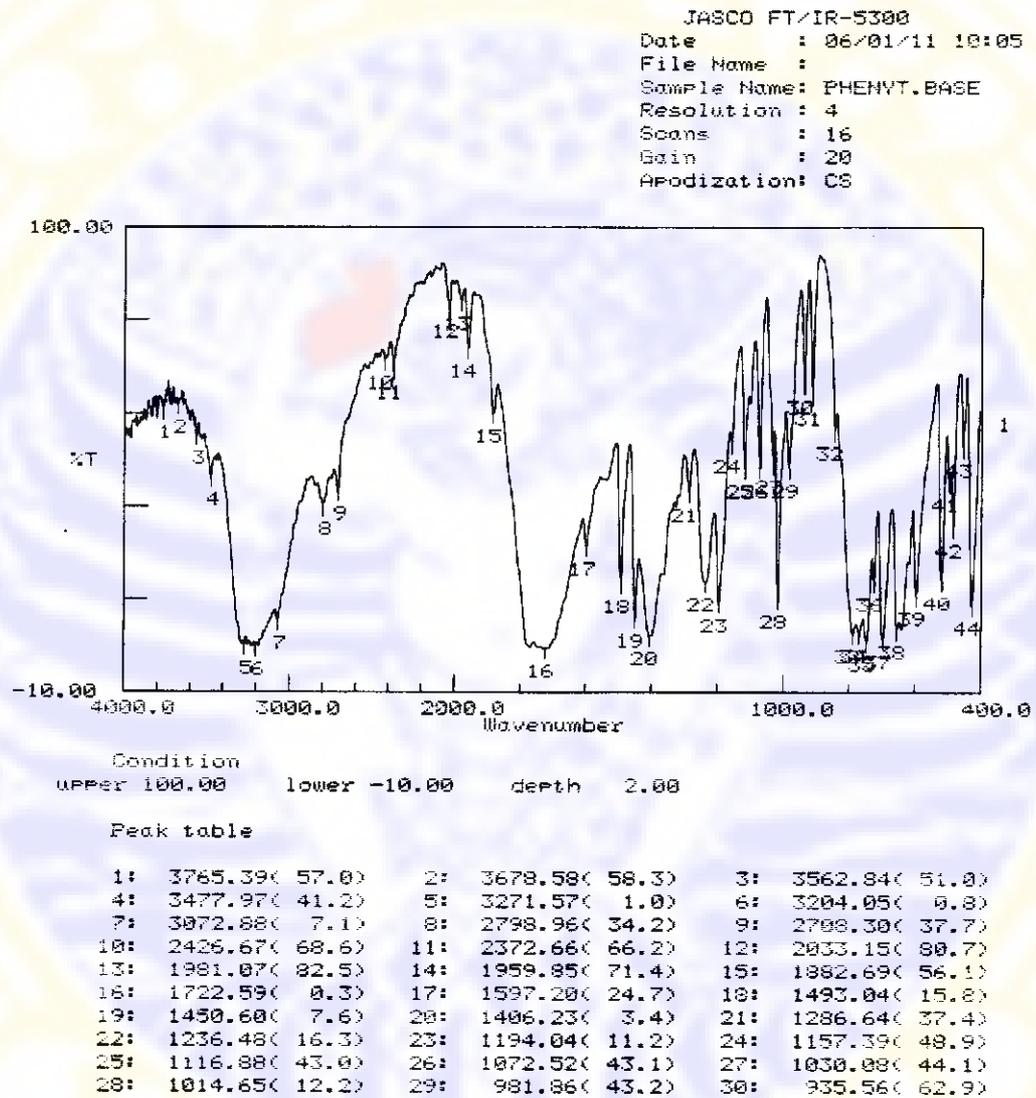
We have tested this material and confirm that the product we shipped meets the requirements of the specifications of the USP/EP2003/Codex Fr./JEP2005/DAB 10.

KATWIJK CHEMIE B.V.
 M.J. Oudshoorn
 Supervisor Q.C.



Lampiran 3

Spektrum FT-IR Bahan Baku Phenytoin.



Lampiran 4

Spektrum FT-IR Phenytoin Menurut Pustaka.

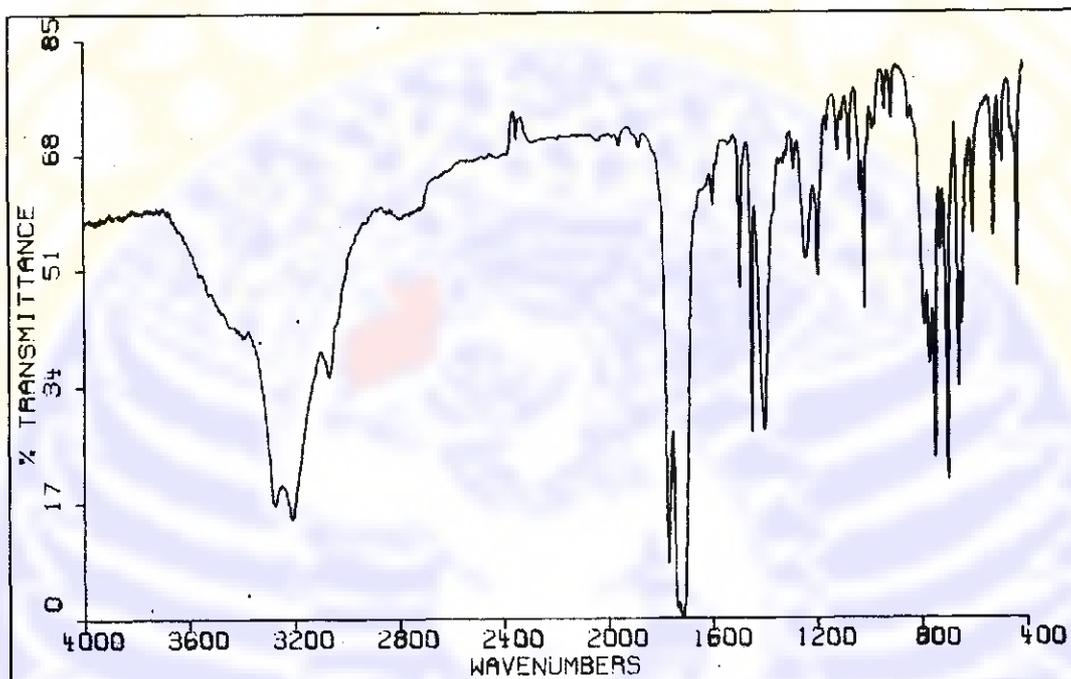


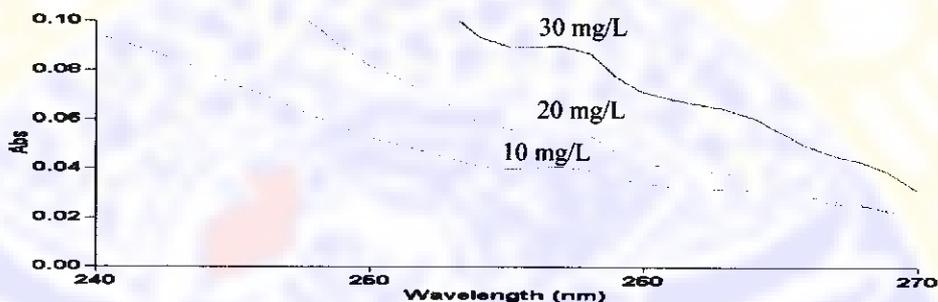
Table 1: Infrared Band Assignments for Phenytoin.

<u>Wavenumber</u> (cm^{-1})	<u>Assignment</u>
3275, 3205	N-H stretching
3064	aromatic C-H stretch
1774, 1740, 1719	carbonyl stretching vibrations of hydantoin ring
1719, 1599, 1496, 1450	phenyl ring breathing vibrations
1403	C-N stretching vibration

Lampiran 5

PROFIL SPEKTRUM UV-VIS PHENYTOIN DALAM BERBAGAI KONSENTRASI PEG 400 DAN pH

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 0% Pada pH 6,5



Sample Name: 10ppm-6,5-0%

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 300.02nm to 199.94nm

Wavelength (nm)	Abs
284.96	0.0215
283.07	0.0223
256.96	0.0507

Sample Name: 20PPM-6,5-0%

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 300.02nm to 199.94nm

Wavelength (nm)	Abs
284.96	0.0072
256.96	0.0557
202.95	1.7796

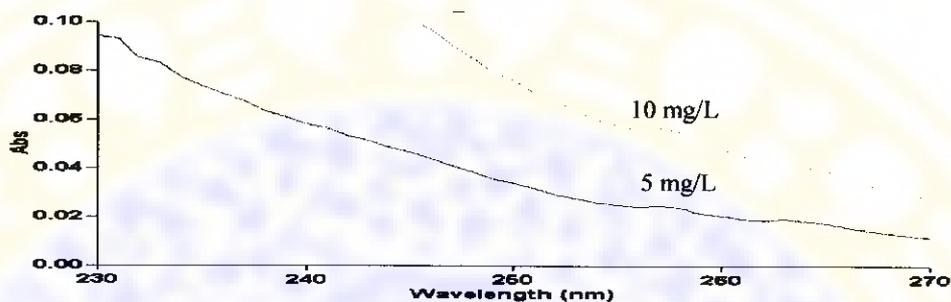
Sample Name: 30PPM-6,5-0%

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 300.02nm to 199.94nm

Wavelength (nm)	Abs
292.02	0.0129
287.00	0.0132
283.07	0.0128
256.96	0.0898
202.95	2.4762

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 10% Pada pH 6,5



Sample Name: 5PPM-6.5-10%

Peak Table

Peak Type

Peaks

Peak Threshold

0.0000

Range

319.99nm to 200.01nm

Wavelength (nm)	Abs
319.05	0.0036
314.98	0.0038
312.95	0.0041
309.03	0.0039
304.96	0.0041
301.98	0.0048
298.06	0.0051
293.98	0.0057
288.96	0.0060
287.08	0.0060
282.99	0.0069
280.01	0.0074
274.98	0.0090
263.02	0.0193
257.03	0.0247
203.97	0.5517

Sample Name: 10PPM-6.5-10%

Peak Table

Peak Type

Peaks

Peak Threshold

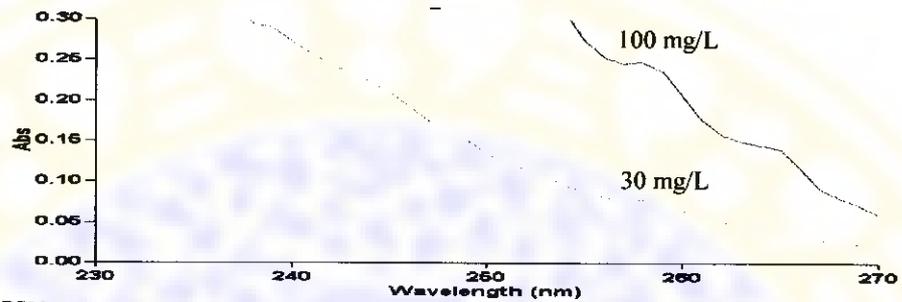
0.0000

Range

319.99nm to 200.01nm

Wavelength (nm)	Abs
319.05	0.0137
317.02	0.0135
314.98	0.0139
312.95	0.0148
311.07	0.0138
309.03	0.0149
304.02	0.0156
301.98	0.0162
296.96	0.0168
293.98	0.0175
291.00	0.0176
285.03	0.0179
282.99	0.0186
279.06	0.0194
257.03	0.0564
205.07	1.0203

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 20% Pada pH 6,5



Sample Name: 30PPM

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.95nm to 199.98nm

Wavelength (nm)	Abs
316.98	-0.0026
314.94	-0.0027
311.97	-0.0030
309.93	-0.0030
306.02	-0.0039
303.98	-0.0035
301.00	-0.0039
298.96	-0.0041
295.98	-0.0042
293.94	-0.0043
287.98	-0.0035
284.99	-0.0041
282.01	-0.0040
277.92	-0.0031
257.94	0.0784
212.95	1.5068
209.95	1.5030
205.04	0.9984
200.93	0.1315

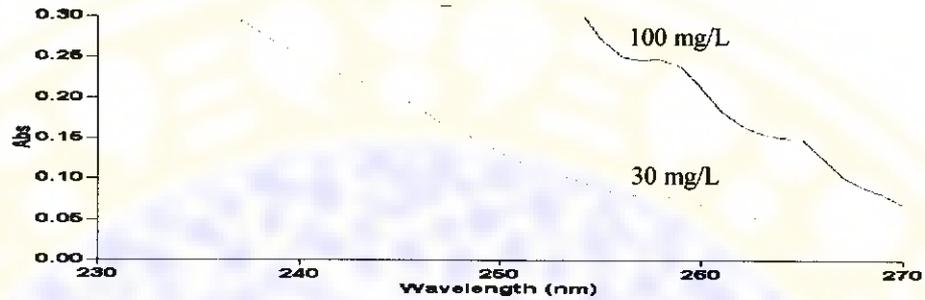
Sample Name: 100PPM

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.95nm to 199.98nm

Wavelength (nm)	Abs
318.07	-0.0008
316.04	-0.0011
314.00	-0.0017
311.97	-0.0012
308.05	-0.0026
306.02	-0.0028
303.98	-0.0035
298.96	-0.0046
282.01	-0.0120
279.97	-0.0128
257.94	0.2475
229.08	1.4757
224.02	2.3585
221.97	2.4268
217.07	2.1743
215.01	2.0537

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 30% Pada pH 6,5



Sample Name: 30 ppm

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.95nm to 199.98nm

Wavelength (nm)	Abs
316.98	0.0036
314.00	0.0032
308.99	0.0026
306.96	0.0027
303.04	0.0024
301.00	0.0024
298.02	0.0021
290.96	0.0018
287.98	0.0014
284.05	0.0009
279.02	0.0015
257.94	0.0784
229.08	0.4789
218.96	1.0249
215.96	1.0257
214.06	1.0593
209.95	0.8962
202.04	0.1556

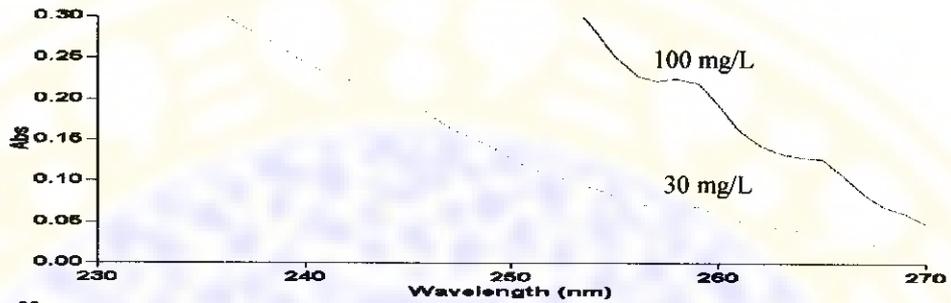
Sample Name: 100ppm

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.95nm to 199.98nm

Wavelength (nm)	Abs
319.01	0.0040
316.98	0.0040
314.00	0.0036
308.05	0.0033
306.02	0.0026
303.98	0.0024
301.00	0.0013
298.02	-0.0003
295.98	-0.0007
293.94	-0.0007
287.04	-0.0025
284.05	-0.0030
257.94	0.2474
229.08	1.4546
224.97	1.9442
215.01	1.2701
200.93	0.1811

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 40% Pada pH 6,5



Sample Name: 30 ppm

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.95nm to 199.98nm

Wavelength (nm)	Abs
314.94	-0.0004
311.97	-0.0010
309.93	-0.0012
306.96	-0.0011
305.08	-0.0011
300.06	-0.0015
293.00	-0.0039
287.98	-0.0049
285.94	-0.0045
282.01	-0.0050
279.02	-0.0052
276.04	-0.0041
265.03	0.0396
257.94	0.0707
227.97	0.5487
221.97	0.7734
220.07	0.7813
202.99	0.1272

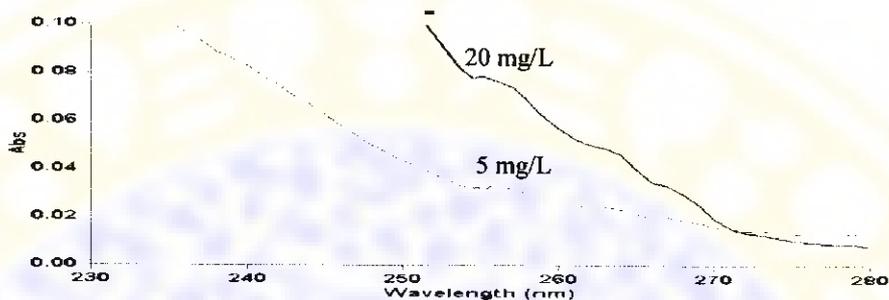
Sample Name: 100ppm

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.95nm to 199.98nm

Wavelength (nm)	Abs
316.98	-0.0123
314.94	-0.0112
313.06	-0.0121
311.03	-0.0119
306.96	-0.0114
305.08	-0.0111
303.04	-0.0113
300.06	-0.0119
295.98	-0.0135
293.00	-0.0137
287.98	-0.0159
285.94	-0.0164
257.94	0.2237
233.02	1.1217
230.02	1.4282
227.02	9.9999
215.96	0.8058
202.99	0.1864

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 0% Pada pH 7,5



Sample Name: 5PPM

Peak Table

Peak Type

Peak Threshold

Range

Peaks

0.0000

320.01nm to 200.02nm

Wavelength (nm)	Abs
317.04	0.0089
309.99	0.0112
307.96	0.0115
306.08	0.0122
302.00	0.0133
299.02	0.0139
296.98	0.0140
294.94	0.0135
291.02	0.0134
288.04	0.0130
282.07	0.0136
278.92	0.0132
274.99	0.0134
272.95	0.0143
263.03	0.0245
257.07	0.0318
204.93	0.6079
202.08	0.6326

Sample Name: 20PPM

Peak Table

Peak Type

Peak Threshold

Range

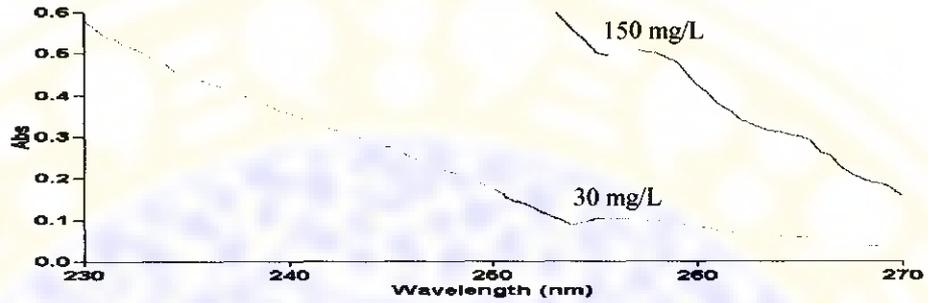
Peaks

0.0000

320.01nm to 200.02nm

Wavelength (nm)	Abs
317.98	0.0060
315.94	0.0060
314.07	0.0066
309.99	0.0072
307.02	0.0076
302.00	0.0077
299.96	0.0080
297.92	0.0079
294.94	0.0078
293.06	0.0079
291.02	0.0084
288.98	0.0082
286.94	0.0084
285.05	0.0080
280.97	0.0090
257.07	0.0737
206.04	1.9316

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 10% Pada pH 7,5



Sample Name: 30PPM

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.97nm to 199.98nm

Wavelength (nm)	Abs
299.92	0.0023
298.98	0.0024
297.57	0.0021
296.47	0.0022
295.06	0.0026
291.92	0.0027
290.51	0.0028
288.00	0.0027
287.05	0.0029
284.07	0.0032
282.97	0.0032
282.03	0.0031
279.51	0.0043
276.53	0.0048
257.97	0.0995
201.57	0.4220

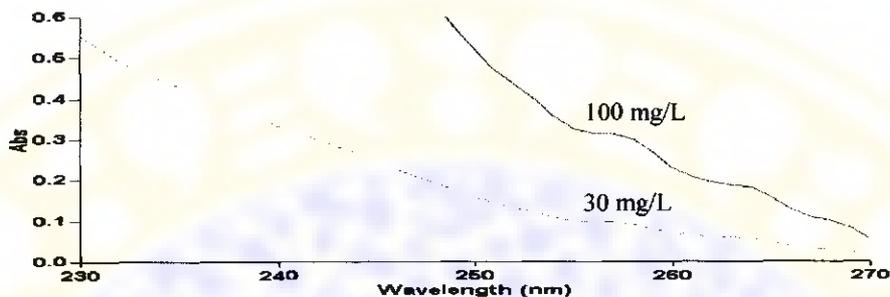
Sample Name: 150PPM

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.97nm to 199.98nm

Wavelength (nm)	Abs
300.55	0.0163
298.98	0.0170
298.04	0.0168
294.43	0.0179
291.92	0.0178
290.51	0.0176
289.57	0.0176
288.00	0.0171
284.54	0.0189
281.56	0.0203
279.51	0.0233
257.97	0.5001
201.57	0.8097

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 20% Pada pH 7,5



Sample Name: 30PPM

Peak Table

Peak Type	Peaks
Peak Threshold	0.0000
Range	320.07nm to 200.07nm

Wavelength (nm)	Abs
318.04	-0.0028
315.06	-0.0017
310.99	-0.0024
308.02	-0.0025
305.04	-0.0020
303.00	-0.0030
300.96	-0.0027
295.94	-0.0024
292.96	-0.0026
291.08	-0.0025
289.04	-0.0026
286.99	-0.0033
284.01	-0.0026
281.02	-0.0023
278.98	-0.0023
276.94	-0.0019
256.95	0.0966
226.97	0.6460
216.06	1.5785
213.05	1.7109
201.02	0.1688

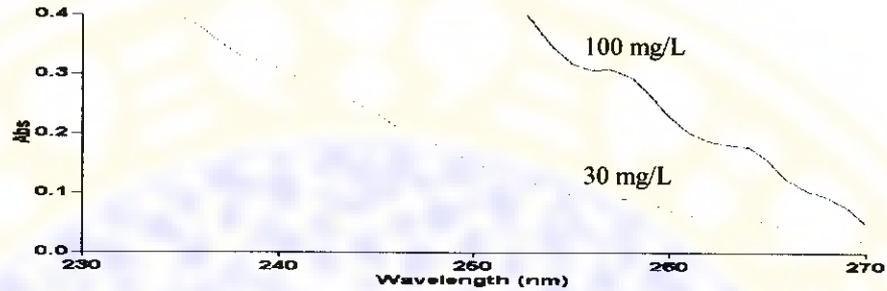
Sample Name: 100PPM

Peak Table

Peak Type	Peaks
Peak Threshold	0.0000
Range	320.07nm to 200.07nm

Wavelength (nm)	Abs
318.04	-0.0017
315.06	-0.0011
310.05	-0.0023
308.02	-0.0023
305.98	-0.0024
303.00	-0.0030
300.96	-0.0032
295.94	-0.0035
292.96	-0.0044
291.08	-0.0044
289.04	-0.0046
283.07	-0.0054
281.02	-0.0052
256.95	0.3131
226.97	9.9999
208.94	1.6939

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 30% Pada pH 7,5



Sample Name: 30PPM

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 320.07nm to 200.07nm

Wavelength (nm)	Abs
318.04	0.0030
315.06	0.0023
311.93	0.0024
307.08	0.0018
303.00	0.0015
300.02	0.0012
297.98	0.0011
295.94	0.0008
292.96	0.0003
289.98	0.0000
286.99	-0.0001
283.07	-0.0003
279.92	-0.0005
278.04	-0.0004
256.95	0.0941
217.96	1.2077
216.06	1.2260
213.05	1.1261
201.02	0.1505

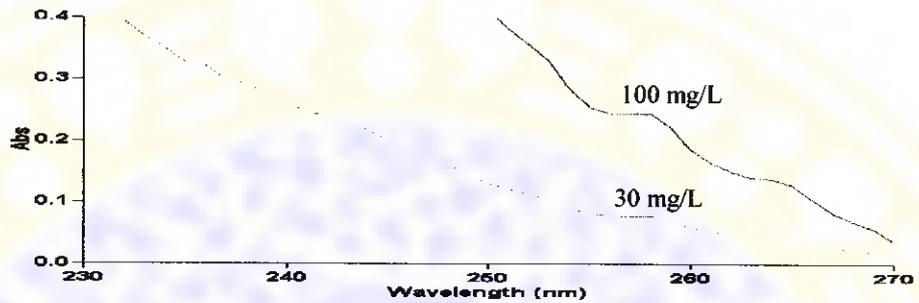
Sample Name: 100PPM

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 320.07nm to 200.07nm

Wavelength (nm)	Abs
316.94	-0.0023
311.93	-0.0041
310.05	-0.0045
307.08	-0.0042
305.04	-0.0050
302.06	-0.0052
295.94	-0.0072
289.04	-0.0090
286.05	-0.0091
283.07	-0.0097
279.92	-0.0103
256.95	0.3080
229.97	1.7419
228.07	1.9874
225.07	2.2658
201.97	0.2112

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 40% Pada pH 7,5



Sample Name: 30PPM

Peak Table

Peak Type

Peaks

Peak Threshold

0.0000

Range

320.07nm to 200.07nm

Wavelength (nm)	Abs
316.00	-0.0006
313.03	-0.0012
310.05	-0.0019
307.08	-0.0016
305.04	-0.0015
302.06	-0.0024
298.92	-0.0031
297.04	-0.0035
291.08	-0.0045
289.04	-0.0048
286.99	-0.0050
283.07	-0.0060
279.92	-0.0063
264.03	0.0441
258.05	0.0778
229.02	0.4929
217.96	0.9750
204.03	0.3566

Sample Name: 100PPM

Peak Table

Peak Type

Peaks

Peak Threshold

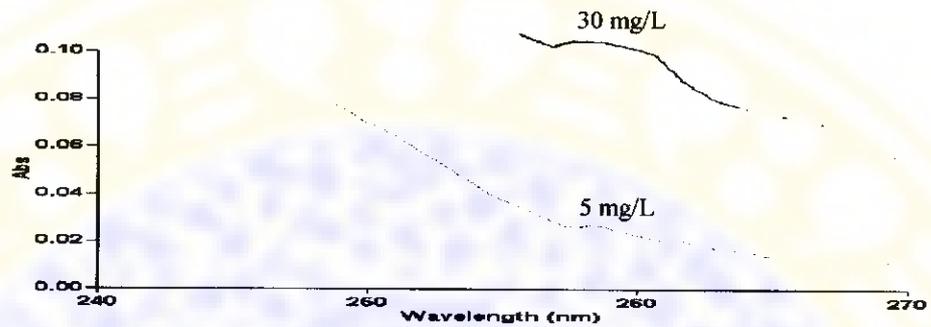
0.0000

Range

320.07nm to 200.07nm

Wavelength (nm)	Abs
318.04	-0.0068
316.00	-0.0068
313.03	-0.0076
310.05	-0.0082
308.02	-0.0092
286.99	-0.0192
256.95	0.2449
229.97	1.4560
228.07	2.0485
223.96	2.4446
219.06	1.7318
214.00	1.2684
211.94	1.4079
210.05	0.6525
207.04	9.9999
204.03	0.8781

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 0% Pada pH 8,5



Sample Name: 5PPM

Peak Table
 Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.99nm to 200.00nm

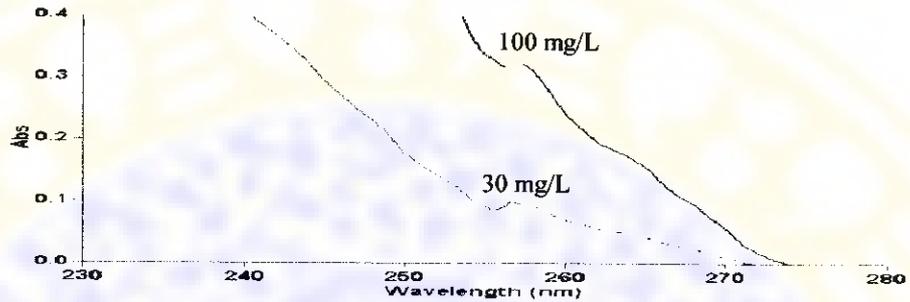
Wavelength (nm)	Abs
319.05	0.0054
316.07	0.0064
312.94	0.0061
306.99	0.0068
304.01	0.0061
301.98	0.0070
299.94	0.0070
298.06	0.0068
295.08	0.0070
291.00	0.0069
288.01	0.0070
285.03	0.0072
282.04	0.0071
279.06	0.0076
272.93	0.0086
257.07	0.0283
228.00	0.1484
203.01	0.7296

Sample Name: 30PPM

Peak Table
 Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.99nm to 200.00nm

Wavelength (nm)	Abs
317.95	0.0058
316.07	0.0063
312.94	0.0062
311.06	0.0058
307.93	0.0062
306.05	0.0063
299.94	0.0076
293.98	0.0078
291.00	0.0078
285.03	0.0089
282.04	0.0088
279.06	0.0101
257.07	0.1247
206.97	2.7323

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 10% Pada pH 8,5



Sample Name: 30PPM

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.99nm to 200.00nm

Wavelength (nm)	Abs
301.98	-0.0092
299.00	-0.0098
296.96	-0.0101
295.08	-0.0101
293.04	-0.0100
288.01	-0.0104
285.97	-0.0100
282.99	-0.0101
280.00	-0.0104
258.08	0.0918
209.98	2.1021

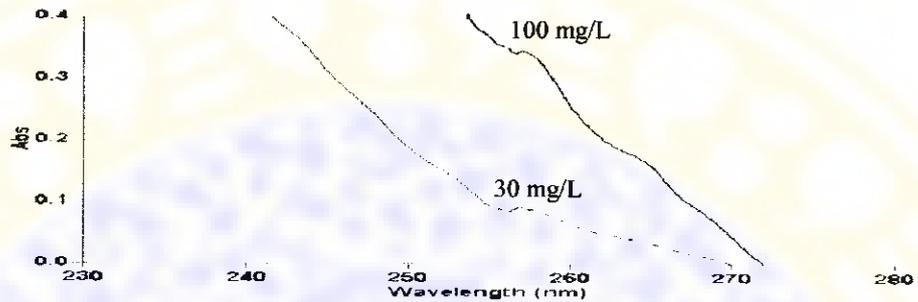
Sample Name: 100PPM

Peak Table

Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.99nm to 200.00nm

Wavelength (nm)	Abs
303.07	-0.0099
298.06	-0.0109
293.04	-0.0112
290.05	-0.0115
285.97	-0.0115
282.04	-0.0113
258.08	0.3108
215.99	2.8256

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 20% Pada pH 8,5



Sample Name: 30PPM

Peak Table

Peak Type

Peak Threshold

Range

Peaks

0.0000

319.99nm to 200.00nm

Wavelength (nm)	Abs
299.94	-0.0201
296.02	-0.0208
293.98	-0.0208
288.95	-0.0222
285.03	-0.0231
282.99	-0.0232
280.94	-0.0233
279.06	-0.0233
258.08	0.0856
213.93	1.8824

Sample Name: 100PPM

Peak Table

Peak Type

Peak Threshold

Range

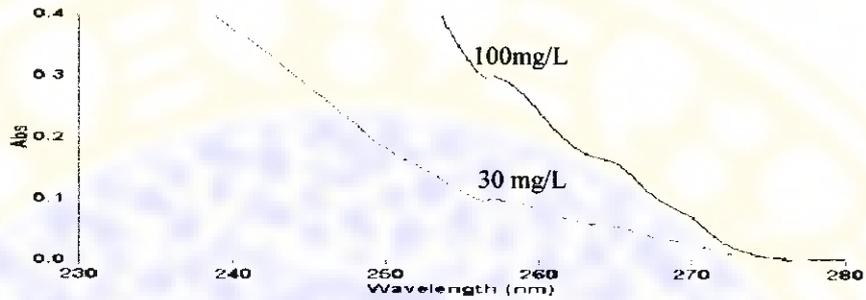
Peaks

0.0000

319.99nm to 200.00nm

Wavelength (nm)	Abs
304.96	-0.0288
299.94	-0.0303
298.06	-0.0306
296.02	-0.0309
293.98	-0.0309
288.01	-0.0331
285.03	-0.0340
282.99	-0.0335
280.94	-0.0344
258.08	0.3330
200.95	0.3147

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 30% Pada pH 8,5



Sample Name: 30PPM

Peak Table
 Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.98nm to 200.01nm

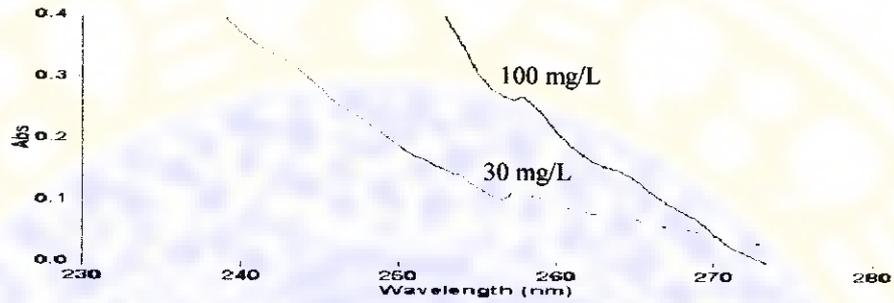
Wavelength (nm)	Abs
303.07	0.0057
299.93	0.0051
296.01	0.0049
291.93	0.0047
290.05	0.0044
285.02	0.0035
282.98	0.0032
279.05	0.0030
257.94	0.0968
212.98	1.6452
203.02	0.2744

Sample Name: 100PPM

Peak Table
 Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.98nm to 200.01nm

Wavelength (nm)	Abs
301.97	0.0069
299.93	0.0066
298.05	0.0066
291.93	0.0055
257.94	0.2896
234.95	1.5520
231.00	1.8179
228.95	2.0741
225.95	2.3209
224.05	2.3117
221.05	2.2736
218.04	2.2158
210.93	1.8194

Profil Spektrum Uv-Vis Phenytoin Dalam PEG 400-Air Konsentrasi 40% Pada pH 8,5



Sample Name: 30PPM

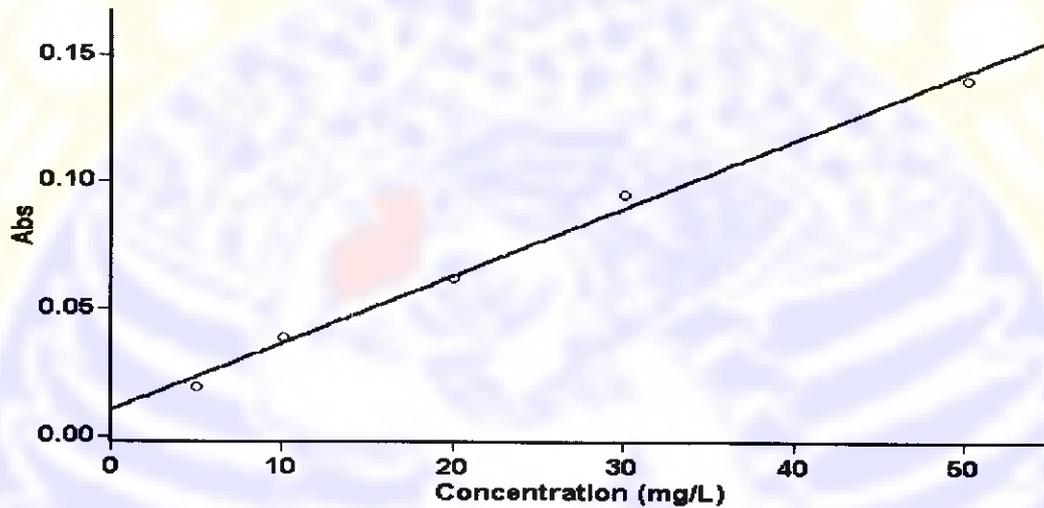
Peak Table
 Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.93nm to 199.99nm

Wavelength (nm)	Abs
316.96	0.0364
314.93	0.0361
313.05	0.0367
308.98	0.0368
306.00	0.0369
303.97	0.0364
300.99	0.0361
295.03	0.0356
290.01	0.0339
287.97	0.0323
282.00	0.0280
276.97	0.0265
257.94	0.1117
227.98	0.6342
212.01	1.8160

Sample Name: 100PPM

Peak Table
 Peak Type Peaks
 Peak Threshold 0.0000
 Range 319.93nm to 199.99nm

Wavelength (nm)	Abs
300.99	0.0064
298.95	0.0063
295.03	0.0052
257.94	0.2684
233.98	1.5671
231.92	1.6011
228.92	1.9725
218.97	2.3614
215.97	2.2722
214.07	2.2357
211.07	2.0964

Lampiran 6**Data Pengamatan Absorban Larutan Baku Phenytoin Pada Berbagai Konsentrasi PEG 400 dan pH****Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 0% Pada pH 6,5****Calibration**

Collection time

29/11/05 13:08:25

Standard	Concentration mg/L	F	Mean
Std 1	5.01285		0.0195
Std 2	10.02570		0.0390
Std 3	20.05140		0.0625
Std 4	30.07710		0.0949
Std 5	50.12850		0.1387

Calibration eqn

Abs = 0.00264*Conc + 0.01020

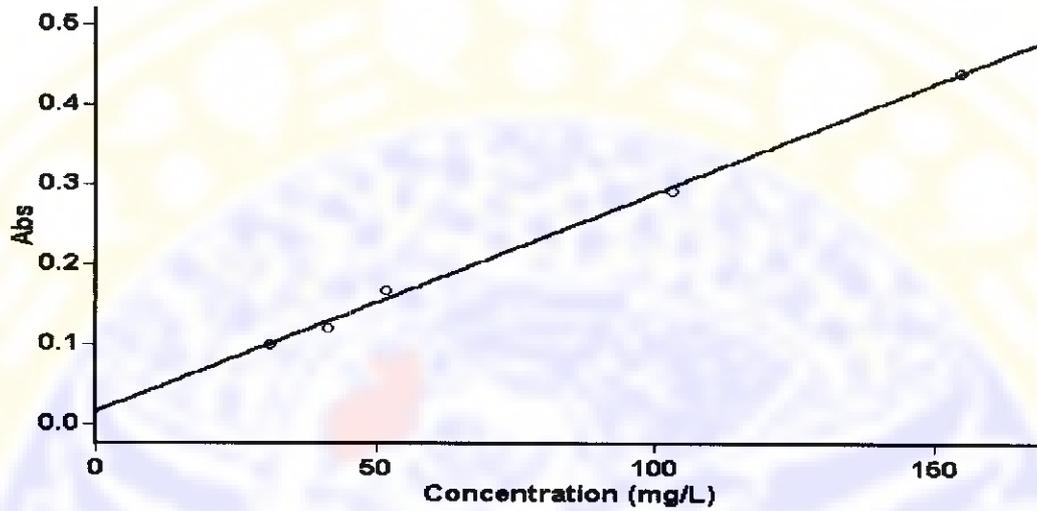
Correlation Coefficient

0.99356

Calibration time

30/11/05 8:01:32

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 10% Pada pH 6,5



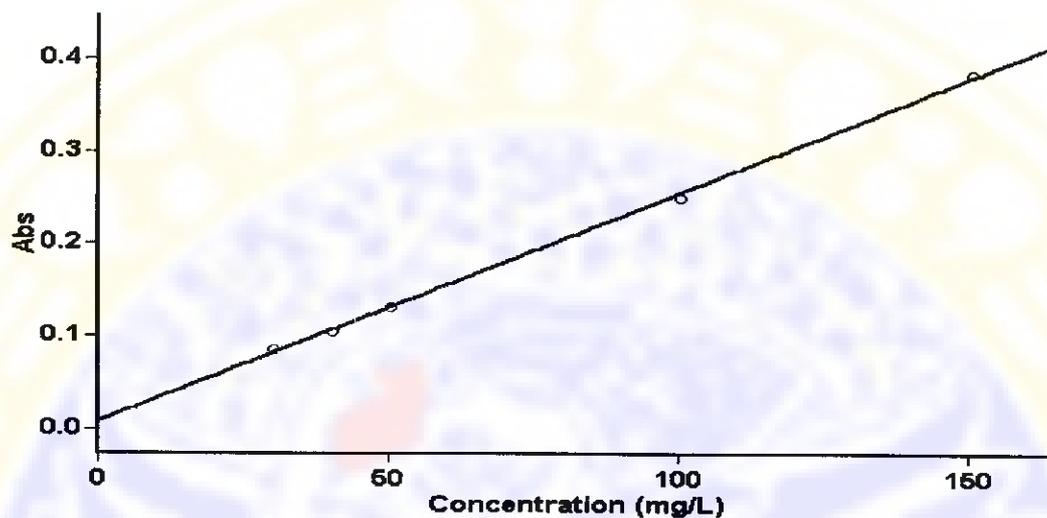
Calibration

Collection time 16/12/05 9:36:39

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	30.91		0.1008	0.0002	0.20	0.1006
						0.1009
						0.1010
Std 2	41.21		0.1204	0.0006	0.47	0.1200
						0.1211
						0.1202
Std 3	51.51		0.1675	0.0002	0.09	0.1675
						0.1677
						0.1674
Std 4	103.02		0.2928	0.0003	0.12	0.2925
						0.2931
						0.2929
Std 5	154.53		0.4392	0.0011	0.25	0.4392
						0.4380
						0.4402

Calibration eqn Abs = 0.00273*Conc +0.01621
 Correlation Coefficient 0.99744
 Calibration time 16/12/05 9:40:33

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 20% Pada pH 6,5



Calibration

Collection time 24/12/05 10:47:27

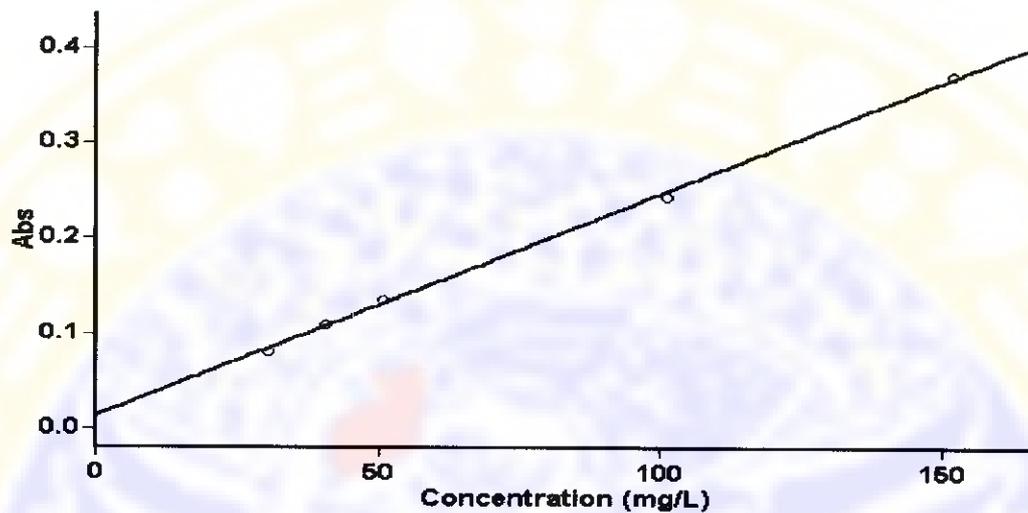
Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	30.09		0.0855	0.0005	0.56	0.0854
						0.0860
						0.0850
Std 2	40.12		0.1049	0.0003	0.26	0.1046
						0.1051
						0.1050
Std 3	50.15		0.1316	0.0003	0.25	0.1316
						0.1312
						0.1319
Std 4	100.30		0.2493	0.0004	0.16	0.2489
						0.2495
						0.2496
Std 5	150.45		0.3814	0.0005	0.14	0.3810
						0.3813
						0.3820

Calibration eqn $Abs = 0.00246 * Conc + 0.00783$

Correlation Coefficient 0.99910

Calibration time 24/12/05 10:51:11

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 30% Pada pH 6,5



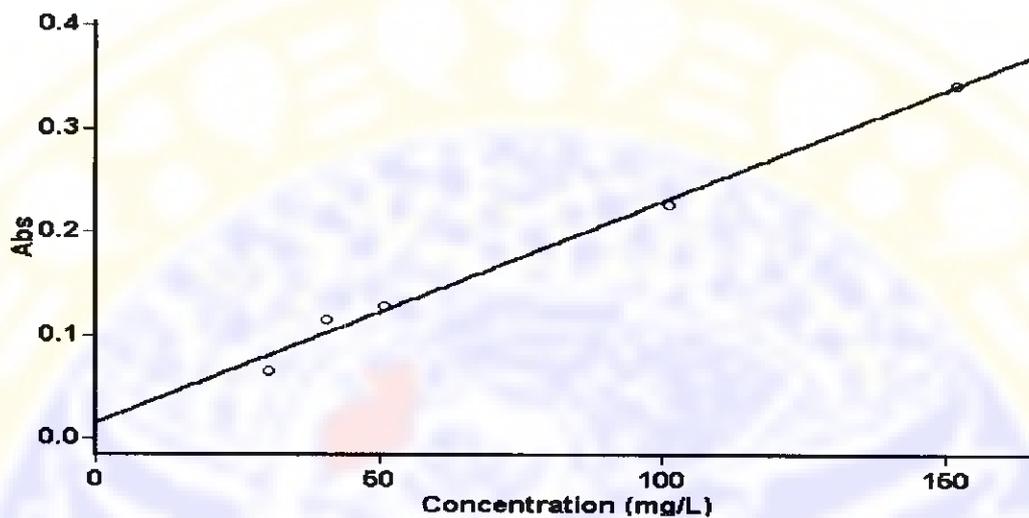
Calibration

Collection time 24/12/05 13:16:52

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	30.36		0.0816	0.0004	0.43	0.0812
						0.0819
						0.0816
Std 2	40.48		0.1094	0.0006	0.54	0.1099
						0.1094
						0.1087
Std 3	50.60		0.1346	0.0010	0.76	0.1352
						0.1352
						0.1334
Std 4	101.20		0.2429	0.0006	0.24	0.2425
						0.2436
						0.2427
Std 5	151.80		0.3692	0.0007	0.19	0.3684
						0.3698
						0.3693

Calibration eqn Abs = 0.00233*Conc + 0.01324
 Correlation Coefficient 0.99888
 Calibration time 24/12/05 13:20:26

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 40% Pada pH 6,5

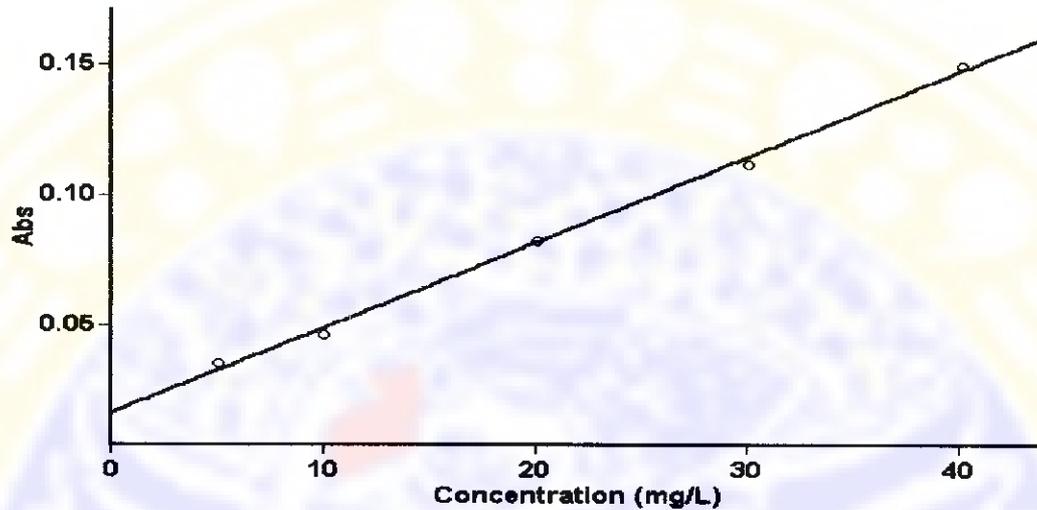


Calibration

Collection time 24/12/05 14:49:22

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	30.36		0.0661	0.0001	0.14	0.0661
						0.0660
						0.0662
Std 2	40.48		0.1155	0.0003	0.27	0.1152
						0.1156
						0.1158
Std 3	50.60		0.1285	0.0002	0.14	0.1283
						0.1286
						0.1285
Std 4	101.20		0.2262	0.0004	0.19	0.2259
						0.2261
						0.2267
Std 5	151.80		0.3414	0.0002	0.05	0.3415
						0.3415
						0.3412

Calibration eqn $Abs = 0.00214 * Conc + 0.01533$
 Correlation Coefficient 0.99075
 Calibration time 24/12/05 14:53:12

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 0% Pada pH 7,5**Calibration**

Collection time 28/12/05 14:07:08

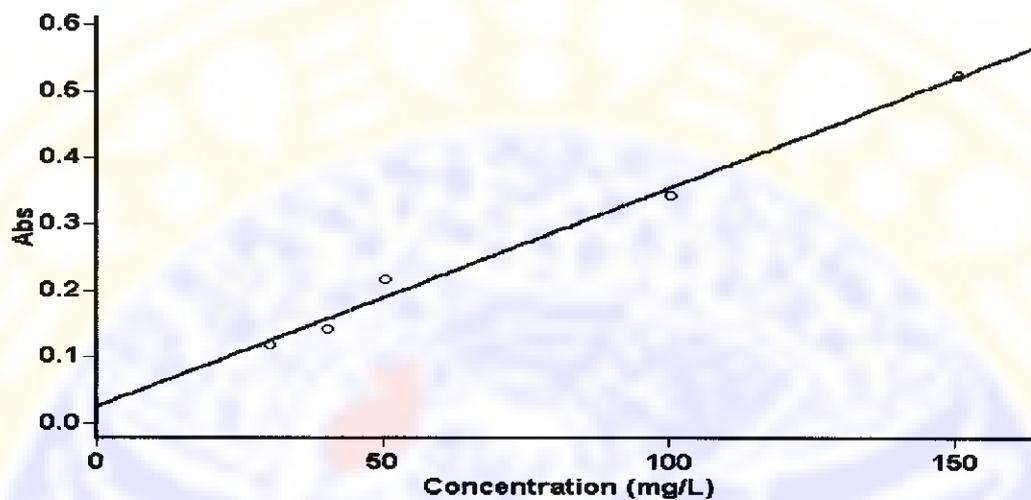
Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	5.01		0.0354	0.0002	0.48	0.0353
						0.0356
						0.0355
Std 2	10.03		0.0463	0.0002	0.54	0.0461
						0.0466
						0.0464
Std 3	20.05		0.0821	0.0002	0.26	0.0820
						0.0824
						0.0821
Std 4	30.08		0.1116	0.0003	0.24	0.1113
						0.1119
						0.1115
Std 5	40.10		0.1491	0.0003	0.22	0.1495
						0.1489
						0.1489

Calibration eqn Abs = 0.00326*Conc + 0.01634

Correlation Coefficient 0.99690

Calibration time 28/12/05 14:10:14

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 10% Pada pH 7,5



Calibration

Collection time

28/12/05 18:11:28

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	30.09		0.1189	0.0002	0.13	0.1190
						0.1189
						0.1187
Std 2	40.12		0.1413	0.0004	0.27	0.1412
						0.1410
						0.1417
Std 3	50.15		0.2162	0.0003	0.15	0.2165
						0.2162
						0.2158
Std 4	100.30		0.3426	0.0006	0.18	0.3420
						0.3428
						0.3432
Std 5	150.45		0.5240	0.0011	0.22	0.5249
						0.5227
						0.5244

Calibration eqn

Abs = 0.00330*Conc +0.02354

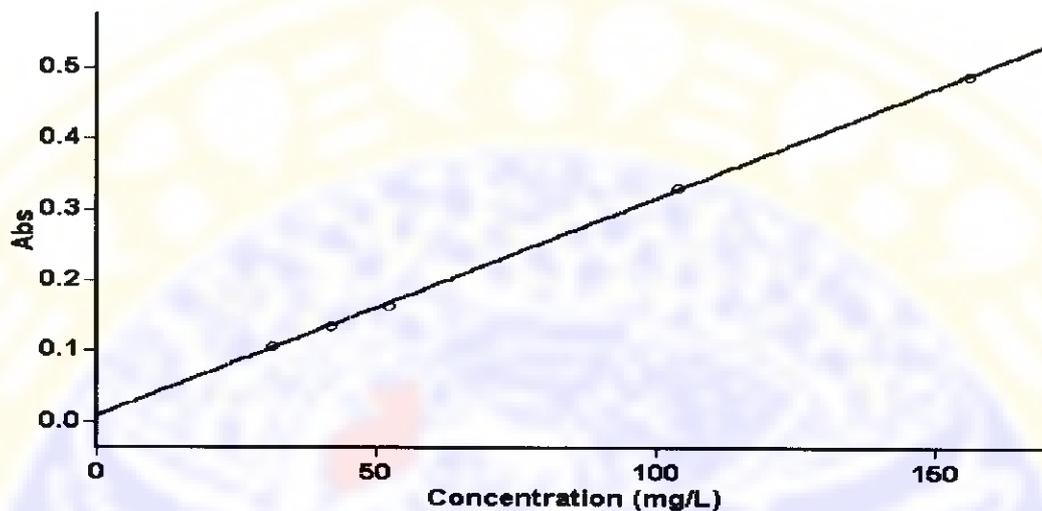
Correlation Coefficient

0.98997

Calibration time

28/12/05 18:14:23

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 20% Pada pH 7,5



Calibration

Collection time

02/01/06 16:49:08

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	31.1811		0.1060	0.0002	0.22	0.1058
						0.1062
						0.1058
Std 2	41.5748		0.1346	0.0002	0.17	0.1348
						0.1343
						0.1347
Std 3	51.9685		0.1638	0.0001	0.08	0.1637
						0.1638
						0.1640
Std 4	103.9370		0.3306	0.0003	0.08	0.3308
						0.3307
						0.3303
Std 5	155.9055		0.4863	0.0011	0.24	0.4850
						0.4865
						0.4872

Calibration eqn

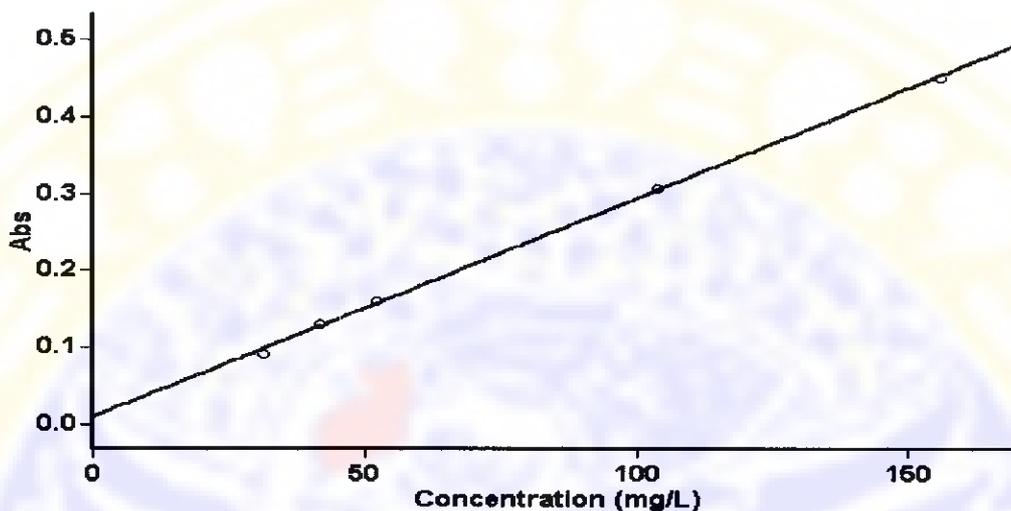
Abs = 0.00308*Conc +0.00747

Correlation Coefficient

0.99970

Calibration time

02/01/06 16:52:58

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 30% Pada pH 7,5**Calibration**

Collection time 02/01/06 17:19:21

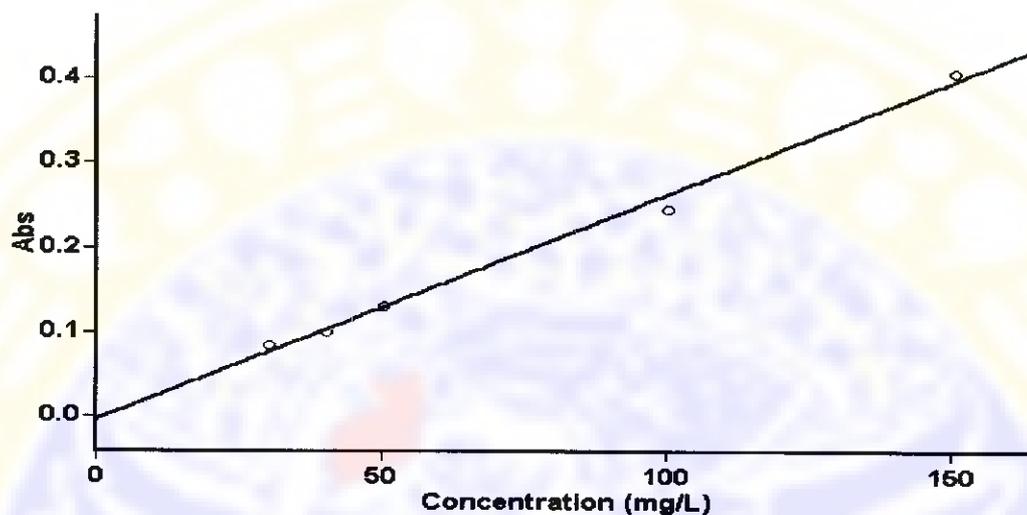
Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	31.1811		0.0920	0.0001	0.13	0.0921
						0.0920
						0.0919
Std 2	41.5748		0.1301	0.0002	0.17	0.1304
						0.1301
						0.1300
Std 3	51.9685		0.1595	0.0004	0.26	0.1590
						0.1597
						0.1597
Std 4	103.9370		0.3058	0.0008	0.26	0.3067
						0.3056
						0.3051
Std 5	155.9055		0.4504	0.0004	0.08	0.4502
						0.4501
						0.4508

Calibration eqn Abs = 0.00284*Conc +0.00907

Correlation Coefficient 0.99940

Calibration time 02/01/06 17:22:42

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 40% Pada pH 7,5



Calibration

Collection time

03/01/06 10:43:35

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	30.0773		0.0840	0.0002	0.21	0.0838
						0.0839
						0.0842
Std 2	40.1031		0.1007	0.0005	0.53	0.1002
						0.1007
						0.1013
Std 3	50.1289		0.1307	0.0005	0.35	0.1309
						0.1301
						0.1309
Std 4	100.2577		0.2445	0.0003	0.13	0.2445
						0.2442
						0.2449
Std 5	150.3866		0.4050	0.0003	0.07	0.4052
						0.4047
						0.4051

Calibration eqn

Abs = 0.00265*Conc -0.00358

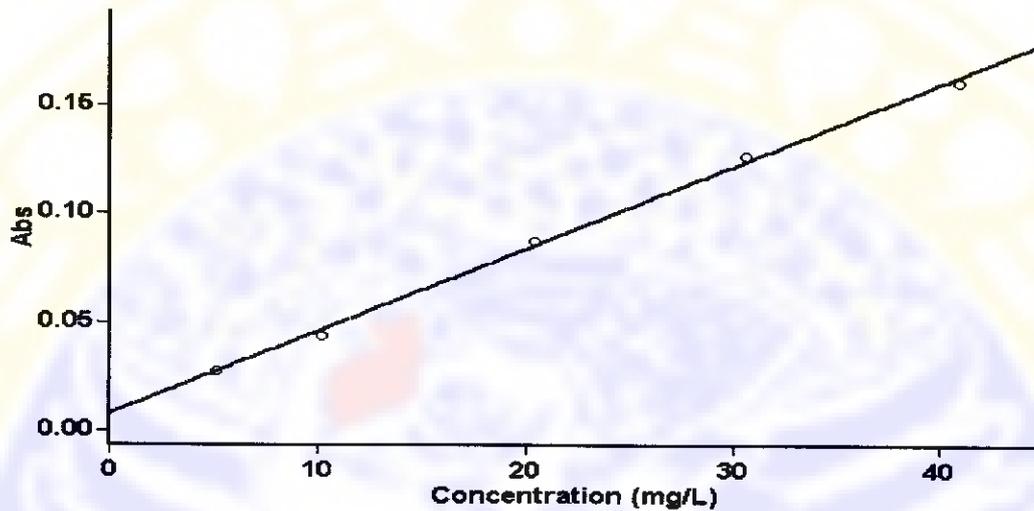
Correlation Coefficient

0.99336

Calibration time

03/01/06 10:48:24

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 0% Pada pH 8,5

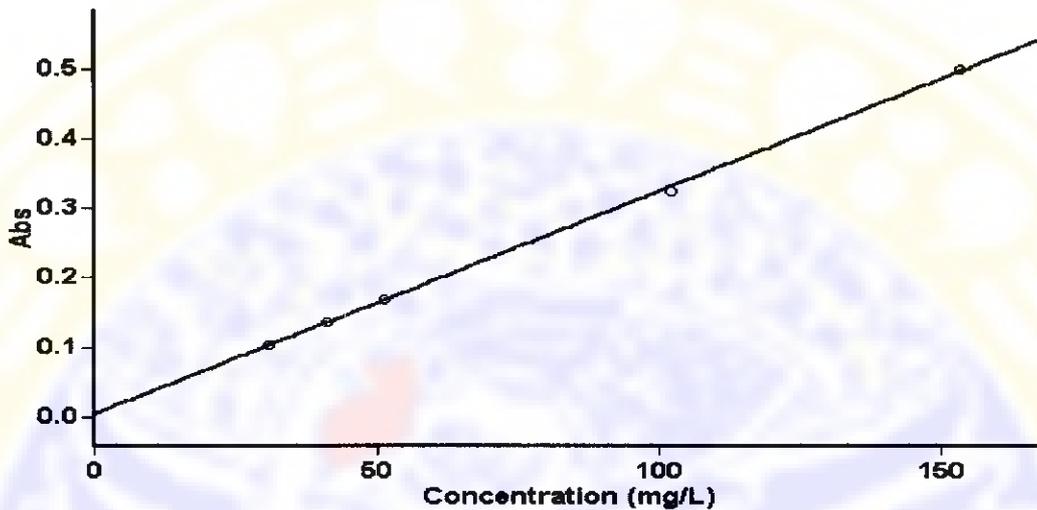


Calibration

Collection time 04/01/06 14:07:42

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	5.1049		0.0274	0.0004	1.53	0.0278
						0.0275
						0.0270
Std 2	10.2097		0.0433	0.0003	0.58	0.0436
						0.0433
						0.0431
Std 3	20.4194		0.0870	0.0004	0.45	0.0874
						0.0866
						0.0869
Std 4	30.6291		0.1266	0.0002	0.16	0.1268
						0.1264
						0.1265
Std 5	40.8388		0.1601	0.0004	0.22	0.1598
						0.1600
						0.1605

Calibration eqn $Abs = 0.00380 * Conc + 0.00748$
 Correlation Coefficient 0.99786
 Calibration time 04/01/06 14:11:33

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 10% Pada pH 8,5**Calibration**

Collection time

04/01/06 15:17:25

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	30.6291		0.1023	0.0006	0.56	0.1019
						0.1030
						0.1022
Std 2	40.8388		0.1363	0.0008	0.59	0.1354
						0.1364
						0.1370
Std 3	51.0485		0.1685	0.0001	0.07	0.1684
						0.1684
						0.1687
Std 4	102.0970		0.3243	0.0005	0.15	0.3245
						0.3237
						0.3246
Std 5	153.1455		0.4979	0.0013	0.26	0.4991
						0.4965
						0.4980

Calibration eqn

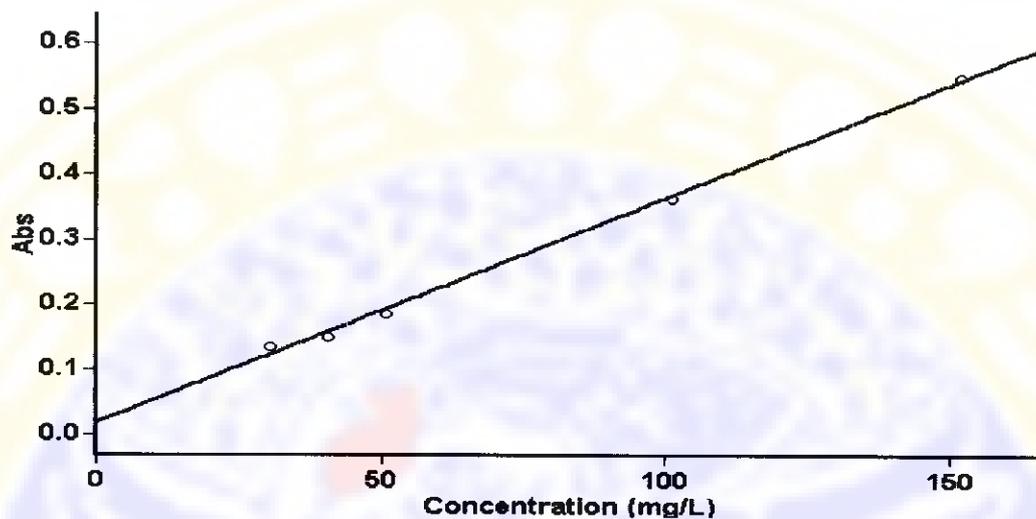
Abs = 0.00320*Conc +0.00390

Correlation Coefficient

0.99944

Calibration time

04/01/06 15:20:18

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 20% Pada pH 8,5**Calibration**

Collection time

04/01/06 16:25:51

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	30.3533		0.1361	0.0006	0.43	0.1355
						0.1360
						0.1367
Std 2	40.4710		0.1510	0.0003	0.23	0.1506
						0.1513
						0.1510
Std 3	50.5888		0.1857	0.0005	0.27	0.1863
						0.1854
						0.1855
Std 4	101.1775		0.3619	0.0005	0.13	0.3613
						0.3622
						0.3621
Std 5	151.7663		0.5458	0.0020	0.36	0.5438
						0.5460
						0.5477

Calibration eqn

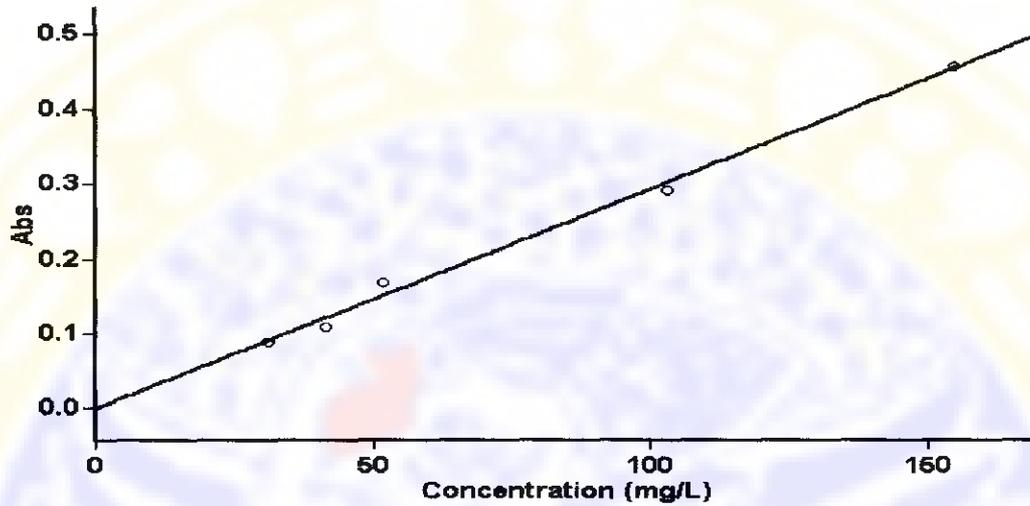
Abs = 0.00345*Conc +0.01788

Correlation Coefficient

0.99746

Calibration time

04/01/06 16:31:03

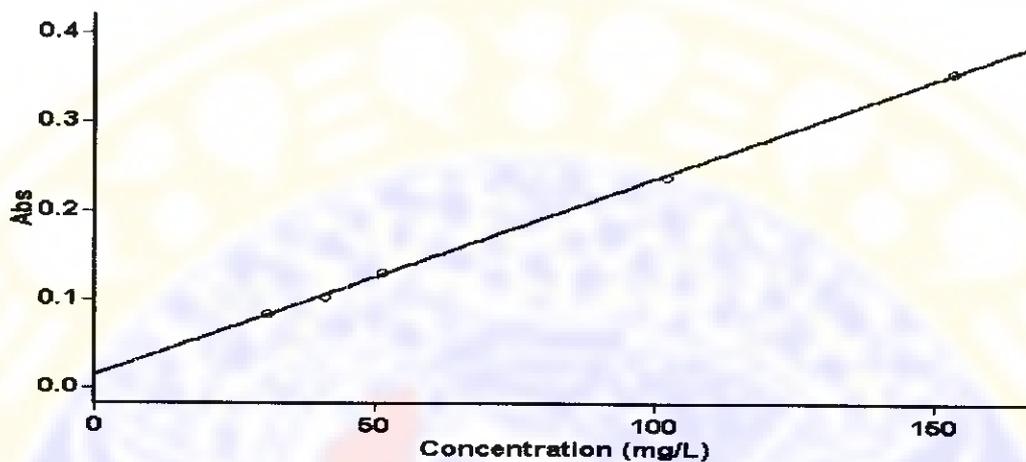
Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 30% Pada pH 8,5**Calibration**

Collection time 05/01/06 15:34:48

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	30.9051		0.0895	0.0006	0.63	0.0889
						0.0897
						0.0899
Std 2	41.2069		0.1098	0.0001	0.12	0.1097
						0.1098
						0.1099
Std 3	51.5086		0.1680	0.0005	0.32	0.1684
						0.1682
						0.1674
Std 4	103.0171		0.2917	0.0000	0.02	0.2917
						0.2916
						0.2917
Std 5	154.5257		0.4565	0.0007	0.16	0.4571
						0.4557
						0.4566

Calibration eqn Abs = 0.00293*Conc -0.00046
 Correlation Coefficient 0.99431
 Calibration time 05/01/06 15:39:16

Kurva Baku Phenytoin Dalam Konsentrasi PEG 400 40% Pada pH 8,5



Calibration

Collection time

06/01/06 11:02:39

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	30.6292		0.0835	0.0002	0.24	0.0833
						0.0834
						0.0837
Std 2	40.8389		0.1022	0.0009	0.84	0.1012
						0.1024
						0.1029
Std 3	51.0487		0.1293	0.0005	0.41	0.1298
						0.1294
						0.1288
Std 4	102.0973		0.2384	0.0008	0.35	0.2376
						0.2384
						0.2393
Std 5	153.1460		0.3549	0.0002	0.05	0.3547
						0.3549
						0.3550

Calibration eqn

Abs = 0.00222*Conc +0.01407

Correlation Coefficient

0.99965

Calibration time

06/01/06 11:07:50

Results Flags Legend

U = Uncalibrated

O = Overage

N = Not used in calibration

Lampiran 7**Data Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh Phenytoin**

Replikasi	Kadar Phenytoin Terlarut (ppm)						
	2 Jam	4 Jam	6 Jam	12 Jam	18 Jam	24 Jam	26 Jam
I	18,89	20,06	21,07	19,23	15,72	15,21	18,25
II	19,57	16,36	23,64	17,43	14,42	15,41	17,89
III	18,29	15,87	18,73	17,84	14,89	15,11	18,41
Rerata	18,92	17,43	21,15	18,17	15,01	15,24	18,18
SD	0,64	2,28	2,46	0,94	0,66	0,15	0,27
KV (%)	3,39	13,14	11,61	5,19	4,39	1,00	1,46

Lampiran 8**Kelarutan Phenytoin Dalam PEG 400-Air Dengan Konsentrasi 0% Sampai 40% (v/v) Pada pH 6,5**

Replikasi Konsentrasi PEG 400 (%v/v)	1		2		3		Rerata Kadar (mg/L)	SD	%KV
	Absorban	Kadar (mg/L)	Absorban	Kadar (mg/L)	Absorban	Kadar (mg/L)			
0%	0,0517	15,72	0,0483	14,42	0,0495	14,89	15,01	0,66	4,39
10%	0,1393	45,12	0,1414	45,90	0,1408	45,67	45,56	0,40	0,88
20%	0,3735	148,55	0,3699	147,09	0,3735	148,53	148,06	0,8	0,56
30% ⁽¹⁾	0,1048	393,2	0,1030	385,5	0,1087	410,0	396,23	12,53	3,16
40% ⁽¹⁾	0,2245	977,6	0,2231	971,2	0,2188	951,2	966,67	13,77	1,42

⁽¹⁾ Pengenceran 10 kali

Lampiran 9

Kelarutan Phenytoin Dalam PEG 400-Air Dengan Konsentrasi 0% Sampai 40% (v/v) Pada pH 7,5

Replikasi Konsentrasi PEG 400 (%v/v)	1		2		3		Rerata Kadar (mg/L)	SD	%KV
	Absorban	Kadar (mg/L)	Absorban	Kadar (mg/L)	Absorban	Kadar (mg/L)			
0%	0,0634	14,44	0,0626	14,21	0,0626	14,20	14,28	0,14	0,95
10%	0,2288	62,16	0,2245	60,86	0,2286	62,10	61,71	0,73	1,19
20%	0,4580	146,34	0,4605	147,16	0,4617	147,54	147,01	0,61	0,42
30% ⁽¹⁾	0,1478	488,35	0,1602	531,93	0,1683	560,53	526,94	36,35	6,89
40% ⁽¹⁾	0,3554	1354,72	0,3591	1368,74	0,3491	1331,25	1351,57	18,94	1,40

⁽¹⁾ Pengenceran 10 kali

Lampiran 10

Kelarutan Phenytoin Dalam PEG 400-Air Dengan Konsentrasi 0% Sampai 40% (v/v) Pada pH 8,5

Replikasi Konsentrasi PEG 400 (%v/v)	1		2		3		Rerata Kadar (mg/L)	SD	%KV
	Absorban	Kadar (mg/L)	Absorban	Kadar (mg/L)	Absorban	Kadar (mg/L)			
0% ⁽¹⁾	0,0434	94,62	0,0377	79,60	0,0375	79,19	84,47	8,79	10,41
10%	0,3674	113,50	0,37	113,04	0,3688	113,94	113,49	0,45	0,40
20% ⁽²⁾	0,1346	169,28	0,1316	164,92	0,1367	172,30	168,83	3,71	2,20
30% ⁽¹⁾	0,2059	703,57	0,2031	694,04	0,2101	718,16	705,26	12,15	1,72
40% ⁽³⁾	0,2560	2181,23	0,2527	2151,88	0,2609	2225,36	2186,16	36,99	1,70

⁽¹⁾ Pengenceran 10 kali

⁽²⁾ Pengenceran 5 kali

⁽³⁾ Pengenceran 20 kali

Lampiran 11**Tabel Log Kelarutan Phenytoin Terhadap Fraksi Volume PEG 400 Pada pH 6,5; pH 7,5 dan pH 8,5**

Konsentrasi PEG 400 (%v/v) (x)	Log Kelarutan (mg/L) (y)		
	pH 6,5	pH 7,5	pH 8,5
0%	1,18	1,15	1,93
10%	1,66	1,79	2,05
20%	2,17	2,17	2,23
30%	2,60	2,72	2,85
40%	2,99	3,13	3,34

Lampiran 12

Tetapan Dielektrik Sistem Kosolven

Tetapan dielektrik suatu sistem kosolven dapat dihitung dengan persamaan :

$$\epsilon_{\text{mix}} = \epsilon_{\text{ws}} f_{\text{ws}} + \epsilon_{\text{ss}} f_{\text{ss}}$$

Keterangan :

- ϵ_{mix} = tetapan dielektrik kosolven
- ϵ_{ws} = tetapan dielektrik pelarut lemah
- ϵ_{ss} = tetapan dielektrik pelarut kuat
- f_{ws} = fraksi pelarut lemah
- f_{ss} = fraksi pelarut kuat

▪ Contoh perhitungan :

Nilai tetapan dielektrik sistem kosolven yang terdiri dari PEG 400 dan air dengan konsentrasi 30%.

Pelarut kuat : PEG 400

Pelarut lemah : air

$$\epsilon_{\text{ss}} = 12,5$$

$$\epsilon_{\text{ws}} = 78,5$$

$$f_{\text{ws}} = 0,7$$

$$f_{\text{ss}} =$$

$$\begin{aligned} \epsilon_{\text{mix}} &= (78,5 \times 0,7) + (12,5 \times 0,3) \\ &= 54,95 + 3,75 \\ &= 58,7 \end{aligned}$$

Jadi nilai tetapan dielektrik konstan kosolven PEG 400 – air konsentrasi 30 % adalah 58,7.

Lampiran 13

Tabel Harga Koefisien Korelasi Pada $\alpha = 0,05$ dan $\alpha = 0,01$

TABEL HARGA KOEFISIEN KORELASI [38]

DERAJAT BEBAS (db)	5%	1%	DERAJAT BEBAS (db)	5%	1%
1	.997	1,000	24	.388	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.566	.798	30	.349	.449
8	.632	.765	35	.325	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	48	.288	.372
11	.553	.684	50	.273	.354
12	.532	.661	60	.250	.325
13	.514	.641	70	.232	.302
14	.497	.623	80	.217	.283
15	.482	.606	90	.205	.267
16	.468	.590	100	.195	.254
17	.456	.575	125	.174	.228
18	.444	.561	150	.159	.208
19	.433	.549	200	.138	.181
20	.423	.537	300	.113	.148
21	.413	.526	400	.098	.128
22	.404	.515	500	.088	.115
23	.396	.505	1000	.062	.081

Disalin dari :

Ritchel W.A . *Handbook Of Basis Farmakokinetics*. Hamilton : Drug Intelligence Publications Inc., 1976 :315