

FORMULASI DAN UJI STABILITAS DISPERSI SOLIDA MELOKSİKAM DALAM SEDIAAN GEL

Peneliti : Budipratiwi Wisudyarningsih, S.Farm., M.Sc., Apt.¹

Sumber Dana : Sumber Dana BOPTN Universitas Jember Tahun Anggaran 2013

¹Fakultas Farmasi Universitas Jember

ABSTRAK

Meloksikam merupakan salah satu obat AINS yang dapat digunakan dalam pengobatan *arthritis, rheumatic, osteoarthritis*, dan penyakit sendi lainnya (BNF, 2009). Pada penggunaan per oral, meloksikam dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal, dispepsia, diare, dan infeksi saluran cerna atas. Salah satu cara untuk mencegah terjadinya efek samping tersebut adalah dengan mengembangkan meloksikam dalam bentuk sediaan gel. Tantangan dalam formulasi meloksikam dalam bentuk sediaan gel adalah kelarutan meloksikam yang sangat rendah dalam pelarut air. Strategi farmasetik yang dapat digunakan untuk mengatasi kelarutan yang rendah pada meloksikam adalah dengan pengembangan dalam bentuk dispersi solida. Dalam penelitian ini digunakan PVP dan PEG 6000 sebagai pembawa dispersi solida dengan bahan aktif meloksikam. Uji stabilitas gel yang mengandung dispersi solida meloksikam dilakukan dengan metode *stress testing* pada suhu 50°C selama 1 bulan.

Tujuan jangka panjang yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah dihasilkannya suatu produk obat AINS yang stabil dengan teknologi baru untuk mencegah terjadinya efek samping yang tidak diinginkan dari meloksikam, akan tetapi dapat memberikan ketersediaan hayati dengan efek terapi yang optimal. Penelitian ini terdiri dari beberapa tahapan, yaitu: (1) Preparasi dispersi solida meloksikam-PVP dan meloksikam-PEG 6000; (2) Karakterisasi dispersi solida; (3) Formulasi sediaan gel dispersi solida meloksikam; (4) Evaluasi fisika-kimia sediaan gel dispersi solida meloksikam; (5) Uji stabilitas sediaan gel dispersi solida meloksikam; (6) Uji disolusi sediaan gel dispersi solida meloksikam.

Peningkatan komposisi dispersi padat meloksikam-PVP memberikan pengaruh yang signifikan terhadap karakteristik fisika kimia sediaan gel, antara lain: dapat menurunkan viskositas, meningkatkan daya sebar, dan meningkatkan laju pelepasan meloksikam dalam sediaan gel secara *in vitro*. Peningkatan komposisi dispersi padat meloksikam-PEG 6000 tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap karakteristik fisika kimia gel, akan tetapi dapat meningkatkan laju pelepasan meloksikam dalam sediaan gel secara *in vitro*. Uji stabilitas pada suhu 25°C dan 50°C selama 30 hari tidak menyebabkan perubahan yang signifikan terhadap karakteristik fisika kimia sediaan gel dispersi padat meloksikam-PVP dan meloksikam-PEG 6000, serta tidak memberikan perbedaan yang signifikan pada laju pelepasan meloksikam secara *in vitro*.

Kata kunci: Meloksikam, dispersi padat, stabilitas, PVP, PEG 6000

FORMULASI DAN UJI STABILITAS DISPERSI SOLIDA MELOKSIKAM DALAM SEDIAAN GEL

Peneliti : Budipratiwi Wisudyarningsih, S.Farm., M.Sc., Apt.¹

Sumber Dana : Sumber Dana BOPTN Universitas Jember Tahun Anggaran 2013

Kontak Email : tiwix_email@yahoo.co.id

¹Fakultas Farmasi Universitas Jember

EXECUTIVE SUMMARY

Pendahuluan

Meloksikam merupakan salah satu obat AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) yang dapat digunakan dalam pengobatan *arthritis, rheumatic, osteoarthritis*, dan penyakit sendi lainnya (BNF, 2009). Pada penggunaan per oral, meloksikam dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal, dispepsia, diare, infeksi saluran cerna atas, mual dan kembung (Aronson, 2005). Salah satu cara yang digunakan untuk mencegah terjadinya efek yang tidak diinginkan yaitu dengan mengembangkan meloksikam dalam bentuk sediaan topikal.

Gel merupakan salah satu bentuk sediaan topikal yang sering dipilih dalam formulasi obat AINS (Voight, 1994). Pelepasan obat yang baik pada bentuk sediaan gel dapat terjadi karena komponen utama gel adalah air yang memiliki aktivitas sebagai *penetrating enhancer* yang sangat baik. Tantangan formulasi meloksikam dalam bentuk sediaan gel adalah kelarutan meloksikam yang sangat rendah dalam pelarut air (Kumar dan Mishra, 2006). Salah satu strategi farmasetik yang dapat digunakan untuk mengatasi kelarutan yang rendah pada meloksikam adalah dengan pengembangan dalam bentuk dispersi solida (Anshu dan Jain, 2011)

Pemilihan jenis dan jumlah pembawa dispersi solida didasarkan atas kemampuannya untuk melarutkan obat dalam keadaan padat dan kemampuan meningkatkan kecepatan disolusi obat. Berbagai penelitian yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa teknologi dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan, permeabilitas dan kecepatan disolusi obat. Kulkarni, *et al* (2010) meneliti mengenai peningkatan laju disolusi tablet meloksikam dengan dispersi padat meloksikam-PVP yang dipreparasi dengan metode peburan. Perbandingan meloksikam-PVP yang digunakan adalah 1:1, 1:2, 1:4, dan 1:9. Hasil dari penelitian tersebut menyimpulkan

bahwa perbandingan meloksikam-PVP 1:4 memiliki kecepatan disolusi yang paling tinggi. Shenoy dan Sureshwar (2008) melaporkan bahwa dispersi solida meloksikam-PEG 6000 dengan perbandingan 1:8 menggunakan metode peleburan terbukti dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi tablet meloksikam dibandingkan dengan meloksikam murni. PEG 6000 sebagai pembawa memiliki kemampuan dalam mendispersikan senyawa obat secara molekular (Serajuddin, 1999). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dalam penelitian ini digunakan PVP dan PEG 6000 sebagai pembawa dispersi solida dengan bahan aktif meloksikam.

Penyimpanan gel yang mengandung dispersi padat merupakan faktor kritis yang perlu diperhatikan karena hal ini dapat menyebabkan perubahan karakteristik disolusi obat dari sediaan (Verma *et al*, 2011). Salah satu metode untuk mengetahui kestabilan suatu produk obat adalah *stress testing*. Kondisi *stress* pada produk obat ditekankan pada suhu yang tinggi untuk mengetahui produk degradasi obat (Huynh, 2008). Pada penelitian ini dipilih kondisi *stress* penyimpanan pada suhu 50°C selama 1 bulan. Pemilihan kondisi tersebut berdasarkan panduan uji stabilitas obat menurut *International Conference of Harmonization ICH* (Huynh, 2008).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh perbedaan pembawa dengan berbagai komposisi dan mengetahui pengaruh suhu penyimpanan terhadap laju disolusi gel meloksikam secara *in vitro*. Pembawa yang digunakan antara lain PVP (komposisi 1:1; 1:5; dan 1:7) dan PEG 600 (komposisi 1:1; 1:5; dan 1:8). Dispersi solida yang diperoleh dikarakterisasi dengan menggunakan teknik analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), dan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR).

Penelitian ini nantinya diharapkan dapat menghasilkan suatu produk obat AINS dengan teknologi baru untuk mencegah terjadinya efek samping yang tidak diinginkan dari meloksikam. Selain itu dapat memberikan ketersediaan hayati dengan *onset of action* yang lebih cepat dengan kadar efektif minimal (*minimal effective concentration*) yang lebih tinggi

Metode

Formulasi sediaan gel dispersi solida meloksikam

Gel dispersi solida meloksikam-PVP dan meloksikam-PEG 6000

Formula gel dispersi meloksikam-PVP dibuat sebanyak 3 formula berdasarkan perbedaan komposisi dispersi solida meloksikam-PVP yaitu F1 dengan komposisi

1:1; F2 dengan komposisi 1:5; dan F3 dengan komposisi 1:7. Masing-masing formula dirancang dengan konsentrasi meloksikam dalam sediaan sebesar 0,3%. Pembuatan gel dispersi solida meloksikam-PEG dilakukan sama dengan prosedur pembuatan gel dispersi meloksikam-PVP. Perbedaannya hanya pada komposisinya, yaitu F4 dengan komposisi 1:1; F5 dengan komposisi 1:5; dan F6 dengan komposisi 1:8.

Evaluasi Sediaan Gel Meloksikam

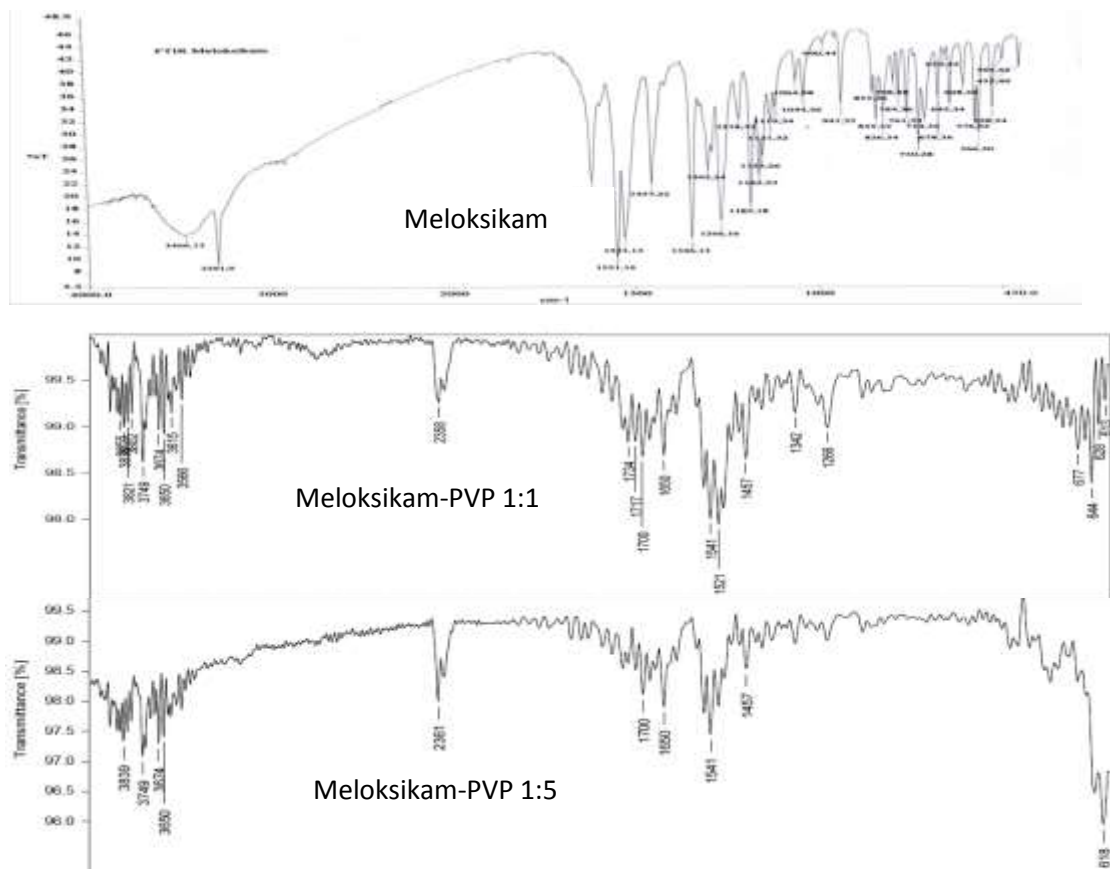
Uji Pengaruh Suhu terhadap Stabilitas Gel Meloksikam

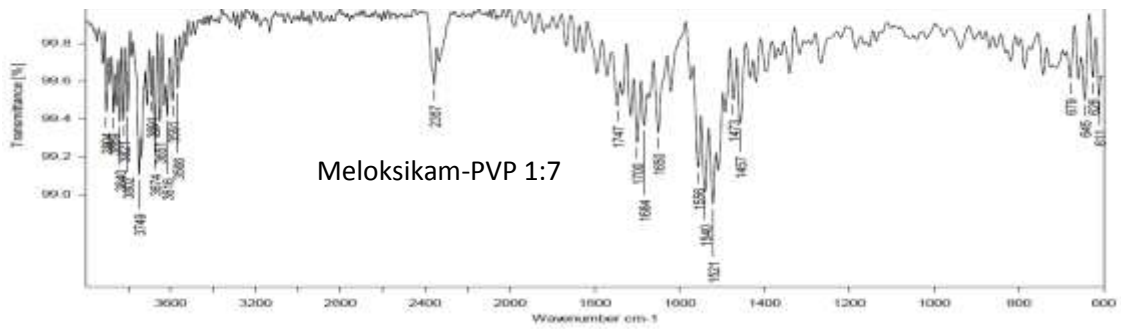
Sediaan gel dimasukkan dalam wadah tertutup dan disimpan dalam suhu 25 °C dan suhu 50°C selama 1 bulan kemudian diuji secara fisika dan kimia. Pengujian sifat fisika kimia dan pengujian pelepasan meloksikam secara *in-vitro* dilakukan pada minggu ke-0 dan 4.

Hasil dan Pembahasan

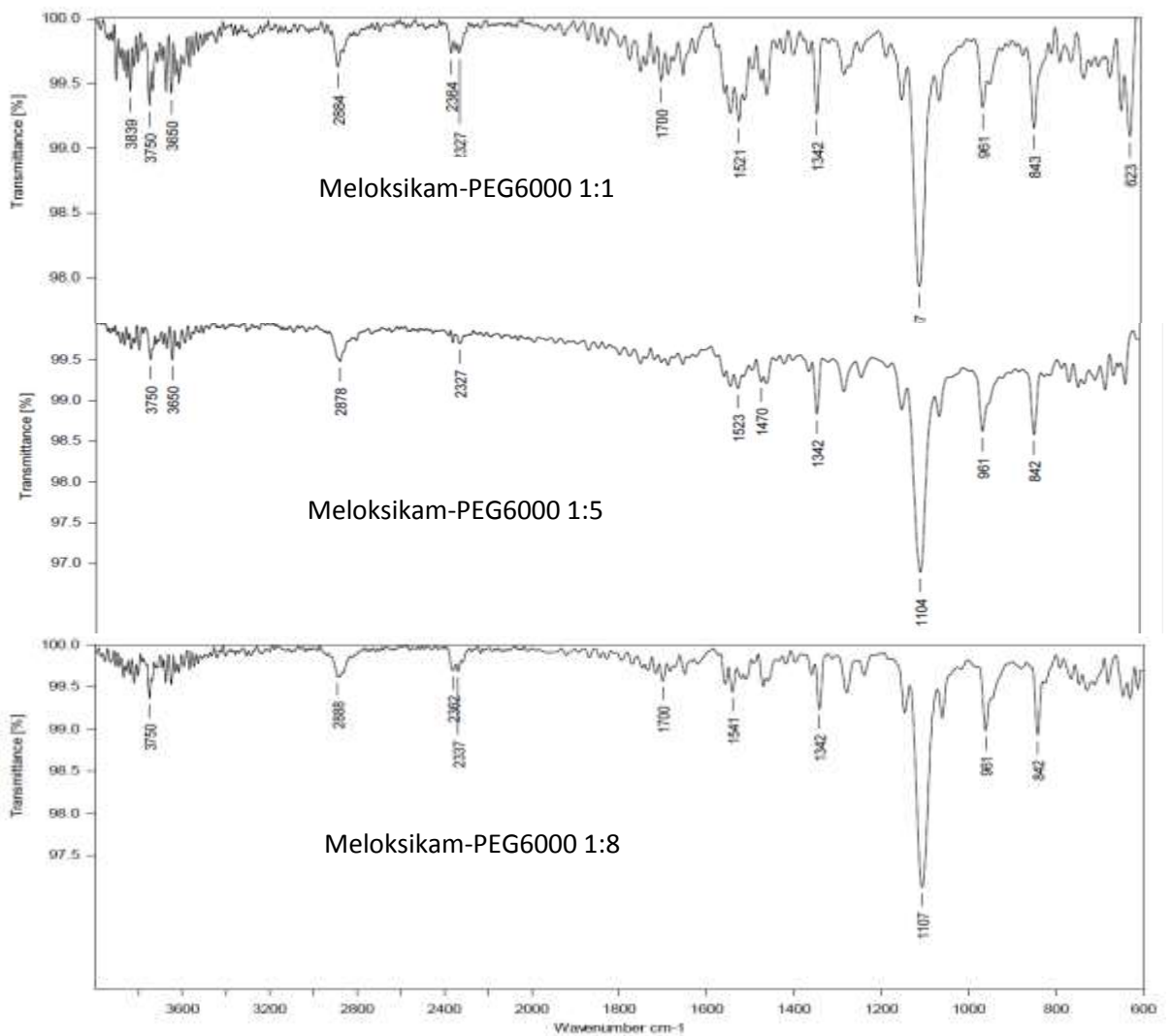
Karakterisasi Dispersi Solida

Hasil analisis FTIR dapat dilihat pada gambar 1 dan gambar 2.





Gambar 1 Hasil Analisis FTIR Dispersi Meloksikam-PVP



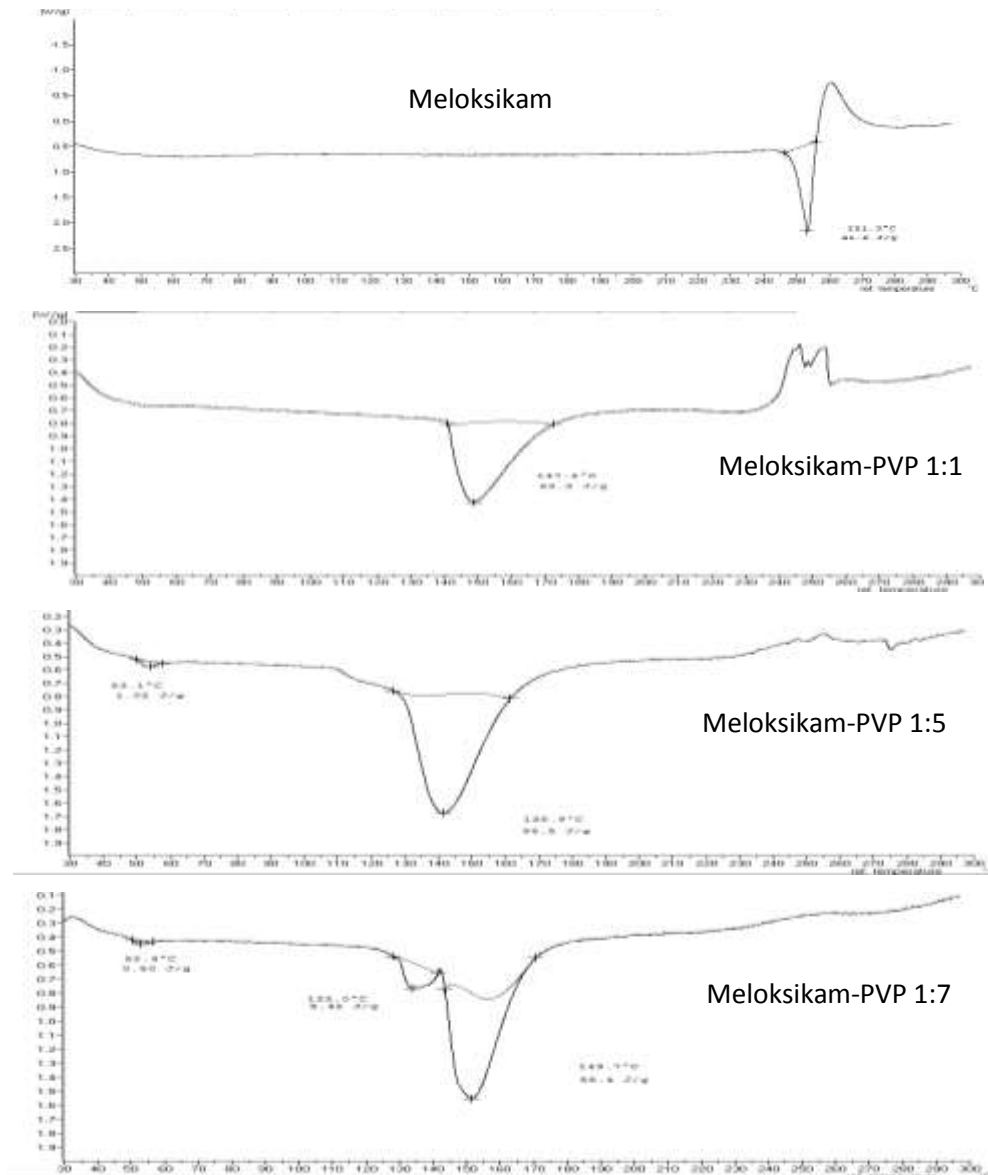
Gambar 2 Hasil Analisis FTIR Dispersi Meloksikam-PEG6000

Berdasarkan data analisis FTIR dapat dilihat bahwa tidak ada pergeseran pita serapan yang tajam pada bilangan gelombang meloksikam dan dispersi solida meloksikam. Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak ada interaksi gugus fungsi yang

memberikan efek terapi pada struktur meloksikam dengan pembawa yang digunakan yaitu PVP dan PEG 6000.

Analisis DTA

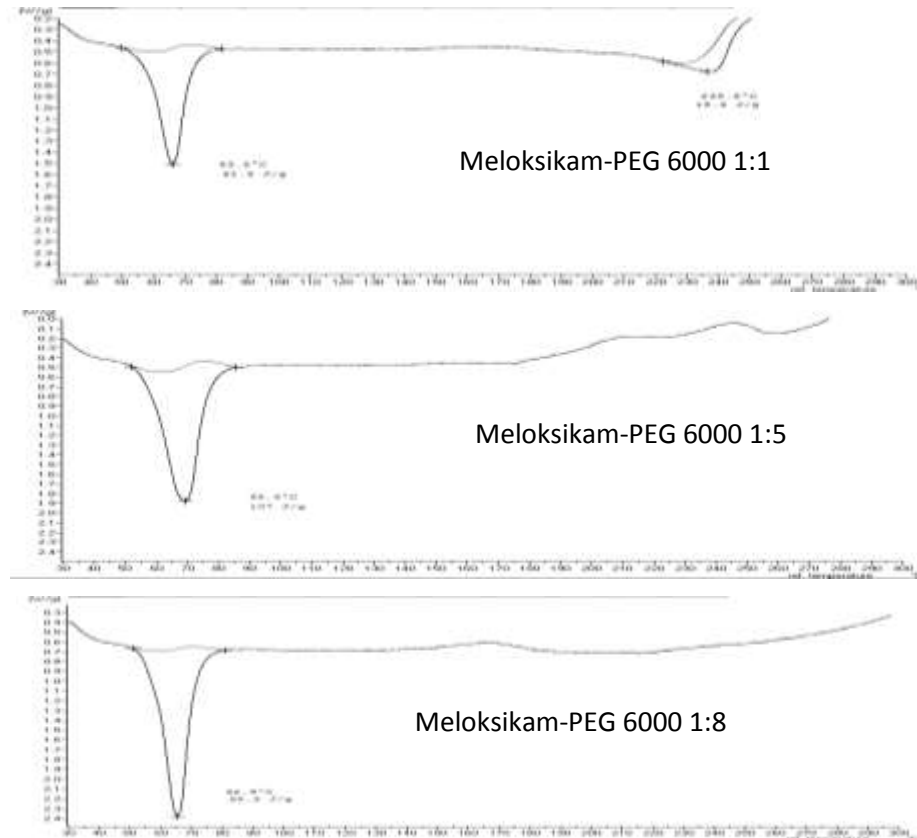
Analisis DTA bertujuan untuk mengetahui titik leleh dan perubahan struktur kristal meloksikam dalam sistem dispersi solida. Hasil analisis DTA dapat dilihat pada gambar 3 dan gambar 4



Gambar 3 Hasil Analisis DTA Dispersi Meloksikam-PVP

Perubahan titik leleh dan nilai entalpi pada masing-masing perbandingan meloksikam-PVP dan meloksikam-PEG 6000 menunjukkan terjadinya perubahan struktur meloksikam dari bentuk kristalin menjadi bentuk amorf. Hal ini karena

energi yang diperlukan untuk melebur bahan bentuk amorf lebih kecil apabila dibandingkan dengan bentuk kristalin sehingga puncak endotermik meloksikam pada termogram DTA terlihat semakin landai. Nilai entalpi menunjukkan seberapa besar energi yang dibutuhkan untuk meleburkan suatu bahan.



Gambar 4 Hasil Analisis DTA Dispersi Meloksikam-PEG 6000

Evaluasi Sediaan Gel Meloksikam

Uji Pengaruh Suhu Terhadap Stabilitas Gel Meloksikam

Hasil Pengujian Viskositas Sediaan

Nilai viskositas gel pada F1, F2, dan F3 (sebelum proses penyimpanan) menunjukkan bahwa viskositas sediaan gel yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan viskositas sediaan semisolid yang baik dan memenuhi rentang viskositas yang diinginkan. Data yang diperoleh merupakan salah satu bukti bahwa penyimpanan pada suhu 25°C dan 50°C selama 30 hari tidak mempengaruhi stabilitas viskositas gel dispersi padat meloksikam:PVP. Nilai viskositas gel dispersi padat meloksikam:PEG sebelum dan setelah proses penyimpanan menunjukkan bahwa viskositas sediaan gel yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan viskositas sediaan semisolid yang baik dan memenuhi rentang viskositas yang diinginkan. Data

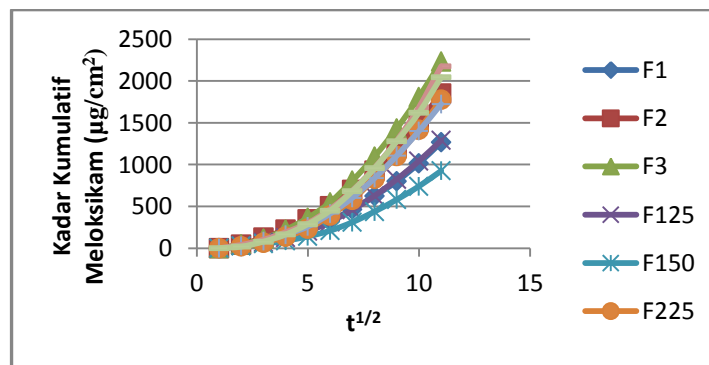
yang diperoleh merupakan salah satu bukti bahwa penyimpanan pada suhu 25°C dan 50°C selama 30 hari tidak mempengaruhi stabilitas viskositas gel dispersi padat meloksikam:PEG 6000.

Hasil Pengujian pH Sediaan

Data yang diperoleh menunjukkan terjadinya peningkatan nilai pH dengan bertambahnya komposisi PVP dalam dispersi solida meloksikam:PVP. Penyimpanan selama 30 hari pada suhu 25°C dan 50°C tidak menyebabkan perubahan nilai pH yang signifikan pada ketiga formula tersebut. Data pengujian pH gel dispersi padat meloksikam:PEG yang diperoleh menunjukkan nilai pH yang tidak berbeda signifikan antara F4, F5, dan F6. Hal yang sama terjadi pada nilai pH sediaan setelah penyimpanan selama 30 hari dengan suhu 25°C dan 50°C, menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan apabila dibandingkan dengan nilai pH sebelum dilakukan penyimpanan.

Hasil Uji Pelepasan

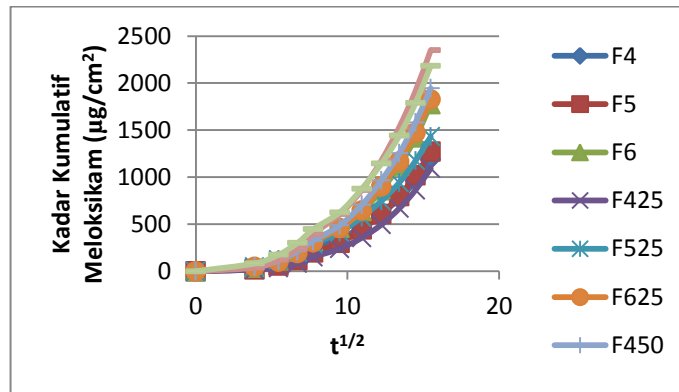
Gambar 5 menunjukkan bahwa komposisi dispersi meloksikam:PVP dalam sediaan gel mempengaruhi nilai fluks dan profil pelepasan meloksikam dari basis gel. Semakin banyak komposisi PVP dalam dispersi menyebabkan peningkatan fluks yang signifikan. Pada penyimpanan selama 30 hari pada suhu 25°C dan 50°C nilai fluks tidak mengalami perubahan yang signifikan apabila dibandingkan dengan nilai fluks sebelum sediaan disimpan. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan gel yang mengandung dispersi solida meloksikam:PVP memiliki stabilitas kimiawi yang baik, ditunjukkan dengan tidak terjadinya perubahan yang signifikan pada nilai fluksnya.



Gambar 5 Profil pelepasan formula gel meloksikam:PVP minggu ke-0 dan ke-4

Hasil uji pelepasan meloksikam dalam gel dispersi meloksikam:PEG 6000 menunjukkan hasil yang serupa dengan dispersi meloksikam:PVP. Semakin banyak

komposisi PEG 6000 dalam dispersi solida meloksikam-PEG 6000 maka akan meningkatkan nilai fluksnya. Penyimpanan selama 30 hari pada suhu 25°C dan 50°C tidak menyebabkan terjadinya perubahan nilai fluks yang signifikan.



Gambar 6 Profil pelepasan formula gel meloksikam:PEG 6000 minggu ke-0 dan ke-4

KESIMPULAN

Peningkatan komposisi dispersi padat meloksikam-PVP memberikan pengaruh yang signifikan terhadap karakteristik fisika kimia sediaan gel, antara lain: dapat menurunkan viskositas, dan meningkatkan laju pelepasan meloksikam dalam sediaan gel secara in vitro. Peningkatan komposisi dispersi padat meloksikam-PEG 6000 tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap karakteristik fisika kimia gel, akan tetapi dapat meningkatkan laju pelepasan meloksikam dalam sediaan gel secara in vitro. Uji stabilitas pada suhu 25°C dan 50°C selama 30 hari tidak menyebabkan perubahan yang signifikan terhadap karakteristik fisika kimia sediaan gel dispersi padat meloksikam-PVP 1:1; 1:5, dan 1:7, serta tidak memberikan perbedaan yang signifikan pada laju pelepasan meloksikam secara in vitro. Uji stabilitas pada suhu 25°C dan 50°C selama 30 hari tidak menyebabkan perubahan yang signifikan terhadap karakteristik fisika kimia sediaan gel dispersi padat meloksikam-PEG 6000 1:1; 1:5, dan 1:8, serta tidak memberikan perbedaan yang signifikan pada laju pelepasan meloksikam secara in vitro.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H. C. 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi 4. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Anshu, S dan Jain, C.P. 2011. Solid dispersion: A promising technique solubility of poorly water soluble drug. *IJDD*, 3: 149-170

- Aronson, J. K. 2005. *Meyler's Side effects of Drug*, Fifteenth Edition. Oxford: Pharmaceutical Press.
- Bajaj, S., Dinesh, S dan Neha, S. 2012. Stability testing of pharmaceutical products. *JAPS*, 02 (03): 129-138
- BNF. 2009. *British National Formulary 58*. London: Pharmaceutical Press
- Carpentier, L., Bustin O., Descamps, M., 2002, Temperature-Modulated Differential Scanning Calorimetry as Specific Heat Spectroscopy, *J.Phys.D : Appl.Phys.*, 35:402-408
- Cartensen, J dan Rhodes, C. T. 2000. *Drug stability principle and practices third edition*. New York: Marcel Dekker, inc
- Chiou, W.L., dan Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *J.Pharm.Sci.* 60:1165-1175
- Clarke, E. G. C., Moffat, A. C., Osselton, M. D., dan Widdop, B. 2004. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. London : Pharmaceutical Press.
- Craig, D.Q.M., 1990, Polyethylene Glycols and Drug Release, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 16, 2501-2526
- Dehghan, M.Hassan G, dan M.Jafar. 2006. Improving Disolution of Meloxicam Using Solid Dispersion. *IJPR*. 4: 231-238
- Dhirendra., S. Lewis., Udupan, dan Atik. 2009. Solid Dispersion Review. *J.Pharm Sci.* 22 (2):234-246
- Huynh, K. 2008. *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development*. New York: Springer.
- Kulkarni, B. S. P., Hariprasanna, R. C., Prashanta, A., M.G, Hogade., dan Rabbani, G. 2010. Formulation and Development of Fast Dissolving Meloksikam Tablets By Solid Dispersion Technique: For The Effective Treatment Dental Pain. *IJCPR* 2 (3): 382-85
- Kumar, S.G.V. dan Mishra, D.N. 2006. Analgesic, Anti-Inflammatory and Ulcerogenic Studies of Meloxicam Solid Dispersion in Rodents. *IJPT*. 5:77-79
- Lieberman, H. A., Rieger, M. M., Banker, G. S. 1996. *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Second Edition. New York: Marcell Dekker Inc.
- Mulja, M dan Suharman. (1995). Analisis Instrumental. Surabaya: Airlangga University Press. Hal. 237, 244-255
- Price, J.C., 1994, Polyethylene glycol, in: A. Wade, P.J. Weller (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Press, Washington, DC/London. 355-361
- Rowe, R. C., Paul, J. S., dan Marian, E. Q. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sastrohamidjojo. 1991. *Spektroskopi*. Cetakan Pertama. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press
- Serajuddin, A.T.M., 1999, Solid Dispersion of Poor Water Soluble Drugs : Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs, *J.Pharm.Sci.*, 88: 1058-1066
- Sharma, A. dan C.P. Jain. 2011. Solid dispersion: A promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug. *International Journal of Drug Delivery* 3. ISSN: 0975-0215

- Shenoy, V dan Sureshwar P. 2008. Meloxicam-PEG6000 solid dispersions in rapidly disintegrating tablets: preparation, *in vitro* and *in vivo* characterization. *AJPS* 2008. 3 (4): 142-150
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., 1991. Spectrometric Identification of Organic Compounds. John Wiley. New York. 109-130
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran
- Vallender, M., Gaur, R., Azizi, M., Gan, J., Hansal, P., Harper, K., Mannan, R., Panchal, A., Patel, K., Rana, J., dan Rogowska, A. 2009. *British Pharmacopoeia 2009*. London: The Stationery Office.
- Verma, S., Aruna, R., Kaul, M dan Sapno, S. 2011. Solid dispersion: A strategy for solubility Enhancement. *IJPT*, 3 (2): 1062-1099
- Voight, R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, edisi 5*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press