

STUDI SISTEM DISPERSI PADAT MELOKSİKAM MENGGUNAKAN HIROKSIPROPIL METILSELULOZA (HPMC) 6 CENTIPOISE (CPS)

Erizal Zaini¹, Maria Dona Octavia², Kiki Rizky Wirza²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Andalas (UNAND), Padang

²Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM), Padang

ABSTRACT

The solid dispersion system of meloxicam-hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) 6 centipoise (cps) had been studied. The solid dispersion system was prepared by solvation method with several combination of meloxicam and HPMC were 1:1, 1:3 and 1:5. The physical mixture of meloxicam and HPMC with similar composition were used as standard. The powder of solid dispersion system and physical mixture were evaluated by X-ray powder diffraction, thermal (DTA), SEM and FT-IR spectroscopy analysis. The dissolution studies were carried out in USP type II apparatus. The result of X-ray powder diffraction analysis showed that the solid dispersion of meloxicam with HPMC decreased the drug crystallinity. The endothermic peak of meloxicam from solid dispersion products shifted to lower temperature and peak intensity decreased significantly. X-ray powder diffraction and DTA indicated transformation of crystalline state of meloxicam to amorphous one by solid dispersion with HPMC. SEM results showed the solid dispersion of meloxicam and HPMC has agglomerates form. FT-IR spectra indicated no chemical interaction between meloxicam and HPMC in the solid dispersion. The highest in dissolution rate was observed with solid dispersion products of meloxicam and HPMC with ratio 1:5 (94,083 %) compared to pure meloxicam and its physical mixture.

Keywords: *eloxicam, solid dispersion system, HPMC 6cps.*

PENDAHULUAN

Suatu produk obat dalam bentuk padat mengalami suatu rangkaian proses didalam tubuh, dimulai dari proses disintegrasi, proses disolusi atau pelarutan. Proses absorpsi melewati membran sel di saluran pencernaan sampai menuju sirkulasi sistemik untuk selanjutnya diedarkan ke seluruh tubuh. Proses absorpsi yang terjadi sangat ditentukan oleh sifat fisikokimia dari suatu molekul obat, seperti kecepatan disolusi. Untuk obat yang memiliki kelarutan kecil didalam air menyebabkan jumlah obat yang diabsorpsi menjadi kecil. Karena itu diperlukan suatu metoda yang dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi senyawa obat didalam tubuh yaitu salah satunya dengan proses teknologi sistem dispersi padat (Voight, 1994).

Sistem dispersi padat adalah suatu sistem dispersi satu atau lebih zat aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat yang dibuat dengan metoda pelarutan (*solvent method*), metoda peleburan

(*melting method*), dan metoda campuran (*melting-solvent method*). Sistem dispersi padat merupakan teknologi dengan metoda sederhana yang dapat meningkatkan kecepatan melarut zat-zat yang sukar larut, meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas (Chiou & Riegelman, 1971). Dengan pengkajian bioavailabilitas diharapkan obat-obat dalam bentuk sediaan padat yang diberikan secara oral mendapatkan efek sistemik (Ansel, 1989).

Meloksikam merupakan suatu anti radang non steroid (*non steroid anti inflammatory drugs*, NSAIDs) yang merupakan golongan asam enolat turunan oksikam. Meloksikam dapat digunakan untuk mengobati *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* (Sukandar *et al.*, 2008). Meloksikam merupakan serbuk berwarna kuning pucat, praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol 96% dan dalam metanol (British pharmacopeia, 2008).

Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) merupakan serbuk putih atau putih kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa, larut dalam air dingin, dan polietilen glikol,

membentuk cairan yang kental, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter, namun larut dalam campuran methanol dan diklorometana, stabil pada pH 3-11. HPMC biasa digunakan dalam sediaan oral dan topikal sebagai emulgator, suspending agent dan stabilizing agent (Wade & Waller, 1994).

Berdasarkan hal di atas, maka dalam penelitian ini akan memformulasi meloksikam yang praktis tidak larut air dalam bentuk sistem dispersi padat dengan metoda pelarutan menggunakan campuran pembawa hidroksipropil metilselulosa (HPMC) yang bersifat hidrofil sehingga dapat meningkatkan laju disolusi meloksikam dalam sediaan.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Peralatan gelas standar laboratorium, timbangan digital (KERN ABJ), desikator, oven vacum, mikroskop okuler, okulo micrometer (Griffin Carton), alat difraktometer sinar-X serbuk (Rigaku RINT-2500, Japan), alat differential thermal analysis/DTA, mikroskop elektron (Jeol JSM-6360LA, Japan), spektrofotometer IR (Perkin Elmer 1600), spektrofotometer UV-Vis (SHIMADZU UV-1700), pH meter (Accument basic AB18) dan alat uji disolusi (PHARMA TEST PT-DT7).

Bahan yan digunakan yaitu: Meloksikam, HPMC, dapar fospat, NaOH, Paraffin liquidum, methanol, Dikloro Metana, dan aquadest.

Pembuatan serbuk sistem dispersi padat

Masing-masing formula ditimbang sesuai dengan komposisi. Sistem dispersi padat meloksikam-HPMC dibuat dengan metoda pelarutan berdasarkan perbandingan komposisi formula pada tabel. Untuk setiap formula dibuat dispersi padat sebanyak lebih kurang 10 gram. Serbuk Meloksikam dimasukkan ke dalam backer *glass* dan dilarutkan dalam pelarut campur

(Diklorometana dan Metanol perbandingan 1:1), sampai terbentuk larutan jernih. HPMC juga dilarutkan dengan pelarut campur. Kedalam larutan meloksikam ditambahkan larutan HPMC secara perlahan-lahan sambil diaduk. Kemudian campuran larutan yang dihasilkan diuapkan dan dikeringkan dalam oven vakum pada suhu 40° – 50° C sampai kering. Padatan yang dihasilkan dikerok dan digerus dalam mortir, kemudian dilewatkan pada ayakan mesh 60 dan disimpan di dalam desikator.

Pembuatan campuran fisika

Masing-masing formula ditimbang sesuai dengan komposisi Meloksikam dan HPMC dibuat dengan cara masing-masing bahan dihaluskan dengan digerus secara terpisah terlebih dahulu, lalu dicampur dan dihomogenkan dengan mortir dan spatel secara ringan selama 10 menit, kemudian disimpan di dalam desikator.

Tabel 1. Perbandingan Formula Serbuk Dispersi Padat dan Campuran Fisika (dalam Gram)

No.	Bahan	F1&F4 (1:1)	F2 &F5 (1:3)	F3 & F6 (1:5)
1	Meloksikam	5	2,5	1,67
2	HPMC	5	7,5	8,33
	Total	10	10	10

Karakterisasi sifat padatan

a. Analisa *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Sampel serbuk diletakkan pada sampel holder Aluminium dan dilapisi dengan emas dengan ketebalan 10 nm, kemudian diamati berbagai perbesaran alat SEM. Voltase diatur pada 15- 20 kV dan arus 12 mA

b. Analisis pola difraksi sinar X

Penetapan pada difraksi sinar X serbuk cokrystal dilakukan dengan menggunakan difraktometer. Kondisi pengukuran sebagai

berikut, sumber Cu K α , voltase 45 kV, arus 25 mA dan kecepatan scanning 0,05⁰ per detik.

c. Analisis thermal DTA

Analisis dilakukan menggunakan alat DTA. Suhu pemanasan dimulai dari 20 sampai 250 ⁰C, dengan kecepatan pemanasan 10 ⁰C per menit.

d. Analisis spektroskopi FT-IR

Pembuatan spektrum inframerah serbuk meloksikam, campuran fisika dan serbuk dispersi padat dilakukan dengan mendispersikan sampel pada pelet KBr yang dikempa dengan tekanan tinggi. Kemudian diukur persen transmittan dari bilangan gelombang 400-4000 cm⁻¹.

Penetapan profil disolusi Meloksikam (Banakar, 1991)

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum meloksikam dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,5 dengan spektrofotometer pengukuran serapan larutan meloksikam dengan kadar 15 μ g/ml dalam dapar fosfat pH7,5 dilakukan pada panjang gelombang 200-400 nm, kemudian dibuat kurva serapan terhadap panjang gelombang.

Pembuatan kurva kalibrasi meloksikam dalam dapar fosfat pH 7,5 satu seri larutan standar meloksikam dalam dapar fosfat pH 7,5 dibuat dengan konsentrasi 5,10, 15, 30, 45 dan 60 μ g/ml. kemudian serapan ditentukan pada serapan maksimum. Penentuan disolusi berdasarkan USP XXXII dengan metoda dayung. Wadah diisi dengan air dan suhunya diatur 37⁰C. labu disolusi diisi dengan medium dapar fosfat pH 7,5 sebanyak 900 ml, kemudian serbuk dispersi padat setara dengan 50 mg dimasukkan ke dalam wadah dayung dan diputar. Larutan disolusi dipipet 5 ml pada menit 5,10, 15, 20, 25, 30, 45 dan 60. Pada saat pemipetan diganti dengan medium disolusi (volume dan suhu yang sama pada saat pemipetan). Serapan larutan yang telah dipipet dari medium disolusi diukur pada

panjang gelombang 362,2 nm serapan maksimum. Kadar meloksikam yang terdisolusi pada setiap waktu dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

Penentuan distribusi ukuran partikel

Mikrometer okuler dikalibrasi terlebih dahulu dengan menggunakan micrometer pentas. Sampel didispersikan dalam paraffin cair, diletakkan dibawah mikroskop perhatikan bentuk partikel dan foto bentuk partikel dengan perbesaran tertentu. Kemudian diukur ukuran partikel dan dihitung sebanyak 1000 partikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

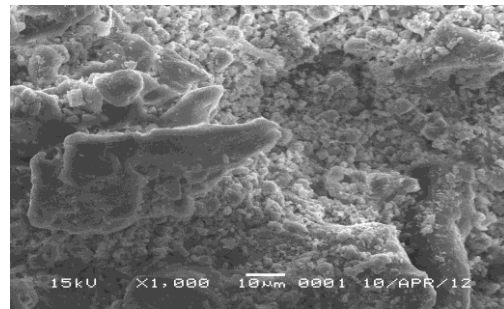
Sistem dispersi padat secara luas digunakan untuk mengurangi ukuran partikel senyawa-senyawa obat padat yang sukar larut, yang bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi dan ketersediaan hayati. Sistem dispersi padat merupakan cara sederhana, ekonomis dan mudah untuk dilakukan, namun ada keterbatasannya yaitu partikel-partikel halus (*fine*) hasil dispersi padat mudah membentuk amorf dan selain itu metoda pelarutan dapat menghindari penguraian obat atau pembawa oleh temperature tinggi karena proses penguapan pelarut dilakukan pada temperature rendah.

Permasalahan-permasalahan diatas dapat diatasi dengan sistem dispersi padat senyawa obat padat dengan adanya eksipien-eksipien yang sesuai seperti polimer-polimer hidrofilik, sehingga efisiensi proses dispersi padat dapat secara bermakna ditingkatkan. Beberapa penelitian terdahulu telah memperkenalkan suatu teori mereduksi ukuran partikel bahan obat dan meningkatkan kelarutan serta absorpsi bahan obat yang mempunyai kelarutan sangat kecil dalam air melalui sistem dispersi padat (Chiou & Riegelman, 1971). Dalam penelitian ini, digunakan meloksikam sebagai model senyawa obat padat yang praktis tidak larut dalam air dan HPMC sebagai polimer hidrofilik dan

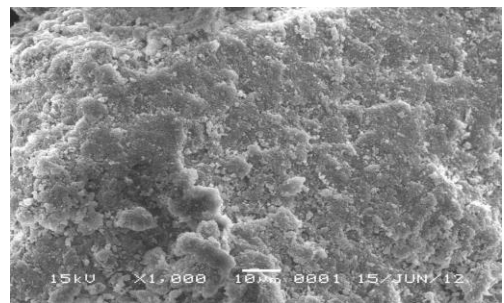
evaluasi pengaruh sistem dispersi padat polimer terhadap sifat padatan kristalin senyawa meloksikam serta pengaruhnya terhadap laju disolusi serbuk senyawa obat tersebut. Sebelum melakukan pembuatan serbuk dispersi padat terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan terhadap bahan baku Meloksikam yaitu pemerian, setelah pengamatan diperoleh bentuk serbuk, warna kuning pucat dan tidak berbau. Kelarutan praktis tidak larut dalam air dan sangat sukar larut dalam metanol. Identifikasi meloksikam dengan spektrum serapan ultraviolet pada panjang gelombang maksimum 353,6 nm, telah memenuhi persyaratan dalam British Pharmacopoea 2009

Pada pemeriksaan HPMC 6 cps didapat hasil yang sesuai dengan persyaratan yang tercantum pada *Handbook of Pharmaceutical Excipients Edisi 2*, dimana pengujian meliputi pemerian berupa serbuk, tidak berbau, tidak berasa dan berwarna putih. Uji kelarutan HPMC 6cps larut dalam air dingin (1:28), campuran metanol dan diklorometana (1:30) serta praktis tidak larut dalam air panas

Analisis bentuk partikel dengan alat *Scanning Electron Microscope (SEM)* dengan berbagai perbesaran memperlihatkan karakteristik dari meloksikam, HPMC, dan campuran yang terbentuk. Pada campuran fisika terlihat meloksikam terdispersi dalam HPMC, tetapi masih dapat dibedakan antara meloksikam dengan HPMC (gambar 1). Serbuk dispersi padat memiliki bentuk yang tidak beraturan atau amorf, membentuk aglomerat, dan ukurannya lebih sulit dibedakan dibandingkan dengan campuran fisika (gambar 2).



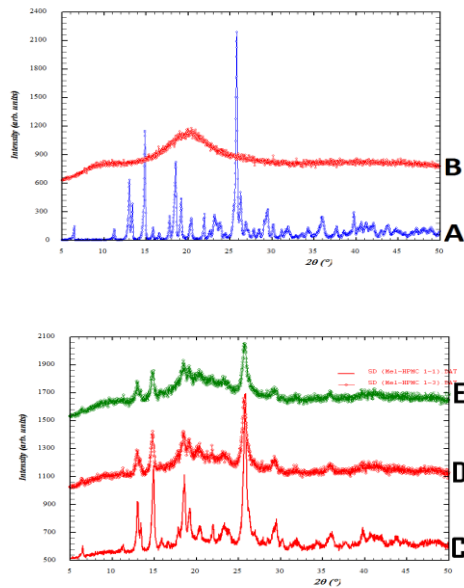
Gambar 1. Morfologi Campuran Fisika



Gambar 2. Morfologi Serbuk Dispersi Padat

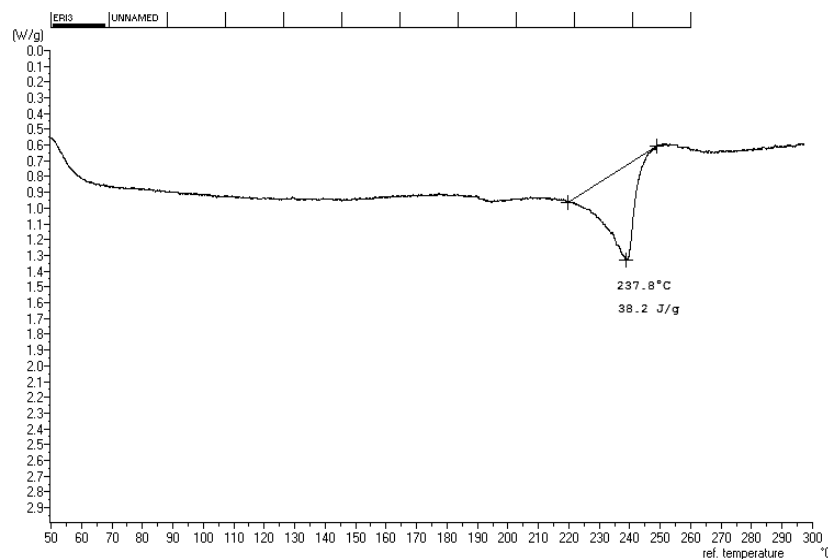
Analisis difraksi sinar-X serbuk digunakan untuk mengevaluasi pengaruh perubahan derajat kristalinitas senyawa padat obat meloksikam dalam serbuk dispersi padat. Senyawa meloksikam murni menunjukkan padatan kristalin karena difraktogram menunjukkan puncak interferensi yang khas dan tajam pada sudut 2θ (13° ; 15° ; $18,5^\circ$; 26°). HPMC menunjukkan bentuk padatan amorf, terlihat dari difraktogram yang berbentuk halo amorf (*diffuse*). Difraktogram serbuk meloksikam hasil dispersi padat dengan polimer HPMC menunjukkan penurunan intensitas puncak-puncak interferensi fase kristalin meloksikam, sedangkan difraktogram serbuk meloksikam hasil dispersi padat dengan polimer HPMC menunjukkan penurunan intensitas puncak-puncak interferensi fase kristalin meloksikam. Penurunan intensitas puncak interferensi menunjukkan perubahan derajat kristalinitas. Semakin banyak jumlah HPMC dalam serbuk dispersi padat, maka derajat kristalinitas meloksikam semakin turun secara signifikan (gambar 3). Pada serbuk dispersi padat dengan perbandingan

polimer 1:3 dan 1:5 terlihat puncak-puncak interferensi meloksikam tidak terdeteksi lagi yang mengindikasikan terjadinya proses amorfisasi fase padat meloksikam dalam pembawa polimer HPMC. Padatan amorf meloksikam terdispersi dalam rantai-rantai polimer HPMC.



Gambar 3. Difraktogram Sinar-X : (A) Meloksikam murni, (B) HPMC, (C) F4 (D) F5, (E) F6

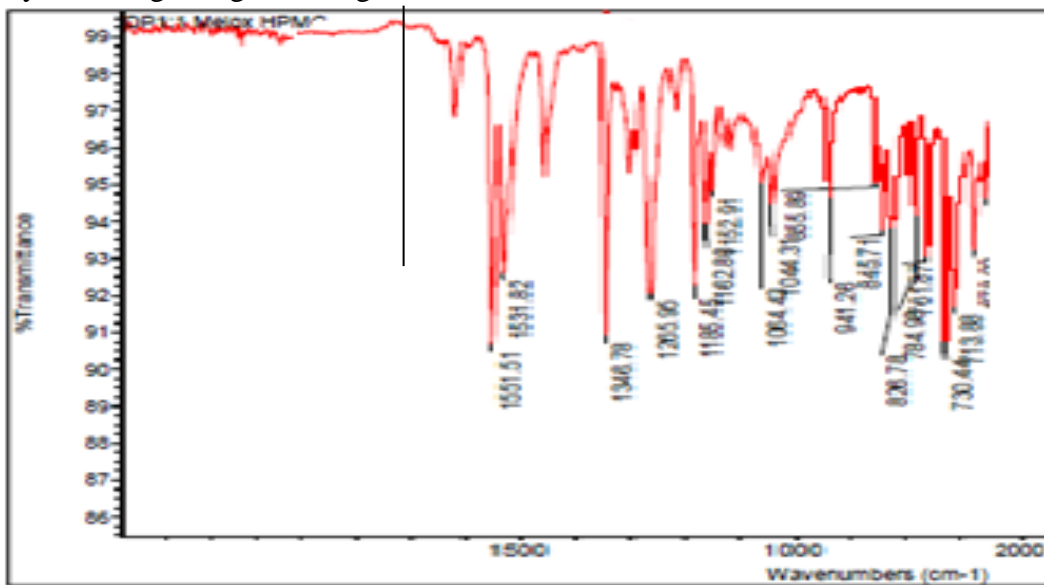
Analisis termal menggunakan alat DTA dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi interaksi antara meloksikam dan HPMC dalam keadaan padat. Meloksikam menunjukkan puncak endotermik yang tajam pada temperatur 237,6°C yang merupakan titik lebur meloksikam. Termogram HPMC menunjukkan temperatur transisi gelas (Tg) sekitar 145,0°C. Termogram DTA serbuk dispersi padat pada gambar 4 menunjukkan bergesernya puncak endotermik meloksikam yang tajam yang mengindikasikan terjadinya interaksi antara molekul obat dengan polimer dalam keadaan padat. Selain itu termogram DTA juga mendukung hasil analisis difraksi sinar-X yang menunjukkan penurunan derajat kristalinitas meloksikam.



Gambar 4. Termogram DTA Serbuk Dispersi Padat Meloksikam-HPMC 1:1 Dengan TL : 237,8°C

Analisis spektroskopi FT-IR dilakukan untuk melihat spektrum yang terbentuk dari serbuk dispersi padat dan campuran fisika antara meloksikam dan HPMC dibandingkan dengan spektrum meloksikam murni. Bilangan gelombang pada daerah sidik jari yang dihasilkan dari campuran fisika, serbuk dispersi padat dengan meloksikam murni tidak jauh berbeda. Contohnya bilangan gelombang untuk

gugus C=C yang dihasilkan oleh meloksikam murni $1551,69\text{cm}^{-1}$, sedangkan campuran fisika $1551,10\text{ cm}^{-1}$ dan serbuk dispersi padat $1551,51\text{cm}^{-1}$ pada gambar 5. Campuran fisika dan serbuk dispersi padat tidak menunjukkan terjadinya interaksi antara meloksikam dengan HPMC karena adanya kemiripan pada daerah sidik jari pada bilangan gelombang $4000 - 500\text{ cm}^{-1}$

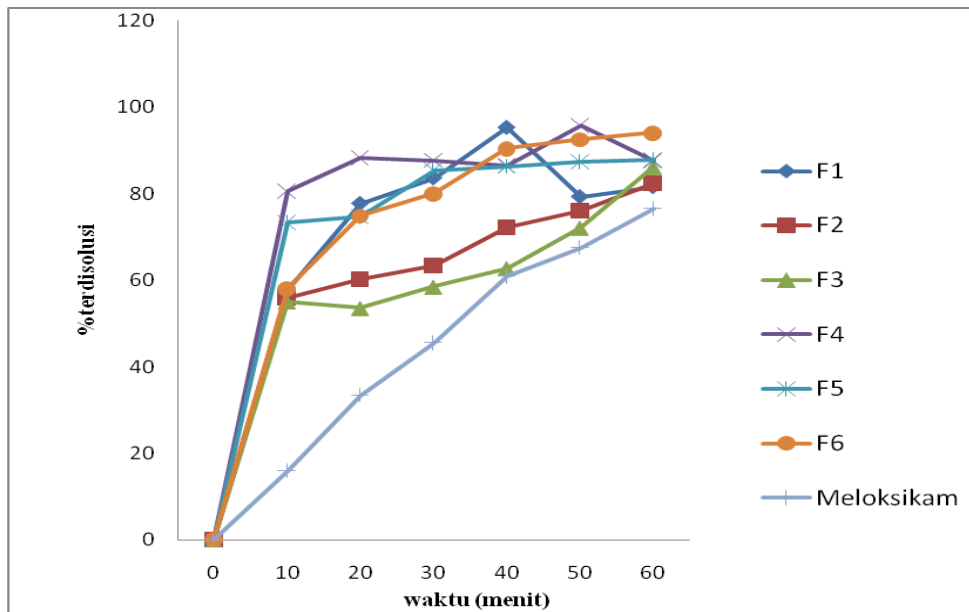


Gambar 5. Spektrum IR Serbuk Dispersi Padat Meloksikam-HPMC 1:1

Penetapan kadar zat aktif meloksikam dilakukan menurut prosedur yang tertera pada *British Pharmacopoeia 2009*, yaitu menggunakan spektrofotometer UV dengan medium metanol. Sebelum dilakukan penetapan kadar, terlebih dahulu dilakukan penentuan panjang gelombang serapan maksimum meloksikam dalam medium metanol dengan cara melarutkan 50 mg meloksikam dalam 100 ml metanol. Kemudian dibuat larutan dengan konsentrasi $15\ \mu\text{g/ml}$ dari larutan induk dan diukur serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm dengan spektrofotometer UV.

Profil disolusi dari serbuk dispersi padat, campuran fisika dan meloksikam dilakukan dengan menggunakan medium dapar fosfat pH 7,5. Penentuan panjang gelombang

serapan maksimum meloksikam dalam medium dapar fosfat pH 7,5 menggunakan larutan dengan konsentrasi $15\ \mu\text{g/ml}$ dan panjang gelombang serapan maksimum yang didapat $362,2\text{ nm}$, tidak berbeda jauh dengan yang tercantum pada literatur yaitu 362 nm (Nassab, *et al.*, 2006; Oliveira, *et al.*, 2009). Kurva kalibrasi diperoleh dengan cara membuat larutan meloksikam dengan konsentrasi 5, 10, 15, 30, 45 dan $60\ \mu\text{g/ml}$ dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Persamaan garis yang didapat adalah $y = -0,03219 + 0,05438x$ dengan $r = 0,9986$. Nilai yang didapat digunakan untuk menghitung persen zat terdisolusi meloksikam dari serbuk dispersi padat, campuran fisika dan meloksikam tersendiri pada gambar 6.



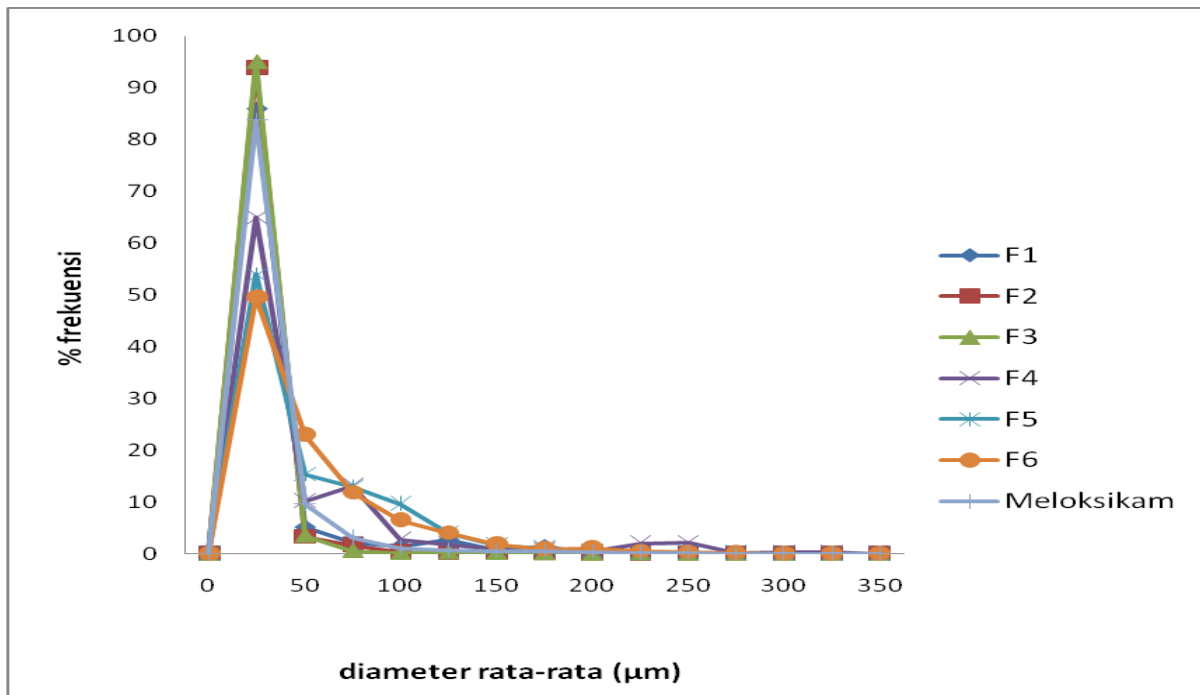
Gambar 6. Kurva Profil Disolusi Meloksikam dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,5

Pada meloksikam murni, persentase disolusi menit ke-60 adalah 76,539%. Dari hasil terlihat bahwa terjadi pengurangan ukuran partikel sehingga luas permukaan zat yang berkontak dengan cairan disolusi semakin banyak dan meningkatkan laju disolusi dari meloksikam. Dengan proses sistem dispersi padat senyawa padatan obat dapat menyebabkan perubahan fase kristalin menjadi fase amorf (Chiou & Riegelman, 1971).

Pada campuran fisika dan serbuk dispersi padat terjadi peningkatan laju disolusi dibandingkan dengan meloksikam murni. Peningkatan laju disolusi dari campuran disebabkan karena penggunaan polimer hidrofilik (HPMC). Dengan penambahan

polimer, zat yang memiliki masalah kelarutan dalam air akan terdispersi dalam rantai-rantai polimer hidrofilik sehingga meningkatkan kelarutan.

Persentase zat terdisolusi dari meloksikam pada menit ke-60 adalah sebagai berikut: F1 = 81,632%, F2 = 82,497%, F3 = 86,146%, F4 = 87,635%, F5 = 87,888 %, dan F6 = 94,083 %. Dari hasil yang diperoleh, persen terdisolusi yang paling bagus adalah F3 dan F6, yaitu campuran fisika dan serbuk dispersi padat dengan perbandingan 1:5. Hal ini disebabkan semakin banyak jumlah polimer yang digunakan, maka persentase terdisolusi akan semakin meningkat. Sedangkan pada F1 dan F4 tidak terjadi hal yang demikian, persentase terdisolusinya lebih kecil.



Gambar 7. Kurva Distribusi Ukuran Partikel

Pada kurva distribusi partikel yang terbentuk secara umum mengikuti kurva distribusi normal yang menyerupai bentuk lonceng. Namun terdapat jarak yang jauh antara diameter terkecil dengan diameter terbesar dari partikel memperlihatkan bahwa serbuk yang dihasilkan kurang homogeny. Hal ini disebabkan karena perbesaran yang digunakan untuk melihat partikel terlalu kecil, yaitu dengan perbesaran 10 kali.

Frekuensi partikel paling banyak terdapat pada rentang ukuran 0,00–26,66 µm pada gambar 7. Meloksikam murni memiliki diameter panjang 22,112 µm dengan persentase frekuensi 83,7 pada diameter 0-26,66 µm. Campuran fisika memperlihatkan kenaikan frekuensi pada rentang ukuran 0-26,66 µm dengan diameter rata-rata 13,33 µm, tetapi ukuran diameter rata-rata partikel semakin menurun sesuai dengan pertambahan jumlah polimer yang digunakan. Serbuk dispersi padat memperlihatkan hasil yang terbalik dengan campuran fisika.

KESIMPULAN

Dari penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan :

1. Penambahan polimer hidrofilik dapat meningkatkan laju disolusi obat.
2. Sistem dispersi padat dapat mengubah padatan kristal menjadi padatan amorf sehingga meningkatkan laju disolusi obat yang memiliki masalah kelarutan dalam air.
3. Hasil disolusi dari campuran meloksikam-HPMC yang paling baik ditunjukkan oleh serbuk sistem dispersi padat 1:5 dengan persentase disolusi 94,083%.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Edisi 4), Jakarta :mUniversitas Indonesia.
- Chiou W.L., & Riegelman, S., 1971, *Pharmaceutical Applications of Solid*

- Dispersion System, *Journal of Pharmaceutical Science*, 60(9): 1281.
- Council of Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009, *British pharmacopoea (Volume 1)*, London: The Pharmaceutical Press.
- Nassab, P.R., Rajko, R., & Revesz, P.S., 2006, Physiocochemical Characterization of Meloxicam – Mannitol Binary Systems, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41: 1191 – 1197.
- Oliveira, E. de F. S., Azevedo, R. de C. P., Bonfolio, R., de Oliveira, D. B., Ribeiro, G. P., & de Araujo, M. B., 2009, *Dissolution Test Optimization for Meloxicam in The Tablet Pharmaceutical Form*, Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 45 (1).
- Voight, R. 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi* (Edisi 5). Terjemahan Noerono, S., Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Wade, Ainley & Weller, P.J, 1994, *Handbook of Pharmaceutical Excipient* (2nd), The Pharmaceutical Press London.