

Abstract dan Executive Summary

LAPORAN PENELITIAN HIBAH BERSAING



**FORMULASI SEDIAAN *ORALLY DISINTEGRATING TABLET* (ODT)
NANOPARTIKEL MELOKSIKAM SERTA KARAKTERISASI IN
VITRO-IN VIVO**

Tahun II dari rencana 2 tahun

TIM PENGUSUL:

Lina Winarti, S.Farm, M.Sc., Apt (Ketua/NIDN: 0019107903)

Lusia Oktora R.K.S., S.F, M.Sc., Apt (Anggota/NIDN: 0003107903)

UNIVERSITAS JEMBER

NOVEMBER, 2016

**FORMULASI SEDIAAN *ORALLY DISINTEGRATING TABLET* (ODT)
NANOPARTIKEL MELOKSIKAM SERTA KARAKTERISASI IN
VITRO-IN VIVO**

Peneliti :Lina Winarti, Lusia Oktora Ruma Kumala Sari
Sumber Dana :DIKTI
Kontak Email :lina.winarti@unej.ac.id

Abstrak

Meloksikam adalah obat antiinflamasi nonsteroid kelas oksikam yang digunakan untuk meredakan gejala sakit gigi, artritis, *dysmenorrhea*, demam dan sebagai analgetik. Permasalahan utama meloksikam adalah kelarutan yang rendah dalam cairan biologis. Kecepatan pelarutan dapat ditingkatkan dengan memperbesar luas permukaan obat dengan mereduksi ukuran partikel melalui proses *milling* menjadi nanopartikel. Nanopartikel meloksikam selanjutnya dipreparasi menjadi orally disintegrating tablet (ODT) dan dievaluasi karakteristik sebelum pencetakan yang meliputi sifat alir, persen kompresibilitas dan rasio absorpsi air, sedangkan tablet ODT nanopartikel meloksikam dianalisis karakteristiknya meliputi kekerasan, *friability*, *in vitro disintegration time*, *wetting time*, keseragaman kandungan serta disolusinya. Struktur kristal setelah proses *milling* di evaluasi dengan XRD. Morfologi nanopartikel meloksikam dan ukurannya dianalisis dengan SEM dan *Particle Size Analyzer*. Hasil penelitian menunjukkan formula *orally disintegrating tablet* nanopartikel meloksikam menghasilkan karakteristik tablet yang memenuhi syarat farmakope untuk sediaan *orally disintegrating tablet* dan meningkatkan efek farmakologisnya sebagai antiinflamasi dan analgesik.

Kata kunci : *Orally disintegrating tablet* (ODT), meloksikam, *milling*, nanopartikel

Abstract

Meloxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drugs an oxicam class that is used to relieve the symptoms of toothache, arthritis, dysmenorrhea, fever, and as an analgesic. The main problem meloxicam is its low solubility in biological fluids. Dissolution rate can be increased by increasing the surface area of medicine by reducing particle size through the milling process into nanoparticles. Nanoparticles meloxicam further prepared into Orally Disintegrating Tablet (ODT) and the characteristics of powder blend were evaluated before compressing. The characteristic of powder blend to be evaluated were flow properties, percent compressibility and rate of absorption of water, while the tablet ODT nanoparticles meloxicam characterization were hardness characteristic, friability, in vitro disintegration time, wetting time, uniformity of content and in vitro dissolution. Crystal structure after the milling process evaluated by XRD. Meloxicam nanoparticle morphology and size are analyzed with SEM and Particle Size Analyzer. Results showed the nanoparticles formula Orally Disintegrating tablets meloxicam tablets produce characteristic in accordance with the pharmacopoeia for Orally Disintegrating tablets and having higher pharmacological activity such as anti inflammation and analgetic.

Keywords : *Orally disintegrating tablet* (ODT), meloxicam, *milling*, nanoparticles

Executive Summary

FORMULASI SEDIAAN *ORALLY DISINTEGRATING TABLET* (ODT) NANOPARTIKEL MELOKSIKAM SERTA KARAKTERISASI IN VITRO-IN VIVO

Peneliti :Lina Winarti, Lusia Oktora Ruma Kumala Sari
Sumber Dana :DIKTI
Kontak Email :lhinna_w@yahoo.com

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Tablet merupakan bentuk sediaan yang mudah dibawa, memiliki durasi aksi kerja obat yang dapat dikontrol, dan dengan teknik tertentu, rasa dan aromanya dapat diperbaiki. Namun pasien tertentu, terutama pediatri dan geriatri, seringkali mengalami kesulitan menelan tablet konvensional secara utuh walaupun telah minum air (Koseki, *et.al.*, 2009). *Orally disintegrating tablet* menawarkan keuntungan bagi pasien yang sulit menelan karena cepat hancur dan cepat larut di dalam mulut.

Sediaan *orally disintegrating tablet* dapat mudah terdisintegrasi di dalam mulut hanya dengan volume saliva yang sangat kecil. Sediaan yang terdisintegrasi kemudian dapat diabsorpsi sebagian atau seluruhnya menuju sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah yang ada pada bagian mukosa sublingual, atau dapat ditelan sehingga larut dan diserap melalui saluran gastrointestinal (Singh, 2009).

Bioavailabilitas beberapa obat dapat meningkat karena adanya absorpsi obat melalui mulut. Sediaan *orally disintegrating tablet* akan berdisintegrasi di dalam mulut dalam waktu kurang dari 3 menit karena karakteristik tablet yang porous, kemudian densitas dan kekerasan yang rendah. Kriteria utama ODT adalah cepat larut atau hancur dalam rongga mulut, sehingga ODT terutama yang diformulasi dengan teknologi cetak langsung, umumnya mengandung kadar *superdisintegrant* yang relatif tinggi. Kadarnya ditentukan berdasarkan karakteristik dan jumlah zat aktif serta profil pelepasan obat yang dikehendaki.

Oleh karena itu, pemilihan jenis dan jumlah *superdisintegrant* yang tepat sangat penting sebagai pendekatan pertama dalam pengembangan formula *orally disintegrating tablet* (Mishra, 2009).

Pendekatan berikutnya adalah menggunakan bahan-bahan terutama bahan aktif yang larut air. Dalam penelitian ini digunakan meloksikam sebagai bahan aktif. Meloksikam merupakan NSAID yang bekerja menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Meloksikam digunakan untuk pengobatan *arthritis, rheumatic, osteoarthritis, ankylosing spondylitis*, dan penyakit sendi lainnya (BNF, 2009).

Meloksikam merupakan BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II yang memiliki permeabilitas baik namun memiliki kelarutan rendah. Meloksikam praktis tidak larut dalam air sehingga merupakan tantangan besar dalam memformulasi menjadi sediaan *orally disintegrating tablet*. Kelarutan meloksikam dalam air adalah 0,011 mg/ml (Saleem dan Bala, 2010) sehingga diperlukan suatu langkah tambahan agar kelarutan meloksikam dapat meningkat. Salah satu langkah yang dapat dilakukan adalah dengan memperkecil ukuran partikel meloksikam ke dalam skala nano. Partikel demikian dikenal dengan istilah nanopartikel. Nanopartikel dapat diperoleh dengan berbagai metode dan yang paling umum digunakan adalah *media mill* (Möschwitzer dan Müller, 2007). Oleh karena itu, metode yang sama juga akan digunakan pada penelitian ini untuk menghasilkan nanopartikel meloksikam.

Tahap penelitian yang akan dilakukan meliputi pembuatan nanopartikel meloksikam dan karakterisasinya, formulasi nanopartikel meloksikam menjadi sediaan *orally disintegrating tablet* dan karakterisasinya baik *in vitro* maupun *in vivo*. Mengingat meloksikam memiliki aktivitas analgetik dan antiinflamasi, sediaan *orally disintegrating tablet* yang dibuat diuji aktivitas analgesik dan antiinflamasinya pada hewan tikus.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan solusi bagi pasien yang tidak bisa menelan tablet agar dapat mengonsumsi obat dengan cara yang lebih menyenangkan serta meningkatkan bioavailabilitas dan tingkat bioabsorpsi meloksikam. Efek pereda rasa sakit yang ditimbulkan meloksikam yang banyak

digunakan untuk rheumatoid arthritis, osteoarthritis, nyeri punggung bawah juga menjadi lebih cepat akibat tablet cepat hancur di mulut.

Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian pada Tahap II adalah:

1. Memformulasi nanopartikel meloksikam menjadi sediaan ODT
2. Mengkarakterisasi sediaan ODT nanopartikel meloksikam
3. Menguji aktifitas farmakologi meloksikam setelah milling dan diformulasi menjadi ODT yang dibandingkan terhadap meloksikam yang ODT tanpa melalui proses milling

METODE PENELITIAN

Metodologi yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian eksperimental (*experimental research*). Penelitian dimaksudkan untuk membandingkan karakteristik dan aktifitas farmakologi ODT yang mengandung meloksikam tanpa proses milling dan dengan proses milling. Dalam penelitian ini yang menjadi variabel bebas adalah meloksikam yang dimilling dan tanpa proses milling, sedangkan variabel terikat adalah karakteristik ODT in vitro dan in vivo.

Penelitian yang dilakukan meliputi pembuatan nanopartikel dan dievaluasi ukuran partikelnya, lalu dilanjutkan formulasi dan evaluasi karakteristik tablet. Evaluasi meliputi pemeriksaan karakteristik fisik, dan profil pelepasan obat. Selanjutnya, hasil ini dibandingkan dengan hasil evaluasi terhadap mikropartikel meloksikam dengan parameter yang sama.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi terhadap meloksikam awal sebelum nanonisasi meliputi analisis ukuran meloksikam dan morfologi serbuk yang diamati dengan SEM. Hasil pengukuran ukuran partikel awal meloksikam menunjukkan bahwa ukuran partikel meloksikam mula-mula adalah 4057,4 nm dengan karakter distribusi ukuran partikelnya seragam (monodispers). Oleh karena itu selanjutnya dilakukan milling untuk mengecilkan ukuran partikel meloksikam hingga $< 1\mu\text{m}$. Hal ini dimaksudkan untuk memudahkan proses pelarutan meloksikam mengingat meloksikam akan diformulasi menjadi tablet cepat larut sehingga problem

kelarutan meloksikam yang rendah dapat diatasi dengan penggilingan hingga ukuran nano.

Selanjutnya untuk analisis morfologi partikel meloksikam dilakukan dengan *Scanning Electron Microscopy*. Hasil analisis ukuran dan morfologi meloksikam digunakan sebagai pembandingan meloksikam hasil milling. Karakteristik morfologi serbuk meloksikam seperti terlihat dari hasil SEM merupakan butiran kasar dengan bentuk tidak beraturan. Hasil SEM mula-mula digunakan untuk membandingkan hasil milling apakah terdapat perubahan morfologi serbuk meloksikam atau tidak. Hasil menunjukkan milling (penggilingan) efektif mereduksi ukuran partikel meloksikam menjadi 34.8 ± 8.9 nm. Hasil ini diharapkan akan meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas meloksikam sehingga onset aksinya juga akan lebih cepat untuk meredakan nyeri akibat artritis atau rematik.

Pembuatan Kurva Baku Meloksikam

Penetapan kadar meloksikam dalam tablet ditentukan dari persamaan kurva baku meloksikam dalam dapar fosfat pH 6,8 dengan metode spektrofotometer UV. Panjang gelombang maksimum meloksikam 364 nm. Selanjutnya panjang gelombang tersebut yang digunakan untuk mengukur absorbansi seri kadar meloksikam yang dibuat.

Kurva baku yang baik setidaknya memerlukan 5 seri konsentrasi dimana linieritas adalah kemampuan suatu prosedur analisis untuk menghasilkan respon absorbansi yang proporsional atau memiliki korelasi baik dengan konsentrasi analit pada rentang yang ditentukan (ICH, 2005). Metode analisis dikatakan linier jika pada rentang konsentrasi tertentu memiliki koefisien korelasi (r) $> 0,99$ dan koefisien determinasi (R^2) $\geq 0,995$. Persamaan regresi yang diperoleh adalah $Y = 0,0522x - 0,00617$ dengan $R = 0,999999$.

Preparasi ODT Mikropartikel dan Nanopartikel Meloksikam

Orally disintegrating tablet (ODT) mikropartikel dan nanopartikel meloksikam dipreparasi dengan metode cetak langsung. Komposisi bahan ditimbang kemudian dicampur dan dilakukan kompresi dengan alat tabletasi *single punch*.

Tabel 1. Komposisi Formula ODT Meloksikam

Bahan	Formula I	Formula II
Meloksikam mikropartikel	7,5 mg	-
Meloksikam nanopartikel	-	7,63 mg
Acdisol	4,05 mg	4,05 mg
Kollidon CL	10,95 mg	10,95 mg
Avicel PH 102	100 mg	100 mg
Mannitol	24 mg	24 mg
Aspartam	2 mg	2 mg
Mg Stearat	0,15 mg	0,15 mg
Talkum	1,35 mg	1,35 mg

Hasil karakterisasi ODT mikropartikel dan nanopartikel meloksikam menunjukkan tablet yang dihasilkan memiliki karakteristik yang baik dan memenuhi syarat farmakope, hanya hasil uji disolusi yang menunjukkan bahwa nanopartikel meloksikam memberikan pelepasan yang lebih tinggi dikarenakan kelarutannya yang meningkat akibat pengecilan ukuran partikel meloksikam dengan proses *milling*. Hal ini berimplikasi pada semakin besar jumlah meloksikam yang dilepas tiap waktu pada sediaan ODT nanopartikel meloksikam akan memberikan aktifitas farmakologi yang lebih baik juga.

Uji Aktivitas Analgetik

Respon terhadap nyeri yang berupa geliat diamati tiap 5 menit selama 30 menit. Jumlah geliat mencit dicatat secara kumulatif untuk mengetahui pengaruh *milling* pada ODT meloksikam terhadap respon nyeri. Geliat menunjukkan respon nyeri yang dirasakan oleh hewan uji akibat rangsang kimiawi asam asetat. Semakin rendah jumlah geliat yang ditunjukkan oleh mencit menunjukkan semakin besar efek analgetik senyawa uji.

Hasil Uji aktivitas analgetik menunjukkan bahwa jumlah kumulatif geliat mencit pada kelompok perlakuan ODT dengan meloksikam hasil *milling* memiliki rata-rata paling kecil, yaitu 20.8 ± 5.54 . Jumlah ini menunjukkan efek yang lebih besar dari 50% dibanding kontrol negatif, sedangkan ODT meloksikam *native* memberikan efek 30% lebih baik dibanding kontrol, sehingga ODT meloksikam hasil *milling* mempunyai aktivitas sebagai analgetik dikarenakan mampu menurunkan jumlah geliat mencit $\geq 50\%$ dari jumlah geliat pada perlakuan kontrol negatif (Anonim, 1991).

Peningkatan efek farmakologi ini kemungkinan disebabkan oleh efek *milling* yang mengecilkan ukuran partikel meloksikam sehingga kelarutan dan kecepatan disolusi meloksikam meningkat. Peningkatan kelarutan dan kecepatan disolusi diikuti oleh peningkatan absorpsinya *in vivo*.

Hasil uji % proteksi menunjukkan ODT meloksikam nanopartikel menunjukkan nilai hampir 2x lipat meloksikam *native*, sehingga reduksi ukuran meloksikam menjadi nanopartikel efektif dalam meningkatkan aktivitas analgetik ODT meloksikam.

Uji antiinflamasi

Pengujian aktivitas anti inflamasi ODT meloksikam *native* dan meloksikam nanopartikel dimaksudkan untuk mengetahui efektifitas masing-masing formula dalam menurunkan efek inflaasi melalui penurunan volume udem yang ditimbulkan akibat induksi karagenin. Dari hasil pengujian (gambar 2) dapat dilihat bahwa penurunan volume udem terbesar dihasilkan oleh ODT meloksikam nanopartikel. Hal ini disebabkan reduksi ukuran partikel meloksikam menjadi nanopartikel dapat memperluas permukaan sehingga memudahkan pembasahan dan proses disolusi. Semakin banyak obat yang terdisolusi semakin meningkat obat yang dapat diabsorpsi sehingga efek farmakologinya juga meningkat.

Hasil pengujian aktivitas analgesik dan anti inflamasi menegaskan bahwa nanopartikel efektif untuk meningkatkan efek farmakologi meloksikam yang diformulasi menjadi ODT, sehingga bahan yang sulit larut seperti meloksikam melalui nanoteknologi dapat dipreparasi menjadi sediaan tablet yang mudah

hancur di mulut untuk selanjutnya diabsorpsi melalui mukosa mulut untuk onset aksi yang lebih cepat.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhowmik, D., Chiranjib, B., Krishnakanth., Pankaj., dan Margret, R. (2009). Fast Dissolving Tablet: An Overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 1(1): 163-177.
- BNF. 2009. *British National Formulary 58*. London: Pharmaceutical Press
- Burcham, C.L., Collins, P.C., Jarmer, D.J. dan K.D. Seibert. (2009). Reduction of Particle Size of Drug Substance for Low-Dose Drug Products. In: J. Zheng (eds). *Formulation and Analytical Development for Low-Dose Oral Drug Products*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. Pages 207, 209-216.
- Deepak, S., Dinesh, K., Mankaran, S., Gurmeet, S., dan Rathore, M.S. 2012. Fast Disintegrating Tablets: A New Era In Novel Drug Delivery System And New Market Opportunities. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2(3):74-86
- Dobetti, L. (2000). Fast-Melting Tablets: Developments and Technologies. *Pharm. Technol. Eu*. 12(9): 32-42.
- Fu, Y.R., Yang, S.C., Seong, H.J., Kimura, S. dan K. Park. (2004). Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Making and Clinical Studies. *Therapeutic Drug Carrier Systems* 21(6): 433-475.
- Ghost, T.K., Chatterjee, D.J., Pfister, W.R., Jarugula, V.R., Fadiran, E.O., Hunt, J.P., Lesko, L.J., Tammara, V.K. dan D.B. Hare. (2005). Quick Dissolving
- Goel, H., Rai, P., Rana, V. dan A.K. Tiwary. (2008). Orally Disintegrating Systems: Innovations in Formulation and Technology. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul*. 2(3): 258-274.
- Gour, S. (2010). *Manufacturing Nano-Sized Powders Using Salt- and Sugar-Assisted Milling*. Tesis, Master of Science in Biomedical Engineering. Philadelphia: Drexel University. Pages 4-5.
- Gupta, R., M., 2006, *Nanoparticle Technology for Drug Delivery*, Taylor & Francis
- Koseki, T., Onishi, H., Takahashi, Y., Uchida, M. dan Y. Machida.

- (2008).Development of Novel Fast-Disintegrating Tablets by Direct Compression Using Sucrose Stearic Acid Esters as A Disintegration-Accelerating Agent.*Chem. Pharm. Bull.* 56(10): 1384-1388.
- Kundu, S. dan P.K. Sahoo. (2008). Recent Trends in The Developments of Orally Disintegrating Tablet Technology. *Pharma Times* 40(4): 11-21.
- Möschwitzer, J. dan R.H. Müller. (2007). Drug Nanocrystals-The Universal Formulation Approach for Poorly Soluble Drugs. In: D. Thassu, M. Deleers dan Y. Pathak (eds). *Nanoparticulate Drug Delivery Systems*. New York: Informa Healthcare USA, Inc. Pages 72-73, 77-78.
- Saleem, M. A. dan Bala, S. 2010. Formulation and Evaluation of Meloksikam Solid Dispersion Incorporated Topical Gels. *IJPBS*, Vol 1(3): 1-9
- The Royal Society, 2004, *Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties*, London: Royal Society, 4.
- Verma, R.K. dan S. Garg. (2001). Current Status of Drug Delivery Technologies and Future Directions. *Pharmaceutical Technology On-Line* 25(2): 1-14.