

Karakterisasi Kompleks Inklusi Asam Mefenamat - β -Siklodekstrin yang Dibuat dengan Metode Freeze Drying

Dwi Setyawan, Dewi Isadiartuti

Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Jl. Darmawangsa Dalam Surabaya 60286, Telp +62-31-5033710
email: dwisetawan_90@yahoo.com

Abstract

Characterization of mefenamic acid- β -cyclodextrin inclusion complexes by freeze drying method had been studied. Solid state mefenamic acid - β -cyclodextrin inclusion complex prepared by freeze drying method in 1:1 molar ratio. Mefenamic acid, β -cyclodextrin, mefenamic acid - β -cyclodextrin physical mixture and inclusion complexes were characterized by Powder X-ray Diffraction (PXRD), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Differential Thermal Analyzer (DTA) and dissolution studies. The results showed the formation of inclusion complex between mefenamic acid and β -cyclodextrin. In vitro dissolution rate studies of mefenamic acid, mefenamic acid - β -cyclodextrin physical mixture and inclusion complex were conducted using basket method and water as dissolution medium. Mefenamic acid - β -cyclodextrin inclusion complex showed increasing dissolution rate compared to mefenamic acid - β -cyclodextrin physical mixture and mefenamic acid.

Key words : *mefenamic acid, β -cyclodextrin, freeze drying, inclusion complex, dissolution rate*

Pendahuluan

Asam mefenamat termasuk salah satu obat golongan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)*. Asam mefenamat merupakan derivat asam antranilat (fenamate). Obat ini memiliki aktivitas analgesik dan antipiretik, serta juga memiliki efek antiinflamasi yang kecil. Asam mefenamat memiliki kelarutan yang kecil dalam air (0,0041 g/100 ml) dengan suhu 25°C dan 0,008 g/100 ml dengan suhu 37°C pada pH 7,1¹. Asam mefenamat memiliki laju disolusi yang rendah. Sebanyak 75% asam mefenamat terdisolusi dalam media disolusi HCl 0,1N dalam waktu 180 menit². Laju disolusi dapat ditingkatkan dengan cara meningkatkan kelarutan solusi^{3,4}. Peningkatan kelarutan dapat dilakukan dengan pembentukan kompleks⁵.

Siklodekstrin merupakan salah satu senyawa yang dapat membentuk kompleks inklusi dengan berbagai senyawa. Siklodekstrin merupakan suatu senyawa oligosakarida siklis yang mengandung minimum 6 unit D - (+) - glukopiranososa yang terikat dengan ikatan β - 1,4. Siklodekstrin berbentuk *coneshaped* dengan bagian luar rongganya bersifat hidrofilik dan bagian dalam rongganya bersifat hidrofobik. Siklodekstrin membentuk kompleks inklusi dengan cara memerangkap molekul *guest* di dalam rongga yang dimilikinya. Kompleks inklusi yang terbentuk distabilkan oleh berbagai gaya intermolekuler. Setelah membentuk kompleks inklusi dengan siklodekstrin, *guest* akan mengalami perubahan sifat fisika dan kimianya. Perubahan tersebut dapat dimanfaatkan untuk memperbaiki sifat-sifat obat yang kurang baik,

diantaranya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. Obat-obat sukar larut dalam air yang membentuk kompleks inklusi dengan siklodekstrin, akan meningkatkan kelarutannya dalam air dan meningkatkan laju disolusinya sehingga pada akhirnya akan meningkatkan bioavailabilitasnya⁶. Oleh karena itu, siklodekstrin dan derivatnya banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat-obat yang sukar larut dalam air. Celecoxib, salah satu obat golongan NSAID yang sukar larut dalam air dengan bioavailabilitas yang relatif rendah, kelarutannya dalam air dan laju disolusinya akan ditingkatkan setelah dibentuk kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin⁷. Begitu pula dengan ketoprofen kelarutannya dalam air dan laju disolusinya meningkat dengan pembentukan kompleks inklusi ketoprofen - β -siklodekstrin⁸.

β -Siklodekstrin dapat membentuk kompleks inklusi dengan asam mefenamat. Kompleks inklusi terbentuk dengan masuknya bagian xilil atau bagian asam benzoat ke dalam rongga β -siklodekstrin sehingga terbentuk 2 kompleks isomerik dengan perbandingan asam mefenamat - β -siklodekstrin 1:1^{9,10}. Perbandingan asam mefenamat - β -siklodekstrin 1:1 digunakan untuk membentuk kompleks inklusi asam mefenamat- β -siklodekstrin, sehingga dengan inklusi asam mefenamat ke dalam rongga β -siklodekstrin akan terbentuk kompleks inklusi asam mefenamat- β -siklodekstrin yang bersifat lebih hidrofil daripada asam mefenamat sendiri sehingga akan meningkatkan kelarutan asam mefenamat dalam air dan meningkatkan laju disolusinya.

Metode

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam mefenamat (Shangyu Forever Chemical. Co.Ltd, China), β -siklodekstrin (Sigma, Aldrich), dan bahan-bahan kimia lain (*pro analysis*).

Cara Kerja

Pembuatan Kompleks Inklusi Asam Mefenamat - β -Siklodekstrin

Kompleks inklusi asam mefenamat- β -siklodekstrin dibuat dengan perbandingan molar β -siklodekstrin dan asam mefenamat 1:1 dengan kadar β -siklodekstrin dan asam mefenamat masing-masing sebesar 0,005 M. Kompleks inklusi dibuat dengan terlebih dahulu melarutkan 2,8407 gram β -siklodekstrin dalam 450 ml air. Asam mefenamat sebanyak 0,6038 gram dilarutkan dengan cara menambahkan 3,5 ml NH_4OH dan larutan β -siklodekstrin yang sudah dibuat kemudian dimasukkan ke dalam ultrasonikator selama 30 menit. Larutan yang diperoleh dimasukkan ke dalam labu ukur 500,0 ml dan ditambahkan air sampai tanda, kemudian larutan diaduk dengan stirer selama 8,5 jam untuk menghilangkan NH_4OH . Larutan dibekukeringkan dengan *freeze dryer* untuk menghilangkan air yang digunakan sebagai pelarut sehingga diperoleh kompleks inklusi asam mefenamat- β -siklodekstrin berbentuk padat. Kompleks inklusi padat yang terbentuk diayak dengan ayakan *Mesh 40* untuk menyeragamkan ukuran partikelnya.

Pembuatan Campuran Fisik Asam Mefenamat - β -Siklodekstrin

Campuran fisik asam mefenamat - β -siklodekstrin 1:1 dibuat dengan cara mencampurkan 1,2078 gram asam mefenamat yang sudah diayak dengan 5,6768 gram β -siklodekstrin yang sudah diayak. Asam mefenamat dan β -siklodekstrin dicampur dalam sebuah mortir. Ayakan yang digunakan adalah ayakan dengan ukuran *Mesh 40*.

Karakterisasi dengan Menggunakan Powder X-Ray Difraksi

Difraktometer sinar-X yang digunakan adalah JEOL XRD (Japan). Sumber radiasi sinar X adalah $\text{Cu-K}\alpha$ difilter Ni dan detektor yang digunakan adalah *scin-*

tillation counter. Kondisi pengukuran: *voltage* 40 kV; *current* 20mA; *divergence* dan *scatter slits* 0,5°; *receiving slit*, 0.15 mm. *Scattering intensitas* yang digunakan pada *fixedtime step scanning* antara 5° sampai 40° (2θ).

Karakterisasi dengan Menggunakan DTA (*Differential Thermal Analysis*)

Karakterisasi dengan menggunakan *Differential Thermal Analyzer (DTA)* Mettler Toledo FP 80, dilakukan terhadap asam mefenamat, β-siklodekstrin, campuran fisik dan kompleks inklusi asam mefenamat - β-siklodekstrin. Karakterisasi dilakukan pada suhu 50- 250°C dengan kecepatan pemanasan 5°C/ menit.

Karakterisasi dengan Menggunakan Spektrofotometer Faurier Transform Infrared (FTIR)

Karakterisasi dengan menggunakan spektrofotometer FTIR Perkin Elmer dilakukan terhadap asam mefenamat, β-siklodekstrin, campuran fisik dan kompleks inklusi asam mefenamat - β-siklodekstrin dengan menggunakan metode pelet KBr. Spektra absorban FTIR diukur pada bilangan gelombang 4000- 450 cm^{-1} .

Uji Disolusi

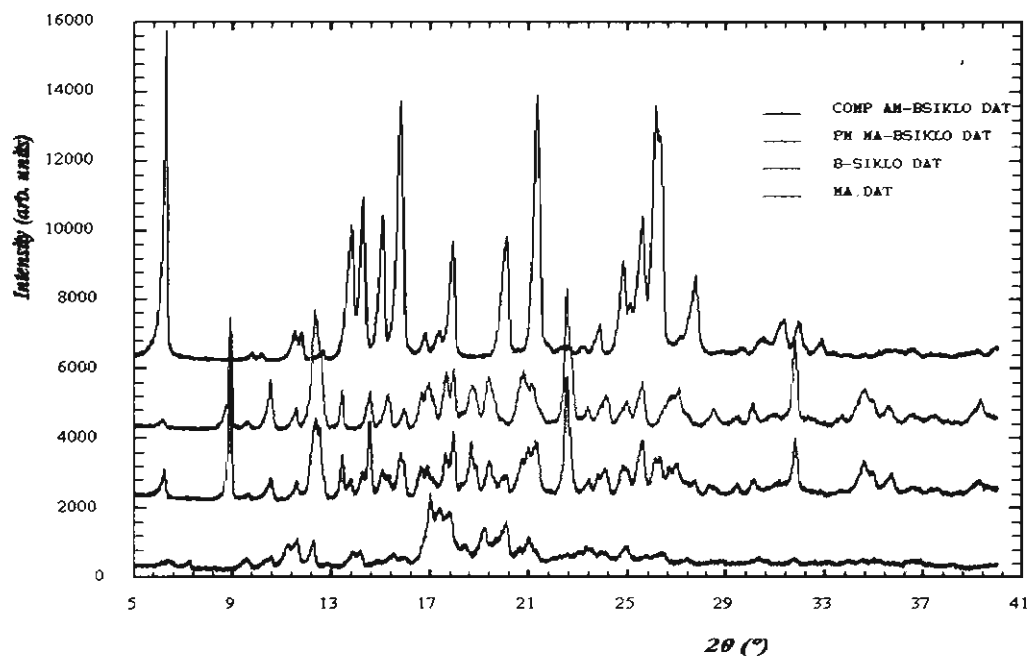
Uji disolusi dilakukan menggunakan media disolusi air bebas CO_2 sebanyak 900 ml. Jenis alat yang digunakan adalah alat tipe 1 (keranjang), bagian dalam keranjang dilapisi dengan kasa *Mesh 150*. Pengaduk diputar dengan kecepatan 100 rpm dan media disolusi dibuat suhunya tetap ($37 \pm 0,5$)°C. Sampel diambil sebanyak 5 ml pada tiap rentang waktu yang ditetapkan dan diganti dengan media disolusi dengan volume yang sama. Sampel diamati absorbannya dengan spektrofotometer uv-vis pada panjang gelombang 284,97 nm. Perhitungan pengenceran 5,0 ml media disolusi setiap kali pengambilan sampel dihitung dengan persamaan Wurster.

Hasil

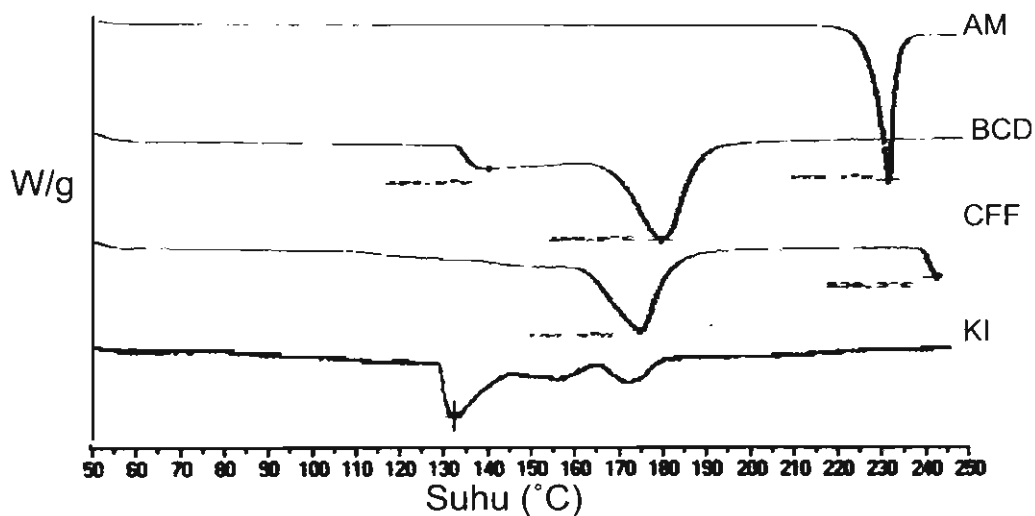
Pada penentuan karakter dengan *powder* difraksi sinar-X (PXRD) dilakukan pada asam mefenamat, β-siklodekstrin, campuran fisik dan kompleks inklusi asam mefenamat - β-siklodekstrin. Hasil PXRD (Gbr.1) menunjukkan bahwa pada campuran fisik terjadi tumpang tindih (*superposisi*) antara difraktogram asam mefenamat dan β-siklodekstrin, sedangkan pada kompleks inklusi menunjukkan penurunan intensitas yang sangat tajam dari asam mefenamat sampai mendekati profil difraktogram β-siklodekstrin. Hal ini menunjukkan bahwa molekul asam mefenamat telah masuk ke dalam struktur rongga dari β-siklodekstrin, sehingga yang terlihat hanya difraktogram β-siklodekstrin.

Dari hasil karakterisasi dengan menggunakan DTA (Gbr.2), asam mefenamat menunjukkan adanya puncak endotermik yang tajam pada suhu 228,1°C yang merupakan titik lebur asam mefenamat. Sedangkan β-siklodekstrin menunjukkan transisi gelas pada 168,9°C. Pada campuran fisik masih terlihat puncak endotermik dari masing-masing bahan, dengan intensitas puncak yang tidak setajam puncak endotermik dari hasil karakterisasi masing-masing bahan. Munculnya puncak endotermia dari masing-masing bahan menunjukkan tidak terjadi pembentukan kompleks inklusi antara asam mefenamat dengan β-siklodekstrin. Termogram DTA kompleks inklusi menunjukkan adanya puncak endotermik yang melebar pada 133,2°C, yang merupakan transisi gelas yang dimiliki oleh β-siklodekstrin dan tidak muncul puncak dari asam mefenamat. Hilangnya puncak asam mefenamat ini dapat disebabkan karena terbentuknya kristal amorf, enkapsulasi asam mefenamat ke dalam rongga β-siklodekstrin atau terjadi keduanya¹¹. Struktur non kristalin akan memberikan kurva titik lebur yang tidak tajam dan tidak definitif¹². Jika suatu molekul *guest* masuk ke dalam rongga β-siklodekstrin, maka titik lebur molekul *guest* tersebut akan menghilang atau bergeser ke suhu yang lebih rendah¹³.

tersebut akan menghilang atau bergeser ke suhu yang lebih rendah¹³.



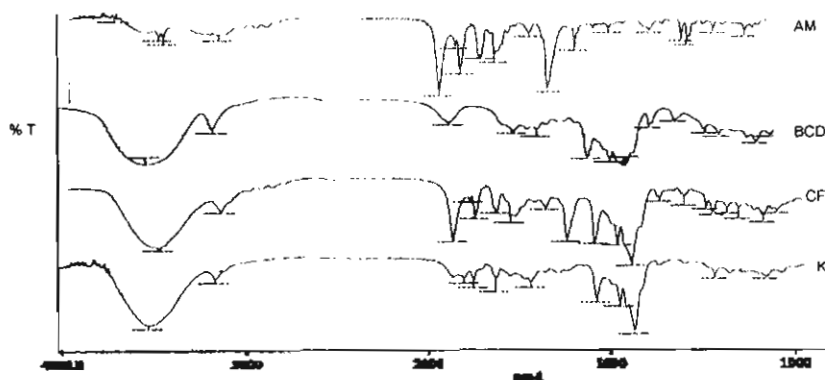
Gambar 1. Difraktogram Sinar-X Asam Mefenamat, β -siklodekstrin, Campuran Fisik dan Kompleks Inklusi Asam Mefenamat - β -siklodekstrin



Gambar 2. Termogram DTA Asam Mefenamat (AM), β -Siklodekstrin (BCD), Campuran Fisik (CF) dan Kompleks Inklusi Asam Mefenamat - β -Siklodekstrin (KI)

Hasil karakterisasi dengan menggunakan spektrofotometer FT-IR (Gbr.3), asam mefenamat memberikan puncak pada bilangan gelombang 3313,04; 1651,33; 1576,13 dan 1503,64 cm^{-1} yang menunjukkan adanya gugus amina sekunder dan inti aromatis. Puncak pada bilangan gelombang 1257,39 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus amina aromatik. Asam mefenamat juga menunjukkan adanya puncak pada bilangan gelombang 2918,84 cm^{-1} yang menunjukkan adanya gugus metil yang terikat pada molekul yang mempunyai gugus fungsi yang lain. Spektra FT-IR β -siklodekstrin menunjukkan puncak yang lebar pada bilangan gelombang 3390,42 cm^{-1} yang menunjukkan adanya alkohol dan gugus OH pada molekul kompleks seperti selulosa, sakarida, polimer dan molekul lain yang mempunyai gugus yang mengabsorpsi sangat kuat. Puncak lain pada bilangan gelombang 2926,35 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan C-H *stretch* dari alkana, pada bilangan gelombang 1157,35 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan C-O-C *stretch*, dan pada bilangan gelombang 1080,06 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan C-O dari alkohol sekunder serta pada bilangan gelombang 1028,92 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan C-O *stretch*.¹⁴ Hasil karakterisasi campuran fisik terdapat puncak yang menunjukkan adanya gugus fungsi dari asam mefenamat yaitu pada

bilangan gelombang 1255,04; 1651,02; 1575,33, 1500,31 dan 3348,12 cm^{-1} , juga terdapat puncak yang menunjukkan adanya gugus fungsi dari β -siklodekstrin yaitu adanya puncak yang lebar pada bilangan gelombang 3348,12 cm^{-1} , puncak pada bilangan gelombang 1029,21; 1080,77 dan 1159,61 cm^{-1} . Munculnya puncak-puncak yang menunjukkan adanya gugus fungsi yang dimiliki asam mefenamat dan β -siklodekstrin menyatakan bahwa tidak terdapat interaksi antara asam mefenamat dengan β -siklodekstrin. Karakterisasi kompleks inklusi menunjukkan adanya gugus fungsi dari β -siklodekstrin yaitu adanya puncak yang lebar pada bilangan gelombang 3391,46 cm^{-1} , juga puncak pada bilangan gelombang 1028,63; 1078,62 dan 1157,71 cm^{-1} . Gugus fungsi dari asam mefenamat hanya ditandai dengan adanya puncak pada bilangan gelombang 1503,41 cm^{-1} , dan terjadi pergeseran puncak dari bilangan gelombang 1576,13 dan 1651,33 cm^{-1} menjadi 1578,98 dan 1610,25 cm^{-1} . Hilangnya sebagian besar puncak asam mefenamat dan terjadinya pergeseran bilangan gelombang dari puncak yang dimiliki asam mefenamat menunjukkan adanya interaksi antara asam mefenamat dengan β -siklodekstrin yang berarti terjadi pembentukan kompleks inklusi antara asam mefenamat dengan β -siklodekstrin yang dibuat dengan cara *freeze drying*.



Gambar 3. Spektra FT-IR Asam Mefenamat (AM) β -siklodekstrin (BCD), Campuran Fisik (CF) dan Kompleks Inklusi Asam Mefenamat - β -siklodekstrin (KI)

Hasil uji disolusi dilakukan dengan membuat profil disolusi dari asam mefenamat, campuran fisik dan kompleks inklusi asam mefenamat - β -siklodekstrin (Tabel 1) kemudian dihitung Efisiensi Disolusi pada menit ke 45 (ED 45) dan nilai *slope* profil disolusi dari masing-masing sampel.

Tabel 1. Hasil Uji Disolusi Asam Mefenamat (AM), Campuran Fisik Asam Mefenamat - β -Siklodekstrin (CF) dan Kompleks Inklusi Asam Mefenamat - β -Siklodekstrin (KI) dalam Media Air Bebas CO₂ pada Suhu 37 ± 0,5 °c.

Waktu (mnt)	% Asam Mefenamat Terlarut*		
	AM	CF	KI
3	0,00 ±	1,13 ±	64,80 ±
	0,00	0,23	6,02
6	0,98 ±	1,85 ±	75,60 ±
	0,08	0,05	2,77
10	1,20 ±	3,56 ±	81,90 ±
	0,03	0,86	2,23
15	1,60 ±	4,92 ±	86,27 ±
	0,26	0,23	4,65
20	1,92 ±	6,99 ±	88,83 ±
	0,33	0,79	2,13
30	2,57 ±	10,62 ±	91,76 ±
	0,46	1,34	3,71
45	3,37 ±	14,65 ±	93,43 ±
	0,62	1,14	2,66
60	4,11 ±	18,80 ±	94,32 ±
	0,78	1,72	1,61

Keterangan : * data merupakan hasil dari rata-rata 3 kali replikasi ± SD

ED 45 digunakan untuk membandingkan jumlah asam mefenamat yang terlarut dalam media disolusi dari ketiga macam sampel pada waktu yang sama (menit ke-45). Hasil perhitungan ED 45 pada Tabel 2 menunjukkan harga ED 45 asam mefenamat (1,97%) < campuran fisik (7,68%) < kompleks inklusi (83,84%). Dari hasil analisis statistik dengan menggunakan metode ANOVA satu arah, diketahui harga F hitung (2729,707) lebih besar daripada harga F tabel (5,14) yang

menunjukkan adanya perbedaan harga ED 45 yang bermakna diantara ketiga macam sampel tersebut.

Tabel 2. Hasil Perhitungan Efisiensi Disolusi (ED 45) dari Asam Mefenamat (AM), Campuran Fisik (CF) dan Kompleks Inklusi Asam Mefenamat - β -Siklodekstrin (KI)

Replikasi	ED 45 (%)		
	AM	CF	KI
1	1,67	7,10	80,93
2	1,94	7,77	84,94
3	2,29	8,18	85,66
Rata - rata	1,97	7,68	83,84
SD	0,31	0,55	2,55

Hasil uji HSD menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara harga ED 45 asam mefenamat dengan harga ED 45 campuran fisik dan kompleks inklusi asam mefenamat - β -siklodekstrin. Perbedaan yang bermakna juga ditunjukkan oleh harga ED 45 campuran fisik dengan kompleks inklusi asam mefenamat- β -siklodekstrin. Berdasarkan harga ED 45, laju disolusi kompleks inklusi asam mefenamat- β -siklodekstrin meningkat 42,56 kali bila dibandingkan dengan laju disolusi asam mefenamat saja dan meningkat 10,92 kali bila dibandingkan dengan laju disolusi campuran fisik asam mefenamat- β -siklodekstrin. Laju disolusi campuran fisik asam mefenamat - β -siklodekstrin meningkat 3,90 kali bila dibandingkan dengan laju disolusi asam mefenamat saja.

Nilai *slope* profil disolusi (Tabel 3) digunakan untuk membandingkan laju disolusi dari asam mefenamat, campuran fisik dan kompleks inklusi asam mefenamat - β -siklodekstrin. Hasil perhitungan *slope* profil disolusi pada Tabel 2 menunjukkan *slope* profil disolusi dari kompleks inklusi (0,0339%^{1/3} menit⁻¹) > campuran fisik (0,0053%^{1/3} menit⁻¹) > asam mefenamat (0,0011 %^{1/3} menit⁻¹). Besarnya nilai *slope* profil disolusi dari kompleks inklusi menunjukkan bahwa kompleks inklusi memiliki laju disolusi yang paling

cepat bila di dibandingkan dengan asam mefenamat dan campuran fisik asam mefenamat - β -siklo-dekstrin. Nilai *slope* asam mefenamat paling kecil dari ketiga macam sampel tersebut, menunjukkan asam mefenamat memiliki laju disolusi yang paling lambat bila dibandingkan dengan campuran fisik dan kompleks inklusi asam mefenamat - β -siklodekstrin. Lambatnya laju disolusi asam mefenamat karena asam mefenamat sukar larut dalam air dan sulitnya pembasahan partikel-partikel asam mefenamat².

Tabel 3. Nilai Slope Profil Disolusi Asam Mefenamat, Campuran Fisik dan Kompleks Inklusi Asam Mefenamat - β -Siklodekstrin dalam Media Air Bebas CO₂ pada Suhu 37 \pm 0,5 °c

No	Sampel	<i>Slope</i> (% ^{1/3} menit ⁻¹)
1.	Asam mefenamat	0,0011
2.	Campuran fisik asam mefenamat - β -siklodekstrin	0,0053
3.	Kompleks inklusi asam mefenamat - β -siklodekstrin	0,0339

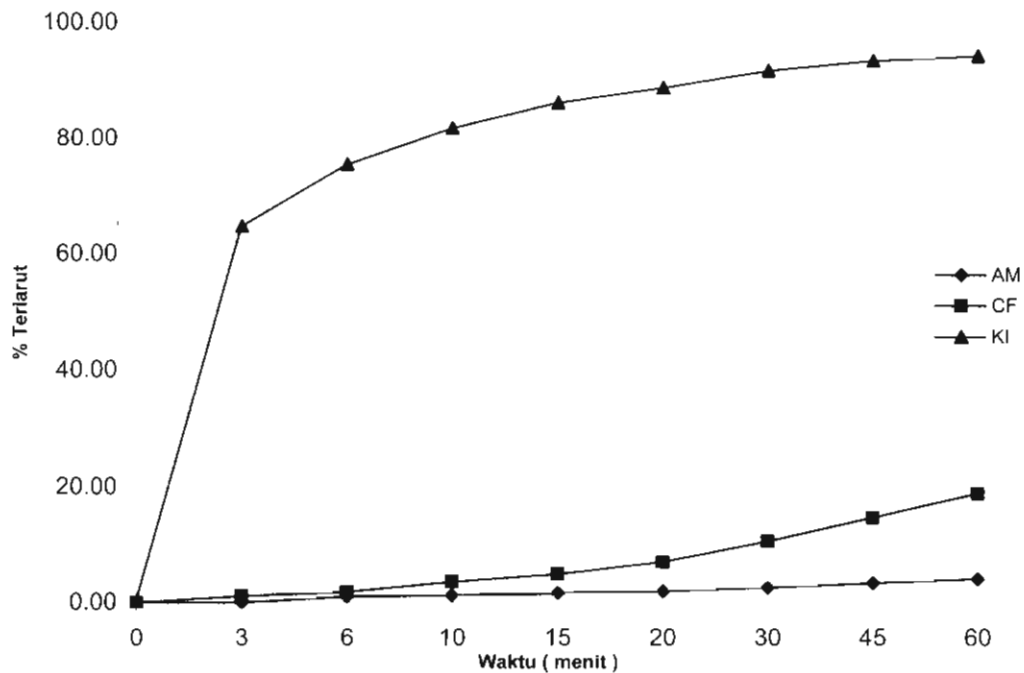
Campuran fisik asam mefenamat - β -siklodekstrin memiliki laju disolusi yang lebih cepat dari asam mefenamat saja walaupun pada campuran fisik tidak terbentuk kompleks inklusi antara asam mefenamat dengan β -siklodekstrin, tetapi laju disolusi campuran fisik lebih lambat bila dibandingkan dengan kompleks inklusi. Campuran fisik antara obat yang sukar larut atau yang tidak larut dalam air seperti asam mefenamat dengan siklodekstrin memiliki laju disolusi yang lebih cepat dibandingkan dengan laju disolusi obat tunggal karena obat terdispersi dalam suatu matriks yang bersifat hidrofilik. Obat akan terbawa secara pasif ke dalam media disolusi sebagaimana matriksnya melarut sehingga hal ini akan meningkatkan laju disolusinya. Pencampuran sederhana antara obat yang sukar terbasahi seperti asam mefenamat dengan β -siklodekstrin akan mempermudah

pembasahan partikel-partikel obat oleh media disolusi, sehingga laju disolusinya menjadi lebih cepat bila dibandingkan dengan laju disolusi obat tunggal⁶. Siklodekstrin mempunyai kemampuan untuk membentuk kompleks inklusi secara *in situ* dalam media disolusi sehingga dapat meningkatkan laju disolusi obat walaupun pada keadaan padat tidak terbentuk kompleks inklusi¹⁵.

Kompleks inklusi asam mefenamat - β -siklodekstrin memiliki laju disolusi yang paling cepat bila dibandingkan dengan asam mefenamat dan campuran fisik asam mefenamat- β -siklodekstrin. Dari hasil karakterisasinya, terjadi interaksi antara asam mefenamat dengan β -siklodekstrin. Kompleks inklusi asam mefenamat dengan β -siklodekstrin terbentuk dengan masuknya bagian xilil atau bagian asam benzoat ke dalam rongga β -siklodekstrin sehingga terbentuk 2 kompleks isomerik antara asam mefenamat - β -siklodekstrin dengan perbandingan 1 : 1^{9,10}. Pada bagian xilil dan bagian asam benzoat dari asam mefenamat terdapat inti benzena yang bersifat hidrofobik. Dengan masuknya bagian xilil atau asam benzoat yang bersifat hidrofobik ke dalam rongga β -siklodekstrin, maka bagian tersebut akan tertutupi oleh β -siklodekstrin yang bagian luar rongganya bersifat hidrofilite sehingga kompleks inklusi yang dihasilkan akan lebih mudah larut dalam air dan akan meningkatkan laju disolusi asam mefenamat. Terjadinya reduksi kristalinitas asam mefenamat dan β -siklodekstrin dalam kompleks inklusi dapat dilihat pada hasil karakterisasi kompleks inklusi dengan menggunakan DTA dan PXRD. Reduksi kristalinitas obat dalam pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin juga berperan dalam peningkatan kelarutan dan laju disolusi obat¹⁵. Jadi peningkatan laju disolusi asam mefenamat setelah dibentuk kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin selain karena masuknya bagian hidrofobik dari molekul asam mefenamat ke dalam rongga β -siklodekstrin juga disebabkan karena terjadinya reduksi kristalinitas asam mefenamat.

juga disebabkan karena terjadinya reduksi

kristalinitas asam mefenamat.



Gambar 4. Profil Disolusi Asam Mefenamat (AM), Campuran Fisik Asam Mefenamat - β -Siklodekstrin (CF) dan Kompleks Inklusi Asam Mefenamat - β -Siklodekstrin (KI) dalam Media Air Bebas CO_2 Pada Suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Pembentukan kompleks inklusi asam mefenamat- β -siklodekstrin dengan perbandingan molar 1:1 yang dibuat dengan cara *freeze drying* dapat meningkatkan laju disolusi asam mefenamat.
2. Laju disolusi kompleks inklusi asam mefenamat - β -siklodekstrin > campuran fisik asam mefenamat - β -siklodekstrin > asam mefenamat yang ditunjukkan dengan nilai *slope* profil disolusi kompleks inklusi asam mefenamat - β -siklodekstrin ($0,0339\%^{1/3}\text{menit}^{-1}$) > campuran fisik asam mefenamat - β -siklodekstrin ($0,0053\%^{1/3}\text{menit}^{-1}$) > asam mefenamat ($0,0011\%^{1/3}\text{menit}^{-1}$).

3. Berdasarkan harga ED 45, laju disolusi kompleks inklusi asam mefenamat - β -siklodekstrin meningkat 42,56 kali bila dibandingkan dengan laju disolusi asam mefenamat dan meningkat 10,92 kali bila dibandingkan dengan laju disolusi campuran fisik asam mefenamat - β -siklodekstrin, sedangkan laju disolusi campuran fisik asam mefenamat - β -siklodekstrin meningkat 3,90 kali bila dibandingkan dengan laju disolusi asam mefenamat.

Ucapan Terima kasih

Ucapan terimakasih kepada Sdr. Erizal atas program Winplotr PXRD dan Sdri. Evi N atas bantuannya pada penelitian ini.

Daftar Rujukan

1. Budavari, S.(Ed.), 2001. *The Merck Index*, 13th ed., Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc, 2001,hal.1036
2. Bhadra, S., Kumar, M., Jain, S., Agrawal, S., Agrawal, G., P., *Spherical Crystallization of Mefenamic Acid*, 2004, www.pharmtech.com, diakses tanggal 22 Oktober 2005
3. Abdou, H. M.,Hanna, S.,Muhammad, N., Dissolution, In: Alfonso R. Gennaro (Ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, hal. 654-657
4. Richards, J. H.,Solubility and Dissolution Rate, In: Michael E. Aulton (Ed.), *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill: Livingstone,1988, hal. 69-77
5. Proudfoot, S.G., Biopharmaceutics, In: Michael E. Aulton, *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill: Livingstone,1988, hal. 154-159
6. Bekers, O.,Uijtendaal, E. V., Beijnen, D. A., Bult, A.,Underberg, W. J. M., Cyclodextrin in the Pharmaceutical Field, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17(11),1991, hal.1503-1548
7. Reddy, M. N.,Rehana, T., Ramakrishna, S.,Chowdary, K. P. R., Diwan, P. V., β -Cyclodextrin Complexes of Celecoxib: Molecular-Modeling, Characterization, and Dissolution Studies, *AAPS Pharm. Sci.*, (6)1,2004, hal. 1-9
8. Lu, W.L., Zhang, Q.,Zheng, L., Wang, H., Li, R.Y., Zhang, L. F., Shen, W. B., Tu, X. D., Antipyretic, Analgesic and Anti-inflammatory Activities of Ketoprofen β -cyclodextrin Inclusion Complexes in Animal, *Biol. Pharm. Bull.*, 27(10),2004, hal. 1515-1520
9. Pop, M.,M., Goubitz, K., Bogdan, M., De Ridder, D.,J., Peschaar, R., Schenk, H., 2002. Crystal Structure of the Inclusion Complex of Beta-Cyclodextrin with Mefenamic Acid from High-Resolution Synchrotron Powder-Diffraction Data in Combination with Molecular-Mechanics Calculation, *Acta Cryst. B*, 58(6), hal.1036-1043
10. Bogdan, M., Bogdan, D., Caira, M.,R., Farcas, S.,I., 2004. Bimodal Molecular Encapsulation of Mefenamic Acid Anion by B-CD in Solution and Solid State, www.research2004.uct.ac.za, diakses tanggal 25 November 2005
11. Jug, M., Becirevic-Lacan, M., Cetina-Cizmek, B., 2005. Influence of Cyclodextrin Complexation on Piroxicam Gel Formulations, *Acta Pharm.*, 55, hal. 223-236
12. Charumane, S., 2004. Amorphization and Dissolution Studies of Acetaminophen - β -Cyclodextrin Inclusion Complexes, *CMU Journal*, 3(1), hal. 13-2
13. Manca, M.L., Zaru, M., Ennas, G., Valenti, D., Sinico, C., Loy, G., Fadda, A.M., 2005. Diclofenac- β -Cyclodextrin Binary Systems : Physicochemical Characterization and In Vitro Dissolution and Diffusion Studies, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 6(3), hal. E464-E472
14. Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., 1981. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 4th ed., New York: John Wiley & Sons, hal. 108-120, 166-170
15. Challa, C., Ahuja, A., Ali, J., Khar, R.K., 2005. Cyclodextrins In Drug Delivery : An Updated Review, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 26 January 2005, hal. 13