



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGARUH SUHU PEMBENTUKAN KRISTAL TERHADAP  
KARAKTERISTIK KOKRISTAL ASAM MEFENAMAT  
DENGAN ASAM TARTRAT**

**SKRIPSI**

**DIEKI RIAN MUSTAPA**

**0906601784**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI**

**DEPOK**

**JANUARI 2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGARUH SUHU PEMBENTUKAN KRISTAL TERHADAP  
KARAKTERISTIK KOKRISTAL ASAM MEFENAMAT  
DENGAN ASAM TARTRAT**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Farmasi**

**DIEKI RIAN MUSTAPA**

**0906601784**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI**

**DEPOK**

**JANUARI 2012**

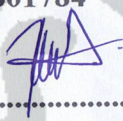
## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama Dieki Rian Mustapa

NPM 0906601784

Tanda Tangan



Tanggal

17 Januari 2012

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Dieki Rian Mustapa  
NPM : 0906601784  
Program Studi : Ekstensi Farmasi  
Judul Skripsi : Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal Terhadap Karakteristik Kokristal Asam Mefenamat Dengan Asam Tartrat

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

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Iskandarsyah, M.S., Apt

Penguji I : Prof. Dr. Effionora A. M.S., Apt

Penguji II : Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, M.S., Ph.D

Penguji III : Drs. Umar Mansur, MSc., Apt

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 19 Januari 2012

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah robbil alamin, puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhannahu Wa Ta'ala, karena berkat rahmat, taufik dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “pengaruh suhu pembentukan kristal terhadap karakteristik kokristal asam mefenamat dengan asam tartrat”.

Skripsi ini diajukan 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 terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. 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. 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.
3. Dra. Azizahwati, M.S., selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Farmasi Departemen Farmasi UI.
4. DR. Katrin M.S., selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan dan bantuan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
5. Seluruh staf pengajar, karyawan, dan laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah membantu penulis selama masa pendidikan dan penelitian.
6. Kedua orangtua dan adik tercinta yang senantiasa memberikan doa, semangat, pengertian, perhatian, dan kasih sayang, serta seluruh keluarga atas dukungannya kepada penulis selama ini.

7. Rekan-rekan penelitian di laboratorium teknologi farmasi FMIPA UI serta teman-teman Ekstensi Farmasi UI Angkatan 2009 atas kebersamaan, kerjasama, keceriaan, kesediaan berbagi suka duka, dukungan, semangat, dan bantuan yang diberikan kepada penulis.
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.

**Penulis**

**2012**

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

---

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

Nama : Dieki Rian Mustapa  
NPM : 0906601784  
Program Studi : Ekstensi 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 Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal terhadap Karakteristik Kokristal Asam Mefenamat dengan Asam tartrat.

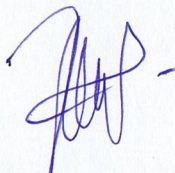
beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis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

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 17 Januari 2012

Yang menyatakan



(Dieki Rian Mustapa)

## ABSTRAK

Nama : Dieki Rian Mustapa  
Program Studi : Ekstensi Farmasi  
Judul : Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal Terhadap Karakteristik Kokristal Asam Mefenamat dengan Asam Tartrat

Asam mefenamat merupakan obat yang termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* kelas dua dengan kelarutan rendah dan daya tembus membran yang tinggi, sehingga laju pelarutan menjadi tahap yang membatasi laju absorpsi obat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh suhu pembentukan kristal terhadap karakteristik kokristal asam mefenamat-asam tartrat. Kokristalisasi dibuat menggunakan metode pelarutan dengan proses pembentukan kristal dalam suhu kamar dan suhu dingin. Formulasi asam mefenamat dan asam tartrat dibuat dengan perbandingan 2:0,5, 1:1, dan 2:1. Berdasarkan uji morfologi dan difraksi sinar-x, terjadi perubahan bentuk dan ukuran kristal pada formulasi 2:1. Formulasi 2:1 pada kristalisasi dalam suhu dingin dengan  $DE_{(5)}$  sebesar 25,42% memiliki laju pelarutan yang lebih tinggi dibandingkan dengan asam mefenamat standar dan kristalisasi pada suhu kamar. Hasil uji termal dan spektroskopi inframerah menunjukkan tidak adanya interaksi berupa ikatan hidrogen antara asam mefenamat dengan asam tartrat. Peningkatan laju pelarutan yang di sebabkan oleh perubahan bentuk dan ukuran kristal menghasilkan penurunan energi peleburan dari 164,7653 J/g menjadi 154,1789 J/g dan 135,2607 J/g.

Kata Kunci : asam mefenamat, asam tartrat, kokristal, laju pelarutan.

xiv + 58 hal : 23 gambar; 17 tabel; 8 lampiran

Daftar acuan : 27 (1976-2011)



## ABSTRACT

Name : Dieki Rian Mustapa  
Study Program : Extension of Pharmacy  
Title : The Effect of Crystal Formation Temperatures on The Characteristics of Co-Crystals Mefenamic Acid with Tartaric Acid

Mefenamic acid is a drug that belongs to the Biopharmaceutical Classification System class two with low solubility and high permeability membrane so that the rate of dissolution becomes rate limiting step of drug absorption. The purpose of this study is to determine the effect of crystal formation temperatures on the characteristics of co-crystal mefenamic acid-tartaric acid. Co-crystallization was made using a dilution methods with the process of crystal formation using cooling at room temperatures and cold temperatures. Formulations of mefenamic acid and tartaric acid is made with a ratio of 2:0,5, 1:1, and 2:1. Based on morphological tests and x-ray diffraction, the changes in shape and size of the crystals was on the formulation of 2:1. Crystallization in the 2:1 formulation at cold temperatures with  $DE_{(5)}$  of 25.42% have higher dissolution rate than mefenamic acid and crystallization at room temperature. The test results of thermal and infrared spectroscopy showed no presence of hydrogen bonding interaction between mefenamic acid with tartaric acid. Increasing the rate of dissolution is caused by changes in shape and size of the crystals resulting a decrease in fusion energy from 164.7653 J / g to 154.1789 J / g and 135.2607 J / g.

Key words : mefenamic acid, tartaric acid, co-crystals, the rate of dissolution

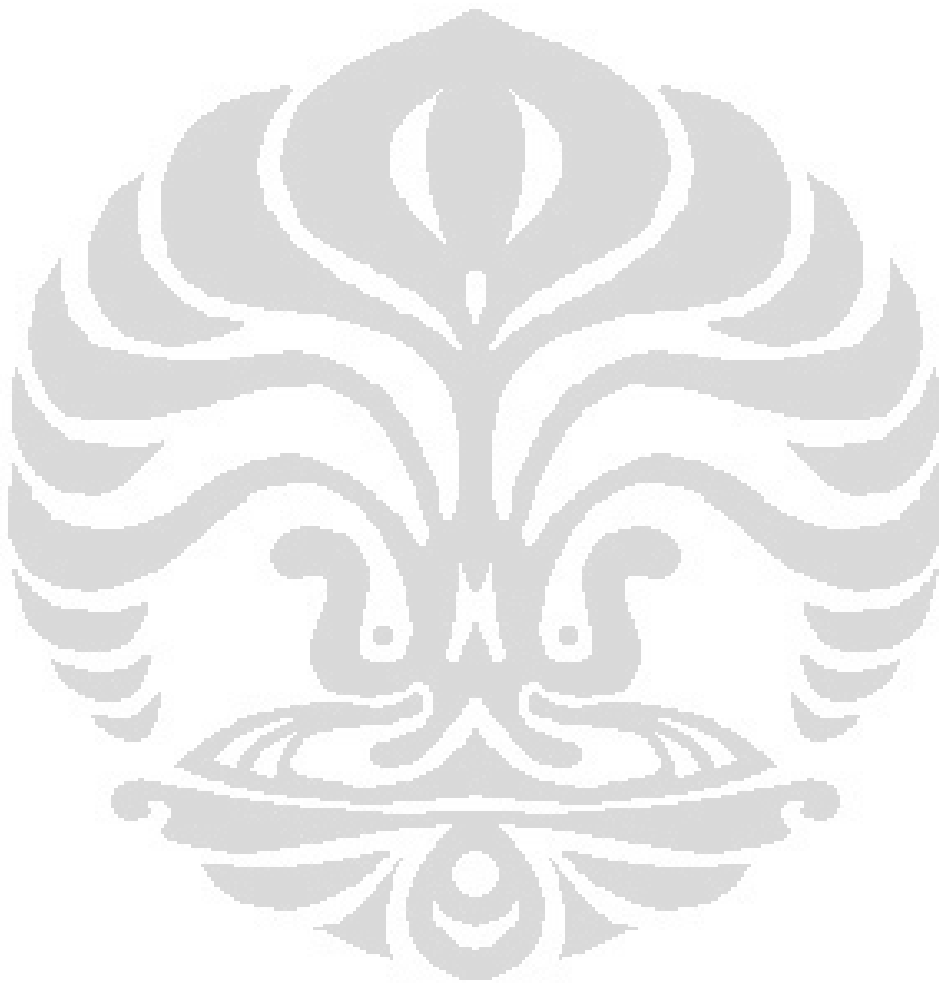
xiv + 58 pages: 23 figures; 17 tables; 8 appendixes

Bibliography : 27 (1976-2011)

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL .....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS .....	iii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	vii
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
<b>1. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian .....	2
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>3</b>
2.1 Kristalisasi .....	3
2.2 Kokristal .....	4
2.3 Asam Mefenamat .....	6
2.4 Asam Tartrat .....	7
2.5 Kelarutan .....	7
2.6 Kecepatan Pelarutan .....	9
2.7 <i>Powder X-Ray Diffraction</i> .....	9
2.8 Teknik Termal-Differential Scanning Calorimetry .....	10
2.9 Spektroskopi Inframerah .....	10
<b>3. METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>12</b>
3.1 Lokasi .....	12
3.2 Alat .....	12
3.3 Bahan .....	12
3.4 Cara Kerja .....	12
3.4.1 Kokristalisasi Asam Mefenamat dengan Asam Tartrat Menggunakan Metode Pendinginan dalam Suhu Kamar .....	12
3.4.2 Kokristalisasi Asam Mefenamat dengan Asam Tartrat Menggunakan Metode Pendinginan dalam Suhu Dingin .....	13
3.4.3 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat .....	13
3.4.4 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam mefenamat .....	13
3.4.5 Penetapan Kadar Asam Mefenamat dalam Sampel .....	14
3.4.6 Karakterisasi .....	14
<b>4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>16</b>
4.1 Kokristalisasi Asam Mefenamat-Asam Tartrat Menggunakan Metode Pendinginan dalam Suhu Kamar dan Suhu Dingin .....	16

4.2	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat .....	17
4.3	Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam mefenamat .....	17
4.4	Penentuan Kadar Asam Mefenamat dalam Sampel .....	17
4.5	Karakterisasi .....	17
<b>5.</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>25</b>
5.1	Kesimpulan .....	25
5.2	Saran .....	25
	<b>DAFTAR REFERENSI .....</b>	<b>26</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Ikatan hidrogen dalam kokristalisasi.....	4
Gambar 2.2.	Struktur kimia asam mefenamat.....	6
Gambar 2.3.	Struktur kimia asam tartrat.....	7
Gambar 4.1.	Kurva panjang gelombang maksimum asam mefenamat standar.....	29
Gambar 4.2.	Kurva persamaan regresi linier asam mefenamat pada panjang gelombang 285 nm .....	29
Gambar 4.3.	Bentuk serbuk kristal secara makroskopik.....	30
Gambar 4.4.	Mikroskopik serbuk kristal asam mefenamat dan asam tartrat.....	31
Gambar 4.5.	Mikroskopik serbuk kristal formula dengan metode pendinginan pada suhu kamar.....	32
Gambar 4.6.	Mikroskopik serbuk kristal formula dengan metode pendinginan pada suhu dingin.....	33
Gambar 4.7.	Kurva laju pelarutan asam mefenamat dan kokristal dengan metode pendinginan suhu kamar.....	34
Gambar 4.8.	Kurva laju pelarutan asam mefenamat dan kokristal dengan metode pendinginan suhu dingin.....	34
Gambar 4.9.	Kurva perbandingan laju pelarutan asam mefenamat, kokristal dengan metode pendinginan suhu kamar dan suhu dingin.....	35
Gambar 4.10.	Termogram asam mefenamat standar .....	36
Gambar 4.11.	Termogram formulasi 2:1 pada metode pendinginan dalam suhu kamar.....	36
Gambar 4.12.	Termogram formulasi 2:1 pada metode pendinginan dalam suhu dingin.....	37
Gambar 4.13.	Difraktogram asam mefenamat standar .....	38
Gambar 4.14.	Difraktogram formulasi 2:1 pada metode pendinginan dalam suhu kamar.....	38
Gambar 4.15.	Difraktogram formulasi 2:1 pada metode pendinginan dalam suhu dingin.....	38
Gambar 4.16.	Spektrum inframerah (overlay).....	39
Gambar 4.17.	Spektrum inframerah asam mefenamat.....	40
Gambar 4.18.	Spektrum inframerah asam tartrat.....	40
Gambar 4.19.	Spektrum infra merah AM:AT (2:1) suhu kamar .....	41
Gambar 4.20.	Spektrum infra merah AM:AT (2:1) suhu dingin .....	42

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Istilah Perkiraan Kelarutan.....	8
Tabel 3.1.	Formulasi kokristal asam mefenamat - asam tartrat dengan metode pendinginan pada suhu kamar.....	43
Tabel 3.2.	Penimbangan kokristal asam mefenamat - asam tartrat dengan metode pendinginan pada suhu dingin.....	43
Tabel 4.1.	Data persentase kehilangan bobot pada kokristalisasi asam mefenamat dengan metode pendinginan pada suhu kamar.....	44
Tabel 4.2.	Data persentase kehilangan bobot pada kokristalisasi asam mefenamat dengan metode pendinginan pada suhu dingin.....	44
Tabel 4.3.	Pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat.....	44
Tabel 4.4.	Kadar asam mefenamat dalam sampel.....	45
Tabel 4.5.	Penimbangan asam mefenamat dan kokristal untuk uji laju pelarutan.....	45
Tabel 4.6.	Tabel hasil uji laju pelarutan asam mefenamat.....	46
Tabel 4.7.	Tabel hasil uji laju pelarutan formula 2:0,5 suhu kamar.....	46
Tabel 4.8.	Tabel hasil uji laju pelarutan formula 1:1 suhu kamar.....	46
Tabel 4.9.	Tabel hasil uji laju pelarutan formula 2:1 suhu kamar.....	47
Tabel 4.10.	Tabel hasil uji laju pelarutan formula 2:0,5 suhu dingin.....	47
Tabel 4.11.	Tabel hasil uji laju pelarutan formula 1:1 suhu dingin.....	47
Tabel 4.12.	Tabel hasil uji laju pelarutan formula 2:1 suhu dingin.....	48
Tabel 4.13.	Efisiensi disolusi.....	49
Tabel 4.14.	Data spektrum serapan inframerah.....	50

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Perhitungan persentase kehilangan bobot pada kokristalisasi asam mefenamat dengan metode pendinginan pada suhu kamar.....	51
Lampiran 2.	Perhitungan persentase kehilangan bobot pada kokristalisasi asam mefenamat dengan metode pendinginan pada suhu dingin.....	52
Lampiran 3.	Perhitungan pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat.....	53
Lampiran 4.	Perhitungan kadar asam mefenamat dalam kokristal.....	54
Lampiran 5.	Penimbangan untuk uji laju pelarutan.....	55
Lampiran 6.	Perhitungan efisiensi disolusi .....	56
Lampiran 7.	Sertifikat analisis senyawa asam mefenamat.....	57
Lampiran 8.	Sertifikat analisis senyawa asam tartrat.....	58



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Laju pelarutan obat adalah tahapan yang membatasi laju absorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan yang rendah, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin, 1990). Obat-obat yang memiliki kelarutan yang rendah namun dikehendaki memberikan efek yang cepat, perlu dilakukan suatu usaha pengembangan formulasi untuk meningkatkan laju pelarutannya..

Asam mefenamat merupakan obat analgetik-antipiretik dan anti-inflamasi. Asam mefenamat memiliki titik lebur yang tinggi yaitu 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). Didalam sistem BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) dijelaskan bahwa asam mefenamat termasuk ke dalam kelas dua dengan kelarutan rendah dan daya tembus membran yang tinggi sehingga dengan tingkat kelarutan yang rendah itu, laju pelarutannya menjadi tahap yang paling lambat dan menjadi penentu laju absorpsi obat (Shargel, 2005).

Upaya peningkatan laju pelarutan zat aktif obat, salah satunya adalah dengan metode kokristalisasi (Qiao. *et al*, 2011). Kokristal dapat didefinisikan sebagai kristal kompleks dari dua atau lebih konstituen yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen (Jones, 2008). Beberapa metode yang sering digunakan untuk membentuk kokristal adalah metode pelarutan, dan metode grinding (Qiao. *et al*, 2011).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pembentukan kokristal antara ibuprofen dengan nikotinamid yang memperbaiki laju pelarutan ibuprofen melalui pembentukan ikatan hidrogen dengan metode pelarutan (Berry. *et al*, 2008). Penelitian lainnya mengenai peningkatan laju pelarutan dengan kokristalisasi adalah pembentukan kokristal antara indometasin dengan sakarin menggunakan

metode pelarutan. Kokristal indometasin-sakarín menunjukkan laju pelarutan yang lebih tinggi dibandingkan indometasin tunggal (Basavoju, 2007).

Kokristalisasi dengan metode pelarutan adalah cara yang paling umum dilakukan untuk memperoleh kokristal (Qiao. *et al*, 2011). Salah satu yang termasuk ke dalam metode kokristalisasi pelarutan tersebut adalah metode pendinginan dengan melibatkan suhu dalam proses pembentukan kristalnya. Perbedaan suhu pada saat proses pembentukan kristal dapat berimplikasi terhadap karakteristik kokristal yang terbentuk, dimana laju pelarutan termasuk ke dalam karakteristik tersebut (Soewandhi, 2006).

Pada penelitian ini akan dibuat kokristal antara asam mefenamat dengan asam tartrat sebagai koformer menggunakan metode kokristalisasi pendinginan. Kemudian diamati pengaruh perbedaan suhu pembentukan kristal terhadap karakteristik kokristal asam mefenamat dengan asam tartrat.

## **1.2 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan suhu pembentukan kristal terhadap karakteristik kokristal asam mefenamat dengan asam tartrat.



## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kristalisasi**

Kristalisasi adalah suatu teknik pemurnian. Kristalisasi dapat didefinisikan sebagai tahap perubahan di mana produk yang berupa kristal diperoleh dari suatu larutan multi komponen yang membentuk fase tunggal homogen. Kristal adalah bangun padat berbentuk polihedral yang tersusun secara reguler yang terikat oleh bidang padat. Syarat suatu larutan agar dapat mengkristalisasi adalah larutan telah mencapai kondisi lewat jenuh. Cara yang dapat dilakukan untuk mencapai kondisi lewat jenuh tersebut, diantaranya dengan perubahan temperatur dan penguapan pelarut.

Kristalisasi dari sebuah larutan dibagi menjadi dua langkah proses. Langkah pertama adalah pemisahan fase atau kelahiran kristal baru. Kedua adalah pertumbuhan kristal kedalam ukuran yang lebih besar. dua proses tersebut dikenal sebagai nukleasi dan *crystal growth*. Pertumbuhan kristal bersama dengan nukleasi dapat mempengaruhi ukuran kristal yang diperoleh (S. Myerson, 2002).

Laju pembentukan inti (nukleasi) dapat dinyatakan dengan jumlah inti yang terbentuk dalam satuan waktu. Bila laju pembentukan inti tinggi, maka kristal yang terbentuk akan semakin banyak dan terdiri dari partikel-partikel kecil. Laju pembentukan inti ini tergantung pada derajat lewat jenuh dari larutan. Semakin tinggi derajat lewat jenuh maka semakin besar kemungkinan untuk membentuk inti baru sehingga akan semakin besar laju pembentukan inti (S. Myerson, 2002).

Laju pertumbuhan kristal merupakan faktor penting lainnya yang akan mempengaruhi ukuran kristal yang terbentuk selama kristalisasi berlangsung. Pertumbuhan kristal yang berlangsung secara kontinyu akibat penurunan suhu secara perlahan akan menghasilkan kristal dengan ukuran yang lebih besar. Faktor

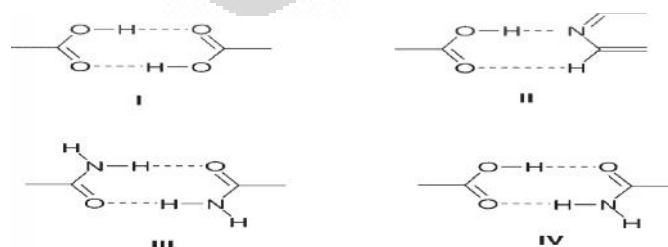
yang mempengaruhi pertumbuhan kristal yaitu suhu larutan saat pertumbuhan kristal dan gangguan mekanik (Thoifah, 2007).

## 2.2 Kokristal

Kokristal dapat didefinisikan sebagai kompleks kristal dari dua atau lebih konstituen molekuler yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen. Pembentukan kokristal melibatkan penggabungan zat aktif obat dengan molekul lain yang dapat diterima secara farmasi dalam sebuah kisi kristal. Molekul yang menjadi agen kokristalisasi disebut juga dengan koformer. Koformer dalam upaya peningkatan laju kelarutan harus memiliki sifat sebagai berikut, tidak toksik dan inert secara farmakologi, dapat mudah larut dalam air, mampu berikatan secara nonkovalen dengan obat contohnya ikatan hidrogen, mampu meningkatkan kelarutan obat dalam air, kompatibel secara kimia dengan obat dan tidak membentuk ikatan yang kompleks dengan obat.

Syarat zat aktif obat yang digunakan dalam kokristalisasi, agar dapat membentuk suatu kokristal harus memiliki gugusan yang mampu berikatan secara nonkovalen dengan koformer. Fase multi-kristal yang dihasilkan akan mempertahankan aktivitas intrinsik zat aktif obat namun disisi lain memiliki profil properti yang berbeda secara fisikokimia (Mirza, 2008).

Kokristalisasi memiliki keuntungan dalam memperbaiki beberapa profil yang dimiliki oleh suatu zat seperti kelarutan, bioavailabilitas dan stabilitas fisik. Ikatan hidrogen yang merupakan interaksi nonkovalen adalah suatu kunci dalam pembentukan kokristal (BS Sekhon, 2009). Berikut ikatan hidrogen yang sering dijumpai dalam kokristalisasi:



Gambar 2.1. Ikatan hidrogen dalam kokristalisasi

[sumber: Vishweshwar. *et.al*, 2005]

Dalam gambar 2.1.I terlihat adanya suatu ikatan hidrogen karena interaksi nonkovalen antara  $C=O \cdots H-O$  yang berasal dari asam karboksilat membentuk formasi homosinthon. Gambar 2.1.II menggambarkan terjadinya suatu ikatan hidrogen antara asam karboksilat dengan piridin yang membentuk suatu formasi heterosinthon. Pada gambar 2.1.III terjadi suatu ikatan hidrogen antara  $C=O \cdots H-N$  yang berasal dari amida yang membentuk formasi homosinthon. Gambar 2.1.IV terlihat ikatan hidrogen terjadi antara asam karboksilat dengan amida yang membentuk formasi heterosinthon (Vishweshwar. *et.al*, 2005).

Beberapa metode yang umum digunakan dalam pembuatan kokristal adalah sebagai berikut (Qiao. *et al*, 2011):

1. Metode pelarutan

a. Metode evaporasi

Dua komponen yang terdiri dari zat aktif obat dan koformer di larutkan dalam satu pelarut atau campuran pelarut, kemudian larutan tersebut di uapkan sampai pelarutnya habis menguap. Kokristal merupakan residu hasil penguapan tersebut.

b. Metode pendinginan

Metode ini melibatkan suhu dalam proses kokristalisasi. Sejumlah besar komponen yang merupakan zat aktif dan koformer dilarutkan dalam pelarut atau campuran pelarut yang kemudian dipanaskan untuk memastikan kedua komponen tersebut benar-benar larut. Kemudian larutan didinginkan pada suhu kamar. Kokristal akan mengendap saat larutan mencapai keadaan lewat jenuh.

2. Metode grinding

a. *Dry grinding*

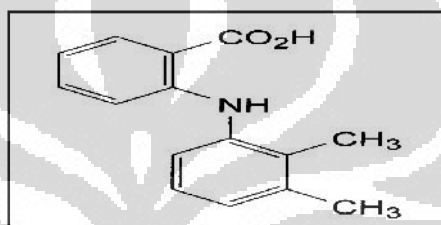
Metode ini dilakukan dengan menyampurkan kedua komponen penyusun kokristal secara bersama-sama lalu menggerusnya atau menggilingnya dengan mortar dan alu atau dengan *ball mill* atau *vibratory mill*.

b. *Solvent-drop grinding*

Metode ini sama dengan metode *dry grinding*, dalam metode ini ditambahkan sejumlah kecil pelarut dalam proses pencampurannya.

### 2.3 Asam Mefenamat

Asam mefenamat merupakan obat analgetik-antipiretik dan anti-inflamasi dengan rumus molekul  $C_{15}H_{15}NO_2$  dan berat molekul 241,3 (British Pharmacopoeia, 2007; Martindale The Complete Drug, 2009). Rumus bangun asam mefenamat sebagai berikut:



Gambar 2.2. Struktur kimia asam mefenamat

[sumber: British Pharmacopoeia, 2007]

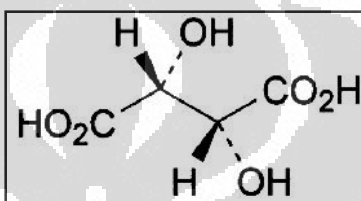
Asam mefenamat berbentuk kristal putih atau hampir putih (British Pharmacopoeia, 2007). Asam mefenamat mempunyai titik lebur pada 230°C-231°C. Larut dalam air pH 7,1 pada suhu 25°C sebesar 0,0041% dan pada suhu 37°C sebesar 0,008%. Pada suhu 20°C larut dalam 1:185 bagian etanol; 1:80 bagian eter; 1:150 bagian kloroform, dan larut dalam larutan alkali hidroksida (The Merck Index, 1976). Susut pengeringan tidak lebih dari 0,5%, ditentukan dengan 1,000 g pengeringan pada suhu 100°C sampai 105°C (British Pharmacopoeia, 2007).

Dosis lazim asam mefenamat yang diberikan pada dewasa 500 mg 3x sehari peroral sedangkan untuk anak-anak 25 mg/kg berat badan sehari (Martindale The Complete Drug, 2009). Didalam sistem BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) dijelaskan bahwa asam mefenamat termasuk dalam kelas

dua dengan kelarutan rendah serta permeabilitas tinggi, sehingga bioavailabilitasnya di batasi oleh laju kelarutan (M. Patil. *et al*, 2011).

## 2.4 Asam Tartrat

Asam tartrat merupakan kristal putih atau hampir putih, tidak berbau dan rasa sangat asam. Rumus molekul asam tartrat adalah  $C_4H_6O_6$  dengan berat molekul 150,09 (Wade and Weller, 2009). Rumus bangun asam tartrat sebagai berikut :



Gambar 2.3. Struktur kimia asam tartrat

[sumber: British Pharmacopoeia, 2007]

Kelarutan asam tartrat pada air dengan suhu  $20^{\circ}C$  adalah 1:0,75 dan dalam air dengan suhu  $100^{\circ}C$  adalah 1:0,5. Pada suhu  $20^{\circ}C$  asam tartrat parktis tidak larut dalam kloroform, larut dalam 1:2,5 bagian etanol 95%, 1:250 bagian eter, 1:1,7 bagian metanol dan larut dalam gliserin. Asam tartrat mempunyai titik lebur pada  $168-170^{\circ}C$  (Wade and Weller, 2009). Susut pengeringan tidak lebih dari 0,2% ditentukan pada 1,000 g dengan pengeringan dalam oven pada  $100^{\circ}C$  sampai  $105^{\circ}C$  (British Pharmacopoeia, 2007).

Keterkaitan antara asam tartrat dengan proses kokristalisasi dijelaskan pada penelitian sebelumnya dimana asam tartrat digunakan sebagai koformer dalam peroses kokristalisasi dengan pyridin betain. Proses tersebut menghasilkan ikatan hidrogen yang membentuk formasi homosinthon (Dega Szafran, 2010).

## 2.5 Kelarutan

Kelarutan merupakan suatu sifat fisikokimia yang penting dari suatu zat, agar suatu obat masuk ke sistem sirkulasi dan menghasilkan suatu efek terapeutik,

pertama-tama obat harus berada dalam bentuk terlarut. Senyawa-senyawa yang relatif tidak larut seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu (Howard C., 1989).

Beberapa definisi mengenai jenis larutan adalah sebagai berikut, larutan jenuh adalah suatu larutan dimana zat terlarut berada dalam kesetimbangan. Larutan tidak jenuh atau hampir jenuh adalah suatu larutan yang mengandung zat terlarut dalam konsentrasi di bawah konsentrasi yang dibutuhkan untuk penjumlahan sempurna pada temperatur tertentu. Larutan lewat jenuh adalah suatu larutan yang mengandung zat terlarut dalam konsentrasi lebih banyak daripada yang seharusnya pada temperatur tertentu (Martin, 1990).

Kelarutan didefinisikan dalam besaran kuantitatif sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu, dan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekul homogen. Kelarutan dapat pula didefinisikan dengan jumlah obat per ml pelarut dimana akan larut 1 gram zat terlarut. Bila zat yang kelarutannya tidak diketahui pasti, harga kelarutannya digambarkan dalam kompendia farmasi dengan menggunakan istilah umum tertentu, seperti dalam tabel 2.1 (Martin, 1990).

Tabel 2.1. Istilah Perkiraan Kelarutan

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

[sumber: Martin, 1990]

## 2.6 Kecepatan Pelarutan

Kecepatan pelarutan adalah jumlah obat yang terlarut persatuan luas per waktu (Shargel, 2005). Bila suatu tablet atau sediaan obat lainnya dimasukkan dalam saluran cerna, obat tersebut masuk ke dalam larutan dari bentuk padatnya.

Laju pelarutan dari obat padat merupakan tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju absorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaan dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik. (Martin, 1990).

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju pelarutan yaitu (Shargel, 2005)

### 1. Sifat fisikokimia obat

Sifat fisika dan kimia partikel-partikel obat padat mempunyai pengaruh yang besar pada laju pelarutan. Luas permukaan efektif obat dapat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel, karena pelarutan terjadi pada permukaan partikel, maka makin besar luas permukaan makin cepat laju pelarutan.

### 2. Formulasi obat

Berbagai bahan tambahan dalam produk obat juga dapat mempengaruhi kinetika pelarutan obat dengan mengubah media tempat obat melarut atau bereaksi dengan obat itu sendiri, sebagai contoh, bahan-bahan tambahan seperti bahan pensuspensi menaikkan viskositas pembawa obat dan oleh karena itu menurunkan laju pelarutan obat dari suspensi. Bahan pelincir tablet seperti magnesium stearat dapat menolak air, dan bila digunakan dalam jumlah besar menurunkan pelarutan.

### 3. Aspek kondisi percobaan

Kondisi percobaan juga mempengaruhi kecepatan melarut, seperti pelarut yang digunakan, laju pengadukan, pH dan suhu medium percobaan.

## 2.7 Powder X-Ray Diffraction

Teknik *Powder X-Ray Diffraction* (difraksi sinar-x serbuk) merupakan metode untuk memperoleh informasi tentang struktur suatu kristal. Analisis kristal tunggal sinar-X memberikan identifikasi dan uraian mengenai tingkat kristalinitas.

Perbandingan letak dan intensitas puncak pada difraktogram terhadap garis pada foto sampel yang sudah diketahui, dilakukan untuk analisa kimia kualitatif.

Senyawa-senyawa tertentu, memiliki pola difraksi yang ditandai dengan suatu kisi kristal spesifik. Pola difraksi sinar-x dibuat foto pada plat peka yang diletakkan di belakang kristal, dengan metode ini bangun kristal dapat diamati (Schultheiss, 2009).

## 2.8 Teknik Termal-Differential Scanning Calorimetry

*Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan suatu uji yang dilakukan untuk mengukur panas yang hilang atau peningkatan panas karena perubahan-perubahan fisika dan kimia dalam suatu sampel. Data yang diperoleh salah satunya yaitu energi peleburan dan titik lebur. Analisis DSC dapat mengukur suhu kristalisasi, titik leleh, panas kapasitas, stabilitas thermal, transisi keadaan padat polimorf, dan interaksi obat-obat atau obat-*excipient* (Chieng, 2011).

## 2.9 Spektroskopi Inframerah

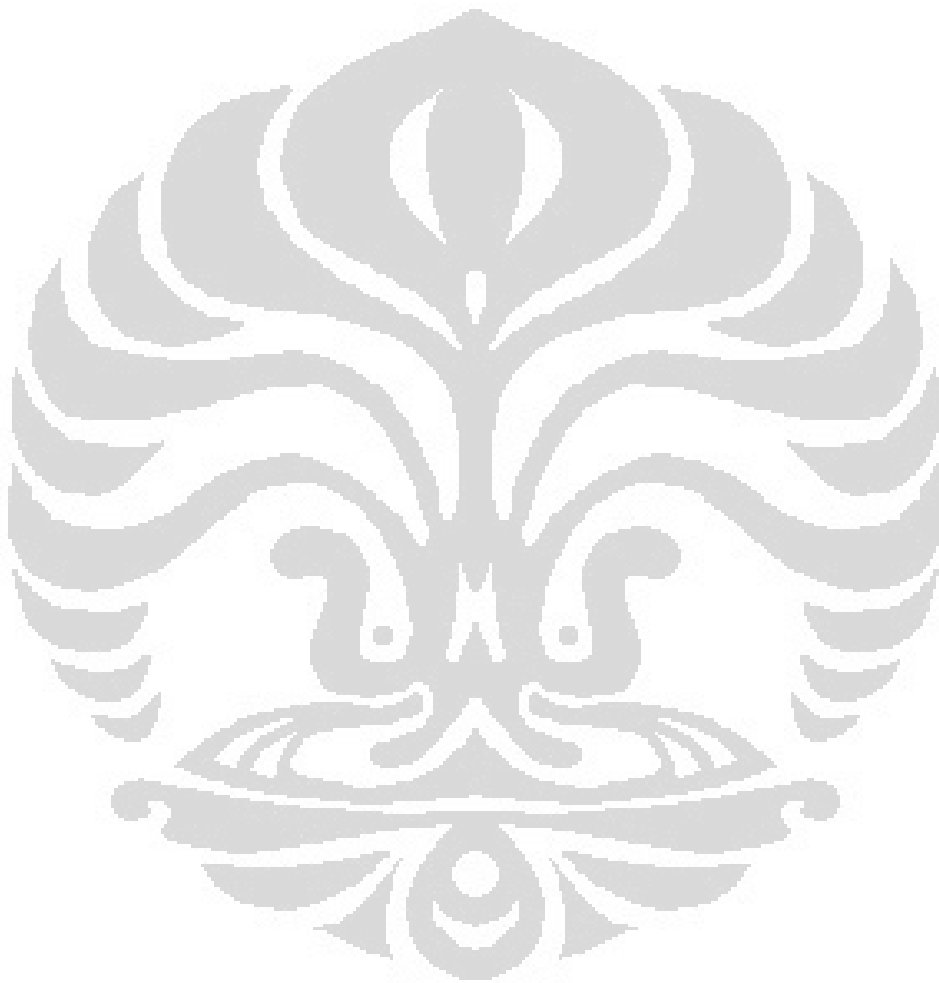
Dua molekul senyawa yang berbeda struktur kimianya akan berbeda pada spektrum infra merahnya. Hal ini dapat dimengerti, karena macam ikatan yang berbeda, frekuensi vibrasinya tidak sama, serta walaupun macam ikatan sama, tetapi mereka berada dalam dua senyawa yang berbeda, frekuensi vibrasinya juga berbeda (karena kedua ikatan yang sama tersebut berada dalam lingkungan yang berbeda).

Fourier transform infrared (FTIR) sudah sering digunakan untuk mengkarakterisasi interaksi obat-obat atau obat-*excipient* (Schultheiss, 2009). Interaksi dari radiasi elektromagnetik dengan resonansi vibrasi atau rotasi dalam suatu struktur molekul merupakan mekanisme kerja alat ini. Penggunaan secara kualitatif adalah penerapan yang utama dari spektroskopi inframerah dalam karakterisasi suatu kokristal.

Perubahan bentuk spektrum serapan dapat dilihat dengan membandingkan spektrum serapan masing-masing dari obat dan koformer dengan kokristal yang



terbentuk. Hal yang dapat menyebabkan perubahan spektrum serapan adalah munculnya ikatan hidrogen pada kokristal yang sebelumnya tidak ada pada spektrum serapan baik obat dan koformer, dimana ikatan hidrogen pada gugus karbonil akan memperpanjang ikatan C=O. Akibatnya kekuatan ikatan C=O berkurang, sehingga pita vibrasinya muncul pada frekuensi yang lebih rendah (Harmita, 2006).



## **BAB 3**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Lokasi**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA UI. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan September hingga Desember 2011.

#### **3.2 Alat**

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik (AFA-210 IC), oven (Memmert), lemari es (LG), *magnetic stirrer* (RT-5 Power, Ika-werke), *Spektrofotometer UV-Vis 1800 series* (Shimadzu, Japan), *Spektrofotometer Infra Red (8400S, Shimadzu)*, *X-Ray Diffractometer* model PW-1710 (Philips, Holland), *Differential Scanning Calorimeter (Perkin Elmer type 8000)*, desikator, *thermometer*, mikroskop optik (Nikon, Japan), kertas saring (*millipor*) ukuran 0,45 mikron, membran dialisa, *Terumo Syringe* dan alat-alat gelas lainnya

#### **3.3 Bahan**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Asam mefenamat (PT. Kimia Farma Indonesia), Asam tartrat (Merck, Jerman), NaOH (Merck, Jerman), Etanol Pro Analisis (Merck, Jerman), Aquades.

#### **3.4 Cara Kerja**

##### **3.4.1 Kokristalisasi Asam Mefenamat dengan Asam Tartrat Menggunakan Metode Pendinginan dalam Suhu Kamar**

Ditimbang asam mefenamat dan asam tartrat dengan perbandingan 2:0,5, 1:1, dan 2:1, lalu dimasukkan ke dalam beaker glass. Dilarutkan dalam 50 ml etanol suhu 70°C dengan bantuan stirrer selama 1 jam. Larutan didinginkan pada

suhu kamar ( $27^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) selama 1 hari. Kemudian larutan di saring menggunakan penyaring *buchner* dengan kertas saring milipor 0,45 mikron. Endapan yang didapat dikumpulkan dalam cawan penguap dan pelarut hasil penyaringan di keringkan dalam oven dengan suhu  $40^{\circ}\text{C}$  hingga kering, endapan yang diperoleh lalu ditambahkan ke dalam endapan yang didapatkan sebelumnya. Endapan tersebut nantinya akan di karakterisasi. Formulasi kokristal asam mefenamat dengan asam tartrat dapat dilihat pada Tabel 3.1 (Jones, 2006).

#### 3.4.2 Kokristalisasi Asam Mefenamat dengan Asam Tartrat Menggunakan Metode Pendinginan dalam Suhu Dingin

Ditimbang asam mefenamat dan asam tartrat dengan perbandingan 2:0,5, 1:1, dan 2:1 lalu dimasukkan ke dalam beaker glass. Dilarutkan dalam 50 ml etanol suhu  $70^{\circ}\text{C}$  dengan bantuan stirrer selama 1 jam. Larutan didinginkan dalam wadah yang berisi es batu lalu di simpan dalam lemari es ( $4^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) selama 1 hari. Kemudian larutan di saring menggunakan penyaring *buchner* dengan kertas saring milipor 0,45 mikron. Endapan yang didapat dikumpulkan dalam cawan penguap dan pelarut hasil penyaringan di keringkan dalam oven dengan suhu  $40^{\circ}\text{C}$  hingga kering, endapan yang diperoleh lalu ditambahkan ke dalam endapan yang didapatkan sebelumnya. Endapan tersebut nantinya akan di karakterisasi. Formulasi kokristal asam mefenamat dengan asam tartrat dapat dilihat pada Tabel 3.2 (Jones, 2006).

#### 3.4.3 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat

Larutan dibuat dengan konsentrasi 10  $\mu\text{g/ml}$ , kemudian di ukur serapan larutan tersebut dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

#### 3.4.4 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam mefenamat

Ditimbang 100 mg asam mefenamat dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml, lalu ditambahkan aquades yang mengandung 10% NaOH 0,1 N. Dicukupkan volume sampai garis batas, dikocok ad homogen. Dipipet larutan

tersebut 10,0 ml dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml, lalu ditambahkan aquades yang mengandung 10% NaOH 0,1 N sampai garis batas. Dari larutan baku induk dibuat seri konsentrasi sebesar 6, 8, 10, 12, 15 dan 20  $\mu\text{g/ml}$ . Larutan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum asam mefenamat dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS.

#### 3.4.5 Penetapan Kadar Asam Mefenamat dalam Sampel

Ditimbang 10 mg kokristal dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml, lalu ditambahkan aquades yang mengandung 10% NaOH 0,1 N. Dicukupkan volume sampai garis batas, dikocok ad homogen. Dipipet larutan tersebut 1 ml dimasukkan dalam labu ukur 10,0 ml, lalu ditambahkan aquades yang mengandung 10% NaOH 0,1 N sampai garis batas. Larutan dianalisis secara spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV-VIS.

#### 3.4.6 Karakterisasi

##### 3.4.6.1 Morfologi Kristal

Kristal diamati secara makroskopik dengan visual dan mikroskopik menggunakan mikroskop optik. Dilakukan terhadap asam mefenamat, asam tartrat, dan sampel dari semua proses kokristalisasi. Sejumlah sampel diletakan di atas *objek glass* dan ditutup dengan *cover glass*, kemudian diamati di bawah mikroskop optik dengan perbesaran 10x. Hasil pengamatan di foto menggunakan kamera digital.

##### 3.4.6.2 Uji Laju Pelarutan

Uji laju pelarutan dilakukan terhadap asam mefenamat standar dan sampel dengan perbandingan 2:0,5, 1:1, dan 2:1 pada kedua proses pendinginan. Ditimbang 51 mg asam mefenamat dan sampel pada berbagai perbandingan yang setara dengan 51 mg asam mefenamat kemudian di masukan ke dalam beaker glass. Ditambahkan 10 ml NaOH 0,1 N dan 90 ml aquades, kemudian dilarutkan dengan bantuan *magnetic stirrer* pada suhu  $37\pm 0,5^\circ\text{C}$  selama 7 jam dengan

kecepatan 100 rpm. Pada interval waktu yang berbeda yaitu pada jam ke 1, 2, 3, 4, 5, 6, dan 7 di ambil 10 ml larutan dan disaring melalui filter membran 0,45  $\mu\text{m}$ . Setiap pengambilan 10 ml larutan tetap ditambahkan kembali 10 ml medium dengan suhu yang sama. Filtrat diencerkan dan dianalisis secara spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV-VIS (Biswal, 2009; Pereira. *et al*, 2008).

#### 3.4.6.3 Uji Termal (*Differential Scanning Calorimetry*)

Uji dilakukan terhadap asam mefenamat dan sampel menggunakan alat *differential scanning calorimetry*. Sejumlah sampel (3-5 mg) dimasukkan ke dalam *crucible* 10  $\mu\text{L}$  , kemudian dipanaskan dan diukur dari 30-300°C. Kecepatan pemanasan 10°C per menit. Sebagai *purge gas* digunakan gas nitrogen dengan kecepatan alir 20 ml/menit (Fabian. *et al*, 2006).

#### 3.4.6.4 Difraksi Sinar X

Uji difraksi sinar-X dilakukan terhadap asam mefenamat dan sampel. Direkam menggunakan difraktometer sinar-X radiasi dengan Cu sebagai bahan anoda dan monokromator grafit, dioperasikan pada tegangan 40 kV, arus 30 mA (Basavoju, 2008).

#### 3.4.6.5 Spektroskopi Inframerah

Uji dilakukan terhadap asam mefenamat, asam tartrat dan sampel. Serbuk diukur dengan spektrofotometer inframerah menggunakan tablet KBr. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  (Basavoju, 2008).

## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Kokristalisasi Asam Mefenamat-Asam Tartrat Menggunakan Metode Pendinginan dalam Suhu Kamar dan Suhu Dingin

Asam mefenamat dan asam tartrat ditimbang dalam perbandingan 2:0,5, 1:1, dan 2:1 lalu dimasukkan ke dalam beaker glass. Tujuan dibuat dengan perbandingan bobot tersebut adalah berdasarkan kemampuan 1 molekul asam tartrat dapat mengikat 2 molekul asam mefenamat, selanjutnya dilihat pada perbandingan yang mana yang menunjukkan laju pelarutan tertinggi. Pelarut yang digunakan adalah etanol, karena etanol merupakan pelarut organik yang mudah menguap dan merupakan pelarut yang tidak terlalu toksik dalam sediaan oral (Aderine, 2010). Kemudian pada beberapa penelitian sebelumnya etanol juga sering digunakan pada pembuatan kokristal, contohnya pada pembuatan kokristal antara karbamazepin dengan nikotinamid (Berry. *et al*, 2008).

Komponen yang telah ditimbang dilarutkan dalam 50 ml etanol dengan suhu 70°C dengan bantuan stirer selama 1 jam. Larutan yang tadinya keruh lama kelamaan akan menjadi jernih artinya semua komponen telah benar-benar larut. Perlakuan yang berbeda dilakukan terhadap proses pendinginan. Perlakuan pertama untuk proses pendinginan dalam suhu kamar, larutan didinginkan pada suhu kamar (27°C±0,5°C) selama 1 hari. Perlakuan kedua untuk pendinginan dalam suhu dingin, larutan didinginkan dalam wadah yang berisi es batu yang di simpan dalam lemari es (4°C±0,5°C) selama 1 hari.

Larutan yang berasal dari kedua perlakuan tersebut kemudian di saring menggunakan penyaring *buchner* dengan kertas saring milipor 0,45 mikron. Endapan berupa kristal yang didapat dikumpulkan dalam cawan penguap dan pelarut hasil penyaringan di keringkan dalam oven dengan suhu 40°C hingga kering, hasil pengeringan yang diperoleh lalu ditambahkan ke dalam endapan kristal yang didapatkan sebelumnya.

Hasil kokristalisasi kemudian di uji karakteristik dengan mikroskop optik, uji laju pelarutan, uji termal, difraksi sinar x, dan spektroskopi inframerah.

Kehilangan bobot selama proses pembuatan pada suhu kamar dan pada suhu dingin dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan 4.2.

#### **4.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Asam Mefenamat**

Penentuan panjang gelombang maksimum asam mefenamat di buat dalam larutan dengan konsentrasi 10 µg/ml. Hasil yang diperoleh menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 285 nm. Kurva panjang gelombang maksimum asam mefenamat dapat dilihat pada Gambar 4.1.

#### **4.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi Asam mefenamat**

Kurva kalibrasi asam mefenamat dibuat pada konsentrasi 6, 8, 10, 12, 15 dan 20 µg/ml. Koefisien korelasi ( r ) yang diperoleh dari kurva kalibrasi tersebut sebesar 0.999910028 dengan persamaan regresi  $y = (-0.01788) + 0.04153x$ . Pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat dapat dilihat pada Tabel 4.3. dan Lampiran 3. Kurva persamaan regresi linier asam mefenamat standar dapat dilihat pada Gambar 4.2.

#### **4.4 Penentuan Kadar Asam Mefenamat dalam Sampel**

Penentuan kadar asam mefenamat yang terkandung dalam sampel dibuat dalam konsentrasi 10 µg/ml. Kadar asam mefenamat dalam sampel terbesar terdapat pada sampel 2:0,5 suhu kamar yaitu sebesar 92,92%.

Kadar yang terkecil terdapat pada sampel 2:1 suhu dingin yaitu sebesar 72,67%. Kadar asam mefenamat ini kemudian akan dijadikan tolak ukur untuk penimbangan dalam uji laju pelarutan. Hasil perhitungan kadar asam mefenamat yang terkandung dalam kokristal dapat dilihat pada Tabel 4.4 dan Lampiran 4.

#### **4.5 Karakterisasi**

##### **4.5.1 Morfologi Kristal**

Secara makroskopik, serbuk kristal yang diperoleh dari pembuatan kokristal berwarna putih untuk semua formula baik dengan metode pendinginan pada suhu kamar atau suhu dingin. Bentuk serbuk secara makroskopik pada masing-masing formula dapat dilihat pada Gambar 4.3.

Secara mikroskopik, serbuk kristal diamati dengan mikroskop optik. Pada asam mefenamat standar bentuk kristal sulit untuk terlihat karena masih berupa serbuk. Lalu pada asam tartrat terlihat bentuk kristal berupa segitiga. Bentuk mikroskopik kristal pada asam mefenamat dan asam tartrat dapat dilihat pada Gambar 4.4. Pada formulasi dengan metode pendinginan pada suhu kamar sampel 2:0,5, 1:1, dan 2:1 memiliki bentuk kristal berupa prisma. Bentuk mikroskopik kristal pada formula 2:0,5, 1:1, dan 2:1 dalam suhu kamar dapat dilihat pada Gambar 4.5.

Sampel 2:1, 2:0,5 dan 1:1 dalam suhu dingin memperlihatkan bentuk kristal yang tidak beraturan. Pada suhu dingin dengan derajat lewat jenuh yang tinggi, seharusnya bentuk kristal cenderung berupa jarum tipis (Soewandhi, 2006). Bentuk mikroskopik kristal pada formula 2:0,5, 1:1, dan 2:1 dalam suhu dingin dapat dilihat pada Gambar 4.6. Dari hasil uji mikroskopik secara keseluruhan formulasi dengan metode pendinginan pada suhu kamar memiliki ukuran kristal yang lebih besar dibandingkan dengan kristal pada suhu dingin. Perbedaan ukuran kristal tersebut terjadi karena perbedaan suhu pembentukan kristal.

Pada suhu dingin, adanya penurunan suhu yang cukup drastis menyebabkan semakin tinggi derajat lewat jenuh, semakin tinggi laju pembentukan inti sehingga semakin besar kemungkinan untuk membentuk inti baru, maka kristal yang terbentuk akan semakin banyak dan terdiri dari partikel-partikel kecil (S. Myerson, 2002). Pengamatan bentuk dan ukuran kristal ini akan diamati lebih lanjut pada uji difraksi sinar-X.

#### **4.5.2 Uji Laju Pelarutan Asam Mefenamat dan Sampel pada Metode Pendinginan dalam Suhu Kamar**

Uji laju pelarutan dilakukan terhadap asam mefenamat standar dan sampel dalam perbandingan 2:0,5, 1:1, dan 2:1 pada metode pendinginan dalam suhu kamar. Penimbangan untuk uji laju pelarutan dapat dilihat pada Tabel 4.5. Uji laju pelarutan dilakukan selama 7 jam dalam medium dengan suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  secara triplo. Hasil uji laju pelarutan tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.7, Tabel 4.6 sampai Tabel 4.9.



Dari kurva uji laju pelarutan asam mefenamat standar dan sampel dapat dilihat untuk asam mefenamat standar, hasil rata-rata jumlah asam mefenamat standar yang terlarut terus meningkat artinya pada tiap jam rata-rata jumlah asam mefenamat standar yang terlarut dalam medium semakin besar.

Pada semua sampel, hasil rata-rata jumlah sampel yang terlarut semakin besar. Berdasarkan kurva uji laju pelarutan formulasi dengan perbandingan 2:1 memperlihatkan peningkatan laju pelarutan yang cukup tinggi bila dibandingkan dengan asam mefenamat standar dan sampel pada perbandingan 2:0,5 dan 1:1. Untuk menganalisa secara grafik data laju pelarutan tersebut, maka dihitung nilai efisiensi disolusinya sampai jam ke-5. Efisiensi disolusi sampai jam ke-5 merupakan perbandingan luas daerah bawah kurva disolusi sampai jam ke-5 yang dinyatakan sebagai persentase terhadap luas persegi panjang yang menunjukkan 100% asam mefenamat terlarut pada kondisi absis waktu 5 jam (Nagabhushanam, 2011).

Pada asam mefenamat standar memiliki nilai  $DE_{(5)}$  sebesar 21,10%, formula 2:0,5 sebesar 18,53%, formula 1:1 sebesar 17,39% dan formula 2:1 sebesar 22,90%. Berdasarkan nilai efisiensi disolusi, formula 2:1 menunjukkan nilai efisiensi disolusi tertinggi sampai jam ke-5, dengan kata lain formula 2:1 memiliki laju pelarutan yang cukup tinggi dibandingkan dengan asam mefenamat standar dan formula 2:0,5 dan 1:1.

Terjadinya peningkatan laju pelarutan tersebut mungkin karena adanya interaksi antara asam mefenamat dengan asam tartrat sebagai koformer yang dapat meningkatkan laju pelarutan asam mefenamat dalam medium. Interaksi tersebut berupa ikatan hidrogen yang mampu memperbaiki profil suatu zat aktif obat seperti laju pelarutannya dalam bentuk kokristal (Qiao. *et al*, 2011). Dari hasil uji laju pelarutan perbandingan 2:1 dindikasikan terbentuknya kokristal, namun hal tersebut belum dapat di simpulkan sehingga perlu dilakukan uji selanjutnya.

### 4.5.3 Uji Laju Pelarutan Asam Mefenamat dan Sampel pada Metode Pendinginan dalam Suhu Dingin

Uji laju pelarutan dilakukan terhadap asam mefenamat standar dan sampel dalam perbandingan 2:0,5, 1:1, dan 2:1 pada metode pendinginan dalam suhu dingin. Penimbangan untuk uji laju pelarutan dapat dilihat pada Tabel 4.5. Uji laju pelarutan dilakukan selama 7 jam dalam medium dengan suhu  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  secara triplo. Hasil uji laju pelarutan tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.8, Tabel 4.10 sampai Tabel 4.12.

Dari kurva uji laju pelarutan terlihat bahwa formula 2:1 memiliki laju pelarutan yang cukup tinggi dibandingkan dengan asam mefenamat standar dan formulasi 1:1 dan 2:0,5. Berdasarkan perhitungan efisiensi disolusi sampai jam ke-5, didapatkan nilai  $DE_{(5)}$  sebesar 24,96% untuk formula 2:0,5, 16,85% untuk formula 1:1 dan 25,42% untuk formula 2:1. Dari hasil perhitungan nilai efisiensi disolusi, formula 2:1 menunjukkan nilai efisiensi disolusi tertinggi sampai jam ke-5, dengan kata lain formula 2:1 memiliki laju pelarutan yang cukup tinggi dibandingkan dengan asam mefenamat standar dan formula 2:0,5 dan 1:1.

Terjadinya peningkatan laju pelarutan tersebut mungkin karena adanya interaksi antara asam mefenamat dengan asam tartrat sebagai koformer yang dapat meningkatkan laju pelarutan asam mefenamat dalam medium. Interaksi tersebut berupa ikatan hidrogen yang mampu memperbaiki profil suatu zat aktif obat seperti laju pelarutannya dalam bentuk kokristal (Qiao. *et al*, 2011). Dari hasil uji laju pelarutan perbandingan 2:1 dindikasikan terbentuknya kokristal, namun hal tersebut belum dapat di simpulkan sehingga perlu dilakukan uji selanjutnya.

### 4.5.4 Uji Termal (*Differential Scanning Calorimetry*)

Uji termal dilakukan terhadap asam mefenamat standar, formula 2:1 pada metode pendinginan dalam suhu kamar dan suhu dingin. Hasil uji termal masing-masing dapat di lihat pada Gambar 4.10, Gambar 4.11 ,dan Gambar 4.12. Dari hasil termogram kristal asam mefenamat standar mempunyai titik lebur pada suhu  $232,53^{\circ}\text{C}$ . Termogram formula 2:1 dalam suhu kamar menunjukkan pergeseran

titik lebur kearah yang lebih rendah dibandingkan dengan standar asam mefenamat yaitu sebesar 231,57 °C.

Kemudian termogram formula 2:1 dalam suhu dingin menunjukkan pergeseran kearah yang lebih rendah dibandingkan dengan standar dan formula 2:1 dalam suhu kamar yaitu sebesar 231,34 °C. Titik lebur suatu kokristal di indikasikan berada diantara titik lebur zat aktif obat dan koformer (Qiao. *et al*, 2011). Jika dilihat pada termogram hasil uji termal dari kedua formula tersebut masih menunjukkan titik lebur asam mefenamat, hal ini menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi yang terjadi antara asam mefenamat dengan asam tartrat.

Hasil karakterisasi dengan DSC ini juga dapat menunjukkan berapa energi peleburan yang dibutuhkan untuk meleburkan suatu sampel. Pada standar asam mefenamat menunjukkan energi peleburan yang dibutuhkan sebesar 164,7653 J/g. untuk formula 2:1 dalam suhu kamar membutuhkan energi yang lebih kecil dibanding standar yaitu sebesar 154,1789 J/g dan untuk formula 2:1 dalam suhu dingin memiliki energi peleburan lebih kecil dibandingkan dengan standar dan sampel dengan metode pendinginan suhu kamar yaitu sebesar 135,2607 J/g.

Energi peleburan dan titik lebur senyawa berbanding terbalik dengan logaritma kelarutan (Nugroho, 2000). Berdasarkan teori tersebut terjadinya penurunan energi peleburan pada formulasi 2:1 dibandingkan dengan asam mefenamat standar menandakan terjadinya peningkatan kelarutan. Disimpulkan kedua formula memiliki laju pelarutan yang lebih tinggi dibandingkan dengan asam mefenamat standar dan formula 2:1 dalam suhu dingin memiliki laju pelarutan yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula 2:1 pada pendinginan dalam suhu kamar. Hasil ini menandakan adanya kolerasi dengan hasil uji laju pelarutan.

#### **4.5.5 Difraksi Sinar-X**

Pengukuran difraksi sinar-X dilakukan terhadap asam mefenamat standar, dan formula 2:1 pada metode pendinginan dalam suhu kamar dan suhu dingin. Uji ini dilakukan untuk mengidentifikasi suatu bentuk kristal, dengan membandingkan letak dan intensitas garis pada difraktogram terhadap garis pada

foto sampel yang sudah diketahui (Qiao. *et al*, 2011). Difraktogram hasil uji difraksi sinar-X masing-masing dapat dilihat pada Gambar 4.13, Gambar 4.14, dan Gambar 4.15.

Pada difraktogram formula 2:1 dalam suhu dingin menunjukkan penurunan intensitas difraktogram dibandingkan dengan standar. Pada formula 2:1 dalam suhu kamar menunjukkan munculnya puncak baru pada difraktogram. Penurunan intensitas puncak dan munculnya puncak baru pada difraktogram tersebut dikarenakan penurunan ukuran kristal dan perubahan bentuk kristal yang dihasilkan.

Berdasarkan hasil uji termal sebelumnya menandakan tidak terjadinya interaksi antara asam mefenamat dengan asam tartrat, sehingga dapat dinyatakan bahwa asam tartrat hanya bertindak sebagai cecaran. Cecaran dapat mempengaruhi pertumbuhan kristal, sehingga mempengaruhi bentuk kristal yang dihasilkan (Soewandhi, 2006). Asam tartrat disini terlihat sebagai cecaran yang tumbuh seiring dengan pertumbuhan kristal asam mefenamat dalam suhu kamar, sehingga bentuk kristal asam mefenamat formula 2:1 terlihat berbeda dengan bentuk kristal asam mefenamat standar berdasarkan difraktogram sinar-X.

Dari hasil uji laju pelarutan sebelumnya, formula 2:1 antara asam mefenamat dan asam tartrat sebagai bahan cecaran dapat meningkatkan laju pelarutan kristal yang terbentuk. Perubahan bentuk kristal yang terjadi pada formula 2:1 suhu kamar juga dapat dikarenakan kondisi suhu lingkungan saat proses kristalisasi, dimana suhu pembentukan kristal dapat mempengaruhi pertumbuhan kristal. Semakin tinggi laju pertumbuhan kristal maka kristal yang terbentuk akan semakin besar (S. Myerson, 2002).

Bentuk kristal pada formulasi 2:1 suhu dingin tampak tidak berbeda dengan bentuk asam mefenamat standar berdasarkan pola difraktogram sinar-X. Pada pendinginan spontan akan diperoleh padatan amorf, namun karena sifat padatan amorf itu merupakan bentuk yang kaya energi dan cenderung berubah menjadi bentuk yang lebih stabil, sehingga selama pengerjaan sampel bentuknya berubah kembali ke bentuk kristal stabil asam mefenamat (Soewandhi, 2006).

Oleh karena itu tidak tampak perubahan bentuk kristal dibandingkan dengan asam mefenamat standar.

Penurunan ukuran yang terjadi pada formula 2:1 suhu dingin disebabkan karena pengaruh suhu dalam proses kristalisasi. Pada suhu yang relatif rendah, laju pembentukan inti semakin meningkat karena meningkatnya derajat lewat jenuh sehingga kristal yang terbentuk akan semakin banyak dan terdiri dari partikel-partikel kecil (S. Myerson, 2002).

#### 4.5.6 Spektroskopi Inframerah

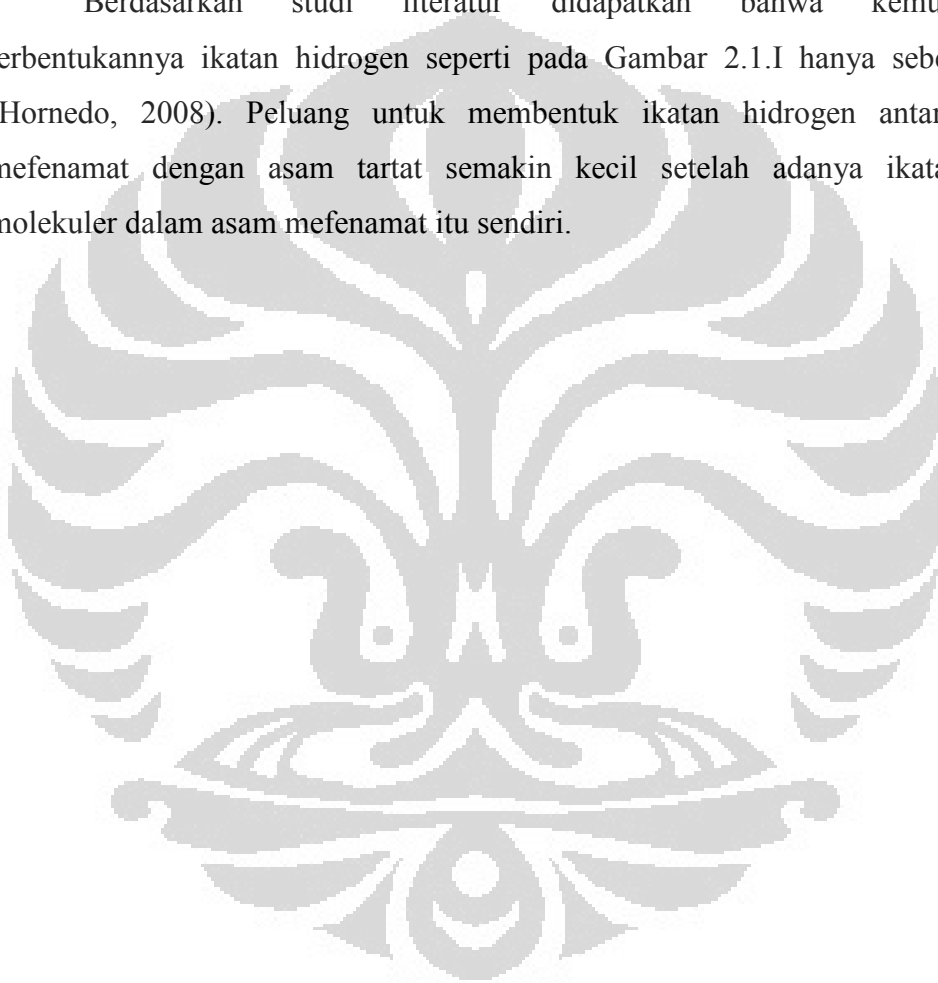
Uji spektroskopi inframerah dilakukan terhadap asam mefenamat standar, asam tartrat, dan formula 2:1 dalam suhu kamar dan suhu dingin. Hasil uji spektroskopi inframerah dapat dilihat pada Tabel 4.14 dan Gambar 4.16. Spektroskopi inframerah sering digunakan untuk mengetahui adanya interaksi antara obat dengan koformer di dalam kokristal. Spektroskopi inframerah dapat mendeteksi formasi kokristal, hal ini terlihat dengan adanya ikatan hidrogen (Schultheis, 2009). Pembuatan kokristal antara asam mefenamat dan asam tartrat menyebabkan terjadinya kompleksasi antara keduanya. Interaksi kedua zat tersebut dihubungkan oleh adanya ikatan hidrogen diantara keduanya. Ikatan hidrogen yang terjadi karena adanya gugus karbonil dari asam mefenamat yang akan berikatan dengan gugus hidroksi pada asam tartrat, atau sebaliknya. Bentuk ikatan hidrogen tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.1.I.

Berdasarkan hasil spektrum serapan inframerah, tidak terlihat adanya suatu interaksi berupa ikatan hidrogen antara asam mefenamat dengan asam tartrat. Hal ini terlihat pada formula 2:1 pada kedua proses pendinginan tidak menunjukkan pergeseran pita absorpsi C=O ke frekuensi yang lebih rendah jika dibandingkan dengan pita absorpsi C=O dari asam mefenamat standar. Hasil tersebut menandakan ikatan hidrogen yang diharapkan, tidak terjadi antar asam mefenamat dan asam tartrat.

Hal ini mungkin disebabkan karena terlebih dahulu telah terjadi suatu ikatan hidrogen antara gugus karbonil dengan gugus amina dalam asam mefenamat itu sendiri yang disebut ikatan hidrogen intra molekuler, sehingga bila

semestinya frekuensi pita absorpsi C=O asam karboksilat muncul pada bilangan gelombang 1700-1725  $\text{cm}^{-1}$ , pada hasil spektrum infra merah asam mefenamat standar muncul pada bilangan gelombang 1653,05  $\text{cm}^{-1}$ . Bilangan gelombang tersebut menunjuk ke arah bilangan gelombang gugus karbonil untuk amina. Ikatan hidrogen intra molekuler ini dimungkinkan terjadi karena posisi antara gugus karbonil asam mefenamat dengan amina berada pada posisi orto (Gambar 2.2).

Berdasarkan studi literatur didapatkan bahwa kemungkinan terbentuknya ikatan hidrogen seperti pada Gambar 2.1.I hanya sebesar 3% (Hornedo, 2008). Peluang untuk membentuk ikatan hidrogen antara asam mefenamat dengan asam tartat semakin kecil setelah adanya ikatan intra molekuler dalam asam mefenamat itu sendiri.



## BAB 5

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan tidak terbentuknya kokristal asam mefenamat dengan asam tartrat, namun adanya pengaruh variasi suhu saat pembentukan kristal menghasilkan karakteristik kristal asam mefenamat sebagai berikut:

1. Pada pembentukan kristal dalam suhu kamar, kristal yang dihasilkan berbentuk prismatic dengan ukuran yang lebih besar dibandingkan dengan kristal asam mefenamat standar. Kristal tersebut memiliki titik lebur sebesar  $231,57^{\circ}\text{C}$ , energi peleburan sebesar  $154,1789\text{ J/g}$  dan nilai  $DE_{(5)}$  sebesar  $22,90\%$ .
2. Pada pembentukan kristal dalam suhu dingin, kristal yang dihasilkan berbentuk jarum dan mengalami penurunan ukuran dibandingkan dengan kristal asam mefenamat standar. Kristal tersebut memiliki titik lebur sebesar  $231,34^{\circ}\text{C}$ , energi peleburan sebesar  $135,2607\text{ J/g}$  dan nilai  $DE_{(5)}$  sebesar  $25,42\%$ .

#### 5.2. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai upaya pembentukan kokristal menggunakan bahan obat atau koformer serta metode kokristalisasi lainnya guna menghasilkan suatu interaksi berupa ikatan hidrogen antara bahan obat dengan koformer.
2. Perlu dilakukan perbandingan dengan baku pembanding asam mefenamat hasil rekristalisasi.

## DAFTAR REFERENSI

- Aderine, Olvi. (2010). *Karakterisasi Dispersi Padat Furosemid Menggunakan Maltodekstrin DE 10-15 Sebagai Pembawa*. Skripsi Sarjana FMIPA UI, Depok.
- Anonim. (2009). *Martindale : The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press: 80.
- Anonim. (1976). *The Merck Index*, New Jersey: Merck and CO.Inc: 5621.
- Ansel, Howard C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Ed.4). (Farida Ibrahim, penerjemah). Depok: UI Press: 153.
- Basavoju, S., Dan Bostrom, Sitaram P.Velaga. (2007). *Indomethacin–Saccharin Cocrystal: Design, Synthesis and Preliminary Pharmaceutical Characterization*. *Pharmaceutical Research* Vol.25 No.3: 530-540
- Berry, David J.et al. (2008). *Applying Hot-Stage Microscopy to Co-Crystal Screening: A Study of Nicotinamide with Seven Active Pharmaceutical Ingredients*. *Crystal Growth & Design* Vol.8 No.5: 1698-1710.
- Biswal, S., J. Sahoo, P.N. Murthy. (2009). *Physicochemical Properties of Solid Dispersions of Gliclazide in Polyvinylpyrrolidone K90*. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 10, No. 2: 329-334.
- Blagden, N., M. de Matas, P.T. Gavan, P. York. (2007). *Crystal Engineering of Active Pharmaceutical Ingredients to Improvesolubility and Dissolution Rates*. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59: 625-627.
- British Comission Secretariat. (2007). *British Pharmacopoeia*. London: British Comission Secretariat: 1205.
- BS, Sekhon. (2009). *Pharmaceutical Co-Crystals - a Review*. *Ars Pharm* Vol.50 No.3: 99-100.
- Chieng, Norman., Thomas Rades, Jaakko Aaltonen. (2011). *An Overview of Recent Studies on The Analysis of Pharmaceutical Polymorphs*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 55: 618–644.

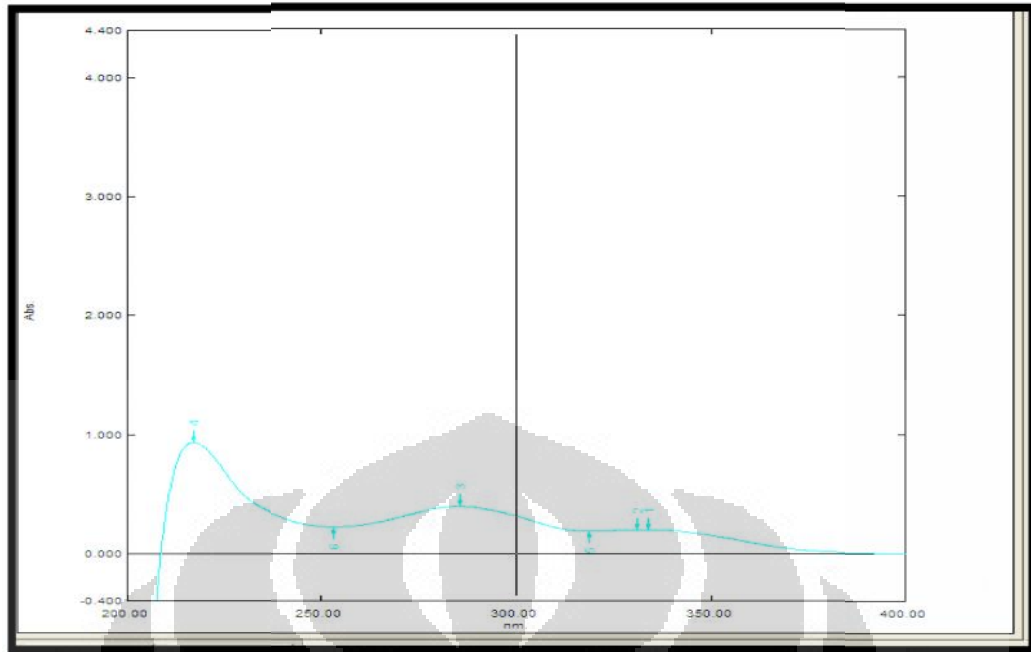


- Dega Szafran, Z., G. Dutkiewicz, Z. Kosturkiewicz. (2010). *Structures of Two Co-Crystals of Pyridine Betaine with L(+)-Tartaric Acid*. Journal of Molecular Structure 976: 129–13.
- Fabian, Laszlo. et al. (2006). *Cocrystals of Fenamic Acids with Nicotinamide*. Crystal Growth & Design: 3522-3527.
- Harmita. (2006). *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia: 40-59.
- Hornedo, Nair Rodríguez. (2008). *Cocrystal Design*. Department of Pharmaceutical Sciences. <http://www.colegiodequimicosyfarmacoselsalvador.com/congreso/SalonB>. Diakses pada tanggal 3 januari 2012 pukul 15.00
- Jones, William., W.D. Samuel Motherwell, Andrew V. Trask. (2008). *Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement*. Mrs Bulletin Volume 31: 876-879.
- Martin, A., J. Swarbrick, & A. Cammarata. (1990). *Physical Pharmacy (1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> ed)*. Philadelphia: Lea & Febiger: 559-637, 846.
- Mirza, S., Inna Miroshnyk, Jyrki Heinamaki, Jouko Yliruusi. (2008). *Co-Crystal: an Emerging Approach for Enhancing Properties of Pharmaceutical Solids*. Dosis Vol. 24 No.2: 90-95.
- M. Patil, R., Ajim H. Maniyar, Mangesh T. Kale, Anup M. Akarte, Dheeraj T. Baviskar. (2011). *Solid Dispersion: Strategy to Enhance Solubility*. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research volume 8, issue 2: 66-73.
- Nagabhushanam, m.v., a.sudha rani. (2011). Dissolution enhancement of mefenamic acid using solid dispersions in Crospovidone. International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences vol 3 issue 1:18.
- Nugroho, Akhmad K., Suwaldi Martodihardjo, Tedjo Yuwono. (2000). *Pengaruh Propilen Glikol Terhadap Kelarutan Semu Teofilin dan Kofein*. Majalah Farmasi Indonesia 11 (3): 161-167.

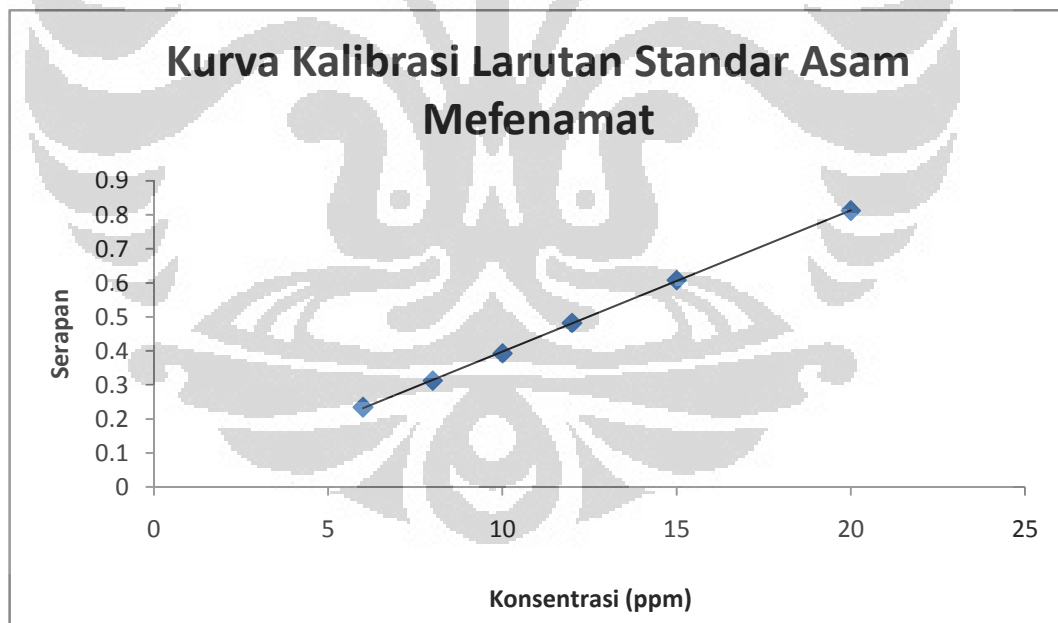
- Qiao, Ning., Mingzhong Li, Walkiria Schlindwein, Nazneen Malek, Angela Davies, Gary Trappitt. (2011). *Pharmaceutical Co-crystals: An overview*. International Journal of Pharmaceutics 419: 2–9.
- Schultheiss, N., Ann Newman. (2009). *Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties*. Crystal Growth & Design Vol.9 No.6: 2951-2965.
- Soewandhi, Sudani N. (2006). *Kristalografi Farmasi I*. Bandung: Departemen Farmasi ITB: 6-22.
- Shargel, L. & Andrew B.C.YU. (2005). *Applied Biopharmaceutics and Pharmaceutics (3rd ed)*. Connecticut : Appleton & Lange: 135-165.
- S. Myerson, A., Rajiv Ginde. (2007). *Handbook of Industrial Crystallization*. Chicago: Department of Chemical Engineering Illinois Institute of Technology: 35-40.
- Thoifah, Frida U.Ermawati. (2007). *Pengaruh Suhu Pertumbuhan pada Laju Pertumbuhan Kristal Tunggal Garam Rochelle*. Jurnal Fisika dan Aplikasinya Vol.3 No.2: 1-2.
- Vishweshwar, Peddy., Jennifer A. McMahon, Joanna A. Bis, Michael J. Zaworotko. (2005). *Pharmaceutical Co-Crystals*. Journal of Pharmaceutical Sciences Vol.95 No.3: 501-502.
- Wade, A. dan P.J. Weller. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipient (6<sup>th</sup> ed.)*. London: The Pharmaceutical Press: 392.



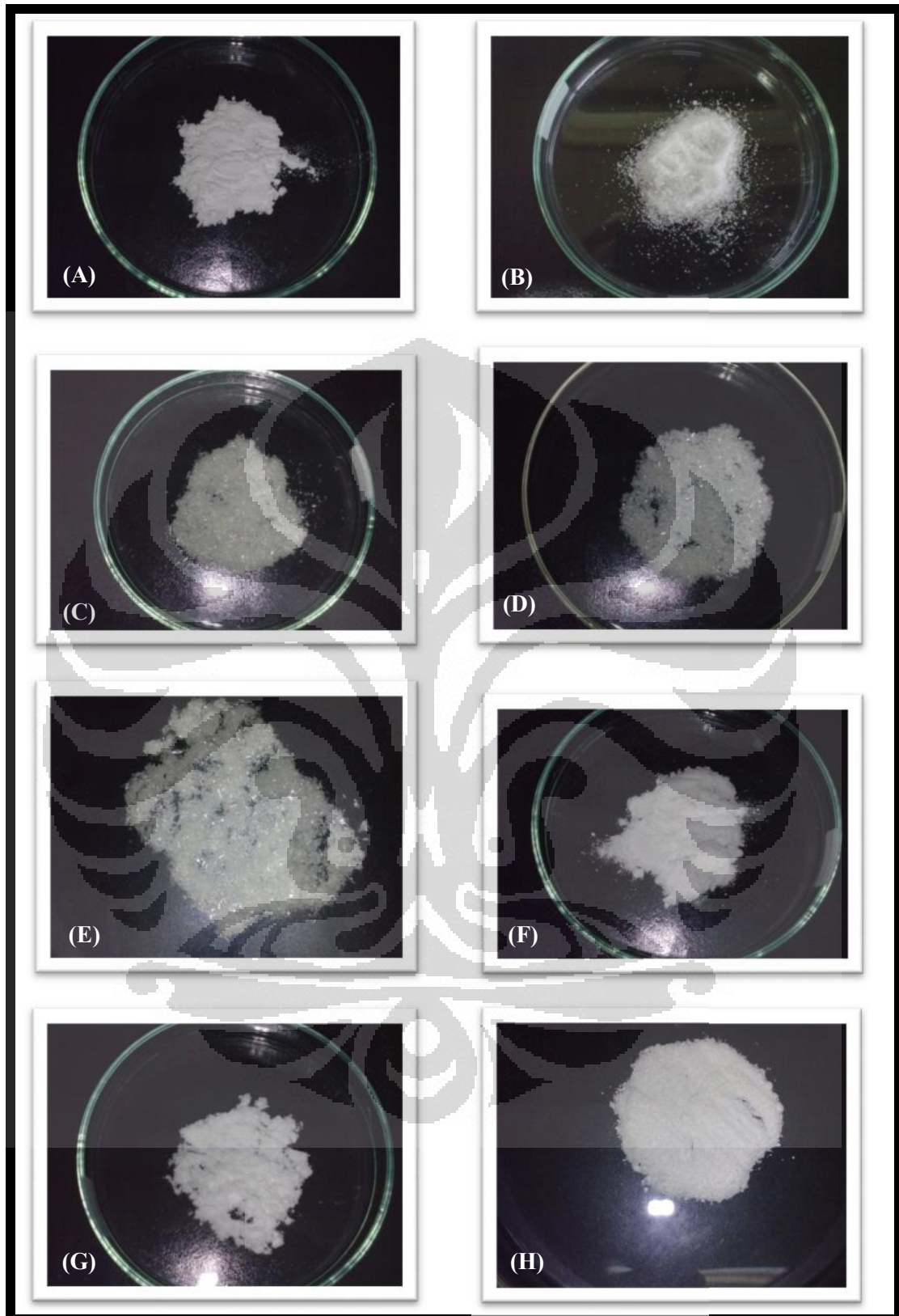
# GAMBAR



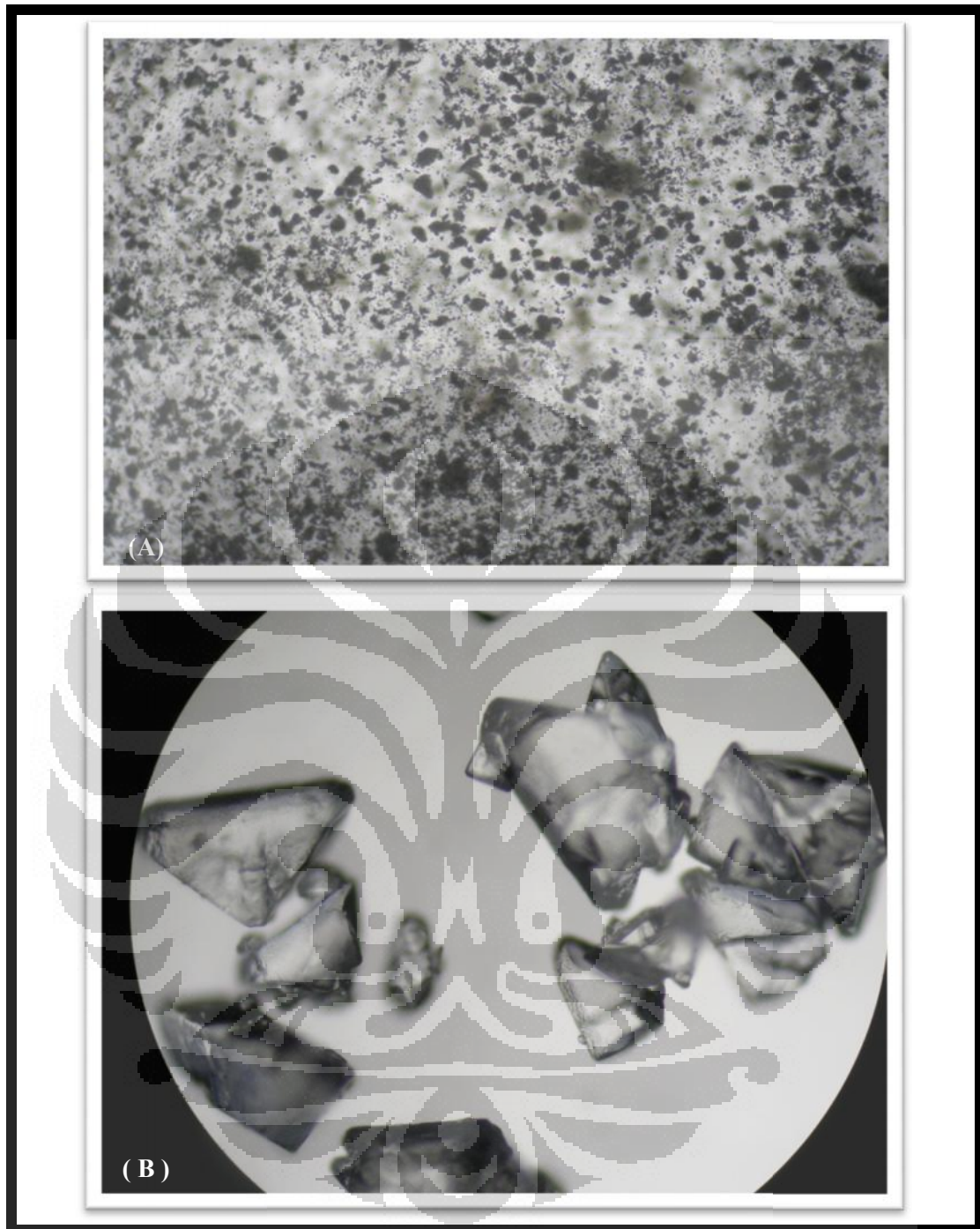
Gambar 4.1. Kurva panjang gelombang maksimum asam mefenamat standar



Gambar 4.2. Kurva persamaan regresi linier asam mefenamat pada panjang gelombang 285 nm

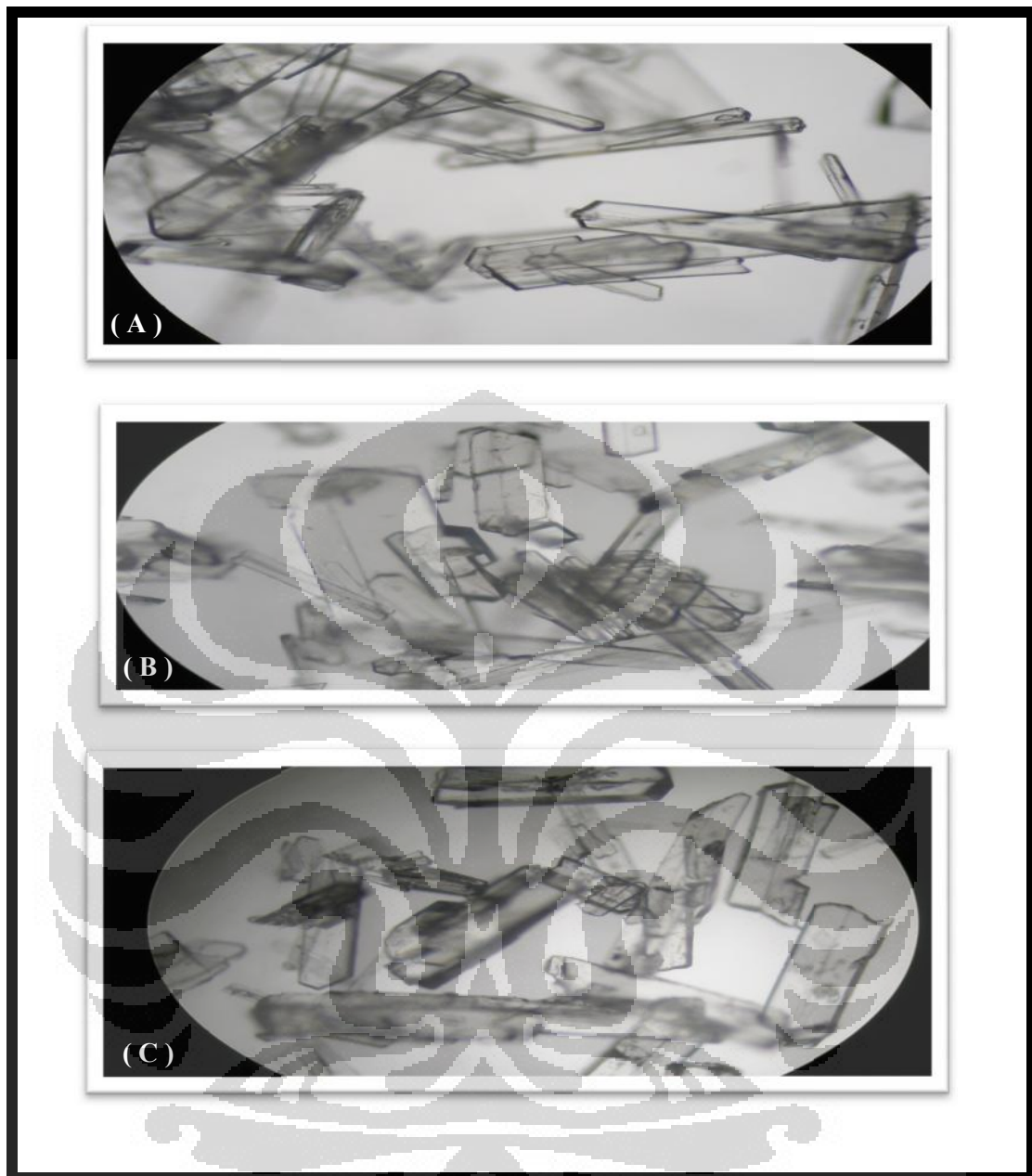


Gambar 4.3. Bentuk serbuk kristal secara makroskopik, ( A ) asam mefenamat, ( B ) asam tartrat, ( C ) 2:0,5 suhu kamar, ( D ) 1:1 suhu kamar, ( E ) 2:1 suhu kamar, ( F ) 2:0,5 suhu dingin, ( G ) 1:1 suhu Dingin, ( H ) 2:1 suhu Dingin



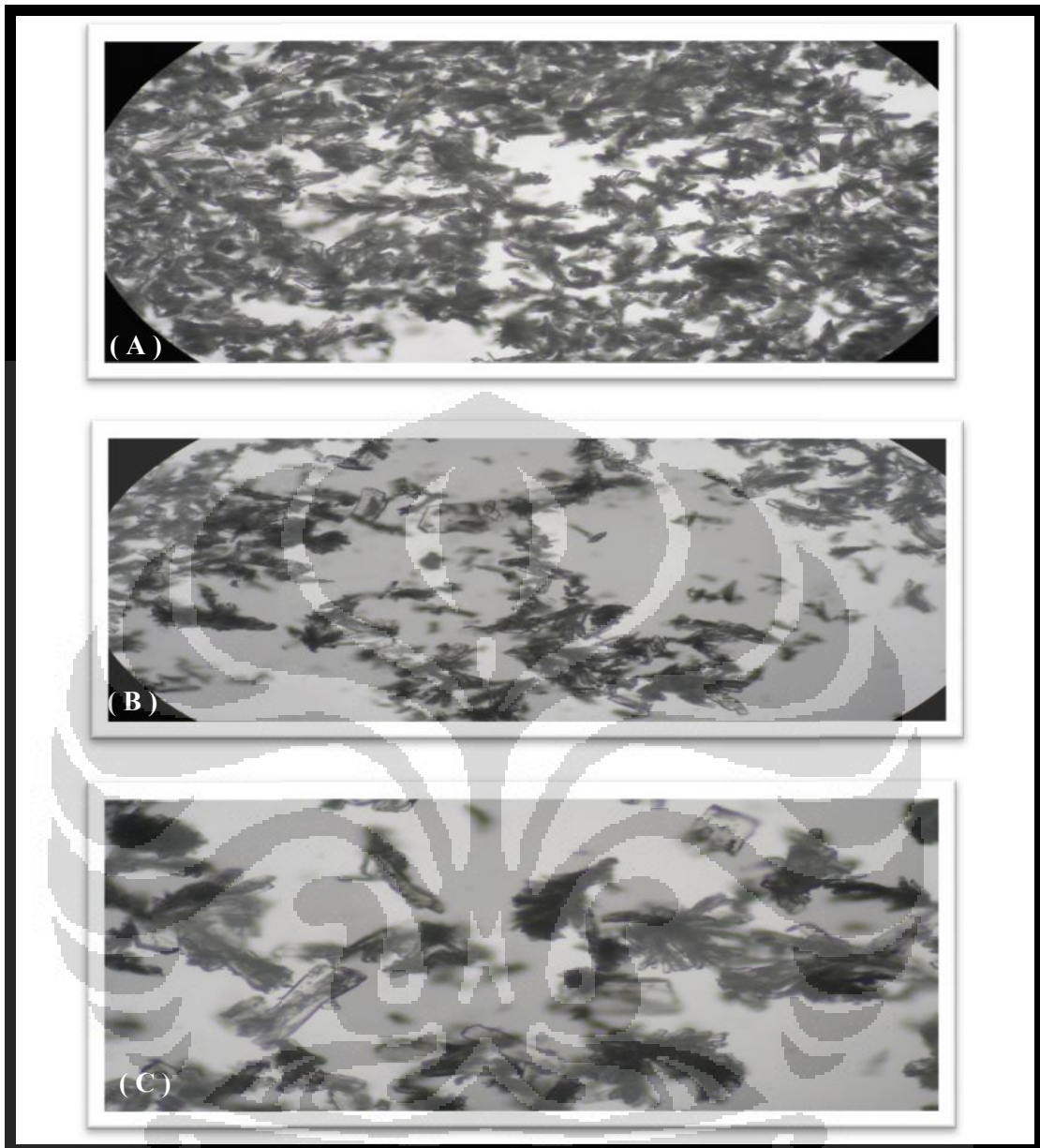
Keterangan : ( A ) Asam Mefenamat; ( B ) Asam Tartrat

Gambar 4.4. Mikroskopik serbuk kristal asam mefenamat dan asam tartrat



Keterangan : ( A ) 2:0,5 Suhu kamar; ( B ) 1:1 suhu kamar; ( C ) 2:1 suhu kamar

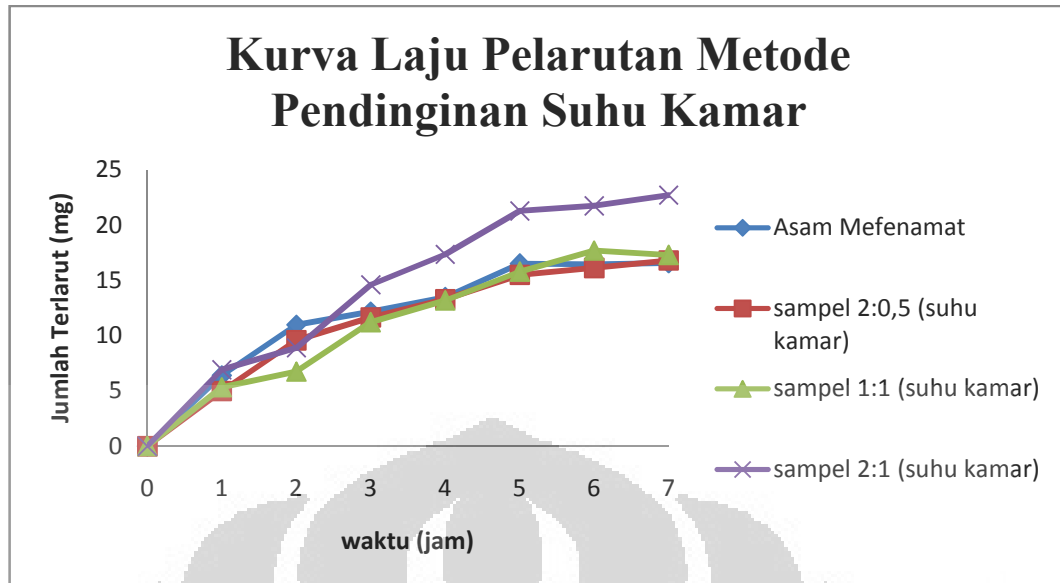
Gambar 4.5. Mikroskopik serbuk kristal formula dengan metode pendinginan pada suhu kamar



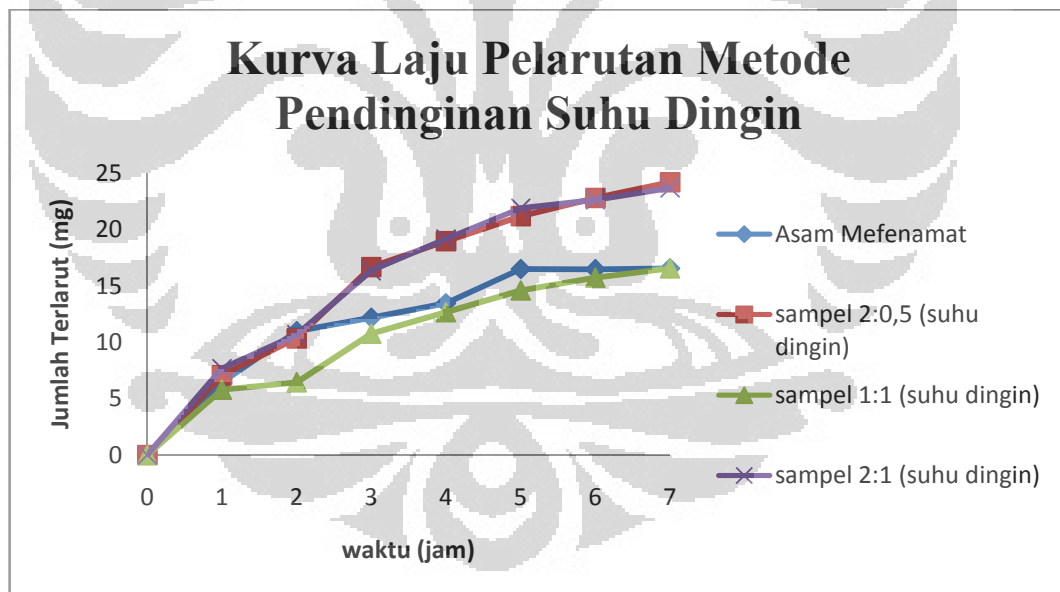
Keterangan : ( A ) 2:0,5 Suhu dingin; ( B ) 1:1 suhu dingin, ( C ) 2:1 suhu dingin

Gambar 4.6. Mikroskopik serbuk kristal formula dengan metode pendinginan pada suhu dingin

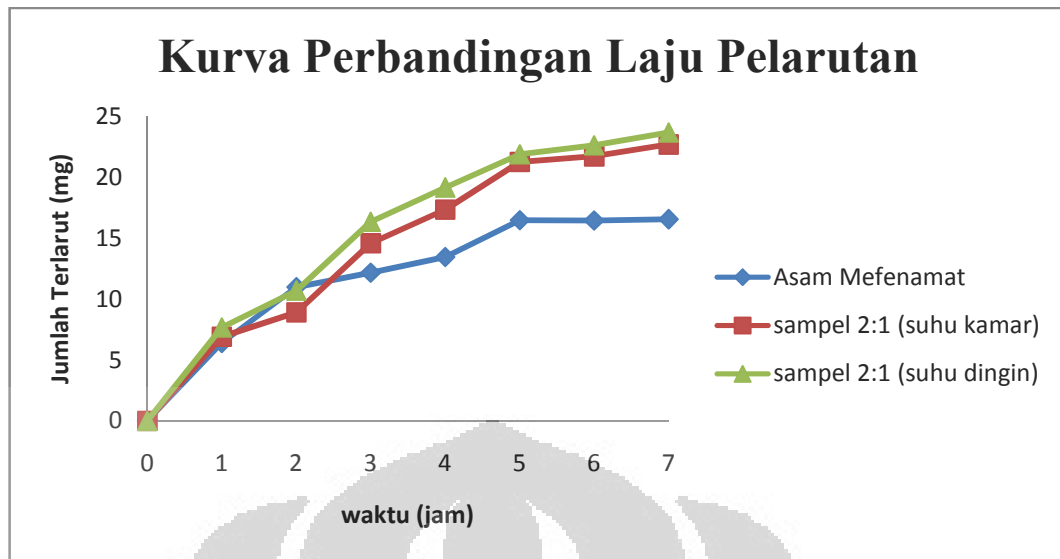




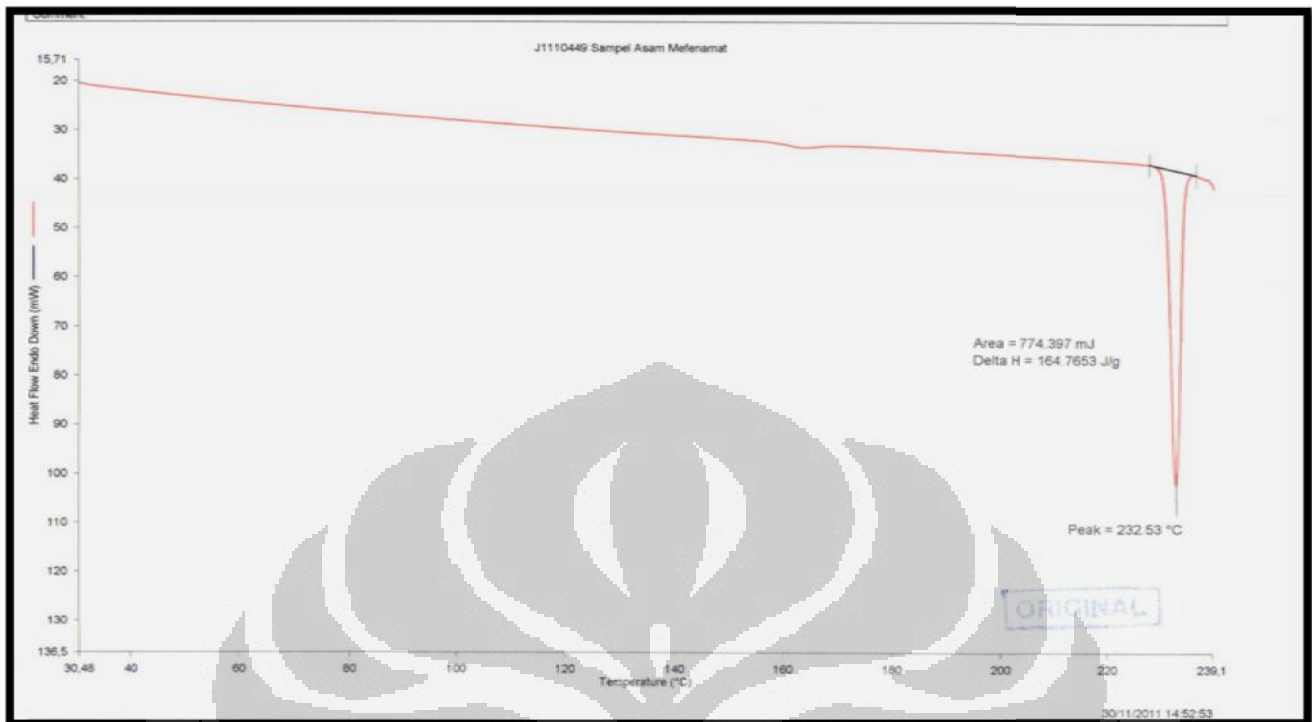
Gambar 4.7. Kurva laju pelarutan asam mefenamat dan kokristal dengan metode pendinginan suhu kamar



Gambar 4.8. Kurva laju pelarutan asam mefenamat dan kokristal dengan metode pendinginan suhu dingin



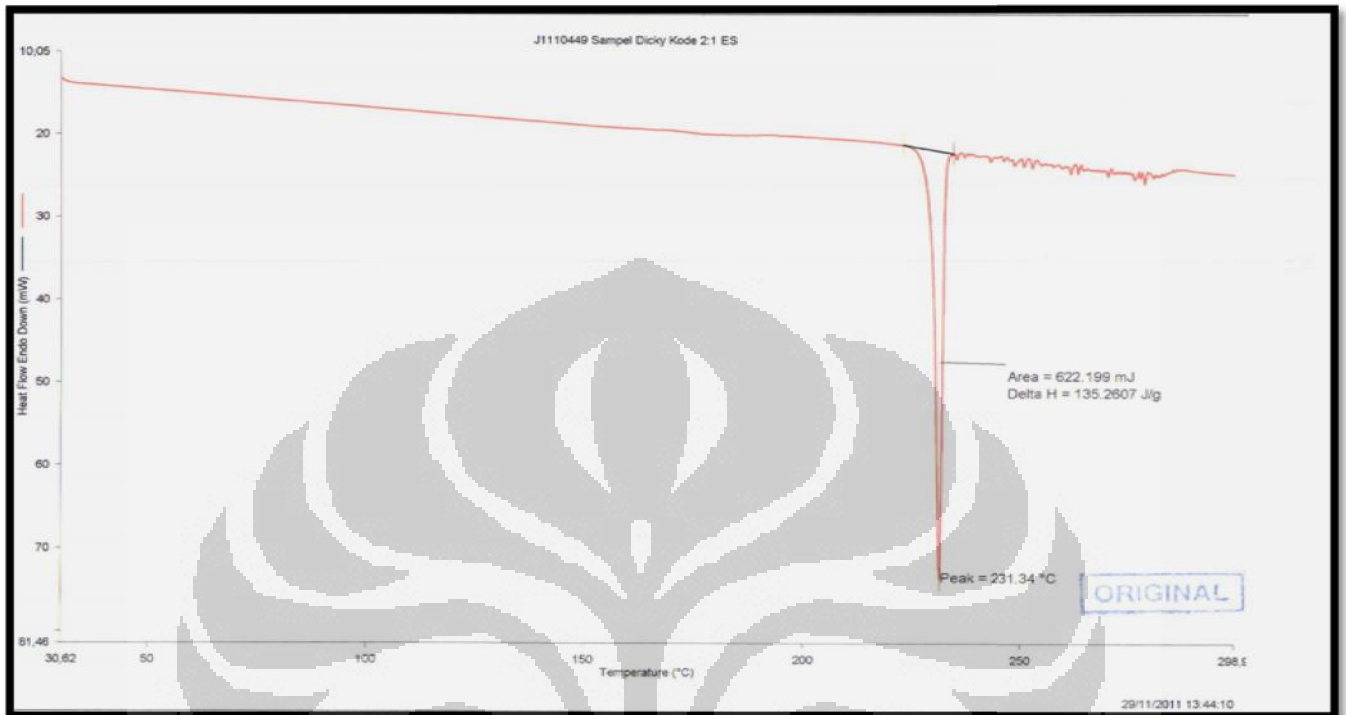
Gambar 4.9. Kurva perbandingan laju pelarutan asam mefenamat, kokristal dengan metode pendinginan suhu kamar dan suhu dingin



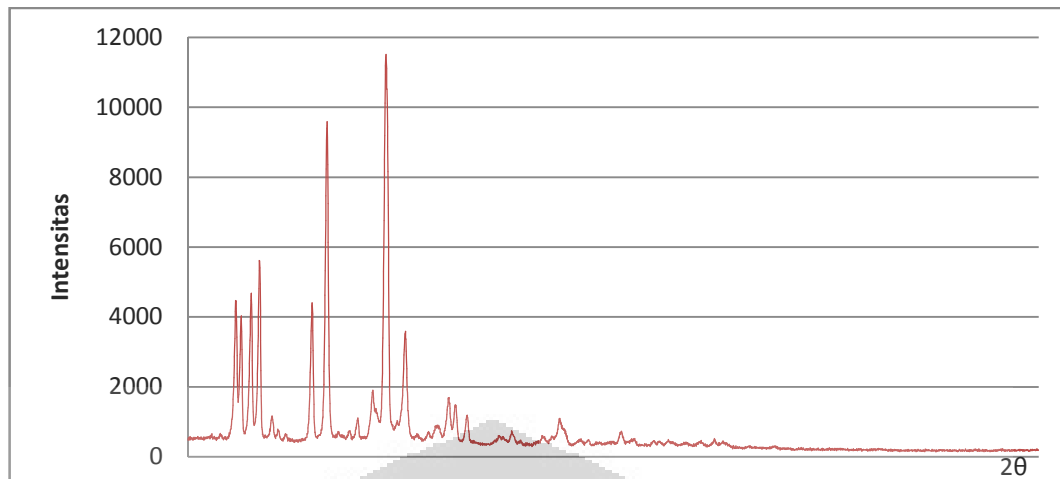
Gambar 4.10. Termogram asam mefenamat standar



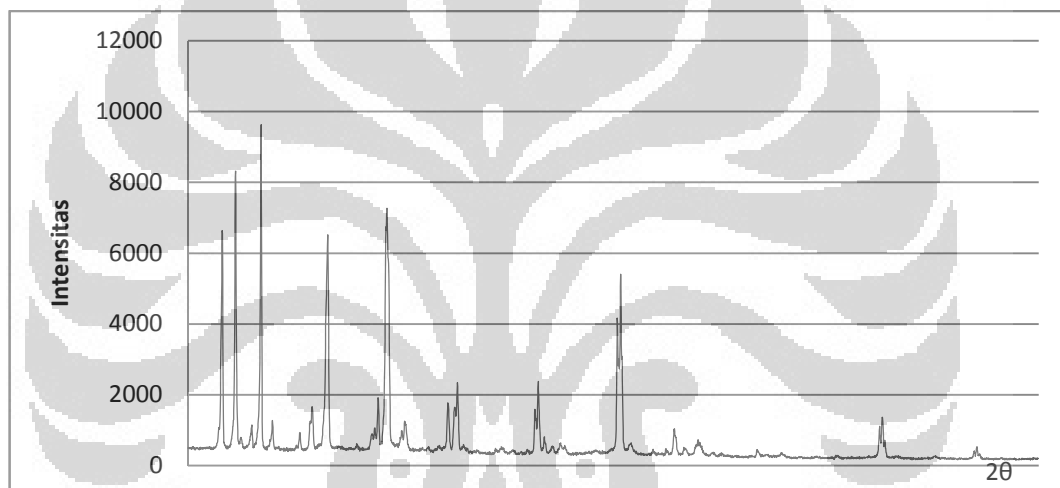
Gambar 4.11. Termogram formulasi 2:1 pada metode pendinginan dalam suhu kamar



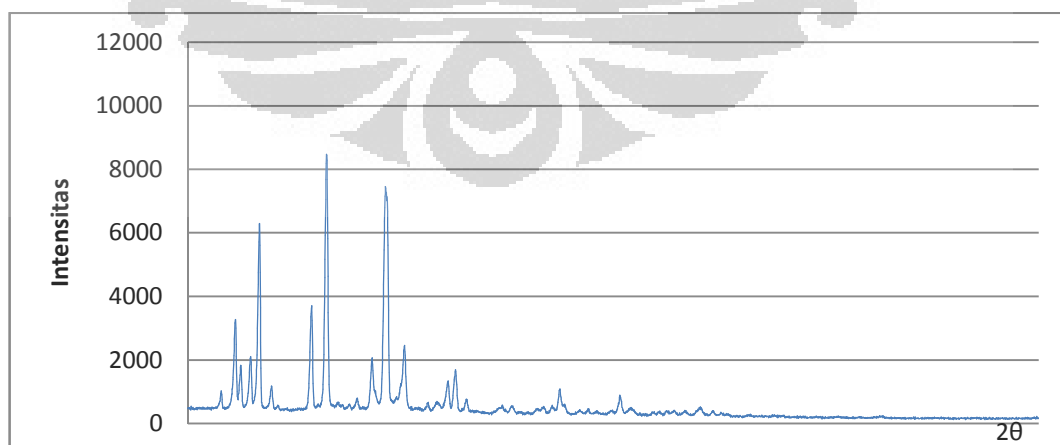
Gambar 4.12. Termogram formulasi 2:1 pada metode pendinginan dalam suhu dingin



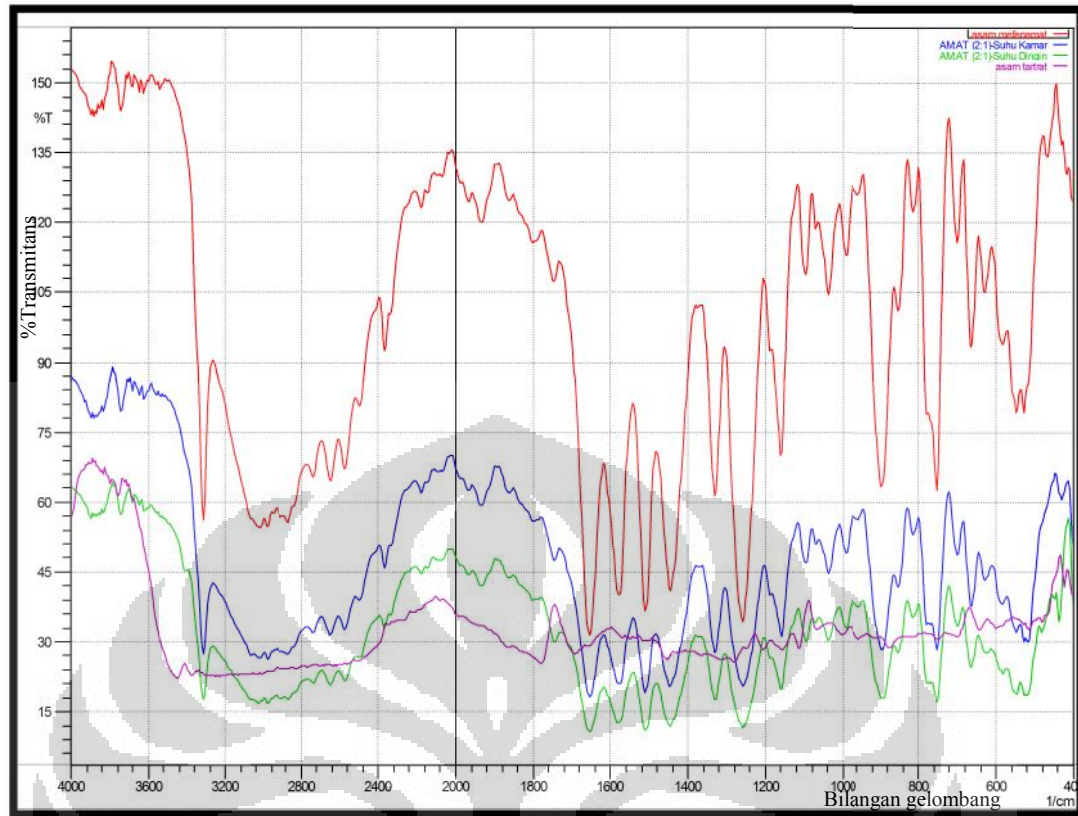
Gambar 4.13. Difraktogram asam mefenamat standar



Gambar 4.14. Difraktogram formula 2:1 pada metode pendinginan dalam suhu kamar



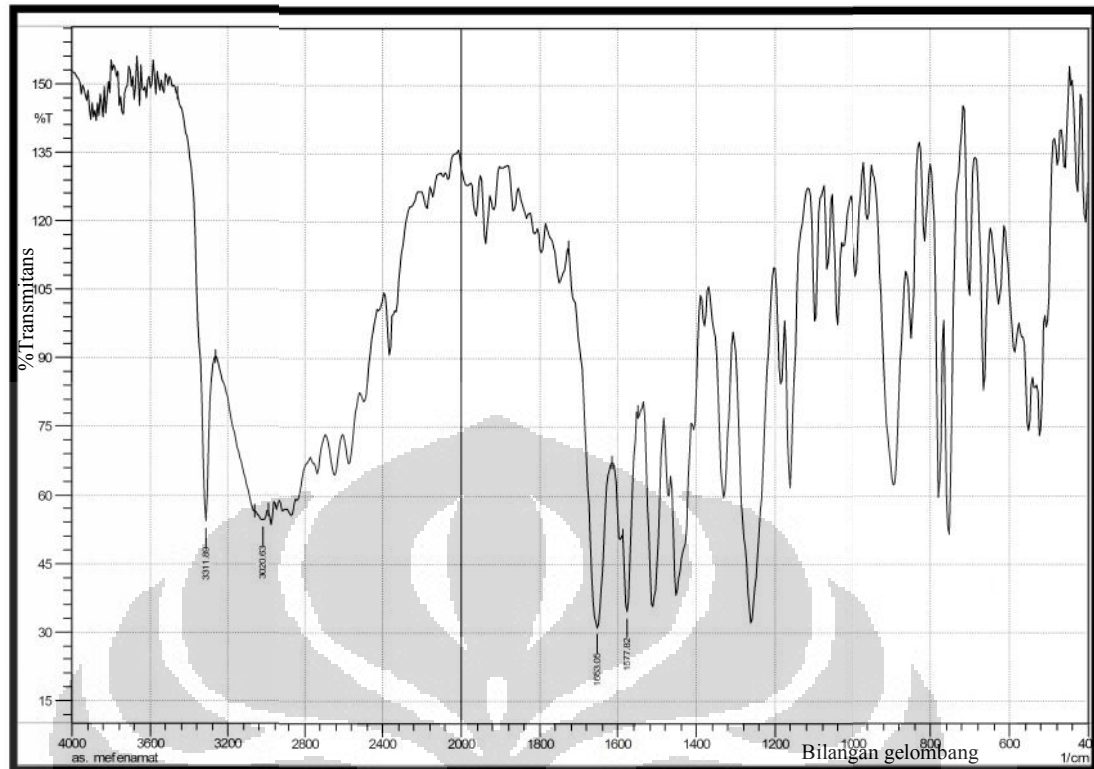
Gambar 4.15. Difraktogram formula 2:1 pada metode pendinginan dalam suhu dingin



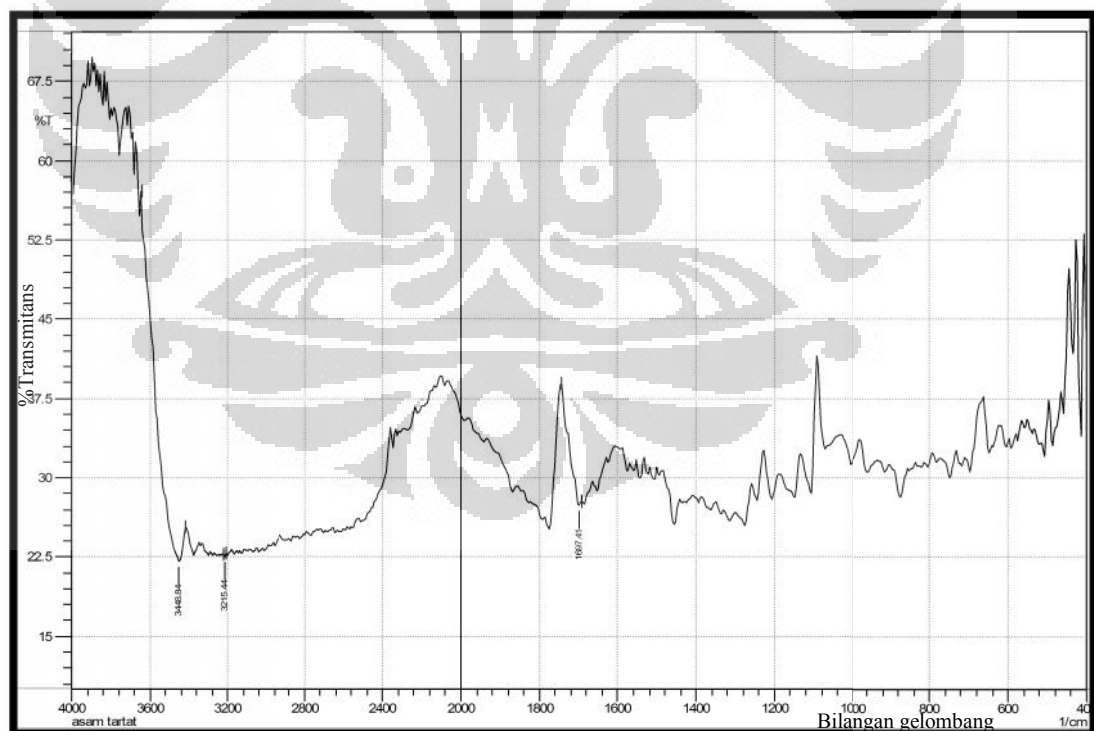
Keterangan :

- Asam mefenamat
- Asam mefenamat:Asam tartrat (2:1)-suhu kamar
- Asam mefenamat:Asam tartrat (2:1)-suhu dingin
- Asam tartrat

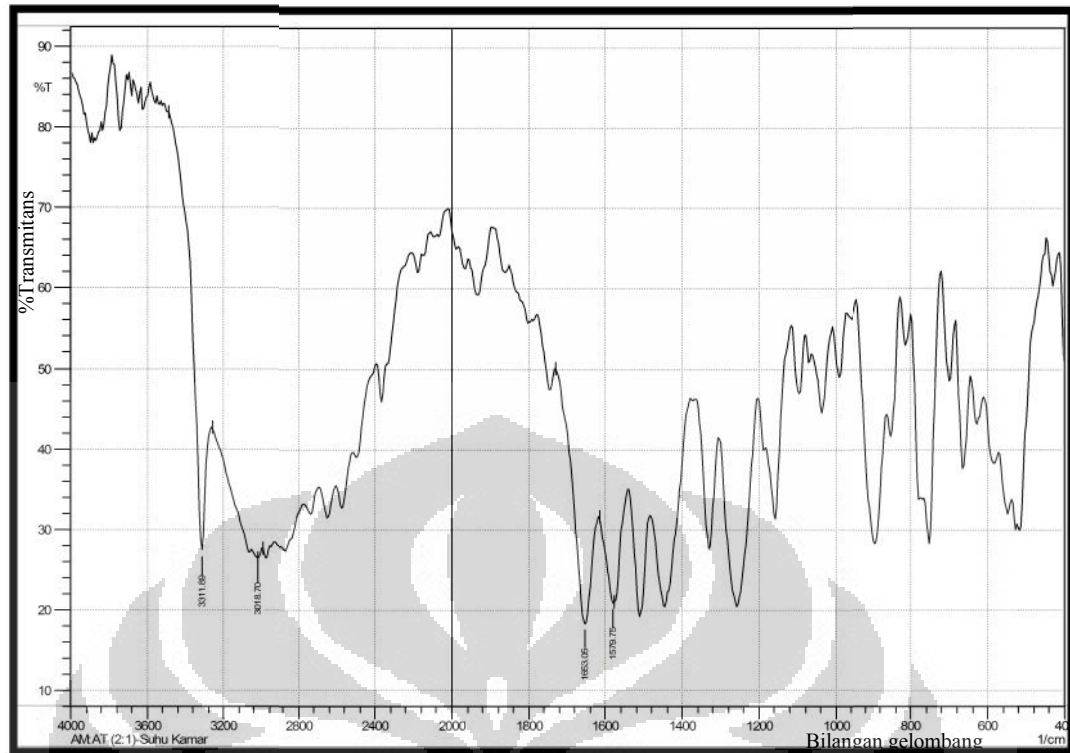
Gambar 4.16. Spektrum inframerah (overlay)



Gambar 4.17. Spektrum inframerah asam mefenamat



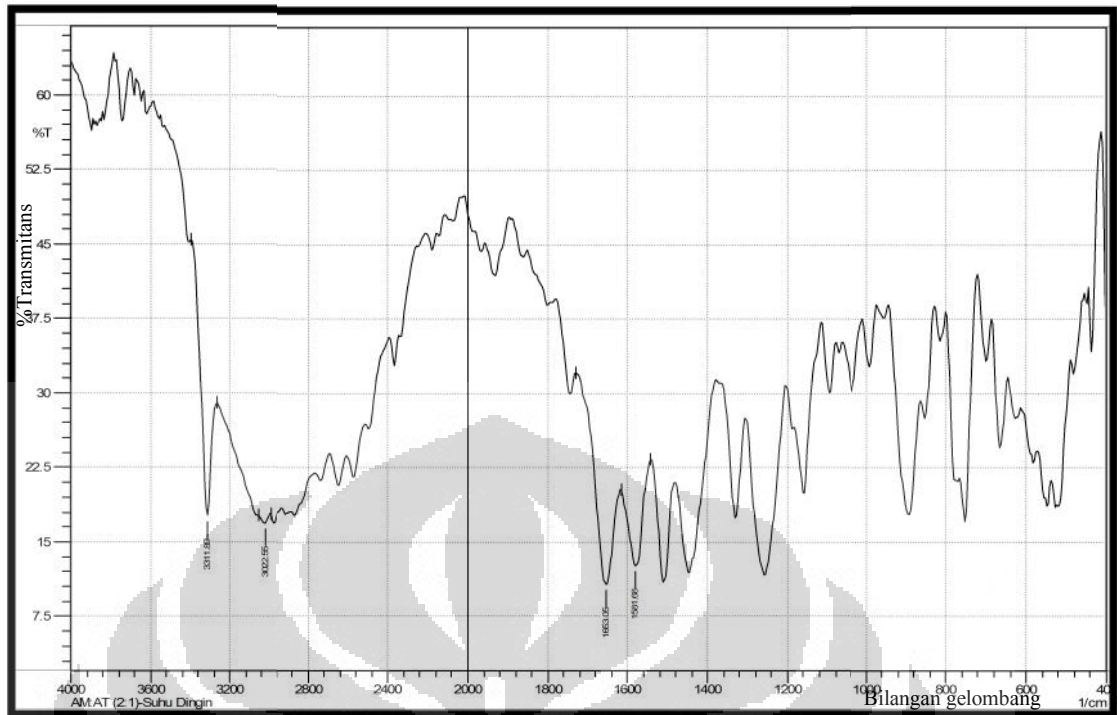
Gambar 4.18. Spektrum inframerah asam tartarat



Keterangan : AM:AT (2:1) suhu kamar = Asam mefenamat:asam tartrat (2:1) suhu kamar

Gambar 4.19. Spektrum inframerah AM:AT(2:1) suhu kamar





Keterangan : AM:AT (2:1) suhu dingin = Asam mefenamat:asam tartrat (2:1) suhu dingin

Gambar 4.20. Spektrum inframerah AM:AT(2:1) suhu dingin



Tabel 3.1. Formulasi kokristal asam mefenamat - asam tartrat dengan metode pendinginan pada suhu kamar

<b>Bahan</b>	<b>Kokristal (2:0,5)</b>	<b>Kokristal (1:1)</b>	<b>Kokristal (2:1)</b>
	<b>(A)</b>	<b>(B)</b>	<b>(C)</b>
<b>Asam mefenamat (g ; mmol)</b>	1,7506 ; 7,25	1,7508 ; 7,25	1,7503 ; 7,25
<b>Asam tartrat (g ; mmol)</b>	0,272 ; 1,81	1,0893 ; 7,25	0,545 ; 3,63
<b>Etanol (ml)</b>	50	50	50

Tabel 3.2. Formulasi kokristal asam mefenamat - asam tartrat dengan metode pendinginan pada suhu dingin

<b>Bahan</b>	<b>Kokristal (2:0,5)</b>	<b>Kokristal (1:1)</b>	<b>Kokristal (2:1)</b>
	<b>(D)</b>	<b>(E)</b>	<b>(F)</b>
<b>Asam mefenamat (g ; mmol)</b>	1,7504 ; 7,25	1,7508 ; 7,25	1,7502 ; 7,25
<b>Asam tartrat (g ; mmol)</b>	0,274 ; 1,83	1,0894 ; 7,25	0,546 ; 3,64
<b>Etanol (ml)</b>	50	50	50

Tabel 4.1. Data persentase kehilangan bobot pada kokristalisasi asam mefenamat dengan metode pendinginan pada suhu kamar

<b>Formulasi</b>	<b>Bobot Awal (gram)</b>	<b>Bobot Akhir (gram)</b>	<b>Bobot Hilang (gram)</b>	<b>Kehilangan (%)</b>
<b>2:0,5</b>	2,0226	1,8213	0,2053	10,15
<b>1:1</b>	2,8401	2,5868	0,2533	8,92
<b>2:1</b>	2,2953	1,9769	0,3184	13,87

Tabel 4.2. Data persentase kehilangan bobot pada kokristalisasi asam mefenamat dengan metode pendinginan pada suhu dingin

<b>Formulasi</b>	<b>Bobot Awal (gram)</b>	<b>Bobot Akhir (gram)</b>	<b>Bobot Hilang (gram)</b>	<b>Kehilangan (%)</b>
<b>2:0,5</b>	2,0244	1,8714	0,1530	7,56
<b>1:1</b>	2,8402	2,4928	0,3474	12,23
<b>2:1</b>	2,2962	2,0257	0,2705	11,78

Tabel 4.3. Pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat

<b>Konsentrasi (ppm)</b>	<b>Serapan</b>
6	0,234
8	0,313
10	0,393
12	0,482
15	0,608
20	0,812

Tabel 4.4. Kadar asam mefenamat dalam sampel

<b>Formula</b>	<b>Bobot Sampel (mg)</b>	<b>Serapan</b>	<b>Bobot Asam Mefenamat dalam Kokristal (mg)</b>	<b>Kadar Asam Mefenamat (%)</b>
1:1 Suhu Dingin	10,4	0,321	8,1598	78,46
1:1 Suhu Kamar	10,3	0,299	7,6301	74,08
2:1 Suhu Dingin	10,5	0,299	7,6301	72,67
2:1 Suhu Kamar	10,4	0,377	9,5083	91,43
2:0,5 Suhu Dingin	10	0,304	7,7505	77,51
2:0,5 Suhu Kamar	10	0,368	9,2916	92,92

Tabel 4.5. Penimbangan asam mefenamat dan kokristal untuk uji laju pelarutan

<b>Formula</b>	<b>Kadar Asam mefenamat (%)</b>	<b>Penimbangan (mg)</b>
Asam mefenamat standar	100	51
1:1 (Suhu Dingin)	78,46	65
1:1 (Suhu Kamar)	74,08	68,84
2:1 (Suhu Dingin)	72,67	70,18
2:1 (Suhu Kamar)	91,43	55,78
2:0,5 (Suhu Dingin)	77,51	65,8
2:1/2 (Suhu Kamar)	92,92	54,89

Tabel 4.6. Tabel hasil uji laju pelarutan asam mefenamat

Sampel	Waktu (Jam)	Jumlah terlarut (mg)			Rata-rata jumlah terlarut (mg)
		I	II	III	
<b>Asam Mefenamat</b>	0	0	0	0	0
	1	6,4021	6,4021	6,4021	6,4021
	2	9,8837	12,3397	10,7505	10,9913
	3	12,1083	12,2335	12,1949	12,1789
	4	13,3071	13,6129	13,4419	13,4540
	5	16,5671	16,5190	16,3937	16,4933
	6	16,4103	16,5740	16,4031	16,4625
	7	16,4221	16,6532	16,5762	16,5505

Tabel 4.7. Tabel hasil uji laju pelarutan formula 2:0,5 suhu kamar

Formulasi	Waktu (Jam)	Jumlah terlarut (mg)			Rata-rata jumlah terlarut (mg)
		I	II	III	
<b>2:0,5 (suhu kamar)</b>	0	0	0	0	0
	1	4,9574	4,6684	5,3426	4,9895
	2	9,5465	9,6140	9,5851	9,5819
	3	11,7037	11,5641	11,6700	11,6459
	4	13,2878	13,2806	13,3191	13,2959
	5	15,4330	15,5486	15,4884	15,4900
	6	15,9986	16,1527	16,2008	16,1173
	7	16,8145	16,7447	16,8651	16,8081

Tabel 4.8. Tabel hasil uji laju pelarutan formula 1:1 suhu kamar

Formulasi	Waktu (Jam)	Jumlah terlarut (mg)			Rata-rata jumlah terlarut (mg)
		I	II	III	
<b>1:1 (suhu kamar)</b>	0	0	0	0	0
	1	5,0537	5,2463	5,7279	5,3426
	2	6,7630	6,7341	6,7823	6,7598
	3	11,2414	11,1595	11,2077	11,2029
	4	12,4692	13,1241	13,9187	13,1707
	5	15,9098	15,6425	15,7653	15,7725
	6	17,5926	17,6769	17,7997	17,6897
	7	17,1974	17,2865	17,3371	17,2736

Tabel 4.9. Tabel hasil uji laju pelarutan formula 2:1 suhu kamar

Formulasi	Waktu (Jam)	Jumlah terlarut (mg)			Rata-rata jumlah terlarut (mg)
		I	II	III	
2:1 (suhu kamar)	0	0	0	0	0
	1	6,8837	6,9319	6,9319	6,9158
	2	8,9205	8,8771	8,9253	8,9076
	3	14,5354	14,5113	14,7329	14,5932
	4	17,4029	17,2801	17,3548	17,3460
	5	21,2938	21,2312	21,2866	21,2705
	6	21,7438	21,6764	21,7823	21,7342
	7	22,7187	22,7428	22,6392	22,7002

Tabel 4.10. Tabel hasil uji laju pelarutan formula 2:0,5 suhu dingin

Formulasi	Waktu (Jam)	Jumlah terlarut (mg)			Rata-rata jumlah terlarut (mg)
		I	II	III	
2:0,5 (suhu dingin)	0	0	0	0	0
	1	7,2208	6,6911	7,3171	7,0763
	2	10,1582	10,4423	10,4567	10,3524
	3	16,6881	16,5966	16,7025	16,6624
	4	18,9368	19,0066	18,9970	18,9801
	5	21,2842	21,1229	21,1542	21,1871
	6	22,5769	22,8827	22,9598	22,8065
	7	24,2429	24,1490	24,1803	24,1907

Tabel 4.11. Tabel hasil uji laju pelarutan formula 1:1 suhu dingin

Formulasi	Waktu (Jam)	Jumlah terlarut (mg)			Rata-rata jumlah terlarut (mg)
		I	II	III	
1:1 (suhu dingin)	0	0	0	0	0
	1	6,0650	5,2463	6,0650	5,7921
	2	6,5270	6,3489	6,4307	6,4355
	3	10,8032	10,6394	10,8658	10,7695
	4	12,5823	12,7003	12,7485	12,6770
	5	14,6841	14,4626	14,6504	14,5991
	6	15,5435	15,5483	16,0828	15,7249
	7	16,5425	16,4847	16,6291	16,5521

Tabel 4.12. Tabel hasil uji laju pelarutan formula 2:1 suhu dingin

Formulasi	Waktu (Jam)	Jumlah terlarut (mg)			Rata-rata jumlah terlarut (mg)
		I	II	III	
2:1 (suhu dingin)	0	0	0	0	0
	1	7,5579	7,7024	7,7505	7,6703
	2	10,6253	10,6879	10,7409	10,6847
	3	16,3799	16,3510	16,3124	16,3478
	4	19,2161	19,0138	19,2353	19,1551
	5	21,8765	21,8934	21,9439	21,9046
	6	22,7166	22,5673	22,6444	22,6427
	7	23,7589	23,7156	23,6048	23,6931





Tabel 4.13. Efisiensi disolusi

(dalam persen)

<b>Formula</b>	<b>Efisiensi disolusi sampai jam ke-5 (I)</b>	<b>Efisiensi disolusi sampai jam ke-5 (II)</b>	<b>Efisiensi disolusi sampai jam ke-5 (III)</b>	<b>Rata-rata disolusi sampai jam ke-5</b>
<b>Asam Mefenamat</b>	19.60	20.72	19.99	20,10
<b>2:0,5</b>				
<b>Suhu Kamar</b>	18.51	18.39	18.69	18,53
<b>1:1</b>				
<b>Suhu Kamar</b>	17.05	17.29	17.85	17,39
<b>2:1</b>				
<b>Suhu Kamar</b>	22.90	22.83	22.98	22,90
<b>2:0,5</b>				
<b>Suhu Dingin</b>	24.96	24.82	25.12	24,96
<b>1:1</b>				
<b>Suhu Dingin</b>	16.99	16.54	17.03	16,85
<b>2:1</b>				
<b>Suhu Dingin</b>	25.38	25.37	25.49	25,42

Tabel 4.14. Data spektrum serapan inframerah

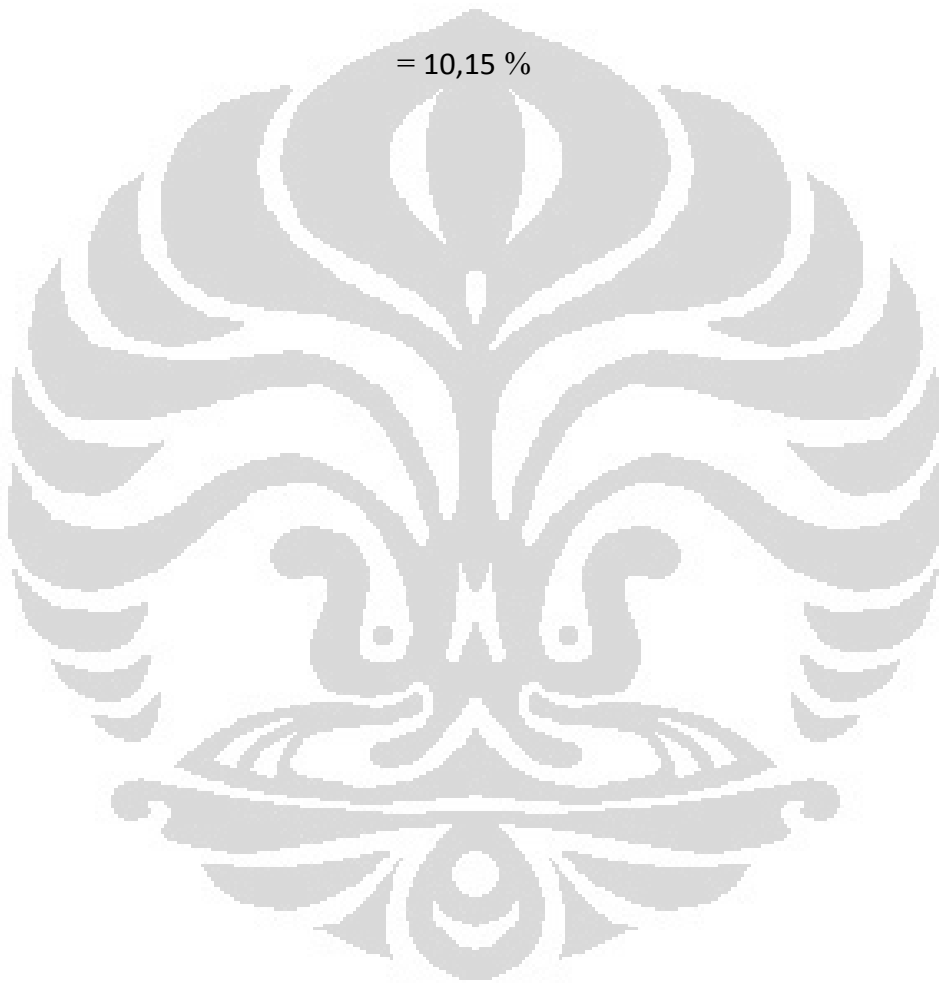
Sampel	Gugus	Bilangan gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ )
Asam Mefenamat	C=O	1653,05
	N-H	3311,89
	N-H (bend)	1577,82
	O-H (asam karboksilat)	3020,63
AM:AT (2:1)	C=O	1653,05
Suhu Kamar	N-H	3311,89
	N-H (bend)	1579,75
	O-H (asam karboksilat)	3018,70
AM:AT(2:1)	C=O	1653,05
Suhu Dingin	N-H	3311,89
	N-H (bend)	1581,68
	O-H (asam karboksilat)	3022,55
Asam Tartrat	C=O	1697,41
	O-H	3448,84
	O-H (asam karboksilat)	3215,44

Keterangan : AM:AT = Asam Mefenamat : Asam Tartrat



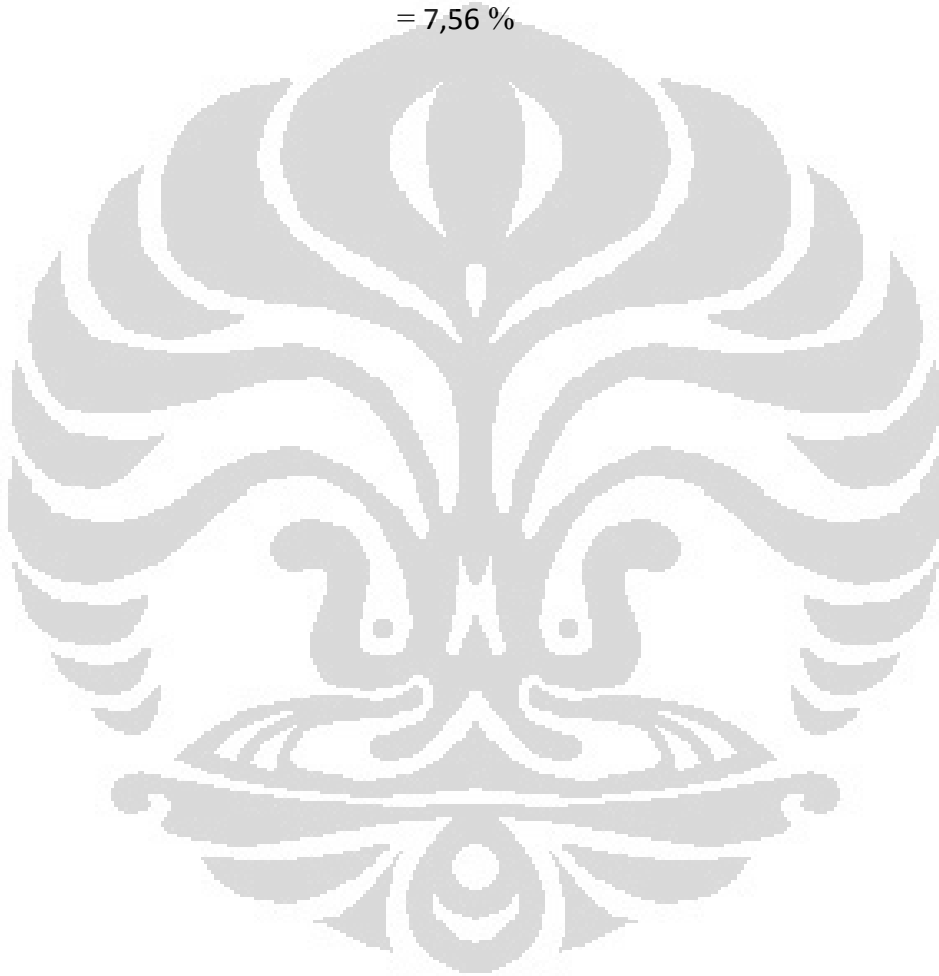
Lampiran 1. Perhitungan persentase kehilangan bobot pada kokristalisasi asam mefenamat dengan metode pendinginan pada suhu kamar

$$\begin{aligned}\% \text{ Kehilangan} &= \frac{\text{Bobot Awal} - \text{Bobot Akhir}}{\text{Bobot Awal}} \times 100\% \\ &= \frac{2,0226 \text{ g} - 1,8213 \text{ g}}{2,0226 \text{ g}} \times 100\% \\ &= 10,15 \%\end{aligned}$$

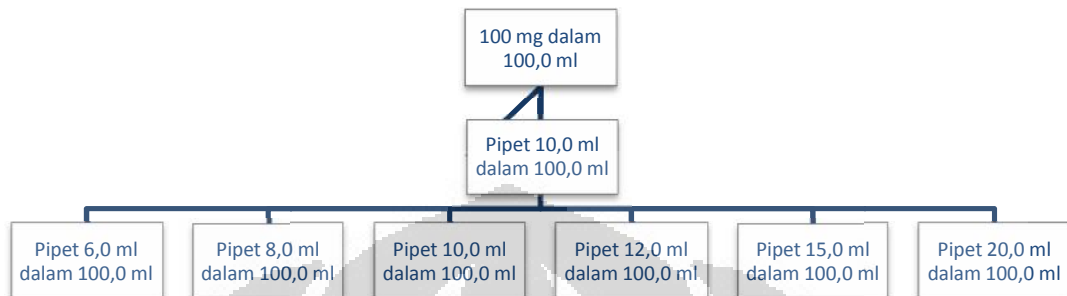


Lampiran 2. Perhitungan persentase kehilangan bobot pada kokristalisasi asam mefenamat dengan metode pendinginan pada suhu dingin

$$\begin{aligned}\% \text{ Kehilangan} &= \frac{\text{Bobot Awal} - \text{Bobot Akhir}}{\text{Bobot Awal}} \times 100\% \\ &= \frac{2,0244 \text{ g} - 1,8714 \text{ g}}{2,0244 \text{ g}} \times 100\% \\ &= 7,56 \%\end{aligned}$$



## Lampiran 3. Perhitungan pembuatan kurva kalibrasi asam mefenamat



## Perhitungan kurva kalibrasi asam mefenamat

1. Konsentrasi untuk larutan induk :  $\frac{100 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} = 1000 \text{ ppm}$
2. Konsentrasi untuk pengenceran :  $\frac{10 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$
3. Konsentrasi untuk kurva kalibrasi
  - a. Pipet 6 ml :  $\frac{6 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 6 \text{ ppm}$
  - b. Pipet 8 ml :  $\frac{8 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 8 \text{ ppm}$
  - c. Pipet 10 ml :  $\frac{10 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$
  - d. Pipet 12 ml :  $\frac{12 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 12 \text{ ppm}$
  - e. Pipet 15 ml :  $\frac{15 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 15 \text{ ppm}$
  - f. Pipet 20 ml :  $\frac{20 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$

## Lampiran 4. Perhitungan kadar asam mefenamat dalam kokristal

$$X = \frac{(Y - a) \times fp \times M}{b \times 1000} \times 100\%$$

Keterangan :

X = Bobot asam mefenamat yang terkandung (mg)

Y = Serapan

a = Nilai intersep

b = Slope

fp = Faktor pengenceran

M = Medium

Persentase asam mefenamat dalam kokristal

$$\% = \frac{X}{\text{bobot kokristal yang ditimbang}} \times 100$$

$$\% = \frac{8,1598 \text{ mg}}{10,4 \text{ mg}} \times 100$$

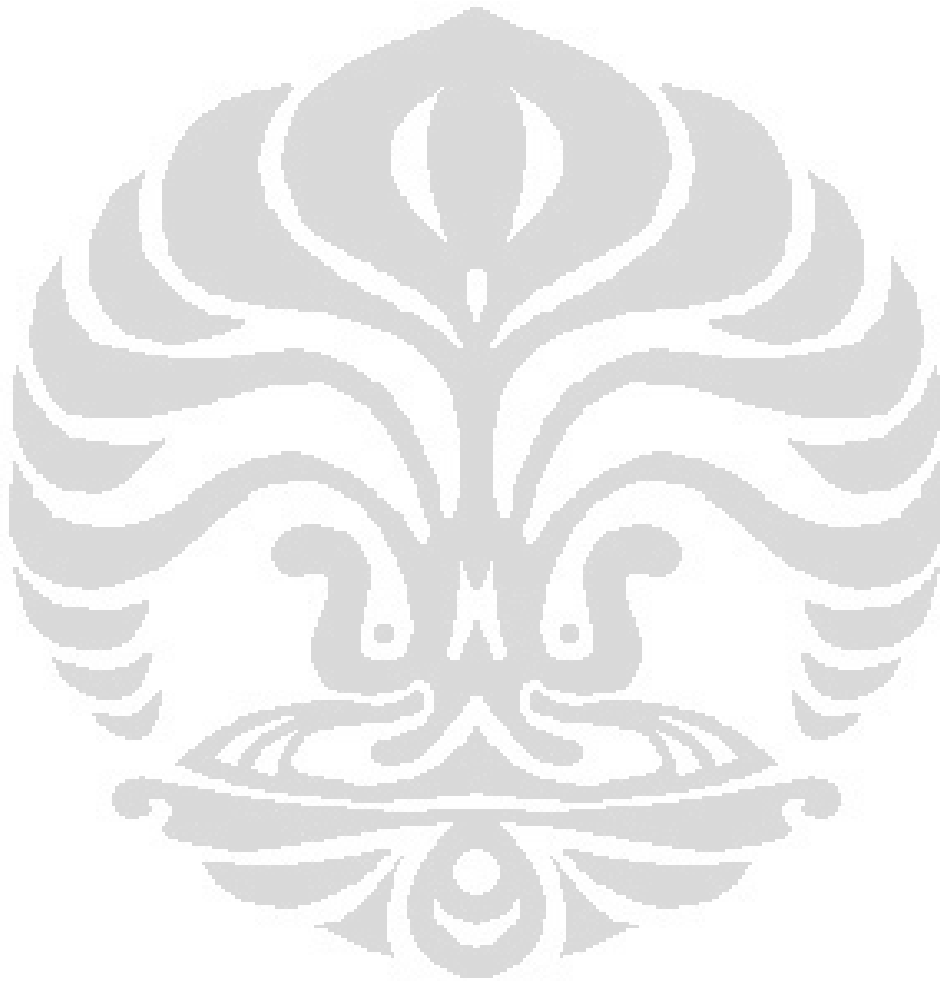
$$= 78,46\%$$

Lampiran 5. Penimbangan untuk uji laju pelarutan

$$mg \text{ sampel yang ditimbang} = \frac{100\% \times 51 \text{ mg}}{\% \text{ kadar asam mefenamat tiap sampel}}$$

Keterangan :

Bobot asam mefenamat standar = 51 mg



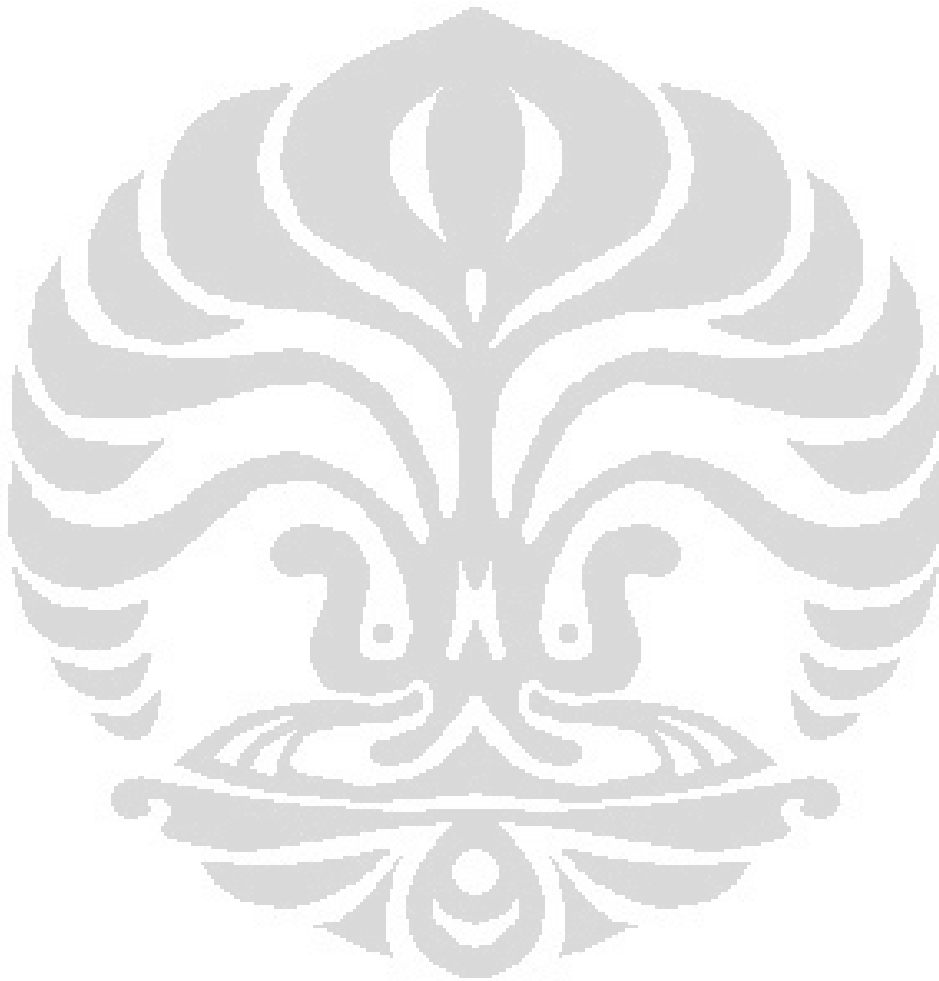


Lampran 6. Perhitungan efisiensi disolusi

$$Efisiensi (5) = \frac{\text{luas daerah dibawah kurva sampai jam ke5} \times 100}{\text{luas daerah persegi panjang kadar 100\% sampai jam ke5}}$$


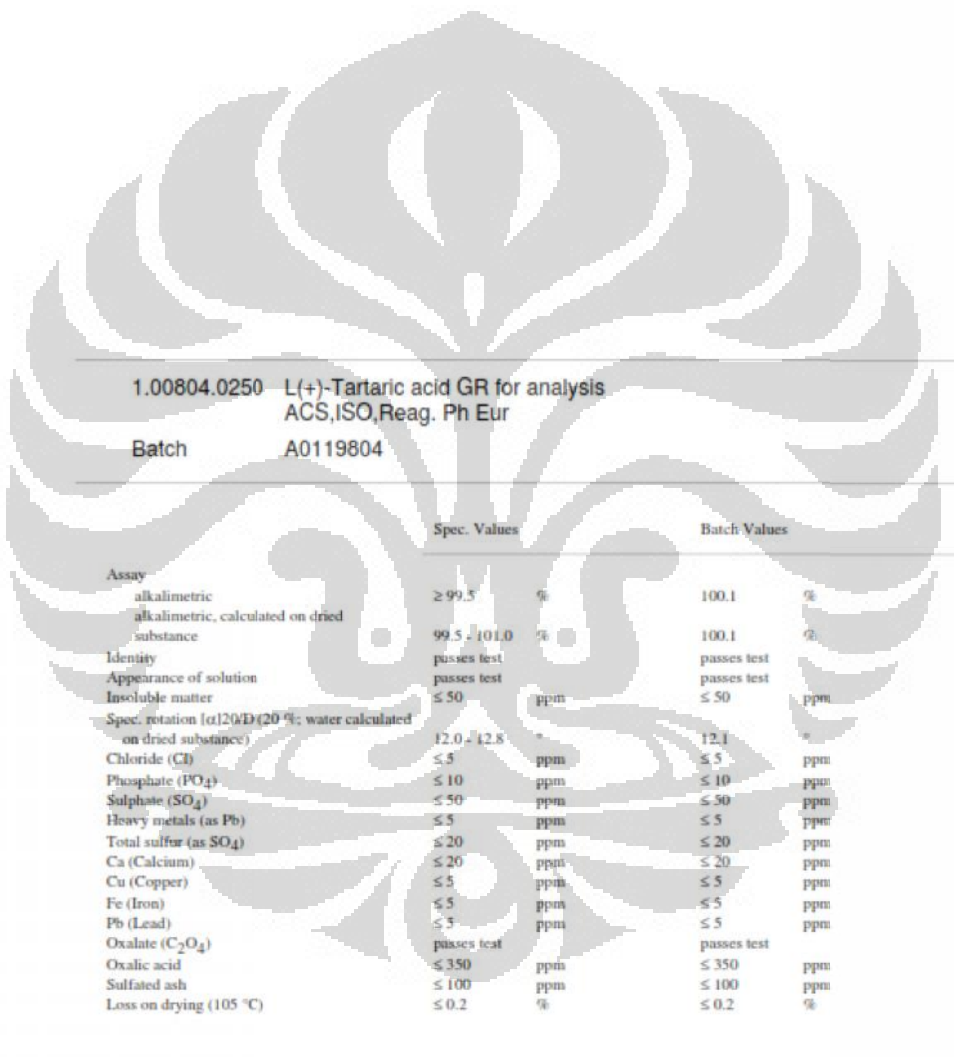
Keterangan :

Efisiensi disolusi dihitung sampai jam ke-5





## Lampiran 8. Sertifikat analisis senyawa asam tartrat

		Spec. Values		Batch Values	
					
<h2>Certificate of Analysis</h2>					
					
1.00804.0250 L(+)-Tartaric acid GR for analysis					
ACS,ISO,Reag. Ph Eur					
Batch A0119804					
Spec. Values					
Batch Values					
Assay					
alkalimetric	≥ 99.5	%	100.1	%	
alkalimetric, calculated on dried substance	99.5 - 101.0	%	100.1	%	
Identity	passes test		passes test		
Appearance of solution	passes test		passes test		
Insoluble matter	≤ 50	ppm	≤ 50	ppm	
Spec. rotation [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (20 %; water calculated on dried substance)	12.0 - 12.8	°	12.1	°	
Chloride (Cl)	≤ 5	ppm	≤ 5	ppm	
Phosphate (PO <sub>4</sub> )	≤ 10	ppm	≤ 10	ppm	
Sulphate (SO <sub>4</sub> )	≤ 50	ppm	≤ 50	ppm	
Heavy metals (as Pb)	≤ 5	ppm	≤ 5	ppm	
Total sulfur (as SO <sub>4</sub> )	≤ 20	ppm	≤ 20	ppm	
Ca (Calcium)	≤ 20	ppm	≤ 20	ppm	
Cu (Copper)	≤ 5	ppm	≤ 5	ppm	
Fe (Iron)	≤ 5	ppm	≤ 5	ppm	
Pb (Lead)	≤ 5	ppm	≤ 5	ppm	
Oxalate (C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> )	passes test		passes test		
Oxalic acid	≤ 350	ppm	≤ 350	ppm	
Sulfated ash	≤ 100	ppm	≤ 100	ppm	
Loss on drying (105 °C)	≤ 0.2	%	≤ 0.2	%	