

**PENGARUH PENAMBAHAN KOSOLVEN PROPILEN GLIKOL
TERHADAP KELARUTAN ASAM MEFENAMAT**

SKRIPSI



Oleh :

**LINDA WIDYANINGSIH
K.100.040.237**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2009**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Berbagai macam obat analgetik, antireumatik dan antiinflamasi dewasa ini banyak sekali digunakan oleh masyarakat. Untuk obat-obat golongan ini dikehendaki adanya efek terapi yang cepat. Efek ini dapat dipenuhi apabila obat tersebut dapat diabsorpsi dengan cepat dan disertai dengan dosis yang cukup. Banyak bahan obat yang mempunyai kelarutan dalam air yang rendah atau dinyatakan praktis tidak larut, umumnya mudah larut dalam cairan organik. Senyawa-senyawa yang tidak larut seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu (Ansel, 1989).

Kenyataan tersebut mengakibatkan perlu dilakukan beberapa usaha untuk meningkatkan kecepatan pelarutan bagi obat-obat yang mempunyai sifat seperti diatas. Ada beberapa cara yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu bahan obat, antara lain : pembentukan kompleks, penambahan kosolven, penambahan surfaktan, manipulasi keadaan padat, dan pembentukan prodrug (Yalkowsky, 1981).

Asam mefenamat atau N-(2,3-xilil) antranilat merupakan salah satu contoh obat yang praktis tidak larut (Depkes RI, 1979). Di dalam sistem BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) dijelaskan pula bahwa asam mefenamat termasuk dalam kelas kedua dengan kelarutan rendah serta daya tembus membran yang tinggi (FDA, 2008). Sehingga perlu adanya peningkatan

kelarutan untuk mendapatkan efek terapi yang cepat. Asam mefenamat sendiri merupakan turunan asam antranilat yang banyak digunakan oleh masyarakat sebagai analgetik, antipiretik, dan antiinflamasi. Pada penggunaan sebagai analgetik, asam mefenamat dikehendaki dapat menimbulkan efek yang cepat dengan intensitas yang cukup (Yuwono, 1988).

Kelarutan asam mefenamat dalam air sangat kecil, pada pH 7,1 temperatur 25°C adalah 0,00041% dan pada temperatur 37°C adalah 0,008% (Windholz *et al.*, 1983). Puncak kadar obat dalam darah dicapai 2 jam setelah pemberian (Flower *et al.*, 1980), dengan waktu paruh 2-4 jam. Kenyataan ini menunjukkan bahwa kelarutan asam mefenamat yang kecil dalam air menyebabkan absorpsinya berlangsung lambat dan akibatnya efek yang ditimbulkan akan lambat.

Sediaan asam mefenamat dapat dijumpai dalam bentuk kapsul dan kaplet karena kelarutannya sangat kecil. Suatu obat harus mempunyai kelarutan dalam air agar manjur secara terapi sehingga obat masuk ke sistem sirkulasi dan menghasilkan efek terapeutik. Untuk obat-obat yang akan dibuat dalam sediaan berbentuk larutan harus diperhatikan kelarutannya karena dapat mempengaruhi absorpsinya. Penambahan pelarut atau kosolven merupakan salah satu upaya peningkatan kelarutan suatu obat yang mempunyai kelarutan kecil atau praktis tidak larut dalam air.

Propilen glikol atau propana-1,2-diol adalah salah satu jenis pelarut atau kosolven yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu obat dalam formulasi sediaan cair, semi padat dan sediaan transdermal. Dalam sediaan semi

padat dapat berupa pasta yang penggunaannya secara topikal. Dengan penambahan kosolven dalam sediaan pasta dapat meningkatkan permeabilitas suatu obat untuk melewati membran. Sedangkan untuk sediaan transdermal dapat berupa semprot hidung ataupun implan (susuk).

Pada penelitian ini dilakukan upaya peningkatan kelarutan asam mefenamat melalui penambahan kosolven propilen glikol. Dan hasil dari penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan pertimbangan dalam penyusunan formula obat yang mengandung asam mefenamat sebagai bahan aktifnya.

B. Perumusan Masalah

Apakah penambahan propilen glikol dapat meningkatkan kelarutan asam mefenamat ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan kosolven Propilen Glikol terhadap kelarutan Asam Mefenamat.

D. Tinjauan Pustaka

1. Kelarutan

Melarut tidaknya suatu zat dalam suatu sistem tertentu dan besarnya kelarutan, sebagian besar tergantung pada sifat serta intensitas kekuatan yang ada pada zat terlarut-pelarut dan resultan interaksi zat terlarut-pelarut (Lachman dkk, 1989).

Dalam besaran kuantitatif kelarutan didefinisikan sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu, dan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekuler homogen. Suatu larutan tidak jenuh atau hampir jenuh adalah larutan yang mengandung zat terlarut dalam konsentrasi di bawah konsentrasi yang dibutuhkan untuk penjenuhan yang sempurna pada temperatur tertentu. Larutan jenuh adalah suatu larutan dimana zat terlarut berada dalam keadaan setimbang dengan fase padat. Sedangkan larutan lewat jenuh adalah suatu larutan yang mengandung zat terlarut dalam konsentrasi lebih banyak dari yang seharusnya pada temperatur tertentu terdapat juga zat terlarut yang tidak larut, keadaan lewat jenuh mungkin terjadi apabila inti kecil zat terlarut yang dibutuhkan untuk pembentukan kristal permulaan lebih mudah larut daripada kristal besar, sehingga menyebabkan sulitnya inti terbentuk dan tumbuh dengan akibat kegagalan kristalisasi (Martin dkk, 1993).

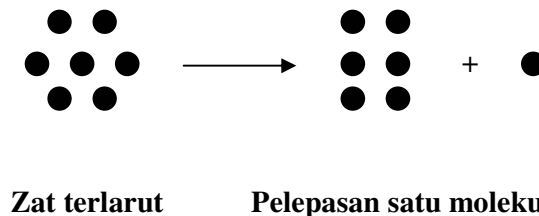
Tabel 1. Istilah kelarutan zat dalam suatu pelarut (Depkes RI, 1995)

Istilah kelarutan	Bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1 bagian
Mudah larut	1 sampai 10 bagian
Larut	10 sampai 30 bagian
Agak sukar larut	30 sampai 100 bagian
Sukar larut	100 sampai 1.000 bagian
Sangat sukar larut	1.000 sampai 10.000 bagian
Praktis tidak larut	Lebih dari 10.000 bagian

Kelarutan suatu senyawa bergantung pada sifat fisika dan kimia zat terlarut dan pelarut, selain itu dipengaruhi pula oleh faktor temperatur, tekanan, pH larutan dan untuk jumlah yang lebih kecil bergantung pada terbaginya zat terlarut (Martin dkk, 1993).

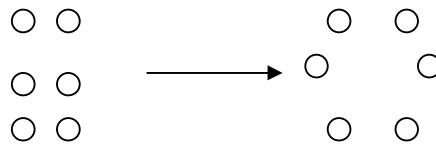
Proses pelarutan yang melibatkan interaksi solut dengan solut, solven dengan solven, dan solut dengan solven terdiri dari tiga tahap (Martin dkk, 1993) yaitu :

- 1) **Tahap pertama** menyangkut pemindahan suatu molekul zat dari zat terlarut pada temperatur tertentu. Kerja yang dilakukan dalam memindahkan satu molekul dari zat terlarut sehingga dapat lewat ke wujud uap membutuhkan pemecahan ikatan antar molekul-molekul berdekatan. Proses pelepasan ini melibatkan energi sebesar $2W_{22}$ untuk memecah ikatan antar molekul yang berdekatan dalam kristal. Tetapi apabila molekul melepaskan diri dari fase zat terlarut, lubang yang ditinggalkan tertutup, dan setengah dari energi diterima kembali, maka total energi dari proses pertama adalah W_{22} . Proses ini dapat dilihat pada gambar 1.



**Gambar 1. Tahap pemindahan suatu molekul zat dari fase terlarut
(Martin dkk, 1993)**

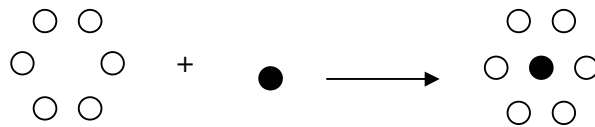
- 2) **Tahap kedua** menyangkut pembentukan lubang dalam pelarut yang cukup besar untuk menerima molekul zat terlarut. Energi yang dibutuhkan pada tahap ini adalah W_{11} . Bilangan 11 menunjukkan bahwa interaksi terjadi antar molekul solven. Proses ini dapat dilihat pada gambar 2



Pelarut Pembentukan lubang dalam pelarut

Gambar 2. Tahap pembentukan lubang dalam pelarut (Martin dkk, 1993)

- 3) **Tahap ketiga** penempatan molekul zat terlarut dalam lubang pelarut. Lubang dalam pelarut yang terbentuk pada gambar 2, sekarang tertutup. Pada keadaan ini, terjadi penurunan energi sebesar $-W_{12}$, selanjutnya akan terjadi penutupan rongga kembali dan kembali terjadi penurunan energi potensial sebesar $-W_{12}$, sehingga tahap ketiga ini melibatkan energi sebesar $-W_{12}$. Interaksi solut-solven ditandai dengan 12. Proses ini dapat dilihat pada gambar 3.



Pelarut Molekul zat terlarut Larutan

Gambar 3. Tahap penempatan zat terlarut ke dalam rongga pelarut (Martin dkk, 1993)

Secara keseluruhan, energi (W) yang dibutuhkan untuk semua tahap proses tersebut adalah :

$$W = W_{22} + W_{11} - 2W_{12} \dots\dots\dots (1)$$

Semakin besar W atau selisih energi yang dibutuhkan pada tahap 1 dan 2 dengan energi yang dilepaskan pada tahap 3, maka semakin kecil kelarutan zat.

Kelarutan zat di dalam pelarut dipengaruhi oleh beberapa hal, yaitu (Martin dkk, 1993) :

a. Pelarut

Bila suatu zat melarut, kekuatan tarik-menarik antar molekul dari zat terlarut harus diatasi oleh kekuatan tarik-menarik antara zat terlarut dengan pelarut. Ini menyebabkan pemecahan kekuatan ikatan antar zat terlarut dan pelarut untuk mencapai tarik-menarik zat pelarut (Martin dkk, 1993).

1.) Pelarut Polar

Kelarutan obat sebagian besar disebabkan oleh polaritas dari pelarut, yaitu momen dipolnya. Pelarut polar melarutkan zat terlarut ionik dan zat polar lain. Sesuai dengan itu, air bercampur dengan alkohol dengan segala perbandingan dan melarutkan gula dan senyawa polihidroksi lain. Air melarutkan fenol, alkohol, aldehid, keton amina dan senyawa lain yang mengandung oksigen dan nitrogen yang dapat membentuk ikatan hidroksi dalam air.

2.) Pelarut Non Polar

Aksi pelarut dari cairan non polar seperti hidrokarbon berbeda dengan zat polar. Pelarut non polar tidak dapat mengurangi gaya tarik-menarik antara ion elektrolit kuat dan lemah, karena tetapan dielektrik pelarut yang rendah. Pelarut

juga tidak dapat memecahkan ikatan kovalen dan elektrolit dan berionisasi lemah karena pelarut non polar tidak dapat membentuk jembatan hidrogen dengan non elektrolit. Oleh karena itu, zat terlarut ionik dan polar tidak dapat larut atau hanya dapat larut sedikit dalam pelarut non polar.

Tetapi senyawa non polar dapat melarutkan zat terlarut non polar dengan tekanan yang sama melalui interaksi dipol induksi. Molekul zat terlarut tetap berada dalam larutan dengan adanya sejenis gaya van der waals-london lemah. Maka, minyak dan lemak larut dalam karbon tetraklorida, benzen dan minyak mineral. Alkaloida basa dan asam lemak larut dalam pelarut non polar (Martin dkk, 1993).

3.) Pelarut Semipolar

Pelarut semipolar seperti keton dan alkohol dapat menginduksi suatu derajat polaritas tertentu dalam molekul pelarut non polar, sehingga menjadi dapat larut dalam alkohol, contoh : benzen yang mudah dipolarisasikan, kenyataannya senyawa semipolar dapat bertindak sebagai pelarut perantara yang dapat menyebabkan bercampurnya cairan polar dan non polar (Martin dkk, 1993).

b. Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan

1.) Interaksi solut dan solven

Pada kondisi tertentu, zat mempunyai kelarutan tertentu pula. Kemampuan berinteraksi antara solut dan solven sangat tergantung pada sifat solut maupun sifat solven, yang dipengaruhi efek kimia, elektrik maupun struktur (Martin dkk, 1993).

Kelarutan suatu zat juga bergantung pada struktur molekulnya seperti perbandingan gugus polar dan gugus non polar dari molekul. Semakin panjang rantai non polar dari alkohol alifatis, semakin kecil kelarutannya dalam air.

Kelarutan zat terlarut dalam pelarut juga dipengaruhi oleh polaritas atau momen dipol pelarut. Pelarut-pelarut polar dapat melarutkan senyawa-senyawa ionik serta senyawa-senyawa polar lainnya (Martin dkk, 1993).

2.) pH

Bentuk terion suatu zat lebih mudah larut dalam pelarut air daripada bentuk tak terion. Kelarutan obat yang bersifat asam lemah sebagai fungsi pH dalam larutan dapat dinyatakan dengan persamaan Henderson-Hasselbalch (Martin dkk, 1993) :

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

dengan S = konsentrasi zat terlarut total

S_0 = konsentrasi zat yang tak terionkan

Kelarutan basa lemah akan turun dengan naiknya pH sedangkan asam lemah akan meningkat kelarutannya dengan naiknya pH.

3.) Tekanan

Pada umumnya, tekanan mempunyai efek sangat kecil terhadap kelarutan zat cair atau zat padat dalam pelarut zat cair. Namun apabila terjadi perubahan tekanan dapat ditunjukkan dengan prinsip Le Chatelier karena ia tergantung pada volume relatif larutan dan penyusun zat. Pada umumnya perubahan volume larutan kecil dikarenakan tekanan, sehingga tekanan yang diperlukan akan sangat besar untuk mengubah kelarutan zat (Osol, 1980).

4.) Suhu

Perubahan kelarutan suatu zat terlarut karena pengaruh suhu erat hubungannya dengan panas kelarutan dari zat tersebut. Panas kelarutan didefinisikan sebagai banyaknya panas yang dibebaskan atau diperlukan apabila satu mol zat terlarut dilarutkan dalam suatu pelarut untuk menghasilkan suatu larutan jenuh (Martin dkk, 1993).

c. Cara Meningkatkan Kelarutan

Kelarutan suatu zat (solut) dapat ditingkatkan dengan berbagai cara, antara lain : pembentukan kompleks, modifikasi kristal, pembentukan prodrug, penambahan kosolven, dan penambahan surfaktan.

1.) Pembentukan Kompleks

Gaya antar molekuler yang terlibat dalam pembentukan kompleks adalah gaya van der Waals dari dispersi, dipolar dan tipe dipolar diinduksi. Ikatan hidrogen memberikan gaya yang bermakna dalam beberapa kompleks molekuler dan kovalen koordinat penting dalam beberapa kompleks logam. Salah satu faktor yang penting dalam pembentukan kompleks molekuler adalah persyaratan ruang. Jika pendekatan dan asosiasi yang dekat dari molekul donor dan molekul akseptor dihalangi oleh faktor ruang, kompleks akan atau mungkin berbentuk ikatan hidrogen dan pengaruh lain harus dipertimbangkan.

Polietilen glikol, polistirena, karboksimetil-selulosa dan polimer sejenis yang mengandung oksigen nukleofilik dapat berbentuk kompleks dengan berbagai obat. Semakin stabil kompleks organik molekuler yang terbentuk, makin besar reservoir obat yang tersedia untuk pelepasan. Suatu kompleks yang stabil

menghasilkan laju pelepasan awal yang lambat dan membutuhkan waktu yang lama untuk pelepasan sempurna (Martin dkk, 1993).

Cara ini membuat pentingnya pembuatan kompleks molekuler. Dibawah kompleks ini diartikan senyawa yang antara lain terbentuk melalui jembatan hidrogen atau gaya dipol-dipol, juga melalui antar aksi hidrofob antar bahan obat yang berlainan seperti juga bahan obat dan bahan pembantu yang dipilih. Pembentukan kompleks sering dikaitkan dengan suatu perubahan sifat yang lebih penting dari bahan obat, seperti ketetapan dan daya resorbsinya, sehingga dalam setiap kasus diperlukan suatu pengujian yang cermat dan cocok. Pembentukan kompleks sekarang banyak dijumpai penggunaannya untuk perbaikan kelarutan, akan tetapi dalam kasus lain juga dapat menyebabkan suatu perlambatan kelarutan (Voigt, 1984).

2.) Penambahan Kosolven

Kosolven seperti etanol, propilen glikol, polietilen glikol dan glikofural telah rutin digunakan sebagai zat untuk meningkatkan kelarutan obat dalam larutan pembawa berair. Pada beberapa kasus, penggunaan kosolven yang tepat dapat meningkatkan kelarutan obat hingga beberapa kali lipat, namun bisa juga peningkatan kelarutannya sangat kecil, bahkan dalam beberapa kasus penggunaan kosolven dapat menurunkan kelarutan solut dalam larutan berair.

Efek peningkatan kelarutan terutama disebabkan oleh polaritas obat terhadap solven (air) dan kosolven. Pemilihan sistem kosolven yang tepat dapat menjamin kelarutan semua komponen dalam formulasi dan meminimalkan resiko pengendapan karena pendinginan atau pengenceran oleh cairan darah. Akibatnya,

hal ini akan mengurangi iritasi jaringan pada tempat administrasi obat (Yalkowsky, 1981).

3.) Penambahan Surfaktan

Sifat dari surfaktan adalah menambah kelarutan senyawa organik dalam sistem berair. Sifat ini tampak hanya pada cairan dan diatas konsentrasi misel kritis. Ini menunjukkan bahwa misel adalah bersangkutan dengan fenomena ini. Berbagai bahan tambahan dalam produk obat juga dapat mempengaruhi kinetika kelarutan obat itu sendiri (Lachman dkk, 1989).

Menurut FDA (*Food and Drugs Administration*) beberapa obat dapat dimasukkan dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*).

Tabel 2. Sistem Klasifikasi Biofarmasetikal (FDA, 2008)

		KELARUTAN	
		TINGGI	RENDAH
P E R M E A B I L I T A S	TINGGI	KELAS I Contoh : Propanolol, Metoprolol, Diltiazem, Verapamil, Parasetamol, Teofilin, Pseudoefedrin sulfat, Metformin hidrokloride	KELAS II Contoh : Danazole, Ketokonazole, Asam mefenamat, Nisoldipin, Nifedipin, Glibenclamide, Carbamazepine, Griseofulvin
	RENDAH	KELAS III Contoh : Aciklovir, Kaptopril, Atenolol, Simetidin, Ranitidin, Enalaprilate, Alendronate	KELAS IV Contoh : Clorothiazide, Furosemide, Tobramycin, Cefuroxime, Sikloforin, Itrakonazole

KETERANGAN :

KELAS I : Kelarutan tinggi – Permeabilitas tinggi

Obat-obat untuk kategori kelas I menunjukkan jumlah absorpsinya tinggi serta jumlah disolusi yang tinggi pula. Kecepatan disolusi obat-obat ini tergantung dari kecepatan pengosongan lambung.

KELAS II : Kelarutan rendah – Permeabilitas tinggi

Obat-obat untuk kategori kelas II mempunyai jumlah absorpsi yang tinggi tetapi dengan jumlah disolusi yang rendah. Kecepatan disolusi obat secara in-vivo besar jika dosis obat ditingkatkan.

KELAS III : Kelarutan tinggi – Permeabilitas rendah

Obat-obat untuk kategori kelas III menunjukkan variasi kecepatan dan besarnya absorpsi obat yang tinggi terhadap permeabilitas. Jika disolusi obat cepat, maka variasi tersebut dapat disebabkan oleh perubahan fisiologi atau permeabilitas membran yang lebih baik daripada faktor bentuk dosis.

KELAS IV : Kelarutan rendah – Permeabilitas rendah

Obat-obat untuk kategori kelas IV menunjukkan banyak masalah untuk metabolisme oral yang efektif.

Dalam sistem klasifikasi biofarmasetikal, asam mefenamat termasuk dalam kategori kedua yaitu kelarutan rendah dengan daya tembus membran yang tinggi. Sehingga perlu peningkatan kelarutan untuk mendapatkan bioavailabilitas yang maksimal. Karena bioavailabilitas obat ditentukan oleh kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaan, kecepatan disolusi obat dalam cairan gastrointestinal dan absorpsi obat.

2. Termodinamika Kelarutan Obat

Pengetahuan mengenai parameter termodinamika suatu pelarutan dapat membantu dalam memahami mekanisme interaksi yang terjadi pada proses tersebut (Bustamante and Bustamante, 1996). Termodinamika berkaitan dengan hubungan kuantitatif antara panas dan bentuk lain dari energi, termasuk mekanika, kimia, elektrik, dan energi radiasi. Bila suatu proses berada dalam kesetimbangan, maka pada hakekatnya harga parameter termodinamika dapat ditentukan. Pelarutan juga merupakan proses kesetimbangan yang terjadi antara keadaan larut dan tidak larut (Martin dkk, 1993).

Untuk mengetahui seberapa besar fase yang terlarut dalam pelarut dapat menggunakan persamaan Scatchard-Hildebrand (Martin dkk, 1993) sebagai berikut :

$$-\log X_2 = \frac{\Delta H_f}{2,303RT} \left[\frac{T_o - T}{T_o} \right] + \frac{V_2 \Phi_1^2}{2,303RT} [\delta_1 - \delta_2]^2 \dots\dots\dots (3)$$

Dengan X_2 adalah kelarutan regular zat dalam fraksi mol, ΔH_f adalah beda entalpi peleburan, T_o adalah suhu lebur, T adalah suhu percobaan, R adalah

tetapan gas, δ_1 adalah parameter kelarutan solven, δ_2 adalah parameter kelarutan solut, V_2 adalah volume molar solut dan Φ_1 adalah fraksi volume solven.

Pada proses pelarutan dengan menggunakan kosolven bila hasil campuran antara kosolven air dan fase air merupakan dua bagian yang terpisah, maka rasio konsentrasi zat terlarut pada kedua fase tersebut merupakan kekuatan solubilisasinya (σ), dan dapat dianggap sebagai koefisien partisi semu kosolven air (Martin dkk, 1993).

Menurut persamaan Van't Hoff, beda entalpi (ΔH) dan beda entropi (ΔS) dari proses pelarutan dapat dihitung dengan persamaan (Martin dkk, 1993) sebagai berikut :

$$\log X = -\frac{(\Delta H)}{2,303.R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{2,303.R} \dots\dots\dots (4)$$

Dimana X adalah fraksi mol solut yang terlarut pada suhu T, R adalah tetapan gas. Selanjutnya, harga beda energi bebas (ΔG) dapat diperoleh dari persamaan berikut :

$$\Delta G = \Delta H - T.\Delta S \dots\dots\dots (5)$$

3. Spektroskopi Ultraviolet dan Cahaya Tampak

Suatu molekul sederhana apabila dikenai radiasi elektromagnetik akan mengabsorpsi radiasi elektromagnetik yang energinya sesuai. Interaksi tersebut akan meningkatkan energi potensial elektron pada tingkat keadaan eksitasi. Panjang gelombang dimana terjadi eksitasi elektronik yang memberikan absorpsi yang maksimal disebut sebagai panjang gelombang maksimal (λ_{max}). Penentuan

panjang gelombang maksimal yang pasti dapat dipakai untuk identifikasi molekul yang bersifat karakteristik sebagai data sekunder (Mulja dan Suharman, 1995).

Apabila molekul-molekul organik didalam larutan atau cairan yang akan dikenakan cahaya pada daerah spektrum cahaya UV, oleh molekul-molekul tersebut akan mengabsorpsi cahaya pada panjang gelombang tertentu bergantung pada jenis transisi elektron yang dihubungkan dengan absorpsi (Martin dkk, 1993).

Analisis dengan spektrofotometer UV selalu melibatkan pembacaan absorbansi radiasi elektromagnetik yang diteruskan molekul keduanya dikenal sebagai absorbansi (A) tanpa satuan dan transmittan dengan satuan persen (%T) (Mulja dan Suharman, 1995).

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c \dots\dots\dots (6)$$

$$A = \log I_0/I_t \dots\dots\dots (7)$$

Keterangan :

- A = Serapan
- I_0 = Intensitas sinar mula-mula
- I_t = Intensitas sinar yang melewati media
- ϵ = Absorbtivitas molar (lt.mol⁻¹.cm⁻¹)
- b = Tebal kuvet
- c = Kadar (molar)

4. Kosolven

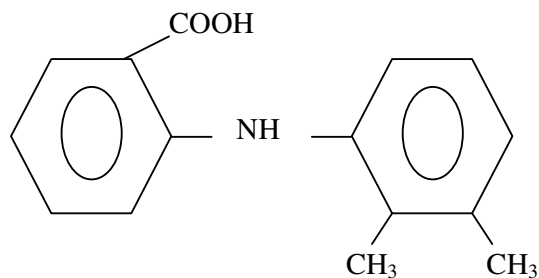
Kosolven adalah pelarut yang ditambahkan dalam suatu sistem untuk membantu melarutkan atau meningkatkan stabilitas dari suatu zat, cara ini disebut

kosolvensi. Cara ini cukup potensial dan sederhana dibanding beberapa cara lain yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan stabilitas suatu bahan. Penggunaan kosolven dapat mempengaruhi polaritas sistem, yang dapat ditunjukkan dengan perubahan tetapan dielektriknya (Swarbrick and Boylan, 1990).

Kosolven seperti etanol, propilen glikol, polietilen glikol, gliserin, dan glikofural telah lama digunakan sebagai zat untuk meningkatkan kelarutan obat dalam larutan pembawa berair. Efek peningkatan kelarutan ini terutama disebabkan oleh polaritas obat terhadap solven (air) dan kosolven. Pemilihan sistem kosolven yang tepat dapat menjamin kelarutan semua komponen dalam formulasi dan meminimalkan resiko pengendapan (presipitasi) karena pendinginan atau pengenceran oleh cairan darah. Akibatnya, hal ini akan mengurangi iritasi jaringan pada tempat administrasi obat (Yalkowsky, 1981).

5. Asam Mefenamat

Asam mefenamat adalah N-(2,3 Xilil) antranilat dengan rumus molekul $C_{15}H_{15}NO_2$ dan berat molekul 241,28. Struktur kimia asam mefenamat dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Struktur N-2,3 – Xililantranilat $C_{15}H_{15}NO_2$ (Depkes RI, 1995)

Asam mefenamat berupa serbuk hablur, putih atau hampir putih, melebur pada suhu lebih kurang 230°C disertai peruraian. Asam mefenamat larut dalam larutan alkali hidroksida, agak sukar larut dalam kloroform, sukar larut dalam etanol dan dalam metanol, praktis tidak larut dalam air (Depkes RI, 1995).

Asam mefenamat diabsorpsi dari gastrointestinal. Konsentrasi puncak dicapai setelah 2-4 jam pemberian. Waktu paruh 2-4 jam. Asam mefenamat berikatan kuat dengan protein plasma, lebih dari 50% di ekskresi melalui urin (Martindale, 1993). Khasiat dan penggunaan sebagai analgetik, antipiretik, dan antiinflamasi (Tjay dan Rahardja, 1978).

Dalam sistem BCS (*Biopharmaceutical Classification system*) asam mefenamat termasuk dalam kelas kedua yaitu dengan kelarutan rendah serta daya tembus membran yang tinggi (FDA, 2008).

6. Propilen Glikol

Propilen glikol adalah propana-1,2-diol dengan rumus molekul $C_3H_8O_2$ dan berat molekul 76,10. Struktur kimia propilen glikol dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Struktur Propana-1, 2-diol (Depkes RI, 1979)

Propilen glikol berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis, dan higroskopik. Propilen glikol dapat campur dengan air, dengan etanol (95%) P dan dengan kloroform P, larut dalam 6 bagian eter P, tidak dapat campur dengan eter minyak tanah P dan dengan minyak lemak (Depkes RI, 1979).

Propilen glikol dapat berfungsi sebagai pengawet, antimikroba, disinfektan, humektan, solven, stabilizer untuk vitamin dan kosolven yang dapat bercampur dengan air. Sebagai pelarut atau kosolven, propilen glikol digunakan dalam konsentrasi 10-30% larutan aerosol, 10-25% larutan oral, 10-60% larutan parenteral dan 0-80% larutan topikal. Propilen glikol digunakan secara luas dalam formulasi sediaan farmasi, industri makanan maupun kosmetik, dan dapat dikatakan relatif non toksik (Rowe dkk, 2003).

Dalam formulasi atau teknologi farmasi, propilen glikol secara luas digunakan sebagai pelarut, pengestrak dan pengawet makanan dalam berbagai sediaan farmasi parenteral dan non parenteral. Propilen glikol merupakan pelarut yang baik dan dapat melarutkan berbagai macam senyawa, seperti kortikosteroid, fenol, obat-obat sulfa, barbiturat, vitamin (A dan D), kebanyakan alkaloid dan berbagai anestetik lokal (Rowe dkk, 2003).

E. Landasan Teori

Asam mefenamat merupakan salah satu obat yang dinyatakan praktis tidak larut air (Depkes RI, 1979). Dalam klasifikasi sistem biofarmasetikal asam mefenamat termasuk dalam kategori kelas kedua yaitu mempunyai kelarutan rendah dalam larutan berair sehingga perlu penambahan pelarut untuk mendapatkan kelarutan yang maksimal (FDA, 2008). Bertolak dari pemikiran bahwa kelarutan adalah penting dalam formulasi suatu obat, maka dilakukan suatu teknik pengembangan formulasi yang dapat meningkatkan kelarutan suatu obat.

Kelarutan sendiri dapat ditingkatkan dengan beberapa cara salah satunya adalah dengan kosolvensi, yaitu penambahan zat pelarut dalam larutan pembawa berair.

Propilen glikol merupakan pelarut yang sering dan lazim digunakan dalam farmasi, dan sebagai salah satu kosolven yang dapat meningkatkan kelarutan.

Roseman dan Yalkowsky (1981) meneliti mengenai pengaruh berbagai sistem solven, diantaranya propilen glikol terhadap peningkatan kelarutan hidrokortison, heptil ester, dan alkil ester dari p-asam aminobenzoik. Pelarut propilen glikol terhadap hidrokortison dan beberapa ester pada larutan encer menunjukkan peningkatan dari 1,8 untuk hidrokortison menjadi 4,8 pada heptil ester. Kecenderungan yang sama juga terlihat pada alkil ester dan alkil paraben yaitu lebih banyak pelarut yang tidak berlawanan mempunyai peningkatan yang lebih besar. Jadi sesuai dengan teori *like dissolves like* bahwa suatu obat kelarutannya akan meningkat dalam pelarut yang cenderung memiliki sifat yang mirip dengan obat tersebut.

Dari semua penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa propilen glikol layak atau sesuai sekali dengan yang diharapkan, yaitu cocok untuk digunakan dalam peningkatan kelarutan pada sediaan oral maupun parenteral (Yalkowsky, 1981).

F. Hipotesis

Penambahan propilen glikol sebagai kosolven dapat meningkatkan kelarutan asam mefenamat.