



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI NANOSUSPENSI YANG DIBUAT
DENGAN ALAT *ULTRASOUND* DENGAN POLIVINILPIROLIDON
(PVP) SEBAGAI PEMBAWA NANOPARTIKEL SENYAWA ASAM
MEFENAMAT**

SKRIPSI

ALIP MUTAKIM

0606029164

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

PROGRAM STUDI FARMASI

DEPOK

DESEMBER 2010



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI NANOSUSPENSI YANG DIBUAT
DENGAN ALAT *ULTRASOUND* DENGAN POLIVINILPIROLIDON
(PVP) SEBAGAI PEMBAWA NANOPARTIKEL SENYAWA ASAM
MEFENAMAT**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar

Sarjana Farmasi

ALIP MUTAKIM

0606029164

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

PROGRAM STUDI FARMASI

DEPOK

DESEMBER 2010

HALAMAN PERNYATAAN ORISINILITAS

**Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan benar.**

Nama : Alip Mutakim

NPM : 0606029164

Tanda Tangan : 

Tanggal : Desember 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Alip Mutakim
NPM : 0606029164
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Preparasi dan Karakterisasi Nanosuspensi Yang Dibuat Dengan Alat *Ultrasound* Dengan Polivinilpirolidon (PVP) Sebagai Pembawa Nanopartikel Senyawa Asam Mefenamat.

Telah saya berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Iskandarsyah, M.S, Apt ()
Penguji I : Dra. Azizahwati, M.S., Apt ()
Penguji II : Prof.Dr. Effionora A, M.S ()
Penguji III : Drs. Umar Mansur, M.Sc ()

Ditetapkan di : Depok

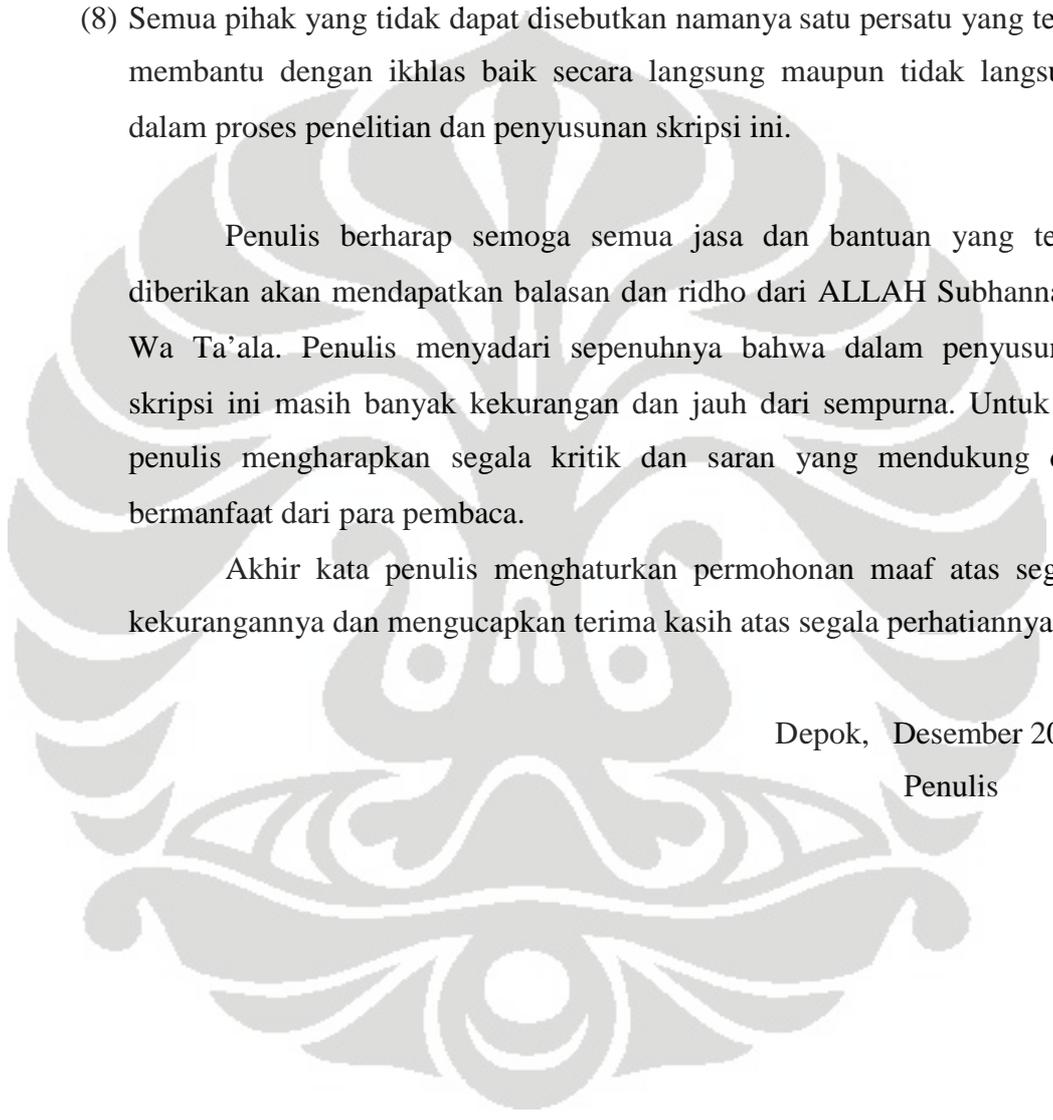
Tanggal :

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah robbil alamin, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran ALLAH Subhannahu Wa Ta'ala, karena berkat rahmat, taufik dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Nanosuspensi Yang Dibuat Dengan Alat *Ultrasound* Dengan Polivinilpirolidon (PVP) Sebagai Pembawa Nanopartikel Senyawa Asam Mefenamat”.

Skripsi ini di ajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Dalam penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapatkan bimbingan dan dukungan serta pengarahan baik secara moril maupun materil dari semua pihak. Oleh karena itu, dengan segenap kerendahan dan kesungguhan hati penulis ingin mengucapkan terma kasih yang sebesar-besarnya kepada :

- (1) Bapak Dr. Iskandarsyah, M.S, Apt selaku pembimbing skripsi yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian ini, serta banyak memberikan bimbingan, ilmu, saran, motivasi, dan bantuan lainnya yang sangat bermanfaat selama penelitian dan penyusunan skripsi;
- (2) Ibu Santi Purna Sari S.Si., M.Si selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan dan bantuan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI;
- (3) Ibu Prof. Dr. Yahdiana Harahap M.S, selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI, yang telah memberikan kesempatan sehingga penulis dapat menimba ilmu di Departemen Farmasi FMIPA UI;
- (4) Seluruh staf pengajar, karyawan dan laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah membantu penulis selama masa pendidikan dan penelitian;
- (5) Kedua orang tua serta kedua adik saya tercinta yang senantiasa memberikan doa, semangat, pengertian, perhatian, dan kasih sayang, serta seluruh keluarga atas dukungannya kepada penulis selama ini;

- 
- (6) Rekan-rekan penelitian di laboratorium farmasetika Farmasi FMIPA UI serta teman-teman farmasi UI angkatan 2006 atas kebersamaan, kerjasama, keceriaan, kesediaan berbagi suka duka, dukungan, semangat, dan bantuan yang diberikan kepada penulis;
 - (7) Teman-teman di kosan Robertha yang telah berbagi duka, selalu mengasihi dan menyayangi ketika sakit, terima kasih semuanya;
 - (8) Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah membantu dengan ikhlas baik secara langsung maupun tidak langsung dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis berharap semoga semua jasa dan bantuan yang telah diberikan akan mendapatkan balasan dan ridho dari ALLAH Subhannahu Wa Ta'ala. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari sempurna. Untuk itu penulis mengharapkan segala kritik dan saran yang mendukung dan bermanfaat dari para pembaca.

Akhir kata penulis menghaturkan permohonan maaf atas segala kekurangannya dan mengucapkan terima kasih atas segala perhatiannya.

Depok, Desember 2010

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Alip Mutakim
NPM : 0606029164
Program Studi : Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Preparasi dan Karakterisasi Nanosuspensi Yang Dibuat Dengan Alat *Ultrasound* Dengan Polivinilpirolidon (PVP) Sebagai Pembawa Nanopartikel Senyawa Asam Mefenamat

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis atau pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : Desember 2010

Yang menyatakan



(Alip Mutakim)

vii

vii

ABSTRAK

Nama : Alip Mutakim
Program Studi : Farmasi
Judul : Preparasi dan Karakterisasi Nanosuspensi Yang Dibuat Dengan Alat *Ultrasound* Dengan Polivinilpirolidon (PVP) Sebagai Pembawa Nanopartikel Senyawa Asam Mefenamat.

Penelitian ini bertujuan untuk membuat dan mengkarakterisasi nanosuspensi dengan polivinilpirolidon (PVP) sebagai pembawa nanopartikel asam mefenamat menggunakan *vibrating mill* dan alat *ultrasound*. Nanosuspensi yang telah diperoleh dikarakterisasi menggunakan mikroskop optik dan PSA untuk melakukan optimasi nanosuspensi yang terbentuk. Hasil karakterisasi nanosuspensi yang terbentuk memperlihatkan ukuran diameter rata-rata sebesar 623,9 nm dengan standar deviasi (SD) sebesar 310,7 nm. Kemudian, nanosuspensi asam mefenamat dilakukan pengeringan beku. Nanosuspensi dan baku asam mefenamat dikarakterisasi dengan XRD dan dimasukkan kedalam cangkang kapsul keras untuk dilakukan uji disolusi. Hasil uji profil disolusi pada medium dapar tris memperlihatkan bahwa nanosuspensi asam mefenamat mempunyai pola pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan dibandingkan dengan bahan baku asam mefenamat.

Kata Kunci :
Asam mefenamat, polivinilpirolidon, nanosuspensi, metode pengeringan beku, PSA, XRD, uji profil disolusi, *vibrating mill*, alat *ultrasound*.

xvii + 70 halaman; gambar; tabel; lampiran

Bibliografi : 30 (1976 – 2010)

ABSTRACT

Name : Alip Mutakim
Study Program: Farmasi
Title : Preparation and Characterization Nanosuspension Created with *Ultrasound* Equipment with Polyvinylpyrrolidone (PVP) as The Vehicle Nanoparticles Mefenamic Acid Compounds

This research aims to create and characterize nanosuspension with Polyvinylpyrrolidone (PVP) as the vehicle of mefenamic acid nanoparticles using vibrating mill and ultrasound equipment. Nanosuspension obtained were characterized by optical microscope and PSA to perform optimization nanosuspension formed. The result of characterization showed nanosuspension forming an average diameter is 623.9 nm with a standard deviation (SD) is 310.7 nm. Then, nanosuspension of mefenamic acid is freeze drying. Nanosuspension and raw materials of mefenamic acid characterization by XRD and put in a hard capsule shell for dissolution test. Dissolution profile test results on tris buffer medium indicates that nanosuspension of mefenamic acid has a pattern of drug release is slower and constant compared with the raw material of mefenamic acid.

Key words :
Mefenamic acid, Polyvinylpyrrolidone, Nanosuspension, *freeze dryer*, PSA, XRD, Dissolution profile test, vibrating mill, ultrasound equipment.

xvii + 70 pages; figures; tables; appendixes
Bibliography : 30 (1976 – 2010)

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	3
2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Asam Mefenamat	4
2.2 Polivinilpirolidon	5
2.3 Nanosuspensi	6
2.4 Kelarutan	7
2.5 Kristalisasi	10
2.6 Vibrating Ball Mill	11
2.7 Karakterisasi	12
2.8 Spektrofotometer UV-Vis	13
2.9 Evaluasi pada Kapsul Asam Mefenamat	15
3. METODOLOGI PENELITIAN	18
3.1 Lokasi	18
3.2 Alat dan Bahan	18
3.3 Cara Kerja	19
4. HASIL DAN PEMBAHASAN	26
4.1 Mengurangi Ukuran Partikel Serbuk Asam Mefenamat dengan Menggunakan Alat <i>Vibrating Ball Mill</i>	26
4.2 Pembuatan Nanosuspensi Asam Mefenamat serta Evaluasi Nanosuspensi	26
4.3 Rekrystalisasi Nanosuspensi Asam Mefenamat Menggunakan Pelarut Organik (Etanol)	29
4.4 Pembuatan Suspensi Kering Menggunakan Freeze Dyer	31

4.5	Penetapan Kadar Asam Mefenamat dengan Spektrofotometri UV-Vis	31
4.6	Karakterisasi Sampel Nanosuspensi Asam Mefenamat menggunakan XRD	32
4.7	Pembuatan Sediaan Kapsul Asam Mefenamat	32
4.8	Pembuatan Larutan Dapar Tris 0,05 M	33
4.9	Uji profil Disolusi	33
4.10	Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Mefenamat Dalam Pelarut Dapar Tris 0,05 M.....	34
5.	KESIMPULAN DAN SARAN	35
5.1	Kesimpulan	35
5.2	Saran	35
	DAFTAR ACUAN	36
	GAMBAR	39
	TABEL	53
	LAMPIRAN	60



DAFTAR GAMBAR

Gambar 4.1.	Makroskopis bahan baku asam mefenamat	39
Gambar 4.2.	Makroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi menggunakan pelarut organik (etanol)	39
Gambar 4.3.	Makroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu <i>ultrasound</i> 1 jam dan kadar PVP 1%	39
Gambar 4.4.	Mikroskopis hasil <i>vibrating ball mill</i> selama 3 menit pada perbesaran 40X	40
Gambar 4.5.	Mikroskopis hasil <i>vibrating ball mill</i> selama 6 menit pada perbesaran 40X	40
Gambar 4.6.	Mikroskopis hasil <i>vibrating ball mill</i> selama 9 menit pada perbesaran 40X.....	40
Gambar 4.7.	Mikroskopis hasil <i>vibrating ball mill</i> selama 12 menit pada perbesaran 40X.....	41
Gambar 4.8.	Mikroskopis hasil <i>vibrating ball mill</i> selama 15 menit pada perbesaran 40X	41
Gambar 4.9.	Mikroskopis bahan baku asam mefenamat pada perbesaran 40X	41
Gambar 4.10.	Mikroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi menggunakan pelarut organik (etanol) pada perbesaran 40X	42
Gambar 4.11.	Mikroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu <i>ultrasound</i> 1 jam dan kadar PVP 1% pada perbesaran 40X.....	42

Gambar 4.12. Mikroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu <i>ultrasound</i> 2 jam dan kadar PVP 1% pada perbesaran 40X.....	42
Gambar 4.13. Mikroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu <i>ultrasound</i> 3 jam dan kadar PVP 1% pada perbesaran 40X.....	43
Gambar 4.14. Mikroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu <i>ultrasound</i> 2 jam dan kadar PVP 2% pada perbesaran 40X.....	43
Gambar 4.15. Mikroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu <i>ultrasound</i> 2 jam dan kadar PVP 3% pada perbesaran 40X.....	43
Gambar 4.16 Grafik mean dan standar deviasi dari diameter partikel sampel dengan variasi waktu <i>ultrasound</i> pada nanosuspensi asam mefenamat diukur dengan menggunakan alat PSA.....	44
Gambar 4.17 Grafik mean dan standar deviasi dari diameter partikel sampel dengan variasi kadar PVP pada nanosuspensi asam mefenamat diukur menggunakan alat PSA.....	45
Gambar 4.18 Grafik mean dan standar deviasi dari diameter partikel sampel bahan baku asam mefenamat, hasil <i>vibrating ball mill</i> , nanosuspensi dalam pelarut organik, dan nanosuspensi dengan PVP 1% dan waktu <i>ultrasound</i> 1 jam diukur menggunakan alat PSA.....	46
Gambar 4.19 Kurva diameter partikel dari sampel nanosuspensi asam mefenamat dengan variasi waktu di <i>ultrasound</i> diukur menggunakan alat PSA.....	47
Gambar 4.20 Kurva diameter partikel dari sampel nanosuspensi asam mefenamat dengan variasi kadar PVP diukur menggunakan alat PSA.....	47

Gambar 4.21	Kurva diameter partikel dari bahan baku asam mefenamat, hasil vibrating mill asam mefenamat, sampel nanosuspensi asam mefenamat dalam pelarut organik (etanol), dan sampel nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 1% dan waktu <i>ultrasound</i> 1 jam diukur menggunakan alat PSA.....	48
Gambar 4.22	Pola difraktogram bahan baku asam mefenamat.....	48
Gambar 4.23	Pola difraktogram nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi menggunakan pelarut organik (etanol).....	49
Gambar 4.24	Pola difraktogram nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu <i>ultrasound</i> 1 jam dan kadar PVP 1%.....	49
Gambar 4.25	Kurva panjang gelombang maksimum asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1N.....	50
Gambar 4.26	Kurva panjang gelombang maksimum asam mefenamat dalam pelarut dapar tris 0,05 M.....	50
Gambar 4.27	Kurva persamaan regresi linear asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1 N pada panjang gelombang 285,2 nm..... 51	51
Gambar 4.28	Kurva persamaan regresi linear asam mefenamat dalam pelarut dapar tris 0,05 M pada panjang gelombang 286 nm....	51
Gambar 4.29	Kurva profil disolusi dari bahan baku asam mefenamat, nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik dan sampel nanosuspensi kering asam mefenamat.....	52

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1.	Data penimbangan bahan pada pembuatan nanosuspensi dengan variasi waktu dalam alat ultrasound.....	53
Tabel 4.2.	Data penimbangan bahan pada pembuatan nanosuspensi dengan variasi kadar PVP.....	53
Tabel 4.3.	Data diameter ukuran partikel semua sampel diukur dengan alat PSA.....	53
Tabel 4.4.	Data ukuran partikel dengan alat PSA dilihat dari diameter rata-rata dan standar deviasi sampel.....	56
Tabel 4.5.	Data ukuran partikel dengan alat PSA pada baku asam mefenamat, hasil <i>vibrating ball mill</i> dan nanosuspensi asam mefenamat dalam pelarut organik.....	56
Tabel 4.6.	Pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1 N.....	56
Tabel 4.7.	Pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut dapar tris 0,05 M.....	57
Tabel 4.8.	Serapan bahan baku asam mefenamat hasil uji profil disolusi secara triplo.....	57
Tabel 4.9.	Serapan nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik hasil uji profil disolusi secara triplo.....	57
Tabel 4.10.	Serapan nanosuspensi kering asam mefenamat dengan waktu <i>ultrasound</i> 1 jam dan kadar PVP 1% hasil uji profil disolusi secara triplo.....	58
Tabel 4.11.	Persentasi kadar bahan baku asam mefenamat hasil uji profil disolusi secara triplo.....	58
Tabel 4.12.	Persentasi kadar nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik hasil uji profil disolusi secara triplo.....	58

Tabel 4.13 Persentasi kadar nanosuspensi asam mefenamat dengan waktu *ultrasound* 1 jam dan kadar PVP 1% hasil uji profil disolusi secara triplo 59



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Kelarutan asam mefenamat dalam etanol.....	60
Lampiran 2.	Perhitungan diameter rata-rata (mean) asam mefenamat dari data diameter ukuran partikel.....	61
Lampiran 3.	Perhitungan standar deviasi (SD) asam mefenamat dari data diameter ukuran partikel.....	63
Lampiran 4.	Pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1 N.....	65
Lampiran 5.	Pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut dapar tris 0,05 M.....	66
Lampiran 6.	Perhitungan kadar nanosuspensi kering asam mefenamat dari kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1 N...	67
Lampiran 7.	Perhitungan kadar nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik (etanol) dari kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1 N.....	68
Lampiran 8.	Perhitungan kadar sampel hasil uji profil disolusi.....	69
Lampiran 9.	Sertifikat analisis senyawa asam mefenamat.....	70

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dengan banyaknya perkembangan teknologi dalam dunia farmasi, banyak dilakukan penelitian untuk mendapatkan formula obat agar memenuhi persyaratan, salah satunya dilakukan agar obat memenuhi efek terapi yang cepat sehingga dapat mengoptimalkan pemakaian obat. Menurut PerMenKes 917/Menkes/Per/x/1993, obat jadi adalah sediaan atau paduan-paduan yang siap digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki secara fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosa, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi.

Suatu obat harus mempunyai kelarutan dalam air agar manjur secara terapi sehingga obat masuk ke sistem sirkulasi dan menghasilkan suatu efek terapeutik. Senyawa-senyawa yang tidak larut seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu (Herlina, 2008). Kenyataan tersebut mengakibatkan perlu dilakukan beberapa usaha untuk meningkatkan kecepatan pelarutan bagi obat-obat yang mempunyai sifat kelarutan yang kurang baik di dalam air. Banyak bahan obat yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah atau dinyatakan praktis tidak larut, umumnya mudah larut dalam cairan organik (Martin, Swarbrick, & Cammarata, 1993). Hal ini merupakan tantangan besar bagi para *farmasis* dan formulator untuk menemukan suatu metode peningkatan laju pelarutan suatu obat yang praktis tidak larut dalam air.

Beberapa metode dan teknologi peningkatan kelarutan dan laju disolusi suatu bahan obat telah dikembangkan, antara lain dengan penambahan senyawa pengompleks, pembuatan sediaan garam, pengaturan pH, pembuatan sediaan dispersi padat, dan lain-lain (Sweetana and Ajers, 1996). Salah satu teknologi yang sedang dikembangkan adalah teknologi nanopartikel. Pada metode dan teknologi ini, partikel obat yang berukuran mikrometer diproses sehingga menghasilkan partikel dengan ukuran nanometer (100 nm - 1000 nm)

(Moschwitzer, 2010). Akibatnya luas permukaan partikel meningkat secara signifikan, sehingga diharapkan kelarutan dan laju disolusinya akan meningkat. Metode yang digunakan berbagai macam di antaranya formulasi sediaan nanolipid, formulasi sediaan nanoemulsi, metode nanopartikel secara koprecipitat, *wet milling* atau *wet grinding*, dan nanopartikel dapat juga dibuat dari monomer seperti alkilsianoakrilat dengan proses polimerisasi sederhana untuk sediaan obat bersasaran (Ben, 1994).

Senyawa asam mefenamat merupakan derivat N-asam fenilalanin, yang banyak digunakan sebagai analgetika-antipiretika dan anti inflamasi. Asam mefenamat memiliki titik lebur yang tinggi (230°C - 231°C) dan sangat sedikit larut dalam air (pada air pH 7,1 temperatur 37°C kelarutannya 0,008 g/100 ml) (The Merck Index, 1976). Obat asam mefenamat dengan titik lebur yang tinggi dan kelarutan yang kecil, akan menyebabkan bioavailabilitas obat menjadi rendah karena sebagian besar obat akan terbuang dari tempat absorpsinya sebelum obat sempat terdispersi molekuler. Solusi dari permasalahan tersebut, perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dari asam mefenamat.

Beberapa metode telah dilakukan dalam upaya untuk meningkatkan kelarutan dan dengan demikian meningkatkan ketersediaan hayati pada obat yang kelarutannya kecil. Salah satu upaya yang dilakukan untuk meningkatkan kelarutan asam mefenamat adalah meningkatkan luas permukaan senyawa asam mefenamat dengan cara memperkecil ukuran partikel asam mefenamat. Kelarutan dan laju disolusi suatu obat tergantung pada luas permukaan partikel obat dan mengurangi ukuran partikel dengan demikian mempercepat disolusi (Müller, Jacobs, & Kayser, 2001). Oleh karena itu penelitian kali ini akan membentuk nanopartikel asam mefenamat dengan metode nanosuspensi menggunakan alat *ultrasound* dengan pembawa polivinilpirolidon (PVP). Selanjutnya akan mengamati kelarutan nanopartikel asam mefenamat pada uji profil disolusi.

Bahan obat yang akan diformulasi, terlebih dahulu dibuat sediaan nanosuspensi yang terdiri dari bahan obat, air suling, dan pembawa. Fungsi

pembawa disini adalah untuk menurunkan tegangan permukaan partikel bahan obat sehingga lebih mudah dibasahi oleh air suling dan menjaga stabilitasnya selama proses pembuatan nanosuspensi. Dalam pembuatan nanosuspensi digunakan variasi pembawa dan waktu selama *ultrasound*, kemudian setiap sampel akan dilakukan uji dengan PSA untuk mengetahui ukuran partikel sehingga bisa diketahui sampel dengan ukuran yang terbaik. Satu sampel yang terbaik akan dilakukan uji lebih lanjut (XRD dan uji profil disolusi) setelah sebelumnya dikeringkan terlebih dahulu.

III.2 Tujuan Penelitian

1. Membuat nanosuspensi menggunakan alat *ultrasound* dengan menggunakan polivinilpirolidon (PVP) sebagai pembawa nanopartikel senyawa asam mefenamat.
2. Membandingkan profil disolusi dari kapsul asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan bahan baku asam mefenamat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

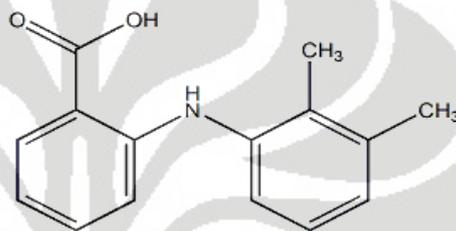
2.1 Asam Mefenamat

Asam Mefenamat mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 102,0 % $C_{15}H_{15}NO_2$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Nama Kimia : Asam N-2,3-xililantranilat [61-68-7]

Rumus Molekul : $C_{15}H_{15}NO_2$

Rumus Bangun :



Berat Molekul : 241,29

Jarak Lebur : $227^{\circ}C - 232^{\circ}C$ (Gennaro, 1990)

Pemerian : Serbuk putih; putih atau hampir putih.

Kelarutan : Larut dalam larutan alkali hidroksida; agak sukar larut dalam kloroform; sukar larut dalam etanol (1:185) dan dalam methanol; praktis tidak larut dalam air (1:24000) (Departemen kesehatan RI, 1995).

Higroskopisitas : Asam mefenamat nonhigroskopis (Gennaro, 1990).

Susut Pengeringan : Tidak lebih dari 1,0 % lakukan pengeringan pada suhu $105^{\circ}C$ selama 4 jam.

Sisa Pemijaran : Tidak lebih dari 0,1 % (The United States Pharmacopeial convention Inc, 2006)

Wadah dan penyimpanan : Dalam wadah tertutup, tidak tembus cahaya (Departemen kesehatan RI, 1995).

Indikasi : Sebagai analgesik dan anti inflamasi (Wilmana, 2007).

Stabilitas Zat aktif

a. Cahaya

Warna serbuk berubah menjadi lebih gelap pada paparan cahaya cukup lama.

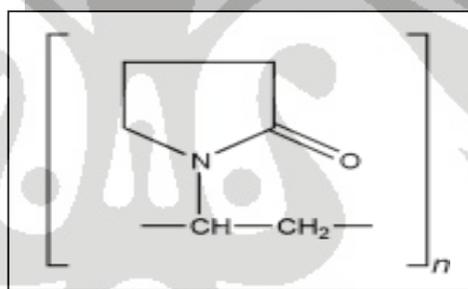
b. Panas

Stabil pada suhu 25⁰ C (Gennaro, 1990).

2.2 Polivinilpirolidon (PVP)

Sinonim : poly[1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethylene]; polyvidone; polyvinylpyrrolidone; PVP; 1-vinyl-2-pyrrolidinone polymer.

Rumus bangun :



Gambar.2.2 Struktur Polivinilpirolidon (Excipien, 2006)

Polivinilpirolidon (PVP) merupakan suatu polimer yang dihasilkan dari polimerisasi yang mempunyai variasi perpanjangan rantai dan berat molekul yang berbeda. Berat molekulnya berkisar antara 10.000 – 700.000 dengan rumus molekul (C₄H₈NO)_n.

Dalam formulasi farmasetika PVP lebih sering digunakan dalam bentuk sediaan padat seperti tablet. Dalam formulasi sediaan tablet PVP berfungsi sebagai pengikat dengan metode granulasi basah dan dalam pembuatan dispersi padat digunakan sebagai bahan pembawa. PVP digunakan sebagai pelarut dalam

formulasi oral dan parenteral serta PVP dapat meningkatkan laju disolusi dari obat yang kelarutan tidak baik dalam sediaan padat.

PVP berbentuk serbuk, berwarna putih sampai putih krem, tidak berbau dan higroskopis. Mudah larut dalam asam, kloroform, etanol 96%, keton, metanol dan air. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan minyak mineral (Wade dan Weller, 2006).

2.3 Nanosuspensi

Nanosuspensi adalah suatu koloidal dispersi dalam ukuran sub-micron dari partikel obat yang murni, caranya dengan cara meningkatkan luas permukaan untuk proses disolusi. Laju disolusi, tergantung dari luas permukaan dan faktor lainnya, hal ini dapat ditunjukkan oleh persamaan Noyes–Whitney:

$$dC/dt = (DS/h)(C_s - C)$$

keterangan :

dC/dt = laju disolusi

D = koefisien difusi

S = luas permukaan

h = ketebalan layer difusi

C_s = konsentrasi larutan jenuh

C = konsentrasi zat aktif yang larut dalam waktu tertentu

Obat yang kurang larut dalam air dapat diformulasikan dalam bentuk nanopartikel dimana dengan meningkatnya luas permukaan akan meningkatkan laju disolusi disertai dengan berkurangnya partikel obat. Membentuk kumpulan partikel yang lebih kecil dari suatu partikel yang berukuran besar dengan bantuan kosolven. Diasumsikan partikel obat yang berbentuk mirip bola, dengan mengurangi ukuran partikel dari 10 μ m menjadi 200 nm maka meningkatkan ukuran luas permukaan obat menjadi 50 kali lipat, yang mana akan berpengaruh terhadap absorpsi obat.

Nanopartikel dapat diproduksi dengan *wet milling*, homogenisasi, teknik pengendapan dan juga dapat menggunakan alat *ultrasound*. Nanosuspensi tidak

Universitas Indonesia

stabil dalam perubahan suhu, akan cenderung dari ukuran partikel dapat berkembang kembali menjadi seperti semula dan karena itu penstabil (pembawa) digunakan menjaga dari ukuran partikel. Pemilihan dan konsentrasi penstabil dipilih untuk menaikkan pada proses peningkatan ukuran partikel dan umumnya stabil pada formulasi dilihat secara fisikli. Untuk lebih efektif, suatu penstabil harus dapat membasahai permukaan dari partikel obat dan menyediakan suatu barrier sterik atau ionik untuk mencegah nanopartikel teragregasi. Banyak digunakan eksipien farmasi untuk penstabil seperti selulosa, pluronic, polisorbit, dan povidon.

Ukuran partikel rata-rata biasanya berkisar dari 100 nm sampai 1000 nm. Jika partikel obat yang tersuspensi dalam medium dispersi menggunakan pembawa yang digunakan sebagai penghantaran obat, maka formulasi ini dianggap sebagai nanosuspensi. Dalam rangka mengembangkan bentuk sediaan padat, nanosuspensi ini harus diubah melalui semprot seperti pengeringan, pengeringan beku atau granulasi produk kering (Moschwitzter, 2010).

2.4 Kelarutan

Menurut Farmakope Indonesian edisi IV kelarutan adalah zat dalam bagian tertentu pelarut, kecuali dinyatakan lain menunjukkan bahwa 1 bagian bobot zat padat atau 1 bagian volume zat cair larut dalam volume tertentu pelarut (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Suatu larutan jenuh adalah larutan yang jenuh dengan zat terlarut sehingga tidak dapat melarutkan lagi zat tersebut (*Saturated solution*). Larutan tidak jenuh adalah larutan yang belum jenuh dengan zat terlarut sehingga masih dapat melarutkan lagi zat tersebut (*Unsaturated solution*). Sedangkan larutan lewat jenuh adalah larutan yang kandungan zat terlarutnya lebih tinggi dari pada kandungan dalam larutan jenuh pada temperatur yang sama (biasanya diperoleh dengan mendinginkan larutan jenuh dengan perlahan-lahan) (*Supersaturated solution*) (Pudjaatmaka, 1989).

Tabel 2.1 Istilah Perkiraan Kelarutan (Martin et al., 1990)

Istilah	Bagian pelarut yang dibutuhkan untuk 1 bagian zat terlarut
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

Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan suatu zat padat dalam cairan antara lain (Martin et al., 1990) :

a. Intensitas Pengadukan

Pada pengadukan yang rendah aliran bersifat pasif. Zat padat tidak bergerak dan kecepatan pelarutan bergantung pada bagaimana karakter zat padat tersebut menghambur dari dasar wadah. Zat padat dan larutannya tidak berpindah ke atas sistem sehingga mempunyai perbedaan konsentrasi. Pada pengadukan yang tinggi sistem menjadi turbulente. Gaya sentrifugal dari putaran cairan mendorong partikel ke arah luar dan atas.

b. pH (keasaman atau kebasaan)

Kebanyakan obat adalah elektrolit lemah. Obat-obat ini bereaksi dengan kelompok asam dan basa kuat serta dalam jarak pH tertentu berada pada bentuk ion yang biasanya larut dalam air, sehingga jelaslah bahwa kelarutan elektrolit lemah sangat dipengaruhi oleh pH larutan.

c. Suhu

Perubahan kelarutan suatu zat terlarut karena pengaruh suhu erat hubungannya dengan panas pelarutan dari zat tersebut. Panas pelarutan didefinisikan sebagai banyaknya panas yang dibebaskan atau diperlukan apabila satu mol zat terlarut dilarutkan dalam dalam suatu pelarut untuk menghasilkan satu larutan jenuh. Kenaikan temperatur menaikkan kelarutan zat padat yang mengabsorpsi panas (proses *endotermik*) apabila dilarutkan. Pengaruh ini sesuai dengan asas Le Chatelier, yang mengatakan bahwa sistem cenderung menyesuaikan diri sendiri dengan cara yang sedemikian rupa sehingga akan melawan suatu tantangan misalnya kenaikan temperatur.

Sebaliknya jika proses pelarutan *eksoterm* yaitu jika panas dilepaskan, temperatur larutan dan wadah terasa hangat bila disentuh. Kelarutan dalam hal ini akan turun dengan naiknya temperatur. Zat padat umumnya termasuk dalam kelompok senyawa yang menyerap panas apabila dilarutkan.

d. Komposisi cairan pelarut

Seringkali zat pelarut lebih larut dalam campuran pelarut daripada dalam satu pelarut saja. Gejala ini dikenal dengan melarut bersama (kosolvensi) dan kombinasi pelarut menaikkan kelarutan dari zat terlarut disebut kosolven.

e. Ukuran partikel

Ukuran dan bentuk partikel juga berpengaruh terhadap kelarutan partikel. Semakin kecil ukuran partikel semakin besar kelarutan suatu bahan obat. Hal ini karena luas permukaan partikel zat semakin luas untuk dapat berinteraksi dengan pelarut.

f. Pengaruh surfaktan

Obat yang bersifat asam lemah dan basa lemah yang sukar larut, dapat dilarutkan dengan bantuan kerja dari zat aktif permukaan dengan menurunkan tegangan permukaan antara zat terlarut dengan mediumnya. Jika digunakan surfaktan dalam formulasi obat, maka kecepatan pelarutan obat tergantung jumlah dan jenis surfaktan yang digunakan. Pada umumnya dengan adanya penambahan surfaktan dalam suatu formula akan menambah kecepatan pelarutan bahan obatnya.

g. 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 berpengaruh lain harus dipertimbangkan.

Metode ini membuat pentingnya pembentukan kompleks molekuler. Di bawah 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, daya resorpsi dan tersatukannya, 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.

h. Tekanan

Pada umumnya perubahan volume larutan yang dikarenakan perubahan tekanan kecil, sehingga diperlukan tekanan yang sangat besar untuk dapat mengubah kelarutan suatu zat.

2.5 Kristalisasi

Menurut definisi, kristalisasi adalah proses pembentukan fase padat (kristal) komponen tunggal dari fase cair (larutan atau lelehan) yang multi komponen, dan dilakukan dengan cara pendinginan, penguapan dan atau kombinasi pendinginan dan penguapan. Proses pembentukan kristal dilakukan dalam tiga tahap, yaitu (Paryanto, 2000):

- 1) pencapaian kondisi super/lewat jenuh (*supersaturation*),
- 2) pembentukan inti kristal (*nucleation*), dan
- 3) pertumbuhan inti kristal menjadi kristal (*crystal growth*). Kondisi super jenuh dapat dicapai dengan pendinginan. Penguapan, penambahan presipitan atau sebagai akibat dari reaksi kimia antara dua fase yang homogen. Sedangkan pembentukan inti kristal terjadi setelah kondisi super/lewat jenuh (*supersaturated*) tercapai (Paryanto, 2000).

Kristal terbentuk dari larutan lewat jenuh (*supersaturated*) melalui 2 langkah, yaitu :

1. nukleasi, pembentukan inti kristal.
2. pertumbuhan kristal.

Jika semula larutan tidak berisi padatan, pembentukan inti terjadi sebelum kristal tumbuh. Inti-inti baru secara kontinyu terbentuk, sementara inti-inti yang sudah ada tumbuh menjadi kristal. Mekanisme nukleasi pada sistem padat-cair dibagi dalam 2 kategori, yaitu:

1. *Primary nucleation*.

Nukleasi akibat penggabungan molekul-molekul solut membentuk *clusters* yang kemudian tumbuh menjadi kristal. Dalam larutan supersaturasi, terjadi penambahan solut sehingga mendifusi ke *clusters* dan tumbuh menjadi lebih stabil. Ukuran kristal besar, maka solubility kecil, sebaliknya ukuran kristal kecil maka *solubility* besar. Oleh karenanya, jika ada kristal yang berukuran lebih besar maka kristal akan tumbuh, sedangkan kristal kecil akan terlarut lagi.

2. *Secondary nucleation (contact nucleation)*

Nukleasi terjadi jika kristal bertabrakan dengan bahan lain, pengaduk, dinding/pipa tangki. Nukleasi dapat dipercepat dengan adanya bibit kristal, energi aktivasinya lebih kecil dari pada *primary nucleation*.

2.6 *Vibrating Ball Mill*

Serbuk yang sangat lembut memerlukan waktu yang lebih panjang untuk penggilingan. Dalam hal ini penggunaan *vibrating ball mill* adalah lebih baik

yaitu dengan adanya energi yang tinggi dari tumbukan diberikan pada partikel dan adanya penggilingan yang diakselerasi oleh wadah dari vibrating. Alat penggilingan ini mengandung sebuah motor elektrik yang terhubung pada batang wadah dengan gabungan yang elastic sehingga tidak mudah putus. Selama operasi, 80% dari wadah diisi dengan serbuk yang akan di grinding.

Pada umumnya, frekuensi getaran antara 1500 sampai 3000 osilasi/menit. Panjang amplitude osilation adalah 2 sampai 3 mm. Wadah dan bola terbuat dari baja dimana diameter wadah adalah 10-20 mm. Hasil ukuran partikel biasanya antara 1-100 mikron.

2.7 Karakterisasi

2.7.1 Mikroskop

Disebabkan oleh kemudahannya, cara mikroskopik menjadi meluas penggunaannya, khususnya karena memungkinkan untuk mengenali bentuk luar partikel dan pembentukan aglomerat, disamping menentukan ukuran setiap partikel. Dengan bantuan sebuah micrometer okuler yang telah ditera, dilakukan analisa ukuran partikel dari 500 – 1000 partikel/setiap pengukuran. Perbesaran maksimal yang dapat digunakan, artinya perbesaran yang sesuai dengan daya resolusi mata manusia (kira-kira 0,1 m), adalah kira-kira 550 kali. Dengan peralatan pembantu yang cocok, seperti misalnya peralatan okuler khusus yang akan memudahkan pengukuran dan perhitungannya.

2.7.2 Powder X-Ray Diffraction (XRD)

Teknik Powder X-Ray Diffraction (difraksi sinar-x serbuk) menjadi sangat penting bagi saintis farmasi karena merupakan metode yang paling mudah dan cepat untuk memperoleh informasi fundamental tentang struktur zat kristal dalam bentuknya yang biasa diperoleh. Karena mayoritas senyawa obat dijumpai sebagai serbuk kristal, maka pola serbuk senyawa ini sering kali dipakai sebagai sidik jari yang segera diperoleh untuk menentukan jenis strukturnya (Soewandhi, 2006).

Prinsip dasar teknik difraksi sinar-x yaitu berkas sinar-x monokromatis yang terkolimasi terdifraksi dalam berbagai arah bila jatuh pada hablur yang berotasi

atau serbuk hablur yang terorientasi acak. Hablur bertindak sebagai kisi-kisi difraksi tiga dimensi terhadap radiasi ini (FI IV, 1995).

2.7.3 PSA (*Particle Size Analyzer*)

Analisis ukuran partikel mengukur ukuran butir atau partikel dalam sampel. PSA menggunakan metode seperti hamburan cahaya, sedimentasi, difraksi laser dan lain-lain untuk menghitung ukuran partikel. Analisis ukuran partikel dapat mengukur ukuran banyak partikel dalam sampel yang sangat cepat dan dapat memberikan data distribusi ukuran partikel, dimana alat ini banyak digunakan pada industri besar.

Aplikasi dari instrument difraksi laser adalah mengukur partikel dari ukuran 0,1 sampai 3000 micron. Kebanyakan analisis difraksi laser dapat mengukur ukuran di bawah batas limit dimana itu dapat diperoleh dengan memilih sebuah instrumen dengan range batas yang lebar, untuk resolusi perhitungan besar biasanya menggunakan instrument yang ukuran partikel di luar dari range alat dari serbuk yang diukur. Juga dapat digunakan analisis difraksi laser untuk menghitung dispersi partikel (dimana partikel yang sama bentuk dan ukuran) antara 0,02 dan 0,1 mikron (20 dan 100 nanometer), metode pengukuran lainnya, seperti *dynamic light scattering*, *capillary hydrodynamic fractionation*, *acoustic spectroscopy*, dan *electron microscopy*, yang dapat menyediakan resolusi yang lebih baik untuk ukuran lainnya.

2.8 Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometri serapan merupakan suatu interaksi antara radiasi elektromagnetik dan molekul atau atom dari suatu zat kimia. Teknik yang sering digunakan dalam analisis farmasi meliputi spektroskopi serapan ultraviolet, cahaya tampak, inframerah dan serapan atom.

Untuk berbagai bahan farmasi pengukuran spektrum daerah ultraviolet dan cahaya tampak dapat dilakukan dengan ketelitian dan kepekaan yang lebih baik dari pada dalam daerah inframerah dekat dan inframerah. Spektrum UV dan cahaya tampak suatu zat pada umumnya tidak mempunyai derajat spesifikasi yang

tinggi. Walaupun demikian, spektrum tersebut sesuai untuk pemeriksaan kuantitatif dan untuk berbagai zat spektrum tersebut bermanfaat sebagai tambahan untuk identifikasi. Daerah spektrum pada UV yaitu antara 190 nm hingga 380 nm, sedangkan daerah spektrum pada cahaya tampak antara 380 nm hingga 780 nm.

Spektrofotometer yang sesuai untuk pengukuran dari daerah spektrum UV dan cahaya tampak terdiri dari suatu sistem optik dengan kemampuan menghasilkan cahaya monokromatik dalam jangkauan 200 nm hingga 800 nm dan suatu alat yang sesuai untuk menetapkan serapan. Kedua sel yang digunakan untuk larutan yang diperiksa dan larutan perbandingan harus mempunyai karakteristik spektrum yang sama.

Sebagai pelarut spektrofotometri dapat digunakan semua cairan yang sesuai yang diperoleh dalam bentuk murni dan yang tidak atau hanya sedikit menunjukkan absorpsi sendiri serta dapat melarutkan dengan mudah senyawa yang hendak di analisis. Salah satu pelarut yang digunakan yaitu air. Letak maksimum absorpsi tergantung pada pelarut dan akan bergeser ke arah panjang gelombang yang lebih panjang dengan bertambahnya polaritas pelarut. Hukum yang mendasari prinsip kerja spektrofotometri adalah:

Hukum Lambert-Beer: $\text{Log } 1/T = A = a \cdot b \cdot c$

Keterangan :

A= Serapan

a = Daya Serap

b = Tebal Kuvet

c = Konsentrasi

T = Transmittans

Menurut hukum ini serapan berbanding lurus dengan ketebalan lapisan dan konsentrasi zat uji (Departemen Kesehatan RI, 1995; Roth, 1998).

2.9 Evaluasi pada Kapsul Asam Mefenamat

2.9.1 Uji Profil Disolusi

Laju disolusi dapat didefinisikan sebagai jumlah zat aktif yang dikandung sediaan obat padat yang dapat larut dalam suatu waktu tertentu pada kondisi antara permukaan cair-padat, pada suhu dan komposisi media yang dibakukan (Abdou, 1989). Uji ini digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan tablet dan kapsul, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet harus dikunyah. Bila pada etiket dinyatakan bahwa sediaan bersalut enterik, sedangkan dalam masing-masing monografi, uji disolusi atau waktu hancur tidak secara khusus dinyatakan untuk sediaan bersalut enterik, maka digunakan cara pengujian untuk sediaan lepas lambat (FI IV, 1995). Kecepatan obat melarut dari sediaan utuhnya/bagiannya dalam saluran cerna, sebagian atau seluruhnya mengendalikan kecepatan keberadaan obat dalam sistem sirkulasi sehingga mempengaruhi ketersediaan hayati obat (Abdou, 1989).

Prinsip uji disolusi suatu zat aktif yang terlarut dalam setiap satuan waktu adalah dengan cara mengambil larutan sampel tiap satuan waktu tertentu, lalu menentukan kadar zat dengan cara yang sesuai. Uji disolusi setiap zat aktif penting karena proses disolusi merupakan tahap penentu dalam kecepatan absorpsinya, yang juga akan mempengaruhi ketersediaan hayati dari zat aktif tersebut. Dari data disolusi ini, maka dapat diambil berbagai manfaat lain, di antaranya adalah dapat digunakan sebagai kontrol mutu dari suatu sediaan yang diproduksi dalam jumlah besar dan dalam pengembangan suatu sediaan farmasi yang berkaitan dengan pemilihan zat aktif dan formula yang akan digunakan (Abdou, 1989).

Disolusi merupakan salah satu faktor pembatas absorpsi pada sediaan obat yang diberikan secara oral dalam bentuk padat atau suspensi, karena zat aktif baru dapat diabsorpsi setelah berada dalam bentuk terlarut, oleh karena itu pengetahuan mengenai disolusi adalah penting terutama bagi zat aktif yang sukar larut.

Disolusi dapat disebut sebagai reaksi heterogen tertentu dengan tipe spesifik berupa transfer massa yang dihasilkan dari efek jumlah antara molekul terlarut yang meninggalkan permukaan dan deposisi molekul tersebut pada permukaan padatan.

Teori disolusi yang paling umum, yaitu **Teori Film**, disebut juga Model Lapisan Difusi, mengasumsikan bahwa disolusi termasuk jenis reaksi heterogen tipe I dimana lajunya ditentukan oleh proses transpor. Teori ini mengemukakan bahwa pada dasarnya proses disolusi melibatkan dua tahap: yaitu pertama, peristiwa melarutnya zat padat pada permukaan, dan tahap kedua adalah proses difusi dalam *bulk* cairan. Pada tahap pertama, proses melarut biasanya terjadi sangat cepat dan menghasilkan lapisan jenuh yang dapat diasumsikan konstan. Pada tahap kedua proses difusi yang terjadi lebih lambat, dan dengan demikian menjadi tahap penentu laju disolusi (Abdou, 1989).

Persamaan kecepatan disolusi dirumuskan oleh Noyes-Whitney sebagai berikut :

$$dW/dt = k \cdot S (C_{sat} - C_{sol})$$

dengan dW/dt adalah kecepatan disolusi, k merupakan konstanta disolusi, S adalah luas permukaan zat padat efektif, C_{sat} adalah konsentrasi larutan jenuh, dan C_{sol} adalah konsentrasi zat aktif yang larut dalam waktu tertentu.

Persamaan konstanta disolusi diberikan :

$$K = D/v \cdot h$$

dengan k adalah konstanta disolusi, D adalah koefisien difusi zat aktif yang larut dalam media, v adalah volume media, dan h adalah tebal lapisan difusi pada permukaan zat padat.

Jika volume media disolusi itu lebih besar dibandingkan terhadap kelarutan jenuh (sedikitnya lima sampai sepuluh kali lebih besar), maka keadaan ini disebut *sink condition*. Kondisi ini merupakan salah satu dari parameter percobaan yang harus dikendalikan selama uji disolusi, sehingga rumus disolusi di atas menjadi :

$$dW/dt = k \cdot S \cdot C_{sat}$$

dengan dW/dt adalah kecepatan disolusi, k merupakan konstanta disolusi, S adalah luas permukaan zat padat efektif, dan $csat$ adalah konsentrasi larutan jenuh.

Faktor-faktor yang merupakan hasil uji disolusi di antaranya adalah faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia zat aktif, formulasi, teknologi, dan faktor yang berhubungan dengan lingkungan disolusi.



BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Lokasi

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika, Laboratorium Kimia Analisis Kuantitatif dan Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA UI. Waktu pelaksanaan adalah dari bulan September 2010 hingga Desember 2010.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik (Shimadzu EB 330H, *Japan*), stirrer (RT-5, Ika-werke), *Vibrating ball mill* (Shimadzu, *Japan*), *Dissolution tester* (Electrolab TDT-08L, *India*), Spektrofotometer UV-Vis 1800 *series* (Shimadzu, *Japan*), Spektrofotometer UV-Vis 1601 (Shimadzu, *Japan*), *Ultrasound* (Branson 3200), *Homogenizer* ultraturax (IKA T25 digital), Oven Vaccum (Salvis), *Freeze Dryer* (Labconco), *X-Ray Diffractometer* model PW-1710 (Philips, *Holland*), *Particle Size Analyzer LS200*, mikroskop optik (Nikon, *Japan*), pH meter (Eutech 510), kamera digital (Canon, *Japan*) spuit dan alat-alat gelas yang umum digunakan dalam laboratorium.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Asam mefenamat (*Shangyu Forever Chemical Co., Ltd*) dibeli dari PT. Global Chemindo, Polivinilpirolidon (PVP) K-90 (Ludwigshafen Germany) dibeli dari PT.BASF Indonesia, tris(hidroksimetil)aminometan (Merck), asam fosfat (Merck), natrium lauril sulfat (Merck), NaOH (Merck), etanol absolute (Merck), aquades.

3.3 Cara Kerja

3.3.1 Mengurangi Ukuran Partikel Serbuk Asam Mefenamat dengan Menggunakan Alat *Vibrating Ball Mill*

Serbuk asam mefenamat yang akan dilakukan nanosuspensi dilakukan pengurangan ukuran partikel terlebih dahulu dengan menggunakan alat *vibrating ball mill*. Optimasi waktu yang akan digunakan pada *vibrating ball mill* yaitu dengan melihat ukuran partikel menggunakan mikroskop pada waktu tertentu. Waktu yang terbaik dari optimasi akan digunakan untuk *vibrating* serbuk asam mefenamat lebih lanjut.

3.3.2 Pembuatan Nanosuspensi Asam Mefenamat serta Evaluasi Nanosuspensi

R/	Asam mefenamat	2,5 g
	PVP	1, 2, dan 3 %
	Aquades ad	500 ml

3.3.2.1 Optimasi Waktu *Ultrasound* pada Pembuatan Nanosuspensi Asam Mefenamat

Ditimbang Polivinilpirolidon (PVP) sesuai kadarnya yaitu 1% (5,0 g). Kemudian PVP dilarutkan sedikit demi sedikit ke dalam pelarut aquadest sebanyak 500 ml dalam beaker glass dan aduk sampai homogen dengan menggunakan stirrer dan terbentuk larutan jernih. Timbang asam mefenamat sebanyak 2,5 g, selanjutnya masukkan asam mefenamat sedikit demi sedikit ke dalam larutan PVP sambil diaduk sampai homogen dengan menggunakan stirrer. Setelah homogen, larutan suspensi asam mefenamat dimasukkan dalam alat *ultrasound* selama variasi waktu *ultrasound* (1, 2, dan 3 jam) untuk membentuk nanosuspensi, dan selama dilakukan *ultrasound* periksa suhu suspensi tiap jam dengan menggunakan termometer. Setelah selesai *ultrasound*, kemudian masing-masing sampel dilakukan *homogenizer* dengan kecepatan 10000 rpm selama 15 menit.

Kemudian masing-masing hasil nanosuspensi diamati menggunakan mikroskop dan dilihat ukuran partikelnya menggunakan alat PSA untuk menentukan optimalisasi dari hasil ukuran partikel yang terbentuk, dengan demikian dapat ditentukan waktu yang terbaik yang akan dikembangkan lebih lanjut untuk melihat variasi PVP yang akan digunakan untuk membuat nanosuspensi.

Tabel 3.1 Rancangan variasi waktu terhadap kadar PVP 1% untuk pembuatan nanosuspensi

No	Berat asam mefenamat (0,5%)	Kadar PVP	Waktu <i>Ultrasound</i>	Waktu <i>Homogenizer</i> (10000 rpm)
1.	2,5 g	1 % (5,0 g)	1 jam	15 menit
2.	2,5 g	1 % (5,0 g)	2 jam	15 menit
3.	2,5 g	1 % (5,0 g)	3 jam	15 menit

3.3.2.2 Optimasi Kadar PVP pada Pembuatan Nanosuspensi Asam Mefenamat

Ditimbang polivinilpirolidon (PVP) yaitu 10,0 g untuk 2% dan 15,0 g untuk 3%, kemudian masing-masing PVP dilarutkan sedikit demi sedikit ke dalam pelarut aquadest sebanyak 500 ml dalam beaker glass dan aduk sampai homogen dengan menggunakan stirrer dan terbentuk larutan jernih. Timbang asam mefenamat sebanyak 2,5 g, selanjutnya masukkan asam mefenamat sedikit demi sedikit ke dalam larutan PVP sambil diaduk sampai homogen dengan menggunakan stirrer. Setelah homogen, larutan suspensi asam mefenamat dimasukkan dalam alat *ultrasound* selama variasi waktu yang terbaik yang telah ditentukan sebelumnya (1, 2, atau 3 jam) untuk membentuk nanosuspensi, dan selama dilakukan *ultrasound* periksa suhu suspensi tiap jam dengan menggunakan termometer. Setelah selesai *ultrasound*, kemudian masing-masing sampel dilakukan *homogenizer* dengan kecepatan 10000 rpm selama 15 menit.

Kemudian masing-masing hasil nanosuspensi diamati menggunakan mikroskop dan dilihat ukuran partikelnya menggunakan alat PSA untuk menentukan optimalisasi dari hasil ukuran partikel yang terbentuk, dengan demikian dapat ditentukan satu komposisi yang terbaik yang akan dikembangkan lebih lanjut untuk melihat parameter lain.

Satu komposisi dari nanosuspensi asam mefenamat, pada kadar PVP dan dalam *ultrasound* dalam larutan 500 ml yang telah ditentukan dari percobaan sebelumnya, dapat ditentukan untuk pengujian lebih lanjut. Tetapi sebelum dilakukan uji lebih lanjut, komposisi nanosuspensi yang terbaik dikeringkan terlebih dahulu dengan *freeze dryer* sampai nanosuspensi mengering menjadi nanopartikel.

Hasil nanosuspensi kering yang diperoleh kemudian dilakukan karakterisasi dengan menggunakan *Powder X-Ray Diffraction (XRD)* dan uji profil disolusi.

Tabel 3.2 Rancangan variasi kadar PVP dengan waktu dalam alat *ultrasound* yang telah ditentukan sebelumnya untuk pembuatan nanosuspensi

No	Berat asam mefenamat (0,5%)	Kadar PVP	Waktu <i>Ultrasound</i> (jam)	Waktu <i>Homogenizer</i> (10000 rpm)
1.	2,5 g	2 % (10,0 g)	X	15 menit
2.	2,5 g	3 % (15,0 g)	X	15 menit

Keterangan : X adalah waktu terbaik dalam pembuatan nanosuspensi asam mefenamat yang telah didapat dari percobaan sebelumnya terhadap variasi waktu (1, 2, dan 3 jam).

3.3.3 Rekristalisasi Nanosuspensi Asam Mefenamat Menggunakan Pelarut Organik (etanol)

Rekristalisasi nanosuspensi dengan pelarut organik ini digunakan untuk membandingkan hasil ukuran partikel dengan nanosuspensi dalam aquades. Sehingga dapat diperoleh hasil yang terbaik di antara kedua metode tersebut.

Ditimbang asam mefenamat sebanyak 1,5 gram lalu dilarutkan dalam $\pm 277,5$ ml etanol dan PVP sebanyak 2,5 gram lalu dilarutkan dalam 250 ml air. Kedua larutan tersebut dicampurkan sedikit demi sedikit larutan PVP ke dalam larutan asam mefenamat dengan menggunakan *homogenizer* pada kecepatan 24.000 rpm selama 15 menit. Larutan yang sudah homogen dimasukkan ke dalam *ice bath*, partikel halus akan terbentuk secara spontan. Aduk menggunakan *homogenizer* kecepatan 4.000 rpm sehingga partikel halus melarut kembali. Kemudian dimasukan kedalam oven vakum sampai semua pelarut organik menguap. Suspensi yang terbentuk dimasukan ke dalam *beaker glass* khusus *freeze dryer* untuk dilakukan metode pengeringan beku untuk dikarakterisasi lebih lanjut.

3.3.4 Pembuatan Suspensi Kering Menggunakan *Freeze dryer*

Pada sampel nanosuspensi yang terbaik berdasarkan ukuran partikel dari hasil PSA (variasi PVP dan waktu *ultrasound*) dan sampel pada rekristalisasi nanosuspensi dengan pelarut organik (etanol) dilakukan pengeringan dengan menggunakan *freeze dryer* sehingga diperoleh nanosuspensi kering yang akan digunakan untuk uji XRD dan uji profil disolusi

3.3.5 Karakterisasi

3.3.5.1 PSA

Sampel dimasukkan dalam wadah untuk dianalisis, sesuaikan kondisi sampel dengan alat agar sesuai sebelum pengukuran. Sampel diukur dengan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Pengolahan data pada komputer yang terkoneksi pada alat.

3.3.5.2 XRD

Hasil sampel nanosuspensi kering asam mefenamat, bahan baku asam mefenamat dan hasil pelarut organik dikarakterisasi secara *powder X-Ray Diffractometry* menggunakan difraktometer sinar X.

3.3.6 Penetapan Kadar Asam Mefenamat dengan Spektrofotometri UV-Vis

3.3.6.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat

Larutan dibuat dengan konsentrasi 4 µg/ml dalam pelarut NaOH 0,1 N. kemudian ukur serapan larutan tersebut dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

3.3.6.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Mefenamat dalam Larutan NaOH 0,1 N

Timbang seksama 50,0 mg asam mefenamat dan dimasukkan kedalam labu ukur 50,0 ml, kemudian dilarutkan dengan larutan NaOH 0,1 N sedikit demi sedikit hingga batas dan dihomogenkan. Pipet larutan tersebut 10,0 ml kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml dan diencerkan dengan larutan NaOH 0,1 N hingga batas. Kemudian dari larutan baku induk dibuat seri konsentrasi yaitu 4, 8, 10, 12, 16 dan 20 ppm. Masing-masing serapan diukur pada panjang gelombang(λ) maksimum asam mefenamat. Kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y = a + bx$.

3.3.6.3 Penetapan Kadar Sampel Asam Mefenamat dalam Larutan NaOH 0,1 N

Larutan dibuat dengan konsentrasi 10 µg/ml dalam pelarut NaOH 0,1 N, kemudian ukur serapan larutan tersebut dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Kemudian hitung kadar dengan perbandingan dari kurva kalibrasi.

3.3.7 Pembuatan Sediaan Kapsul Asam Mefenamat

Nanosuspensi kering asam mefenamat yang terbentuk diukur menggunakan Spektrofotometer UV-Vis untuk mengetahui penimbangan asam mefenamat yang terbentuk setara dengan 100,0 mg. Dilakukan penimbangan sebanyak 3 kali untuk masing-masing sampel kemudian dimasukkan ke dalam cangkang kapsul keras.

3.3.8 Pembuatan Larutan Dapar Tris 0,05 M

Melarutkan 60,5 g tris(hidroksimetil)aminometan dalam 6 L air, dan encerkan dengan air sampai 10 L. Pengaturan pH $9,0 \pm 0,05$ dengan menggunakan

asam fosfat. Pada wadah lain, masukan sekitar 6 liter larutan awal, tambahkan 100 g natrium lauril sulfat, dan campurkan sampai semua bahan terlarut. Kemudian, larutan tersebut dipindahkan kembali ke dalam larutan awal, homogenkan (USP 30/NF 25, 2007).

3.3.9 Uji Profil Disolusi

Uji profil disolusi dilakukan masing-masing terhadap 9 kapsul yang mengandung nanosuspensi kering asam mefenamat, bahan baku asam mefenamat, dan nanosuspensi kering menggunakan pelarut organik. Uji profil disolusi dilakukan dengan menggunakan alat *Dissolution apparatus* tipe 1 dengan cara “keranjang”. Medium disolusi yang digunakan adalah dapar tris 0,05 M sebanyak 800,0 ml. Uji dilakukan pada suhu $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan putar 100 rpm (USP 30/NF 25, 2007). Masing-masing sebanyak 10 ml sampel diambil dari medium disolusi pada interval waktu yang berbeda yaitu 10, 20, 30, 40, 50 dan 60 menit. Kemudian masing-masing diukur dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang (λ) maksimum asam mefenamat.

3.3.10 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Mefenamat dalam Pelarut Dapar Tris 0,05 M

3.3.10.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat

Larutan dibuat dengan konsentrasi 4 $\mu\text{g/ml}$, kemudian ukur serapan larutan tersebut dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

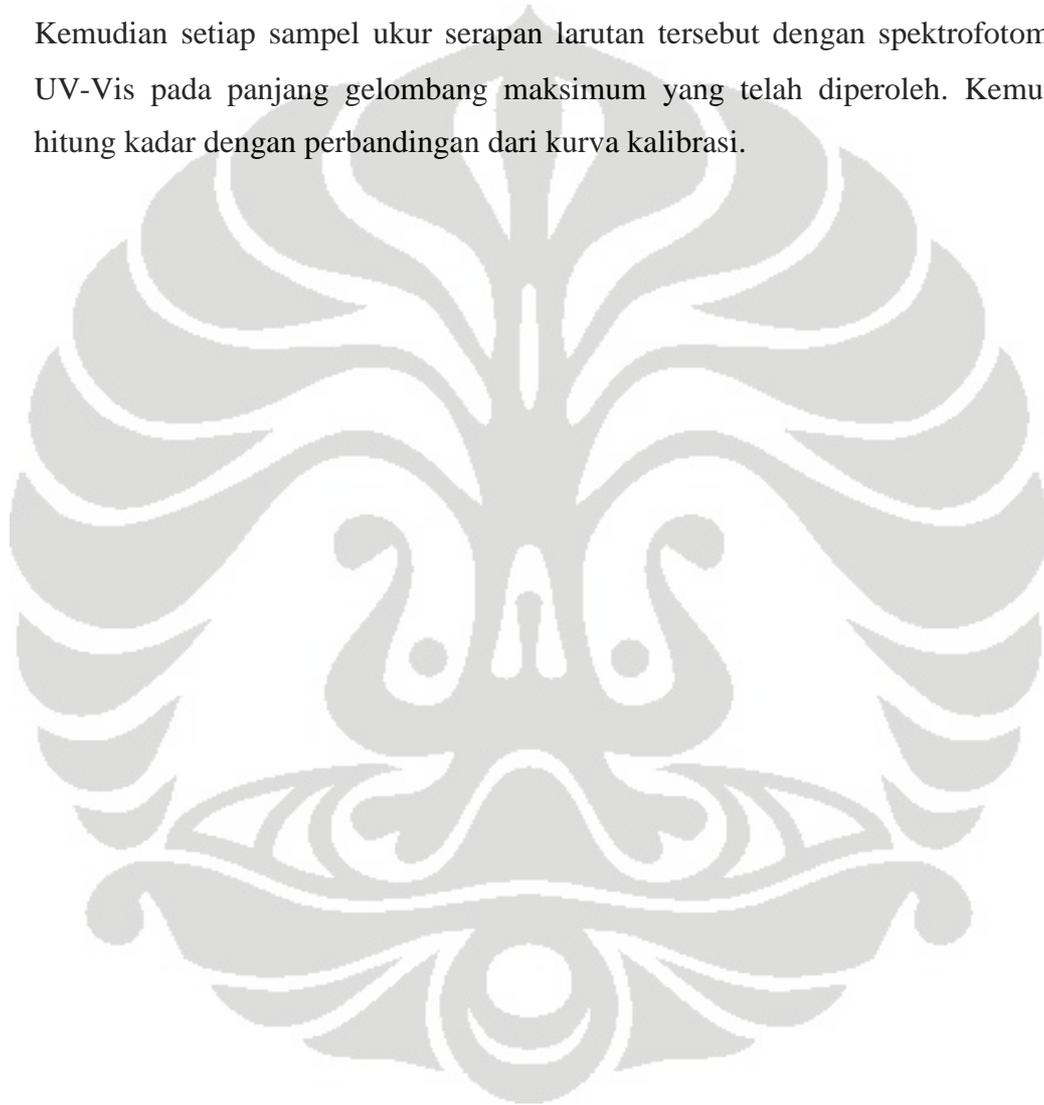
3.3.10.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Tris 0,05 M

Timbang seksama seksama 50,0 mg asam mefenamat dan dimasukkan kedalam labu ukur 50,0 ml kemudian dilarutkan dengan larutan dapar tris 0,05 M sedikit demi sedikit hingga batas dan dihomogenkan. Pipet larutan tersebut 10,0 ml kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml dan diencerkan dengan larutan dapar tris 0,05 M hingga batas. Kemudian dibuat seri konsentrasi yaitu 4, 8, 10, 12, 16, dan 20 ppm. Masing-masing serapan diukur pada panjang

gelombang(λ) maksimum asam mefenamat. Kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y = a + bx$.

3.3.10.3 Penetapan Kadar Sampel Nanosuspensi Asam Mefenamat Hasil Uji Profil Disolusi dalam Larutan Dapar Tris 0,05 M

Setiap sampel hasil uji profil disolusi dalam pelarut Dapar Tris 0,05 M yang diambil sampel sekitar 10,0 ml pada waktu 10, 20, 30, 40, 50 dan 60 menit. Kemudian setiap sampel ukur serapan larutan tersebut dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh. Kemudian hitung kadar dengan perbandingan dari kurva kalibrasi.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Mengurangi Ukuran Partikel Serbuk Asam Mefenamat dengan Menggunakan Alat *Vibrating Ball Mill*

Sebelum dilakukan pembuatan nanosuspensi asam mefenamat, dilakukan dahulu pengecilan ukuran partikel dari serbuk asam mefenamat dengan menggunakan *vibrating ball mill*. Sebelumnya dilakukan optimasi waktu untuk *vibrating ball mill* yang akan digunakan yang hasilnya dapat diperiksa dengan mikroskop. Waktu yang dipakai untuk optimasi *vibrating ball mill* adalah 3, 6, 9, 12 dan 15 menit. Kemudian dilihat hasil pada gambar di mikroskop dimana hasil pada sampel untuk waktu 12 menit menunjukkan ukuran partikel dan distribusi ukuran yang baik dibanding waktu 3, 6, 9, dan 15 menit. Pada waktu 12 menit hasil *vibrating* terlihat pada gambar mikroskop dimana ukuran partikel terlihat lebih kecil dan merata. Sehingga waktu yang dipakai untuk *vibrating ball mill* adalah 12 menit. Satu kali *vibrating* menghasilkan sampel ± 250 mg, maka untuk mendapat 16 g dilakukan sekitar ± 64 kali *vibrating*. Hasil mikroskop dapat dilihat pada (Gambar 4.4, Gambar 4.5, Gambar 4.6, Gambar 4.7, dan Gambar 4.8).

4.2 Pembuatan Nanosuspensi Asam Mefenamat serta Evaluasi Nanosuspensi

4.2.1 Optimasi Waktu *Ultrasound* pada Pembuatan Nanosuspensi Asam Mefenamat

Pembuatan nanosuspensi asam mefenamat dilakukan dengan variasi waktu *ultrasound* untuk mengetahui waktu yang tepat untuk pembuatan nanosuspensi selanjutnya berdasarkan variasi kadar PVP.

Ditimbang semua bahan pembuatan suspensi (asam mefenamat dan PVP), kemudian dilakukan melarutkan PVP dalam aquadest sebanyak 500,0 ml dengan menggunakan stirrer (kecepatan 5 rpm) sekitar 5 menit dalam *beaker glass* 1,0 liter. Kemudian asam mefenamat yang telah ditimbang dilarutkan dalam larutan PVP sedikit demi sedikit dengan menggunakan stirrer (kecepatan 5 rpm) sampai homogen sekitar 10 menit. Suspensi yang terbentuk kemudian dilakukan

ultrasound dengan waktu yang berbeda (1, 2, dan 3 jam). Setiap jam diperiksa suhu dari suspensi, suhu awal setiap sampel adalah 26⁰ C kemudian 1 jam kemudian menjadi 36⁰ C, setelah 2 jam menjadi 44⁰ C dan kemudian alat diistirahatkan sampai suhu turun menjadi 39⁰ C dan dilanjutkan pada jam terakhir (3 jam) dan suhu berubah menjadi 45⁰ C. Setelah setiap sampel selesai di *ultrasound* dilanjutkan dengan dilakukan *homogenizer* dengan kecepatan 10000 rpm selama 15 menit. Data penimbangan dapat dilihat pada (Tabel 4.1).

4.2.2 Karakterisasi Pada Nanosuspensi dengan Variasi Waktu *Ultrasound*

4.2.2.1 Mikroskop

Dari ketiga sampel nanosuspensi dengan variasi waktu *ultrasound* terlihat pada gambar hasil mikroskop dimana pada waktu *ultrasound* 1 jam dan 3 jam terlihat pada gambar mikroskop yang kurang bagus distribusinya dan masih banyak ukuran partikel yang masih besar. Pada waktu *ultrasound* 2 jam (Gambar 4.12) terlihat pada mikroskop dimana ukuran partikel yang semakin baik dan distribusinya semakin merata dibanding waktu *ultrasound* 1 jam dan 3 jam. Hasil dapat dilihat pada (Gambar 4.11, Gambar 4.12, dan Gambar 4.13).

4.2.2.2 PSA

Setiap sampel nanosuspensi asam mefenamat dengan variasi waktu *ultrasound* (1, 2, dan 3 jam) diperiksa ukuran partikel dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Hasil diperoleh pada diameter ukuran partikel yang lebih baik pada sampel dengan waktu *ultrasound* selama 2 jam yaitu 0,6079 μm dibanding sampel lain yaitu 0,6239 μm (1 jam) dan 0,6269 μm (3 jam), walaupun seperti itu, diameter ukuran partikel ini tidak berbeda jauh. Semakin lama *ultrasound* tidak membuat ukuran partikel semakin kecil hal ini karena pada waktu *ultrasound* yang semakin lama maka partikel yang sudah mengecil akan bergabung kembali antar partikel.

Sedangkan jika dilihat dari nilai standar deviasi, ketiga sampel dengan variasi waktu *ultrasound* ini mempunyai standar deviasi yang tidak berbeda jauh, hal ini menunjukkan distribusi ukuran partikel setiap sampel yang hampir sama. Kemudian waktu *ultrasound* 2 jam dipakai untuk variasi kadar PVP (pembawa)

pada pembuatan nanosuspensi dengan variasi kadar PVP selanjutnya Hasil dapat dilihat pada (Gambar 4.16, Gambar 4.18 dan Tabel 4.4).

4.2.3 Optimasi Kadar PVP pada Pembuatan Nanosuspensi Asam Mefenamat

Dari hasil variasi waktu *ultrasound* pada pembuatan nanosuspensi asam mefenamat setelah diketahui waktu *ultrasound* yang tepat (2 jam), maka 2 jam digunakan untuk pembuatan nanosuspensi untuk variasi terhadap kadar PVP.

Ditimbang semua bahan pembuatan suspensi (asam mefenamat dan PVP), kemudian dilakukan melarutkan PVP dalam aquadest sebanyak 500,0 ml dengan menggunakan stirrer (kecepatan 5 rpm) sekitar 5 menit dalam *beaker glass* 1,0 liter. Kemudian asam mefenamat yang telah ditimbang dilarutkan dalam larutan PVP sedikit demi sedikit dengan menggunakan stirrer (kecepatan 5 rpm) sampai homogen sekitar 10 menit. Suspensi yang terbentuk kemudian dilakukan *ultrasound* selama 2 jam. Setiap jam diperiksa suhu dari suspensi, suhu awal setiap sampel adalah 26⁰ C kemudian 1 jam kemudian menjadi 39⁰ C, setelah 2 jam menjadi 44⁰ C. Setelah setiap sampel selesai *ultrasound* dilanjutkan dengan dilakukan *homogenizer* (kecepatan 10000 rpm) selama 15 menit. Data penimbangan dapat dilihat pada (Tabel 4.1).

4.2.4 Karakterisasi pada Nanosuspensi Dengan Variasi Kadar PVP

4.2.4.1 Mikroskop

Dari ketiga sampel nanosuspensi dengan variasi kadar PVP terlihat pada gambar hasil mikroskop dimana semakin banyak digunakan PVP semakin baik ukuran partikel dan distribusinya. Hal ini dikarenakan pada kadar PVP semakin tinggi maka semakin banyak partikel asam mefenamat yang dapat terselubungi oleh pembawa PVP. Pada kadar PVP 3% (Gambar 4.11) terlihat pada mikroskop dimana ukuran partikel yang semakin baik dan distribusinya semakin merata dibanding kadar PVP 1% dan 2%. Hasil dapat dilihat pada (Gambar 4.12, Gambar 4.14, dan Gambar 4.15).

4.2.4.2 PSA

Hasil diperoleh pada diameter ukuran partikel yang lebih baik pada sampel dengan kadar PVP 3% yaitu 0,5994 μm dibanding sampel lain yaitu 0,6079 μm (PVP 1%) dan 0,6022 μm (PVP 2%), tetapi diameter ukuran partikel tidak berbeda secara signifikan. Dari data diameter ukuran partikel ini terlihat dimana semakin banyak PVP digunakan maka semakin kecil diameter rata-rata ukuran partikel sampel. Tetapi dengan kadar PVP lebih dari 3% dapat memungkinkan adanya kenaikan diameter ukuran partikel dikarenakan terlalu banyak PVP menjadikan larutan jadi sangat kental dan sulit untuk menyelubungi partikel asam mefenamat. Sedangkan jika dilihat dari nilai standar deviasi, ketiga sampel dengan variasi waktu *ultrasound* ini mempunyai standar deviasi yang tidak berbeda jauh, hal ini menunjukkan distribusi ukuran partikel setiap sampel yang hampir sama. Hasil dapat dilihat pada (Gambar 4.16, Gambar 4.19, dan Tabel 4.4).

Dari tabel hasil PSA, dapat dilihat bahwa sampel dengan variasi waktu *ultrasound* dan kadar PVP memperoleh ukuran partikel (diameter rata-rata dan standar deviasi) yang tidak berbeda secara signifikan, sehingga sampel nanosuspensi yang akan dipakai untuk uji selanjutnya adalah dengan kadar PVP 1% dan lama waktu *ultrasound* 1 jam. Hal ini karena dengan kadar PVP yang rendah dan waktu *ultrasound* yang paling cepat telah dihasilkan ukuran partikel nanosuspensi yang tidak berbeda secara signifikan dari sampel lainnya. (Gambar 4.16, Gambar 4.17, dan Tabel 4.4).

4.3 Rekrystalisasi Nanosuspensi Asam Mefenamat Menggunakan Pelarut Organik (Etanol)

Pemilihan pelarut etanol karena etanol merupakan pelarut organik yang mudah menguap. Kelarutan asam mefenamat dalam etanol adalah 1:185. Maka untuk membuat 1,5 g asam mefenamat dibutuhkan etanol 277,5 ml untuk melarutkannya.

Pada pembuatan nanosuspensi dalam pelarut organik ini ditimbang asam mefenamat sebanyak 1,5047 g yang kemudian dilarutkan dalam 268 ml etanol absolut dan ditimbang PVP sebanyak 2,5088 g dan dilarutkan dalam 250 ml air. Kedua larutan tersebut dicampurkan larutan PVP sedikit demi sedikit ke dalam larutan asam mefenamat dengan menggunakan *homogenizer* pada kecepatan 24.000 rpm selama 15 menit. Larutan yang sudah homogen dimasukkan ke dalam *ice bath*, partikel halus akan terbentuk secara spontan. Aduk menggunakan *homogenizer* kecepatan 4.000 rpm sehingga partikel halus melarut kembali. Kemudian dimasukkan ke dalam oven vakum selama 4 jam untuk menghilangkan pelarut etanol. Nanosuspensi yang terbentuk kemudian dilihat ukuran partikel dengan alat PSA dan di mikroskop. Dan kemudian nanosuspensi tersebut dimasukan kedalam *beaker glass* khusus *freeze dryer* untuk dilakukan metode pengeringan beku untuk dikarakterisasi (XRD dan uji profil disolusi).

4.3.1 Karakterisasi pada Nanosuspensi pada pelarut organik

4.3.2.1 Mikroskop

Dari gambar mikroskop terlihat adanya kristal pada partikel zat, hal ini karena asam mefenamat dilarutkan terlebih dahulu dalam pelarut etanol sehingga berubah bentuk dari amorf menjadi kristal pada saat kondisi terlarut. Gambar dapat dilihat pada (Gambar 4.10).

4.3.2.2 PSA

Hasil diameter ukuran partikel dari sampel menggunakan alat PSA adalah 0.6733 μm . Hasil ini tidak berbeda jauh dari diameter partikel sampel nanosuspensi dalam aquades, tetapi nilai standar deviasi dari nanosuspensi dengan pelarut organik ini (0,4916 μm) lebih besar dari pada standar deviasi sampel nanosuspensi dalam aquades. Hal ini menunjukkan distribusi ukuran partikel nanosuspensi dengan pelarut organik ini kurang bagus dari pada standar deviasi sampel nanosuspensi dalam aquades. Hasil dapat dilihat pada (Gambar 4.16, Gambar 4.17, Gambar 4.20, dan Tabel 4.5).

4.4 Pembuatan Suspensi Kering Menggunakan *Freeze dryer*

Sampel nanosuspensi asam mefenamat yang dipilih (waktu *ultrasound* 1 jam dan kadar PVP 1%) dan sampel nanosuspensi asam mefenamat dalam pelarut organik yang akan dikarakterisasi dengan XRD dan uji profil disolusi, sebelumnya dikeringkan terlebih dahulu dengan alat *freeze dryer* sehingga diperoleh serbuk nanosuspensi kering. Lama waktu *freeze dryer* adalah selama 2 hari dengan masing-masing sampel sebanyak 500,0 ml.

4.5 Penetapan Kadar Asam Mefenamat dengan Spektrofotometri UV-Vis

4.5.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat

Panjang gelombang maksimum yang didapat dari asam mefenamat pada konsentrasi 4 µg/ml yaitu pada panjang gelombang 285,2 nm (Gambar 4.24).

4.5.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Mefenamat dalam Larutan NaOH 0,1 N

Koefisien korelasi (r) yang didapat dari pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1 N adalah 0,99951 dengan nilai a = $6,1429 \times 10^{-3}$ dan nilai b = 0,04097 (Tabel 4.6 dan Lampiran 4)

Maka persamaan regresi linear :

$$Y = a + bX$$

$$Y = 6,1429 \times 10^{-3} + 0,04097 X$$

Gambar kurva persamaan regresi linear asam mefenamat dapat dilihat pada (Gambar 4.26)

4.5.3 Penetapan Kadar Sampel Asam mefenamat dalam larutan NaOH 0,1 N

Hasil didapat pada pengukuran sampel nanosuspensi kering asam mefenamat memperoleh serapan 0,113 (pada pembuatan larutan 10,0 µg/ml), maka kadar diperoleh dari perhitungan dengan persamaan regresi linear adalah 26,08% (Lampiran 6). Dan hasil didapat pada pengukuran sampel nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut etanol memperoleh serapan 0,127 (pada pembuatan larutan 10,36 µg/ml), maka kadar diperoleh dari perhitungan dengan persamaan regresi linear adalah 28,47% (Lampiran 7).

4.6 Karakterisasi Sampel Nanosuspensi Asam Mefenamat Menggunakan XRD

Hasil pengujian difraksi sinar x dari kedua sampel (nanosuspensi kering asam mefenamat kadar PVP 1% dan waktu *ultrasound* 1 jam, dan nanosuspensi kering asam mefenamat dengan pelarut organik) mempunyai pola difraktogram yang berbeda dengan bahan baku asam mefenamat. Pada pola difraktogram bahan baku asam mefenamat mempunyai puncak kristal yang tinggi pada sudut $20-40^{\circ}$ yaitu adanya dua peak mencapai intensitas 4500 (Gambar 4.21). Sedangkan pada nanosuspensi kering asam mefenamat baik sampel dalam pelarut aquades maupun etanol terlihat puncak kristal sedang pada sudut $20-30^{\circ}$ yaitu adanya dua peak dengan intensitas 1200 pada nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut etanol (Gambar 4.22) dan dua peak dengan intensitas 1100 pada nanosuspensi asam mefenamat dalam pelarut aquades (Gambar 4.23).

Dari hasil ini dapat dilihat bahwa pada bahan baku asam mefenamat masih banyak terdapat kristal dilihat dari adanya pola difraktogram yang tinggi pada daerah $20-40^{\circ}$. Sedangkan pada sampel nanosuspensi kering baik dalam pelarut aquades maupun pelarut etanol memperlihatkan bentuk sudah menjadi amorf tetapi masih terdapat kristal dalam jumlah sedikit dengan adanya peak yang sedang pada daerah $20-30^{\circ}$.

4.7 Pembuatan Sediaan Kapsul Asam Mefenamat

Dibuat 3 kapsul untuk masing-masing sampel (sampel nanosuspensi kering asam mefenamat, sampel nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik, dan bahan baku asam mefenamat).

Penimbangan dengan kesetaraan ± 100 mg. Untuk nanosuspensi kering asam mefenamat ditimbang 384,5 mg; 384,0 mg; dan 384,0 mg yang setara dengan asam mefenamat masing-masing 100,285 mg; 100,155 mg; dan 100,155 mg. nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik ditimbang 354,5 mg; 352,6 mg; dan 351,6 mg yang setara dengan asam mefenamat masing-masing 100,940 mg; 100,399 mg; dan 100,114 mg. Sedangkan bahan baku asam mefenamat yang ditimbang adalah 100,1 mg; 100,2 mg; dan 101,4 mg. Semua

serbuk dimasukkan dalam kapsul nomer 0 (untuk ukuran ± 500 mg), yang kemudian digunakan untuk uji profil disolusi.

4.8 Pembuatan Larutan Dapar Tris 0,05 M

Larutan dapar tris 0,05 M yang dibuat adalah 12 L. Melarutkan 72,6 g tris(hidroksimetil)aminometan dalam 7 L air, dan encerkan dengan air sampai 12 L. Pengaturan pH $9,0 \pm 0,05$ dengan menggunakan asam fosfat (pH didapat dari pengukuran menggunakan pH meter yaitu 9,02). Pada wadah lain, masukan sekitar 7 liter larutan awal, tambahkan 120 g natrium lauril sulfat, dan campurkan sampai semua bahan terlarut. Kemudian, larutan tersebut dipindahkan kembali ke dalam larutan awal, homogenkan.

4.9 Uji Profil Disolusi

Uji profil disolusi pada 9 kapsul (3 kapsul sampel nanosuspensi kering asam mefenamat, 3 kapsul sampel nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik, dan 3 kapsul bahan baku asam mefenamat) dilakukan uji profil disolusi. Hasil serapan uji profil disolusi dapat dilihat pada (Tabel 4.8, Tabel 4.9, dan Tabel 4.10), dan untuk kadar sampel hasil disolusi dapat dilihat pada (Tabel 4.11, Tabel 4.12, Tabel 4.13), sedangkan kurva profil disolusi dapat dilihat pada (Gambar 4.28).

Dari hasil uji profil disolusi tiap sampel (bahan baku, nanosuspensi kering dalam etanol, nanosuspensi kering dalam aquades) asam mefenamat secara triplo terlihat hasil disolusi yang lebih baik pada sampel bahan baku asam mefenamat dibandingkan sampel nanosuspensi kering asam mefenamat dalam aquades yang profil disolusi tidak berbeda jauh dari sampel nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut etanol.

Hal ini terlihat pada kurva profil disolusi bahan baku asam mefenamat yang kurvanya naik mencapai kadar 86,37% pada waktu 60 menit sedangkan pada nanosuspensi kering asam mefenamat dalam aquades kurvanya naik mencapai kadar 43,91% pada waktu 60 menit dan pada nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut etanol kurvanya naik mencapai kadar 52,65% pada

waktu 60 menit. Hasil profil disolusi sampel nanosuspensi kering baik dalam air maupun pelarut organik yang lebih rendah kadar disolusi dibandingkan dengan bahan baku asam mefenamat dikarenakan kemungkinan adanya penghambatan pada pelepasan partikel asam mefenamat dari pembawanya (PVP), Pembawanya dapat menghalangi pelepasan partikel zat tiap satuan waktu. Akan tetapi pada sampel nanosuspensi kering asam mefenamat ini pelepasan menjadi konstan terlihat pada kurva yang hampir membentuk garis lurus sehingga pelepasan obat yang konstan tiap satuan waktu (Gambar 4.28).

4.10 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Mefenamat dalam Pelarut Dapar Tris 0,05 M

4.10.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat

Panjang gelombang maksimum yang didapat dari asam mefenamat dalam pelarut dapar tris 0,05 M pada konsentrasi 4 µg/ml yaitu pada panjang gelombang 286 nm (Gambar 4.25).

4.10.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam Mefenamat dalam Larutan Dapar Tris 0,05 M

Koefisien korelasi (r) yang didapat dari pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut dapar tris 0,05 M adalah 0,99933 dengan nilai a= 0,003 dan nilai b= 0,040462 (Tabel 4.7 dan Lampiran 5)

Maka persamaan regresi linear :

$$Y = a + bX$$

$$Y = 0,003 + 0,040462 X$$

Gambar kurva persamaan regresi linear asam mefenamat dapat dilihat pada (Gambar 4.27).

4.10.3 Penetapan Kadar Sampel Nanosuspensi Asam Mefenamat Hasil Uji Profil Disolusi dalam Larutan Dapar Tris 0,05 M

Setiap hasil sampel uji profil disolusi yang diambil setiap 10 menit (10, 20, 30, 40, 50, dan 60 menit) sebanyak 10,0 ml ditentukan serapannya dengan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. Dan kemudian dihitung kadarnya (lampiran 8).

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 KESIMPULAN

5.1.1 Ukuran partikel rata-rata (mean) nanosuspensi asam mefenamat yang diperoleh dengan menggunakan *vibrating ball mill* dan alat *ultrasound* yaitu 623,9 nm dengan standar deviasi (SD) sebesar 310,7 nm, sesuai dengan persyaratan nanosuspensi.

5.1.2 Nanopartikel yang telah diperoleh memperlihatkan profil disolusi yang lebih rendah dari pada baku asam mefenamat, namun laju pelepasan obat nanopartikel lebih konstan dari pada baku asam mefenamat.

5.2 SARAN

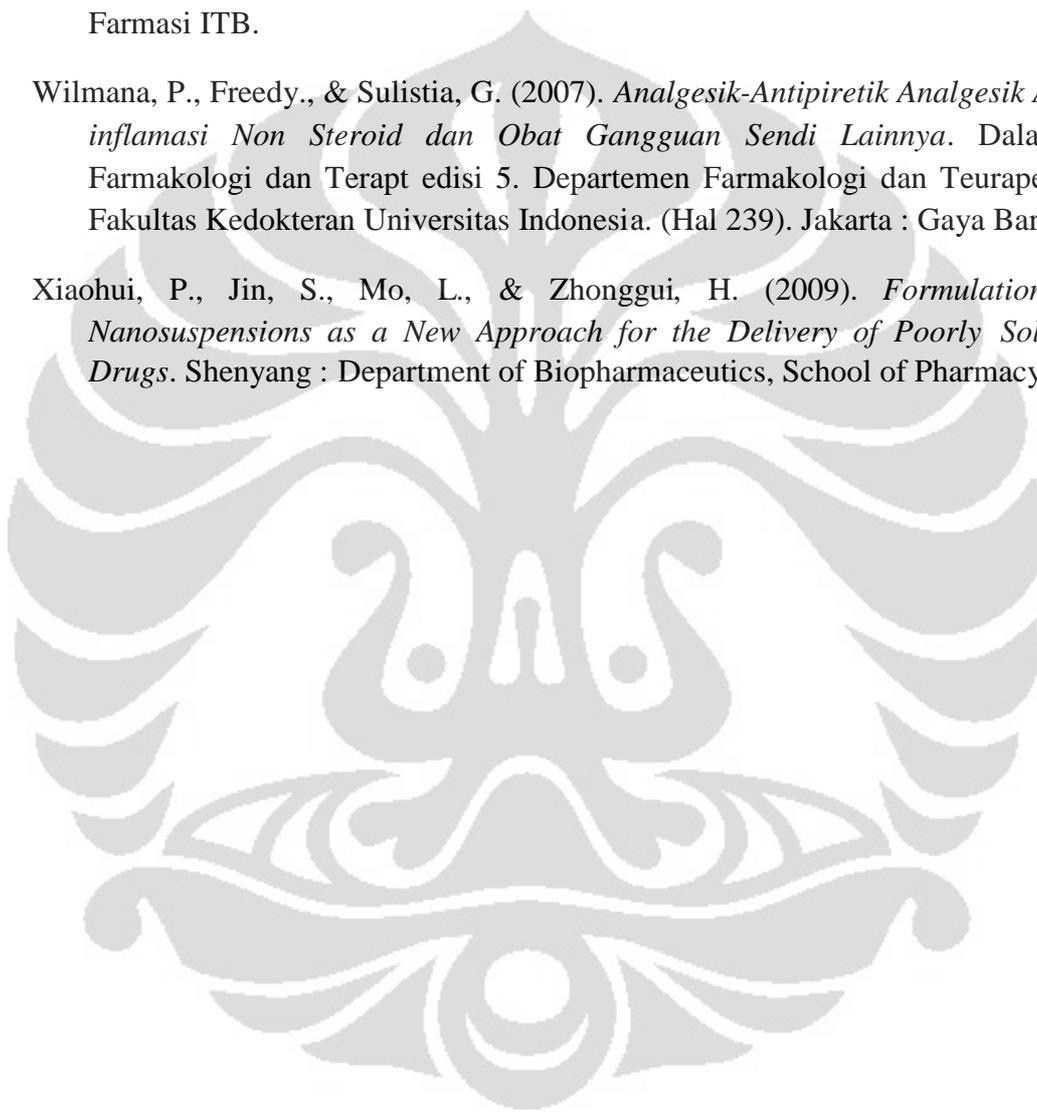
Perlu dilakukan optimasi lebih lanjut pada kadar PVP dengan variasi kadar yang berbeda.

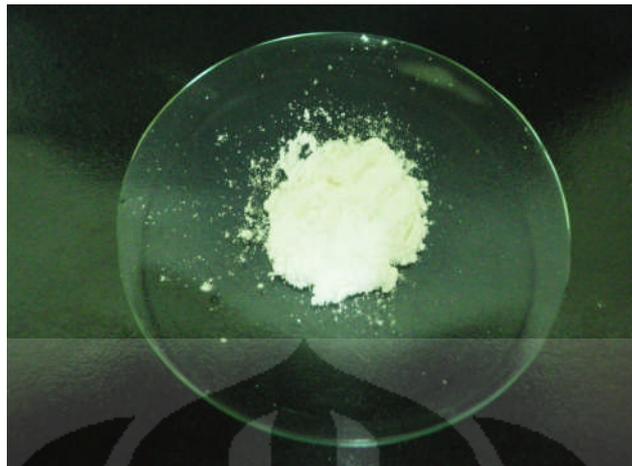
DAFTAR ACUAN

- Abdou, H.M. (1989). *Dissolution, Bioavailability, and Bioequivalency*. (Hal 11, 53-54). Pennsylvania : Mack Publishing Company.
- Andad, Syamsuni. (2006). *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*. Jakarta: EGC.
- Ben, E.S. (1994). *Nanopartikel Polialkilsianoakrilat Sebagai Sistem Pembawa Untuk Sasaran Drug*. Universiti Sains Malaysia.
- Ben, E.S., Julianto, T., Ramli, E.G.P., & Lucida, H. (2007). *Pembuatan Nanopartikel Griseofulvin dengan Metoda Nanomilling*. Fakultas Farmasi Universitas Andalas; Faculty Pharmacy, University Technology Mara Malaysia.
- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia edisi IV*. (Hal 4, 43, 649-650, 989-992, 1086-1087, 1083-1085). Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
- Gennaro R Alfonso. (1990). *Remington's Pharmaceutical Sciences 18th ed*. Pennsylvania: Mack Publishing Company.
- Gupta, R.B., & Kompella, U.B. (2006). *Nanoparticle Technology for Drug delivery*. (Hal 46-72). New York : Taylor and Francis Group.
- Handbook of. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. (Hal 392). London : American Pharmaceutical Association.
- Harmita. (2006). *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*. (Hal 15-39). Depok: Departemen Farmasi FMIPA UI.
- Herlina, Herin. (2008). *Upaya Peningkatan Kelarutan Hidroklortiazida dengan Penambahan surfaktan Tween*. Surakarta : Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Liu, R. (2008). *Water Insoluble Drug Formulation*. London : CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Martin, A., Swarbick, J., & Cammarata, A. (1990). *Farmasi Fisik jilid 1 edisi 3*. (Hal 560) Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Merck and Co, Inc. (1976). *The Merck Index*, Ninth edition, Rahway, New Jersey, USA.

- Moffat, A.C. (1986). *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*. (Hal 727). London : The Pharmaceutical Press.
- Moschwitzer, Jan. (2010). *Nanotechnology : Particle Size Reduction Technologies in the Pharmaceutical Development Process*. Berlin : Early Pharmaceutical Development.
- Muller., Jacobs, C., & Kayser, O. (2001). *Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy Rationale for development and what we can expect for the future*. *Advanced Drug Delivery Reviews* 47.
- Paryanto, Imam. (2000). *Pengaruh Penambahan Garam Halus pada Proses Kristalisasi Garam Farmasetis*. *Jurnal Sains dan Teknologi Indonesia*, Vol 2. No. 9. 5-9.
- Pudjaatmaka Hadyana, Murwani Patimah, & Taufik Agus. (1989). *Kamus Kimia Organik dan Geokimia*. Jakarta: Departemen Pendidikan dan Kebudayaan.
- Roth., Herman, J., & Gottfried, B. (1998). *Analisis Farmasi*. (Hal 372-373). Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Sanjoyo, Raden. (n.d). *Obat (Biomedik Farmakologi)*. 15 Agustus 2010. <http://www.yoyoke.web.ugm.ac.id>.
- Soewandhi, Sundani N. (2006). *Kristalografi Farmasi I*. (hal 9-12, 104-105, 208). Bandung : ITB.
- Sweetana, S., & Ajers, M, J. (1996). *Solubility Principles and Practice For Parenteral Drug Dosage Form Development*. Pharmaceutical Sciences, Indiana: Lilly Research Laboratories.
- The United States Pharmacopeial Convention Inc, Rockville. (2006). *The United States Pharmacopeia 24th ed., and The National Formulary 19th ed vol 1*, The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville.
- Varshosaz, J., Talari, R., Mostafavi, S.A., & Nokhodchi, A. (2008). *Dissolution Enhancement of Gliclazide Using In Situ Micronization By Solvent Change Method*. Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center, and Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. Article from Scindirect.com
- Voight, R. (1995). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: UGM Press.

- Wade, A., & Weller, P.J. (2006). *Handbook of Excipient 5th ed.* London: The Pharmaceutical Press.
- Wahyudi, Bagus. (2010). *Pengaruh Rekrystalisasi Terhadap Kelarutan Senyawa Asam Mefenamat Dalam Aquades.* Depok : Departemen Farmasi FMIPA UI.
- Wibisono, C. (2008). *Pengaruh pH dan Surfaktan Dalam Media Disolusi Terhadap Disolusi Asam Mefenamat.* Program Studi Sains & Teknologi Farmasi ITB.
- Wilmana, P., Freedy., & Sulistia, G. (2007). *Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-inflamasi Non Steroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya.* Dalam : Farmakologi dan Terapt edisi 5. Departemen Farmakologi dan Teurapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. (Hal 239). Jakarta : Gaya Baru
- Xiaohui, P., Jin, S., Mo, L., & Zhonggui, H. (2009). *Formulation of Nanosuspensions as a New Approach for the Delivery of Poorly Soluble Drugs.* Shenyang : Department of Biopharmaceutics, School of Pharmacy.

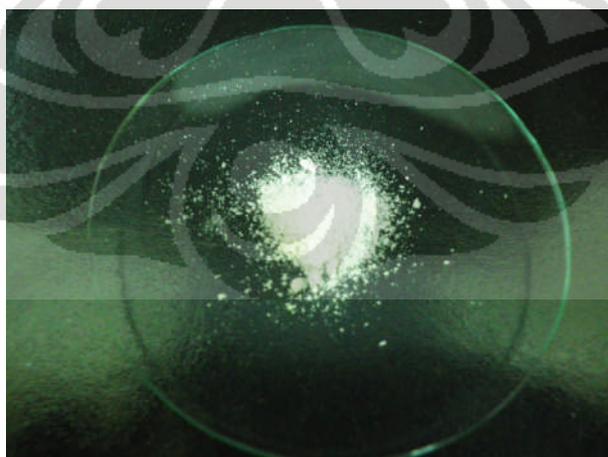




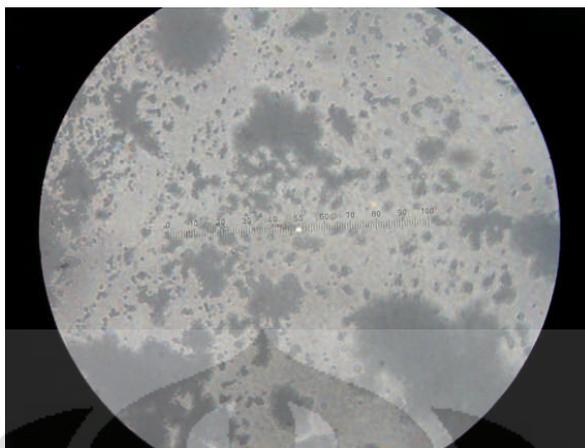
Gambar 4.1 Makroskopis bahan baku asam mefenamat



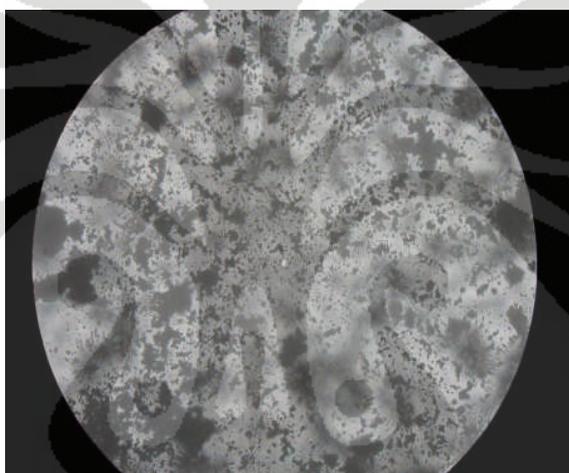
Gambar 4.2 Makroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi menggunakan pelarut organik (etanol)



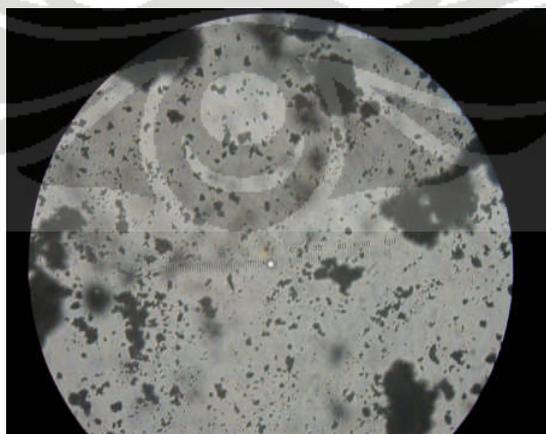
Gambar 4.3 Makroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu *ultrasound* 1 jam dan kadar PVP 1%



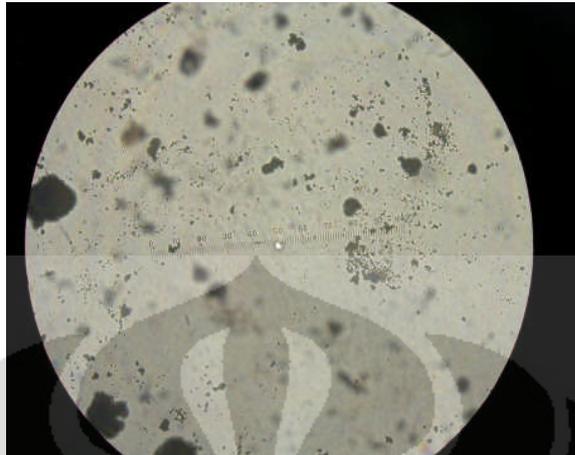
Gambar 4.4 Mikroskopis hasil *vibrating ball mill* selama 3 menit pada perbesaran 40X



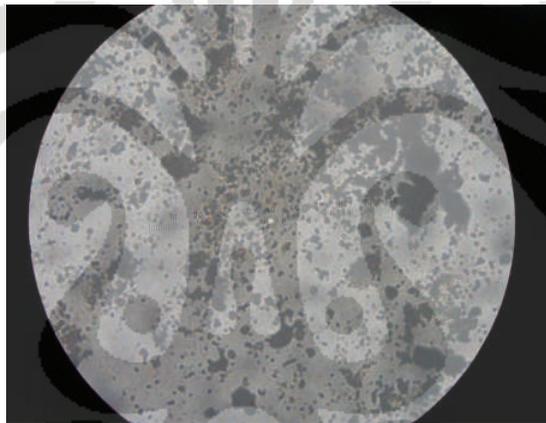
Gambar 4.5 Mikroskopis hasil *vibrating ball mill* selama 6 menit pada perbesaran 40X



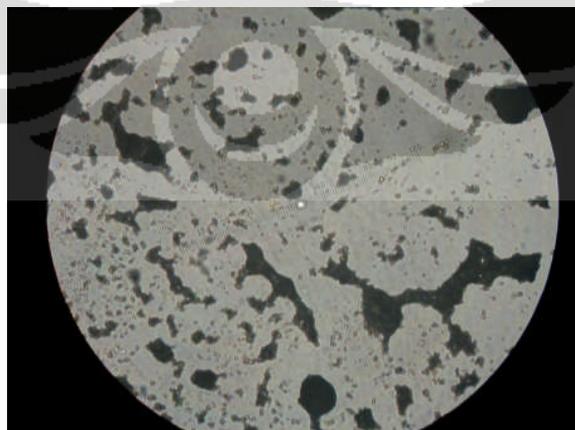
Gambar 4.6 Mikroskopis hasil *vibrating ball mill* selama 9 menit pada perbesaran 40X



Gambar 4.7 Mikroskopis hasil *vibrating ball mill* selama 12 menit pada perbesaran 40X

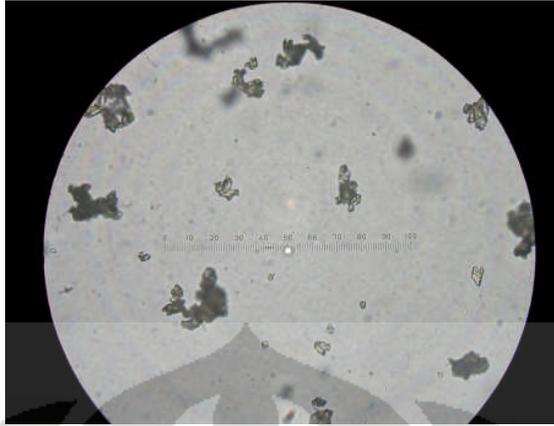


Gambar 4.8 Mikroskopis hasil *vibrating ball mill* selama 15 menit pada perbesaran 40X

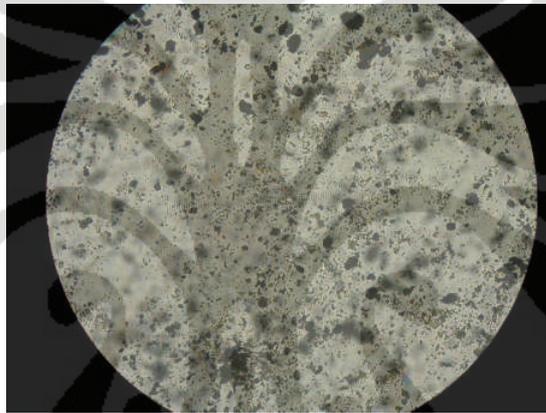


Gambar 4.9 Mikroskopis bahan baku asam mefenamat pada perbesaran 40X

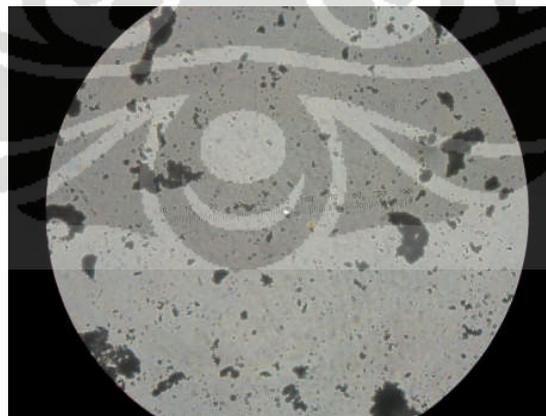
Universitas Indonesia



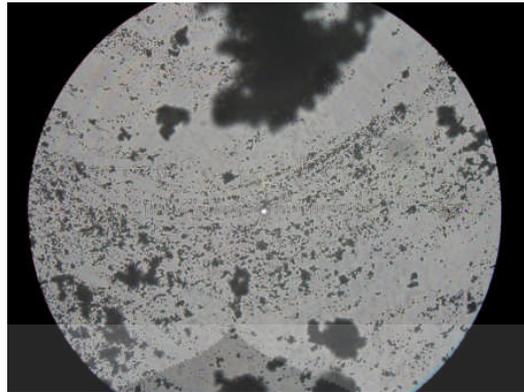
Gambar 4.10 Mikroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi menggunakan pelarut organik (etanol) pada perbesaran 40X



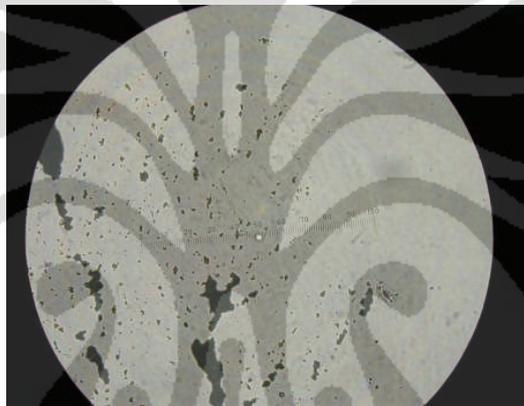
Gambar 4.11 Mikroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu *ultrasound* 1 jam dan kadar PVP 1% pada perbesaran 40X



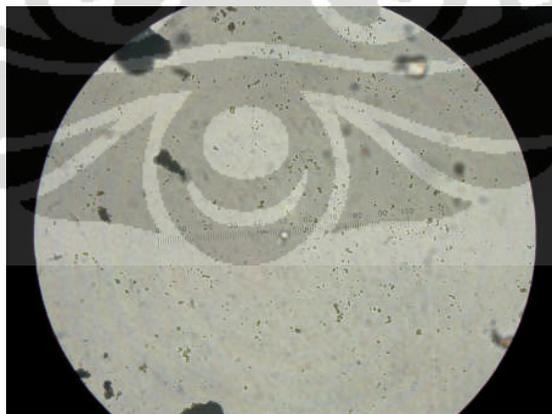
Gambar 4.12 Mikroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu *ultrasound* 2 jam dan kadar PVP 1% pada perbesaran 40X



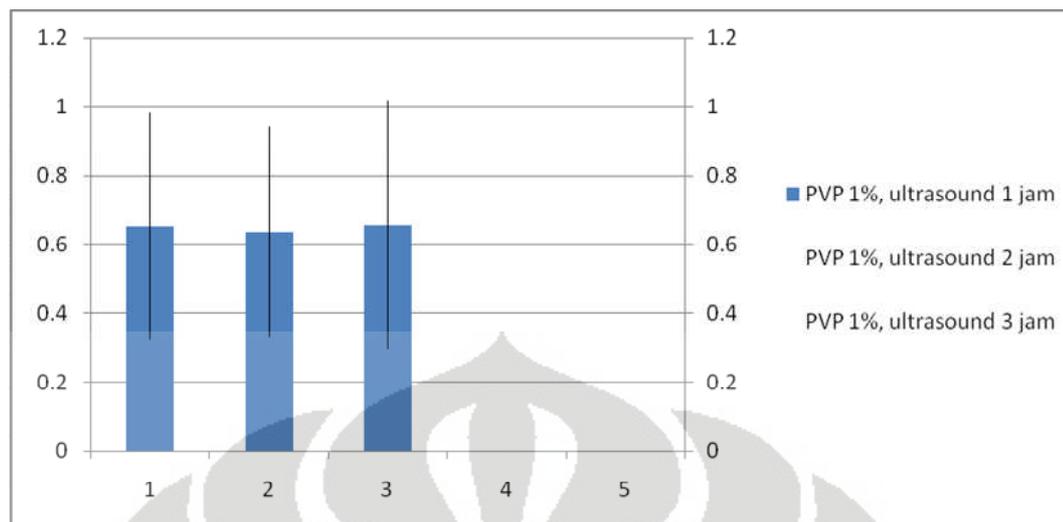
Gambar 4.13 Mikroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu *ultrasound* 3 jam dan kadar PVP 1% pada perbesaran 40X



Gambar 4.14 Mikroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu *ultrasound* 2 jam dan kadar PVP 2% pada perbesaran 40X



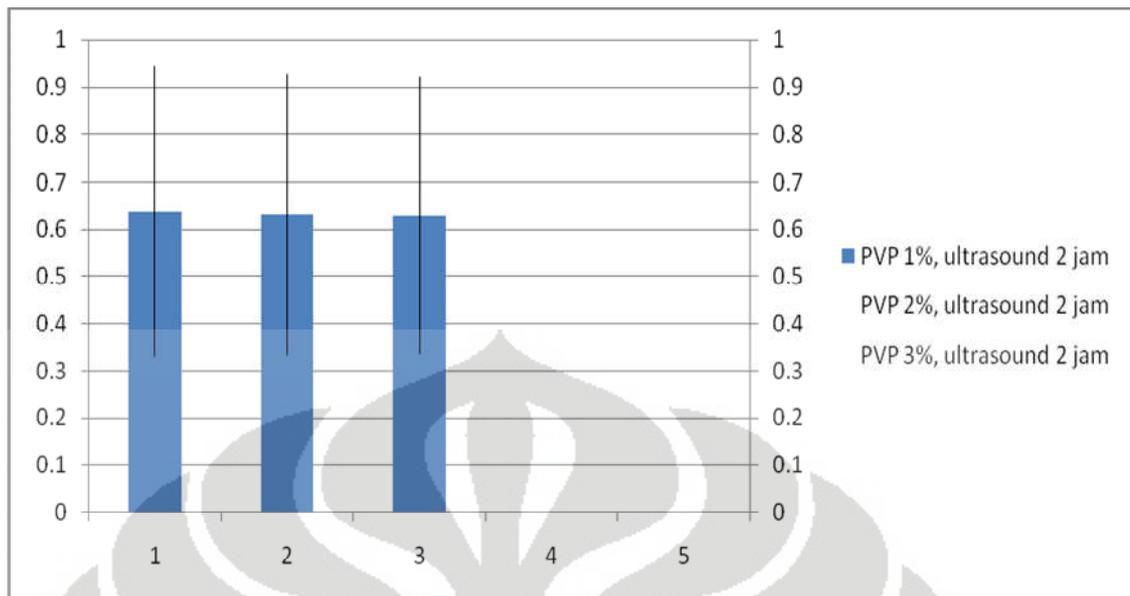
Gambar 4.15 Mikroskopis nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu *ultrasound* 2 jam dan kadar PVP 3% pada perbesaran 40X



Gambar 4.16 Grafik mean dan standar deviasi dari diameter partikel sampel dengan variasi waktu *ultrasound* pada nanosuspensi asam mefenamat diukur menggunakan alat PSA

Ketereangan :

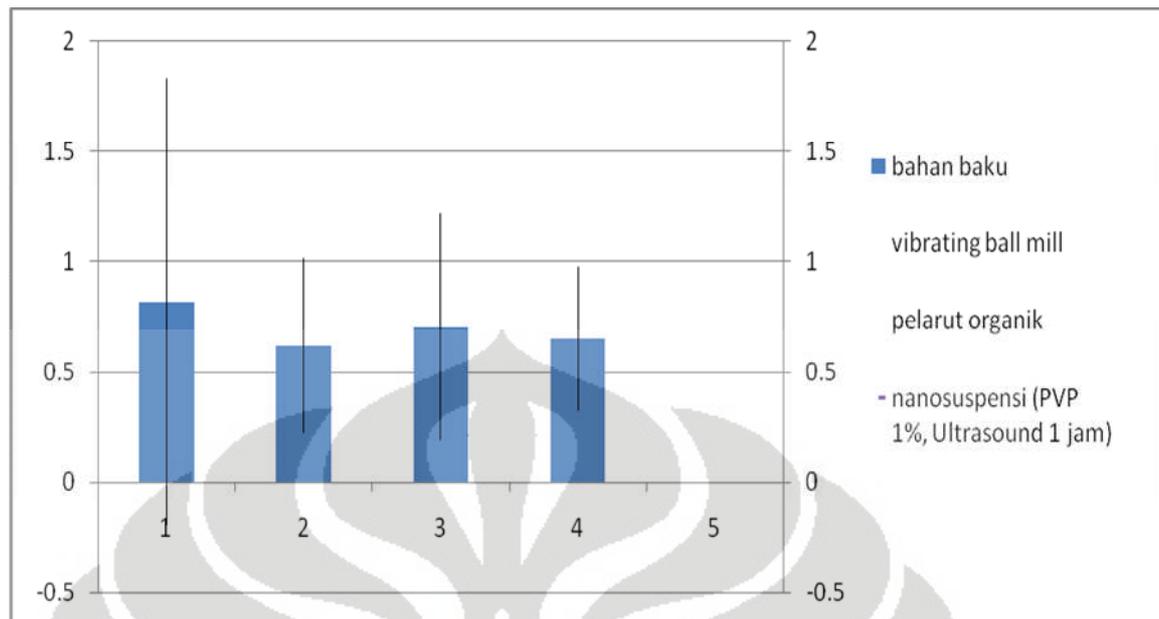
- Sampel 1 : Mean dan jangkauan diameter ukuran partikel dari nanosuspensi asam mefenamat dengan waktu *ultrasound* 1 jam dan kadar PVP 1%
- Sampel 2 : Mean dan jangkauan diameter ukuran partikel dari nanosuspensi asam mefenamat dengan waktu *ultrasound* 2 jam dan kadar PVP 1%
- Sampel 3 : Mean dan jangkauan diameter ukuran partikel dari nanosuspensi asam mefenamat dengan waktu *ultrasound* 3 jam dan kadar PVP 1%



Gambar 4.17 Grafik mean dan standar deviasi dari diameter partikel sampel dengan variasi kadar PVP pada nanosuspensi asam mefenamat diukur menggunakan alat PSA

Ketereangan :

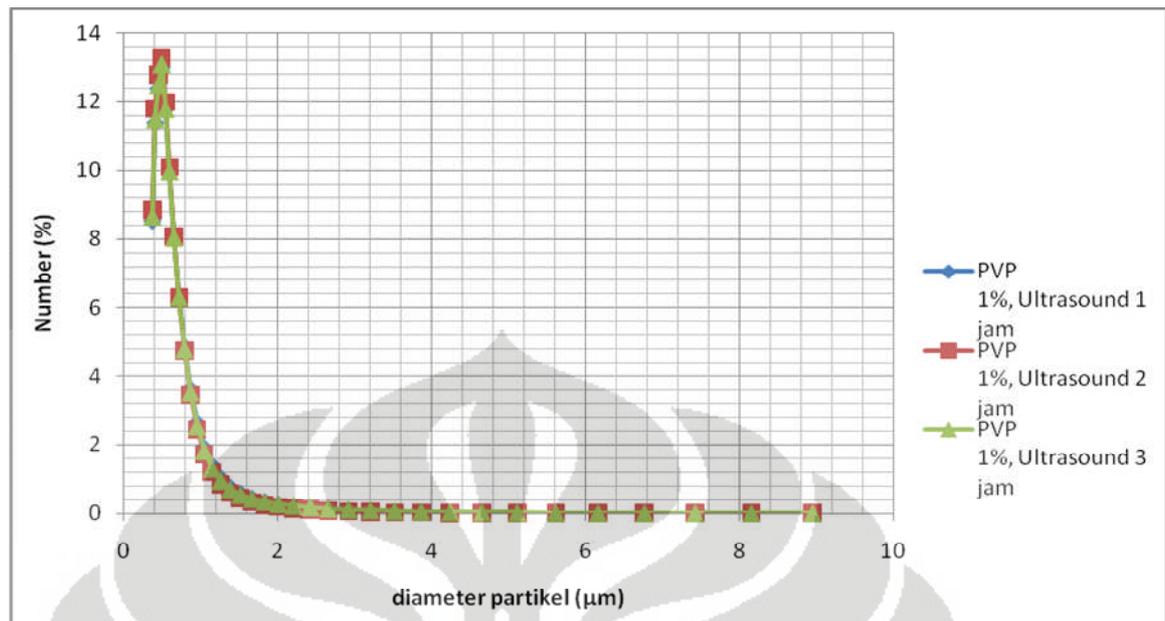
- Sampel 1 : Mean dan jangkauan diameter ukuran partikel dari nanosuspensi asam mefenamat dengan waktu *ultrasound* 2 jam dan kadar PVP 1%
- Sampel 2 : Mean dan jangkauan diameter ukuran partikel dari nanosuspensi asam mefenamat dengan waktu *ultrasound* 2 jam dan kadar PVP 2%
- Sampel 3 : Mean dan jangkauan diameter ukuran partikel dari nanosuspensi asam mefenamat dengan waktu *ultrasound* 2 jam dan kadar PVP 3%



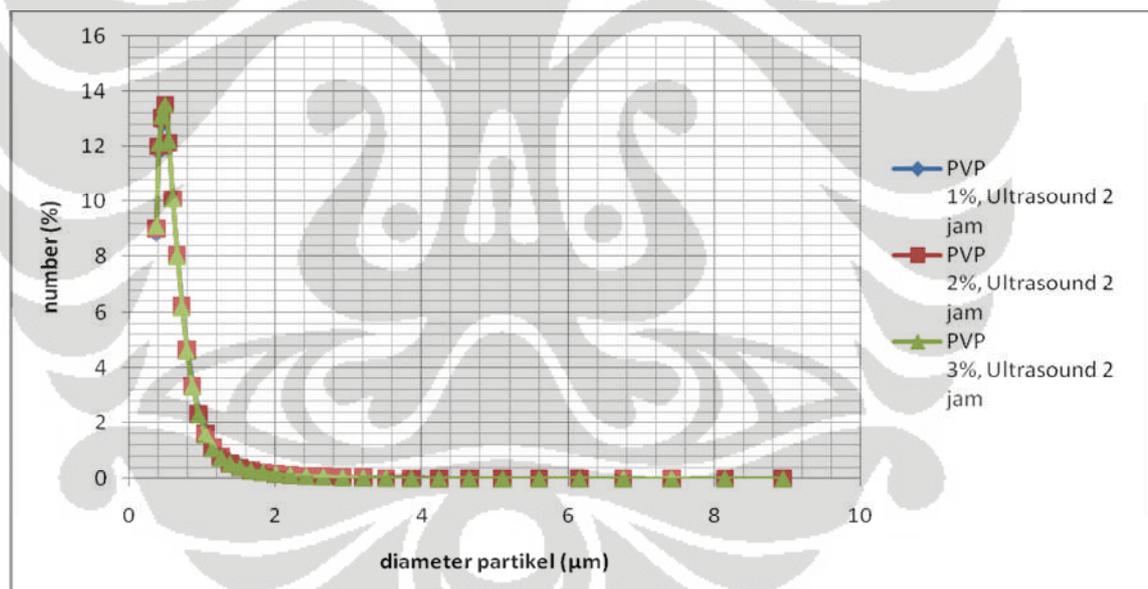
Gambar 4.18 Grafik mean dan standar deviasi dari diameter partikel sampel bahan baku asam mefenamat, hasil *vibrating ball mill*, nanosuspensi dalam pelarut organik, dan nanosuspensi dengan kadar PVP 1% dan waktu *ultrasound* 1 jam diukur dengan menggunakan alat PSA

Ketereangan :

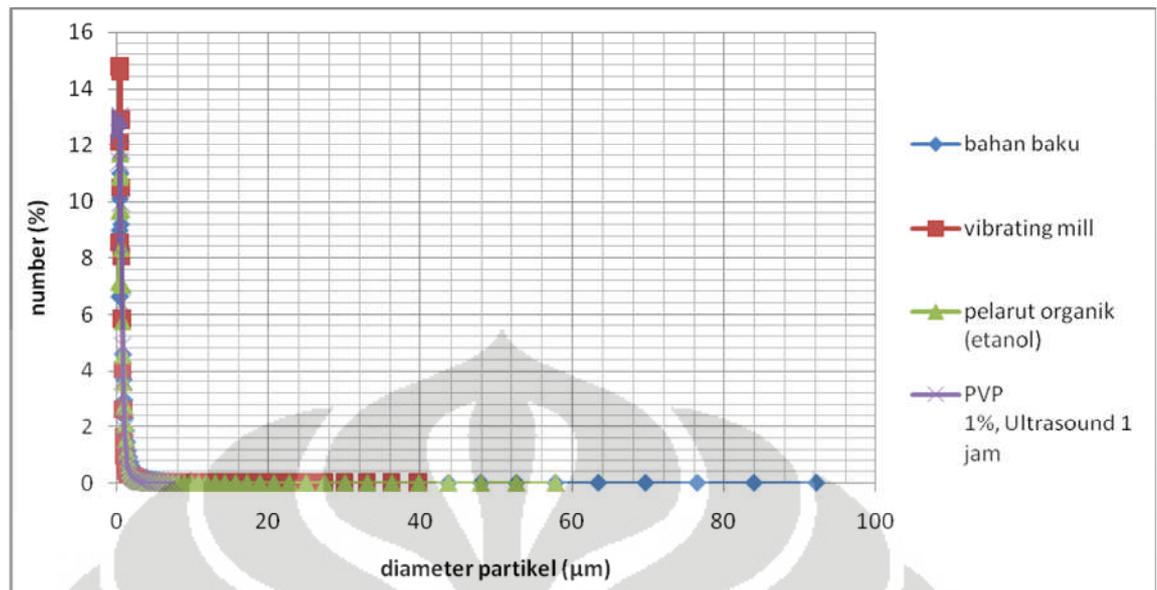
- Sampel 1 : Mean dan jangkauan diameter ukuran partikel dari bahan baku asam mefenamat tanpa perlakuan
- Sampel 2 : Mean dan jangkauan diameter ukuran partikel dari hasil *vibrating ball mill* asam mefenamat selama 12 menit
- Sampel 3 : Mean dan jangkauan diameter ukuran partikel dari nanosuspensi asam mefenamat dalam pelarut organik
- Sampel 4 : Mean dan jangkauan diameter ukuran partikel dari nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 1% dan waktu *ultrasound* 1 jam



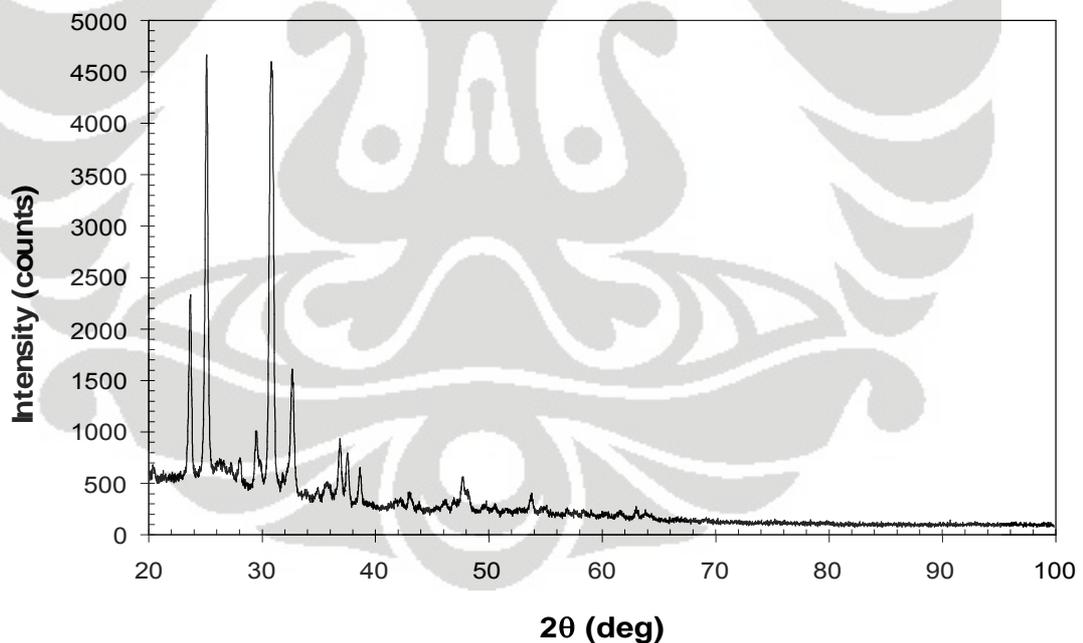
Gambar 4.19 Kurva diameter partikel dari sampel nanosuspensi asam mefenamat dengan variasi waktu *ultrasound* diukur menggunakan alat PSA



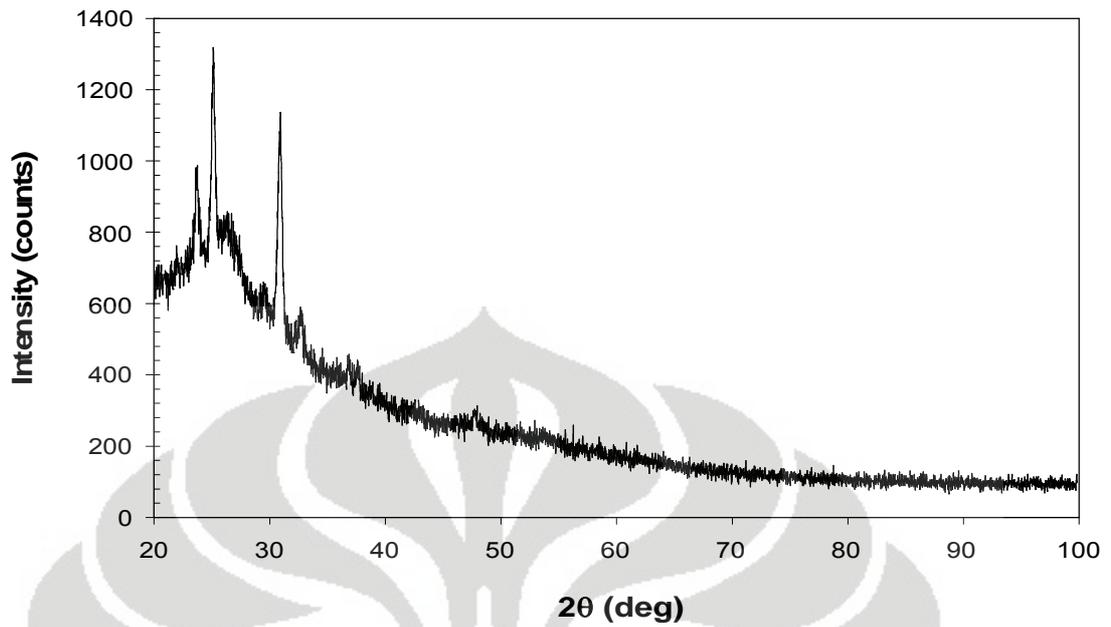
Gambar 4.20 Kurva diameter partikel dari sampel nanosuspensi asam mefenamat dengan variasi kadar PVP diukur menggunakan alat PSA



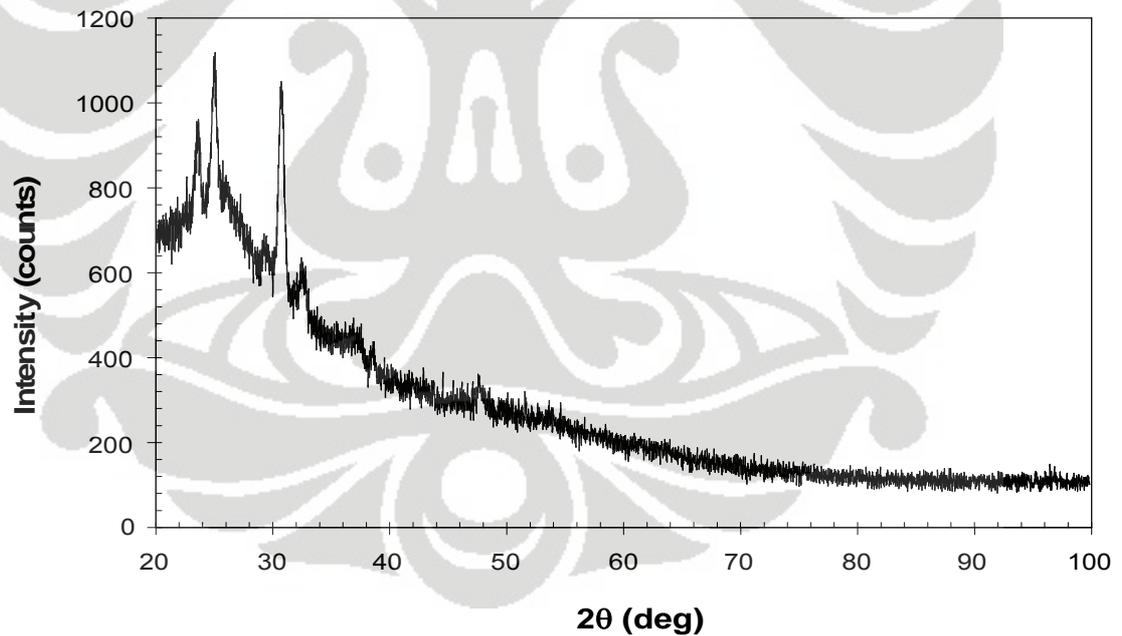
Gambar 4.21 Kurva diameter partikel dari bahan baku asam mefenamat, hasil *vibrating ball mill* asam mefenamat, sampel nanosuspensi asam mefenamat dalam pelarut organik (etanol), dan sampel nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 1% dan waktu *ultrasound* 1 jam diukur menggunakan alat PSA



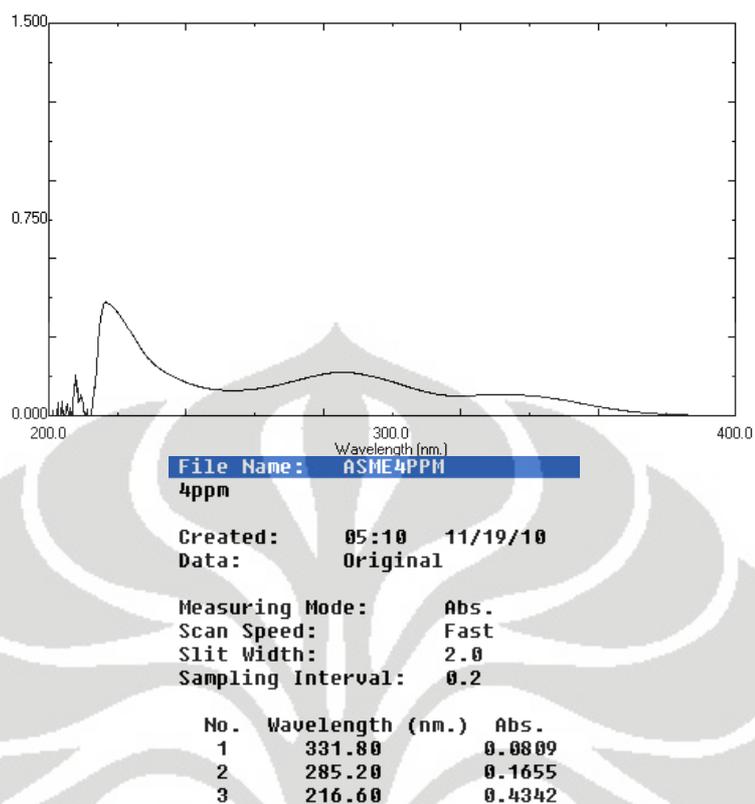
Gambar 4.22 Pola difraktogram bahan baku asam mefenamat



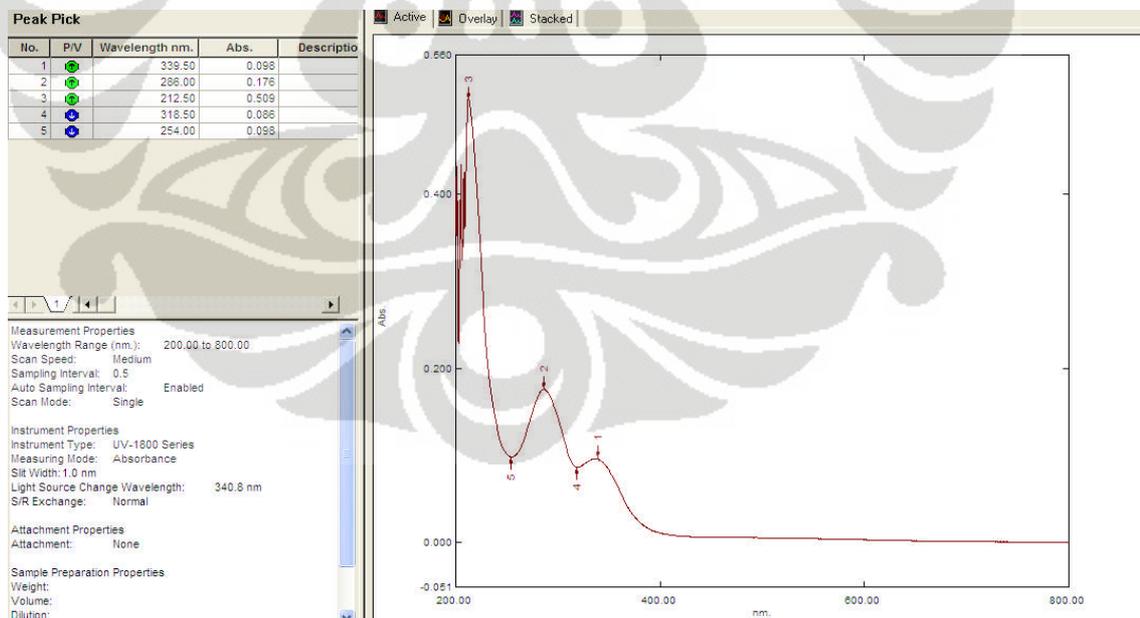
Gambar 4.23 Pola difraktogram nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi menggunakan pelarut organik (etanol)



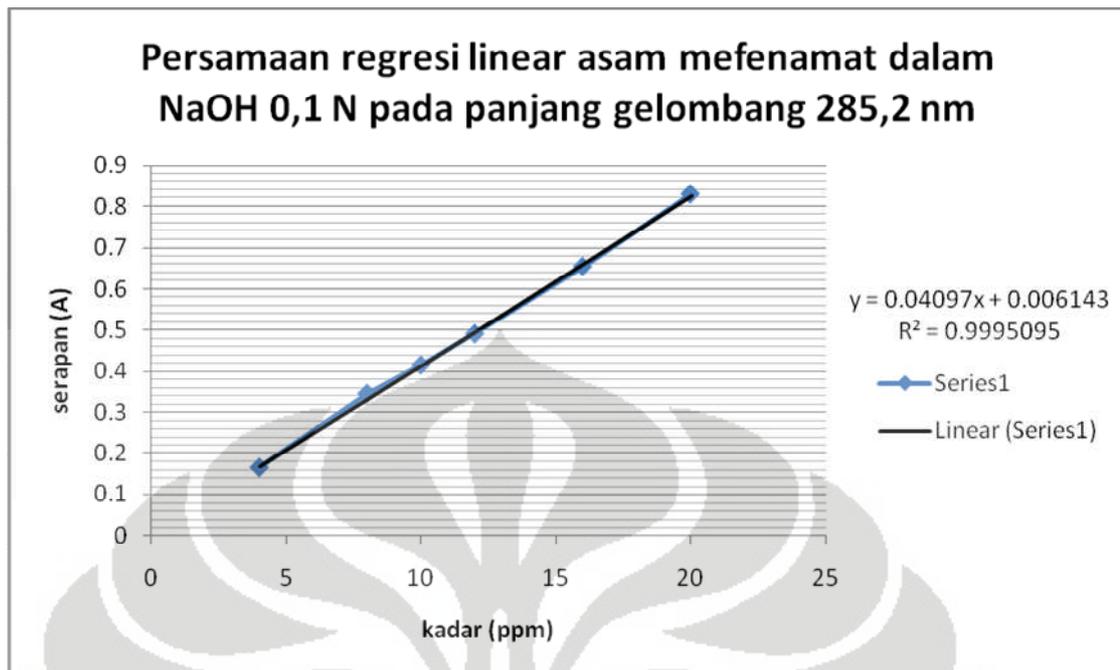
Gambar 4.24 Pola difraktogram nanosuspensi kering asam mefenamat hasil nanosuspensi dengan waktu *ultrasound* 1 jam dan kadar PVP 1%



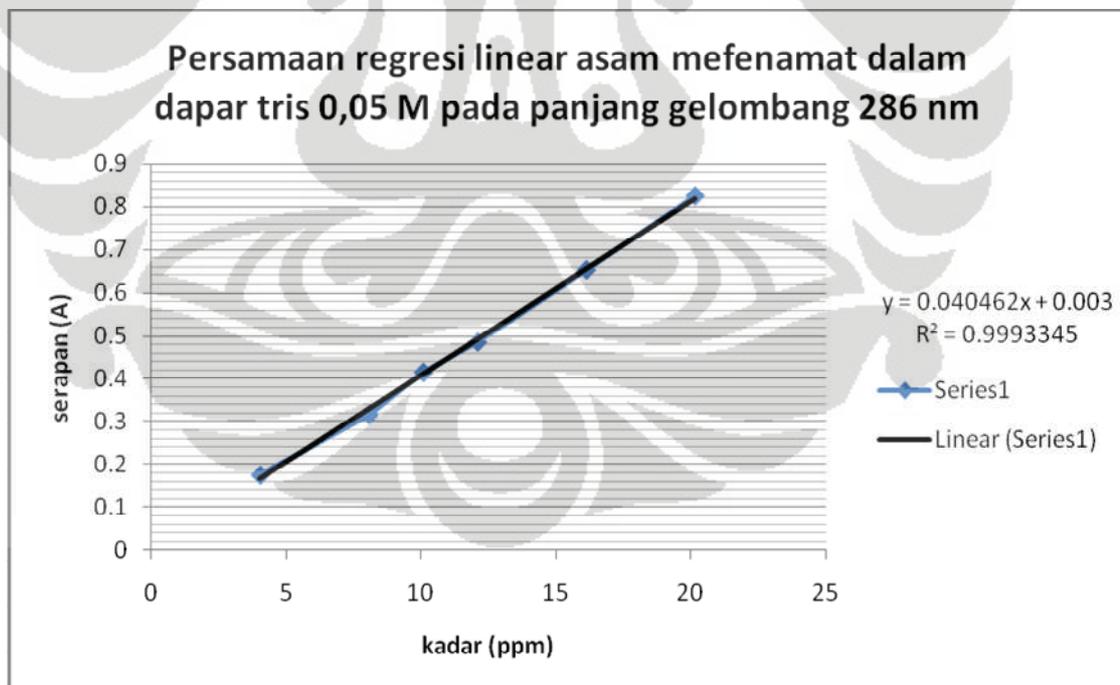
Gambar 4.25 Kurva panjang gelombang maksimum asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1N



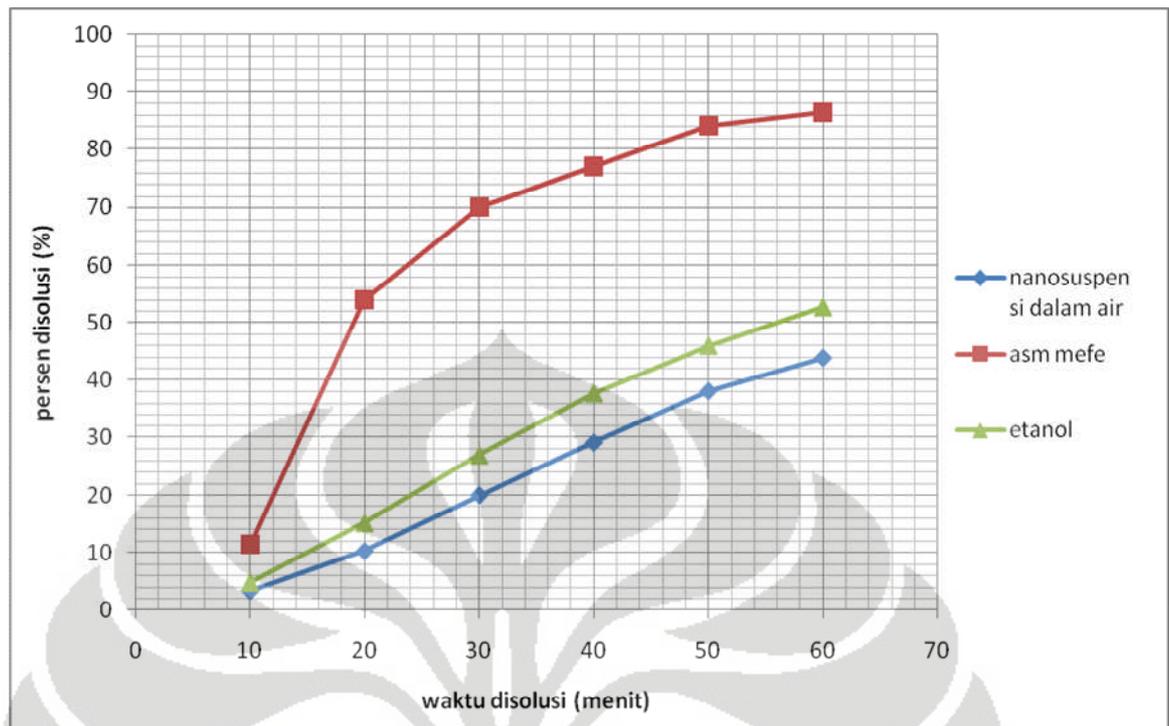
Gambar 4.26 Kurva panjang gelombang maksimum asam mefenamat dalam pelarut dapar tris 0,05 M



Gambar 4.27 Kurva persamaan regresi linear asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1 N pada panjang gelombang 285,2 nm



Gambar 4.28 Kurva persamaan regresi linear asam mefenamat dalam pelarut dapar tris 0,05 M pada panjang gelombang 286 nm



Gambar 4.29 Kurva profil disolusi dari bahan baku asam mefenamat, nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik dan sampel nanosuspensi kering asam mefenamat

Table 4.1. Data penimbangan bahan pada pembuatan nanosuspensi dengan variasi waktu dalam alat *ultrasound*

No	Berat asam mefenamat (0,5%)	Berat PVP (1%)	Waktu <i>ultrasound</i>	Waktu <i>homogenizer</i>
1.	2,5073 g	5,0040 g	1 jam	15 menit
2.	2,5034 g	5,0074 g	2 jam	15 menit
3.	2,5065 g	5,0062 g	3 jam	15 menit

Tabel 4.2. Data penimbangan bahan pada pembuatan nanosuspensi asam mefenamat dengan variasi kadar PVP

No	Berat asam mefenamat (0,5%)	Berat PVP	Waktu <i>ultrasound</i>	Waktu <i>homogenizer</i>
1.	2,5015 g	10,0051 g (2%)	2 jam	15 menit
2.	2,5012 g	15,0044 g (3%)	2 jam	15 menit

Tabel 4.3. Data diameter ukuran partikel semua sampel diukur dengan alat PSA

Diameter partikel (µm)	Number (%)							
	Bahan baku	Vibrating mill	Dalam pelarut organik (etanol)	PVP 1%, <i>ultrasound</i> 1 jam	PVP 1%, <i>ultrasound</i> 2 jam	PVP 1%, <i>ultrasound</i> 3 jam	PVP 2%, <i>ultrasound</i> 2 jam	PVP 3%, <i>ultrasound</i> 2 jam
0,375	6,62	8,58	7,14	8,53	8,85	8,65	9,03	9,12
0,412	9	12,1	9,68	11,4	11,8	11,5	12	12,1
0,452	10,1	14,8	10,9	12,4	12,8	12,5	13	13,1
0,496	11	14,6	11,7	13	13,3	13,1	13,5	13,5
0,545	10,3	12,9	11	11,8	12	11,8	12,1	12,2
0,598	9,21	10,5	9,75	9,94	10,1	9,97	10,1	10,1
0,656	7,97	8,06	8,36	8,05	8,08	8,03	8,05	8,02
0,721	6,81	5,85	7,04	6,37	6,3	6,31	6,23	6,17

0,791	5,62	4,02	5,73	4,88	4,76	4,8	4,65	4,59
0,868	4,57	2,62	4,56	3,63	3,46	3,53	3,34	3,29
0,953	3,67	1,63	3,57	2,65	2,45	2,54	2,33	2,29
1,047	2,94	0,99	2,75	1,92	1,71	1,81	1,6	1,57
1,149	2,33	0,61	2,09	1,4	1,2	1,3	1,1	1,08
1,261	1,85	0,41	1,56	1,03	0,84	0,95	0,77	0,75
1,384	1,46	0,33	1,15	0,76	0,6	0,7	0,54	0,54
1,52	1,16	0,3	0,84	0,58	0,44	0,53	0,4	0,4
1,668	0,93	0,29	0,61	0,44	0,33	0,42	0,3	0,3
1,832	0,75	0,28	0,44	0,34	0,25	0,34	0,23	0,23
2,011	0,61	0,27	0,31	0,26	0,19	0,27	0,18	0,18
2,207	0,5	0,24	0,22	0,2	0,15	0,22	0,14	0,14
2,423	0,41	0,2	0,16	0,15	0,11	0,18	0,11	0,1
2,66	0,34	0,15	0,11	0,11	0,082	0,14	0,083	0,072
2,92	0,29	0,11	0,08	0,078	0,059	0,11	0,062	0,05
3,205	0,24	0,073	0,058	0,055	0,042	0,086	0,046	0,034
3,519	0,21	0,043	0,043	0,038	0,03	0,066	0,034	0,024
3,863	0,18	0,021	0,032	0,027	0,022	0,05	0,025	0,017
4,24	0,15	0,0063	0,025	0,019	0,016	0,037	0,018	0,012
4,655	0,13	0,00044	0,02	0,014	0,012	0,027	0,013	0,0095
5,11	0,11	0	0,016	0,01	0,0092	0,018	0,0081	0,0076
5,61	0,09	0	0,013	0,0057	0,007	0,012	0,0047	0,0062
6,158	0,076	0	0,011	0,0023	0,0054	0,0078	0,0022	0,0053
6,76	0,064	0	0,0092	0,00041	0,0033	0,0039	0,00074	0,0035
7,421	0,053	0	0,0078	0,000032	0,0014	0,0014	0,00015	0,0016
8,147	0,044	0	0,0068		0,00027	0,00024	0,000014	0,00033
8,943	0,037	0	0,0059		0,000023	0,000018	3,13 x 10 ⁻⁶	0,00003

9,818	0,03	0,00029	0,0052					
10,78	0,025	0,0023	0,0046					
11,83	0,02	0,0038	0,0041					
12,99	0,017	0,0034	0,0037					
14,26	0,013	0,0021	0,0033					
15,65	0,011	0,00053	0,0029					
17,18	0,0085	0,000025	0,0026					
18,86	0,0066	0,000009	0,0022					
20,71	0,0051	0,00032	0,0019					
22,73	0,0039	0,0014	0,0016					
24,95	0,0029	0,0018	0,0014					
27,39	0,0021	0,0015	0,001					
30,07	0,0015	0,00082	0,0008					
33,01	0,0011	0,00035	0,00061					
36,24	0,00081	0,00017	0,00047					
39,78	0,00062	0,000022	0,00036					
43,67	0,00049		0,00022					
47,94	0,0004		0,000095					
52,62	0,00034		0,000018					
57,77	0,0003		0,000002					
63,41	0,00027							
69,61	0,00025							
76,42	0,00024							
83,89	0,00023							
92,09	0,00021							
Jumlah	99,9759	100,0026	100,0348	100,0894	100,0096	100,0094	99,9969	100,0131

Tabel 4.4. Data ukuran partikel dengan alat PSA dilihat dari diameter rata-rata dan standar deviasi sampel

No	waktu <i>ultrasound</i>	Kadar PVP	Diameter rata-rata (Mean)	Standar Deviasi (SD)
1,	1 jam	1%	0,6239 μm	0,3107 μm
2,	2 jam	1%	0,6079 μm	0,2907 μm
3,	3 jam	1%	0,6269 μm	0,3430 μm
4,	2 jam	2%	0,6022 μm	0,2827 μm
5,	2 jam	3%	0,5994 μm	0,2784 μm

Tabel 4.5. Data ukuran partikel dengan alat PSA pada bahan baku asam mefenamat, hasil *vibrating ball mill* dan nanosuspensi asam mefenamat dalam pelarut organik

No	Sampel	Diameter rata-rata (Mean)	Standar Deviasi (SD)
1,	Baku asam mefenamat	0,7804 μm	0,8961 μm
2,	Hasil <i>vibrating mill</i>	0,5921 μm	0,3755 μm
3,	Nanosuspensi asam mefenamat dalam pelarut organik	0,6733 μm	0,4916 μm

Tabel 4.6. Pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1 N

Konsentrasi (ppm)	Serapan
4,00	0,1655
8,00	0,3460
10,00	0,4160
12,00	0,4920
16,00	0,6550
20,00	0,8305

Tabel 4.7. Pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut dapar tris
0,05 M

Konsentrasi (ppm)	Serapan
4,032	0,176
8,064	0,317
10,080	0,416
12,096	0,486
16,128	0,653
20,160	0,825

Tabel 4.8. Serapan bahan baku asam mefenamat hasil uji profil disolusi secara triplo

Asam mefenamat	Waktu (menit)	Serapan		
		I (100,1 mg)	II (100,2 mg)	III (101,4 mg)
Bahan Baku	0	0	0	0
	10	0,100	1,654	-0,022
	20	2,513	2,997	2,724
	30	0,385	0,338	0,354
	40	0,466	0,352	0,365
	50	0,458	0,378	0,455
	60	0,465	0,407	0,455

Keterangan : Hasil disolusi pada menit ke 30-60 dilakukan pengenceran 10 kali

Tabel 4.9. Serapan nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik hasil uji profil disolusi secara triplo

Asam mefenamat	Waktu (menit)	Serapan		
		I (100,940 mg)	II (100,399 mg)	III (100,114 mg)
Nanosuspensi dalam Pelarut Organik	0	0	0	0
	10	0,02	0,38	0,349
	20	0,239	1,02	1,06
	30	0,851	1,661	1,604
	40	1,531	2,206	2,022
	50	2,059	2,621	2,336
	60	2,461	2,938	2,636

Tabel 4.10. Serapan nanosuspensi kering asam mefenamat dengan waktu *ultrasound* 1 jam dan kadar PVP 1% hasil uji profil disolusi secara triplo

Asam mefenamat	Waktu (menit)	Serapan		
		I (100,285 mg)	II (100,155 mg)	III (100,155 mg)
Nanosuspensi <i>Ultrasound</i> 1 jam dan PVP 1%	0	0	0	0
	10	0,308	0,184	0,029
	20	0,768	0,619	0,187
	30	1,261	1,188	0,604
	40	1,699	1,689	1,057
	50	2,094	2,089	1,625
	60	2,339	2,321	2,025

Tabel 4.11. Persentasi kadar bahan baku asam mefenamat hasil uji profil disolusi secara triplo

Asam mefenamat	Waktu (menit)	Persen Kadar (%)			Rata-rata persen kadar (%)
		I (100,1 mg)	II (100,2 mg)	III (101,4 mg)	
Bahan Baku	0	0	0	0	0
	10	1,92	32,58	-0,49	11,33
	20	49,58	59,08	53,06	53,90
	30	75,45	66,10	68,44	70,00
	40	91,45	68,86	70,58	76,97
	50	89,87	74,10	88,13	84,00
	60	91,25	79,72	88,13	86,37

Tabel 4.12. Persentasi kadar nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik hasil uji profil disolusi secara triplo

Asam mefenamat	Waktu (menit)	Persen Kadar (%)			Rata-rata persen kadar (%)
		I (100,940 mg)	II (100,399 mg)	III (100,114 mg)	
Nanosuspensi dalam Pelarut Organik	0	0	0	0	0
	10	0,33	7,42	6,83	4,86
	20	4,62	20,03	20,87	15,17
	30	16,61	32,65	31,62	26,96
	40	29,93	43,38	39,87	37,73
	50	40,27	51,56	46,07	45,97
	60	48,15	57,80	52,00	52,65

Tabel 4.13. Persentasi kadar nanosuspensi asam mefenamat dengan waktu *ultrasound* 1 jam dan kadar PVP 1% hasil uji profil disolusi secara triplo

Asam mefenamat	Waktu (menit)	Persen Kadar (%)			Rata-rata persen kadar (%)
		I (100,285 mg)	II (100,155 mg)	III (100,155 mg)	
Nanosuspensi <i>Ultrasound</i> 1 jam dan PVP 1%	0	0	0	0	0
	10	6,01	3,57	0,51	3,37
	20	15,08	12,16	3,63	10,29
	30	24,80	23,39	11,86	20,02
	40	33,44	33,28	20,81	29,18
	50	41,22	41,18	32,02	38,14
	60	46,05	45,76	39,92	43,91



Lampiran 1

Kelarutan asam mefenamat dalam etanol

Kelarutan asam mefenamat dalam etanol adalah 1:185. Maka dalam 1,5 gram asam mefenamat dapat larut dalam :

$$\begin{aligned} \frac{1}{185} &= \frac{1,5}{X} \\ X &= \frac{1,5 \times 185}{1} \\ &= 277,5 \text{ ml} \end{aligned}$$

Lampiran 2

Perhitungan diameter rata-rata (mean) asam mefenamat
dari data diameter ukuran partikel

Rumus mean (x) : $\sum (x \times f) \div$

Perhitungan mean pada bahan baku asam mefenamat :

$$x = \sum \{(0.375 \times 6.62) + (0.412 \times 9) + \dots + (x \times f)\} \div 99.9759$$

$$= 0.7804 \mu\text{m}$$

Perhitungan mean pada hasil *vibrating ball mill* asam mefenamat :

$$x = \sum \{(0.375 \times 8.58) + (0.412 \times 12.1) + \dots + (x \times f)\} \div 100.0026$$

$$= 0.5921 \mu\text{m}$$

Perhitungan mean pada nanosuspensi asam mefenamat dalam pelarut etanol :

$$x = \sum \{(0.375 \times 7.14) + (0.412 \times 9.68) + \dots + (x \times f)\} \div 100.0348$$

$$= 0.6733 \mu\text{m}$$

Perhitungan mean pada nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 1% dan waktu *ultrasound* 1 jam :

$$x = \sum \{(0.375 \times 8.53) + (0.412 \times 11.4) + \dots + (x \times f)\} \div 100.0894$$

$$= 0.6239 \mu\text{m}$$

Perhitungan mean pada nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 1% dan waktu *ultrasound* 2 jam :

$$x = \sum \{(0.375 \times 8.85) + (0.412 \times 11.8) + \dots + (x \times f)\} \div 100.0096$$

$$= 0.6079 \mu\text{m}$$

Perhitungan mean pada nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 1% dan waktu *ultrasound* 3 jam :

$$x = \sum \{(0.375 \times 8.65) + (0.412 \times 11.5) + \dots + (\times)\} \div 100.0094$$

$$= 0.6269 \mu\text{m}$$

Perhitungan mean pada nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 2% dan waktu *ultrasound* 2 jam :

$$x = \sum \{(0.375 \times 9.03) + (0.412 \times 12) + \dots + (\times)\} \div 99.9969$$

$$= 0.6022 \mu\text{m}$$

Perhitungan mean pada nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 3% dan waktu *ultrasound* 2 jam :

$$x = \sum \{(0.375 \times 9.12) + (0.412 \times 12.1) + \dots + (\times)\} \div 100.0131$$

$$= 0.5994 \mu\text{m}$$

Lampiran 3

Perhitungan standar deviasi (SD) asam mefenamat
dari data diameter ukuran partikel

Rumus SD :
$$\sqrt{\sum \{(x - \bar{x})^2 \times f\} \div n}$$

Perhitungan standar deviasi pada bahan baku asam mefenamat :

$$\begin{aligned} \text{SD} &= \sqrt{\sum \{(0.375 - 0.7804) \times 6.62 + \dots + (x - \bar{x})^2 \times f\} \div 99.9759} \\ &= 0.8961 \mu\text{m} \end{aligned}$$

Perhitungan standar deviasi pada hasil *vibrating ball mill* asam mefenamat :

$$\begin{aligned} \text{SD} &= \sqrt{\sum \{(0.375 - 0.5921) \times 8.58 + \dots + (x - \bar{x})^2 \times f\} \div 100.0026} \\ &= 0.3755 \mu\text{m} \end{aligned}$$

Perhitungan standar deviasi pada nanosuspensi asam mefenamat dalam pelarut etanol :

$$\begin{aligned} \text{SD} &= \sqrt{\sum \{(0.375 - 0.6733) \times 7.14 + \dots + (x - \bar{x})^2 \times f\} \div 100.0348} \\ &= 0.4916 \mu\text{m} \end{aligned}$$

Perhitungan standar deviasi pada nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 1% dan waktu *ultrasound* 1 jam :

$$\begin{aligned} \text{SD} &= \sqrt{\sum \{(0.375 - 0.6239) \times 8.53 + \dots + (x - \bar{x})^2 \times f\} \div 100.0894} \\ &= 0.3107 \mu\text{m} \end{aligned}$$

Perhitungan standar deviasi pada nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 1% dan waktu *ultrasound* 2 jam :

$$\begin{aligned} \text{SD} &= \sqrt{\frac{\sum \{(0.375 - 0.6079) \times 8.85 + \dots + (x - \bar{x})^2 \times n\}}{100.0096}} \\ &= 0.2907 \mu\text{m} \end{aligned}$$

Perhitungan standar deviasi pada nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 1% dan waktu *ultrasound* 3 jam :

$$\begin{aligned} \text{SD} &= \sqrt{\frac{\sum \{(0.375 - 0.6269) \times 8.65 + \dots + (x - \bar{x})^2 \times n\}}{100.0094}} \\ &= 0.3430 \mu\text{m} \end{aligned}$$

Perhitungan standar deviasi pada nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 2% dan waktu *ultrasound* 2 jam :

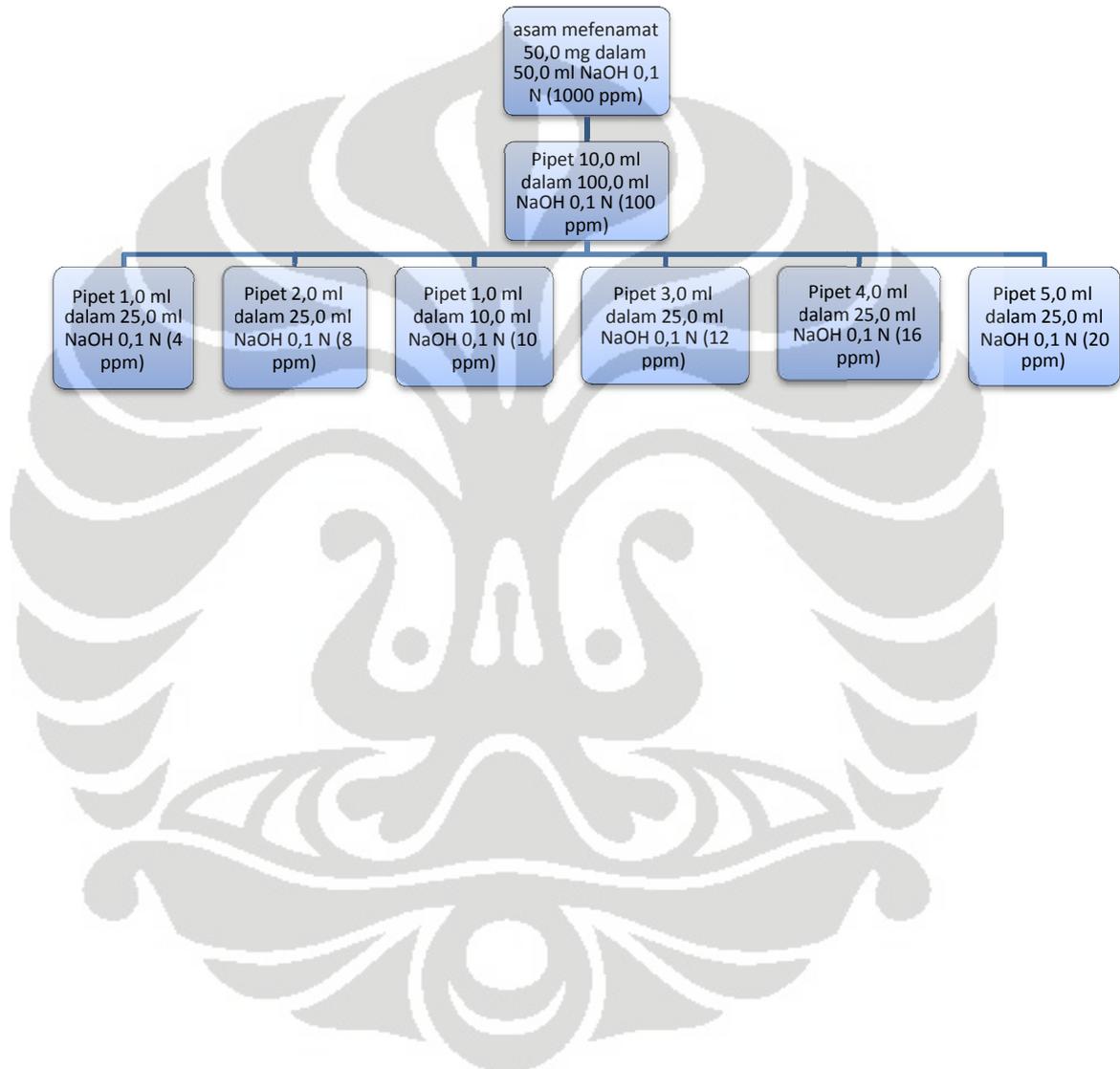
$$\begin{aligned} \text{SD} &= \sqrt{\frac{\sum \{(0.375 - 0.6022) \times 9.03 + \dots + (x - \bar{x})^2 \times n\}}{99.9969}} \\ &= 0.2827 \mu\text{m} \end{aligned}$$

Perhitungan standar deviasi pada nanosuspensi asam mefenamat dengan kadar PVP 3% dan waktu *ultrasound* 2 jam :

$$\begin{aligned} \text{SD} &= \sqrt{\frac{\sum \{(0.375 - 0.5994) \times 9.12 + \dots + (x - \bar{x})^2 \times n\}}{100.0131}} \\ &= 0.2784 \mu\text{m} \end{aligned}$$

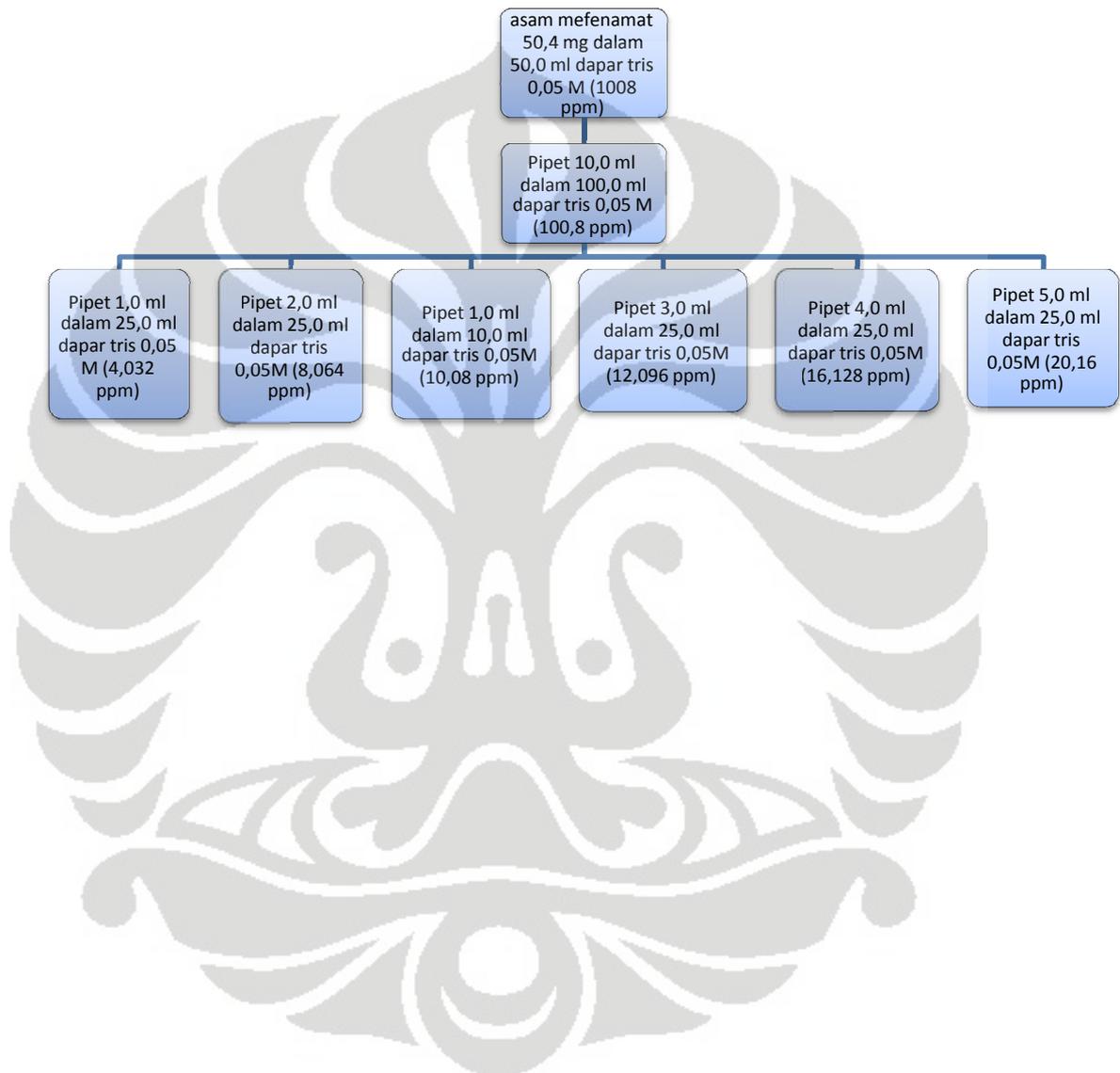
Lampiran 4

Pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1 N



Lampiran 5

Pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut dapar tris 0,05 M



Lampiran 6

Perhitungan kadar nanosuspensi kering asam mefenamat dari kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1 N

Persamaan regresi linear : $Y = 6,1429 \times 10^{-3} + 0,04097 X$

Serapan sampel pada panjang gelombang 258,2 nm : $A = 0,113$

Maka kadar sampel :

$$Y = 6,1429 \times 10^{-3} + 0,04097 X$$

$$0,113 = 6,1429 \times 10^{-3} + 0,04097 X$$

$$X = 2,6081 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar sampel : \% kadar} = \frac{\text{X}}{\text{Y}} \times 100\% = 26,08\%$$

Lampiran 7

Perhitungan kadar nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik (etanol) dari kurva kalibrasi asam mefenamat dalam pelarut NaOH 0,1 N

Persamaan regresi linear : $Y = 6,1429 \times 10^{-3} + 0,04097 X$

Serapan sampel pada panjang gelombang 258,2 nm : $A = 0,127$

Maka kadar sampel :

$$Y = 6,1429 \times 10^{-3} + 0,04097 X$$

$$0,127 = 6,1429 \times 10^{-3} + 0,04097 X$$

$$X = 2,9499 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar sampel : \% kadar} = \frac{\text{X}}{\text{...}} \times 100\% = 28,47\%$$

Lampiran 8

Perhitungan kadar sampel hasil uji profil disolusi

Contoh : Pada hasil uji disolusi sampel I bahan baku asam mefenamat pada waktu 10 menit

Serapan sampel pada panjang gelombang 286 nm : $A = 0,100$

Maka kadar sampel :

$$y = 0,003 + 0,040462 X$$

$$0,100 = 0,003 + 0,040462 X$$

$$X = 2,3973 \text{ ppm}$$

Sedangkan kadar sampel sebenarnya pada penimbangan sampel 100,1 mg pada volume dapar tris di alat disolusi sebesar 800,0 ml :

$$\text{kadar sebenarnya} = \frac{100,1}{800,0} \times 1000 = 125,125 \text{ ppm}$$

$$\text{Maka kadar sampel : \% kadar} = \frac{2,3973}{125,125} \times 100\% = 1,92\%$$

Lampiran 9

Sertifikat analisis senyawa asam mefenamat

19/10/2010 08:58 46896167 FT GCM PAGE

Note: Untuk keperluan Skripsi % Alip Mutakim
0602029164

UD: Pak Iskandar Syah - UI
Fr: Olivia - PT Global Chemical

Negative result

上虞市恒升化工有限公司
Shangyu Forever Chemical Co., Ltd
Telephone: 86-575-2731788, 2731985 Fax: 86-575-2731999
URL: <http://www.foreverchem.com> E-mail: hsec@mail.sxptz.com
Add: Ling Wu Road South, Hangzhou Gulf Fine Chemical Zone, Shangyu, Zhejiang, P.R. China

CERTIFICATE OF ANALYSIS

MEFENAMIC ACID
Net Weight: 25KGS NET PER DRUM
Production date: 2007-05-19
Standard: BP2003

Batch No.: 070519-2
Quantity: 500kgs
Report: 2007-05-19
Expiry date: 2011-05-18

ITEMS	INDICES	RI	Result
	A. White to off-white microcrystalline compacted, practically insoluble in water, slightly soluble in alcohol and methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides		Conform
Identification	U. The ratio of the absorbance measured at the maximum at 279nm to that of measured at 350nm should be 1.1 to 1.3	1.22	Conform
	V. IR test		Conform
	W. UV test		Conform
	X. Colour test		Conform
Related substances	Not more than 0.2%	<0.2%	Conform
Dimethyl aniline	Not more than 100ppm	<100ppm	Conform
Copper	Not more than 10ppm	<10ppm	Conform
Loss on drying	Not more than 0.5%	0.3%	Conform
Sulphated ash	Not more than 0.1%	0.07%	Conform
Assay	Min 99% to max. 100.5%	99.6%	Conform
Bulk density	Min 0.5g/ml to max 0.75g/ml	0.56g/ml	Conform

CONCLUSION: THE ABOVE PRODUCT COMPLY WITH BP2003