

Pengaruh Pembentukan Dispersi Padat Meloxicam - PVP K-25 terhadap Penetrasi Perkutan dari Sediaan Gel

SUKMADJAYA ASYARIE*, SASANTI TARINI D, DENI RAHMAT

Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung
Jl. Ganesha No. 10, Bandung 40132

Diterima 28 Januari 2006, Disetujui 3 Maret 2006

Abstract: Most drugs are weak acids or bases and have a low water solubility. Ionized molecules are generally in small amounts absorbed by biological membranes. One possibility of drug modification for transport through biological membranes is by solid disperse system which enhances drug solubility. The solubility of drugs in such a system increases due to particle size reduction and transformation of its crystalline form. In this study, the dispersion system was used to increase the solubility of meloxicam which can influence the percutaneous permeation. Solid dispersion was prepared by modified solvent method using various ratios of PVP K-25 and was also able to lower the meloxicam melting point. Solid dispersion of meloxicam-PVP-K-25 (1:5) was characterized by infrared absorption spectroscopy, differential scanning calorimetry, X-ray diffraction analysis, and thin layer chromatography. Percutaneous penetration was studied by using a flow-through diffusion cell system, and besides that showed a lower diffusion rate of solid dispersion of meloxicam-PVP-K-25 compared to meloxicam.

Key words: meloxicam, PVP-K-25, solid dispersion, gel

PENDAHULUAN

Pemakaian obat pada kulit untuk mendapatkan efek sistemik telah banyak dilakukan. Penelitian kuantitatif oleh Treherne membuktikan bahwa sebagian besar molekul kimia diserap melalui kulit secara difusi pasif. Dalam hal ini difusi mengikuti hukum Fick dimana jumlah senyawa yang diserap setiap satuan waktu tergantung pada tetapan permeabilitas dan kelarutan obat⁽¹⁾. Peningkatan kelarutan obat dapat dicapai dengan cara pembentukan garam, kompleks dan perubahan kristal zat aktif^(1,2). Penghantaran obat ionik melalui membran hidrofob belum berhasil karena partisi yang lemah dan difusi yang rendah⁽³⁾.

Lipofilisasi obat ionik tanpa modifikasi struktur kimia untuk meningkatkan penetrasinya melalui membran hidrofob merupakan sesuatu yang ideal. Lipofilisasi ini dapat dicapai dengan pembentukan pasangan ion yang mempunyai kenetralan secara elektrik^(3,4). Pasangan ion yang mempunyai sifat lipofil ini dapat melintasi *barrier stratum corneum* yang mengandung lipida karena kenetralannya secara elektrik.

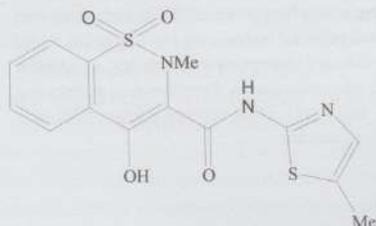
Sistem dispersi padat yang pada umumnya digunakan untuk sediaan peroral (tablet) dapat meningkatkan kelarutan. Peningkatan kelarutan ini disebabkan oleh penurunan ukuran partikel dan perubahan struktur kristal obat menjadi struktur amorf. Dispersi padat dapat didefinisikan sebagai dispersi satu atau lebih zat aktif dalam pembawa yang tidak reaktif atau matriks pada keadaan padat⁽⁵⁾. Sistem dispersi padat dapat diterapkan pada sediaan transdermal untuk mendapatkan sediaan gel yang transparan sehingga dapat dilihat pengaruhnya terhadap absorpsi perkutan.

Meloxicam mempunyai nama kimia 4-hidroksi -2-metil-N-(5-metil-1,3-tiazol-2il)-H-1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksida. Meloxicam berupa serbuk kuning pucat yang praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam aseton, larut dalam dimetilformamida, sangat sukar larut dalam etanol (96%), dan dalam metanol⁽⁶⁾. Meloxicam merupakan obat antiinflamasi nonsteroid yang memberikan efek analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi turunan piroksikam⁽⁷⁾. Meloxicam digunakan dalam pengobatan gejala osteoarthritis pada orang dewasa, dengan dosis oral 7,5 sampai 15 mg sekali sehari. Jika dosis dinaikkan menjadi 30 mg sekali sehari maka akan meningkatkan efek samping pada saluran pencernaan diantaranya ulser,

* Penulis untuk korespondensi, Hp. 08129026821,
e-mail: sukmada@fa.itb.ac.id

pendarahan, dan perforasi^(7,8). Bentuk sediaan meloksikam yang beredar di pasaran selama ini adalah tablet. Rute pemberian meloksikam secara transdermal akan lebih baik daripada oral (tablet). Hal ini karena pemberian secara transdermal dapat menghilangkan gangguan pada saluran cerna. Oleh sebab itu, pengembangan sediaan transdermal dari meloksikam perlu dilakukan.

Dispersi padat meloksikam-PVP K-25 dibuat untuk meningkatkan kelarutannya agar didapat gel yang jernih. Gel dengan kandungan air yang tinggi dapat merubah permeabilitas kulit. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat meloksikam-PVP K-25 terhadap penetrasi percutan dari sediaan gel dengan basis karbopol 940 dan HPMC untuk pengembangan sediaan transdermal meloksikam.



Gambar 1. Struktur kimia meloksikam⁽⁶⁾.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan baku meloksikam sebelumnya dilakukan uji mutu yang meliputi pemerian, kelarutan, identifikasi uji kemurnian dan penetapan kadar menurut BP 2002. PVP K-25 diperiksa menurut *Handbook of Pharmaceutical Excipients* meliputi : pemerian, kelarutan, susut pengeringan, dan identifikasi endapan dengan larutan kalium bikromat. Basis gel yang digunakan yaitu karbopol 940 dan HPMC. Pelarut yang digunakan yaitu metanol, kloroform, natrium hidroksida, dan air suling. Tripsin 0,1% (Difco) digunakan untuk menginkubasi membran dalam larutan dapar fosfat pH 7,4. Membran yang digunakan dari kulit abdominal marmut yang sudah dicukur dan dibilas dengan air suling.

Alat. Timbangan analitik (AG204), timbangan mikrogram (Sartorius), lemari pengering otomatis (WTB Binder Model ED 115), *stirrer* (Janke & Kunkel RW 20), spektrofotometer ultraviolet (Beckman Du7500i), spektrofotometer infra merah (FTIR-Shimadzu 8501), alat *differential scanning calorimeter* (Perkin Elmer), difraktometer, alat sel

difusi, dan alat-alat gelas.

METODE. Penyiapan pelarut. Pelarut campur adalah campuran NaOH 0,01 N - metanol - air (78:20:2). Larutan NaOH 0,01 N sebanyak 780 ml dicampurkan dengan 200 ml metanol dan 20 ml air.

Larutan uji. Lebih kurang 50 mg meloksikam ditimbang seksama dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml kemudian ditambahkan pelarut campur, goyang dan ditambahkan pelarut campur sampai tanda.

Dapar salin fosfat. Dinatrium hidrogen fosfat, kalium dihidrogen fosfat, dan natrium klorida ditimbang seksama berturut - turut sejumlah 2,38, 0,19, 8 g dan dilarutkan dalam air 1000 ml kemudian diatur keasamannya hingga pH = 7,4.

Larutan tripsin 0,1%. Sejumlah 0,1 g tripsin ditimbang seksama dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml kemudian dilarutkan dengan dapar salin fosfat pH 7,4.

Penetapan panjang gelombang maksimum serapan meloksikam dalam pelarut campur. Larutan uji diencerkan hingga konsentrasi 10 µg/ml. Larutan tersebut diukur serapannya pada rentang panjang gelombang 220 - 400 nm.

Pembuatan kurva kalibrasi meloksikam dalam pelarut campur. Larutan uji diencerkan hingga konsentrasi 6 sampai 14 µg/ml. Larutan seri tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum 352 nm.

Penyiapan dispersi padat meloksikam. Meloksikam - PVP K-25 dalam perbandingan bobot (1:15), (1:10), (1:5), (1:4), (1:3), (1:2), (1:1), (2:1), (4:1), (8:1), (10:1), (15:1), dan (20:1) dilarutkan dalam pelarut metilen klorida kemudian dituangkan terbagi-bagi ke cawan penguap dalam lemari asam untuk mempercepat penguapan. Setelah itu diuapkan sampai jenuh ditandai dengan timbulnya endapan. Larutan tersebut dimasukkan ke dalam gelas piala 100 ml dan diaduk terus sampai volumenya berkurang menjadi 30 ml kemudian ditambahkan 100 ml heksan sampai terbentuk butiran endapan halus sebanyak mungkin sambil diaduk dengan cepat. Endapan yang terbentuk disaring dengan kertas saring biasa. Filtrat dianalisis dan padatan hasil penyaringan dikeringkan dalam oven vakum pada suhu 60°C selama 2 jam, kemudian dipindahkan ke oven biasa suhu 60°C selama 24 jam. Dispersi padat kering digerus dan diayak dengan ayakan 100 mesh. Sebelumnya telah dilakukan orientasi pembuatan dispersi padat tanpa penjenjahan dengan heksan.

Uji pengaruh penambahan PVP-K-25 terhadap serapan meloksikam. Sejumlah lebih kurang 50 mg meloksikam dan PVP K-25 ditimbang

seksama, masing-masing dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml, kemudian ditambahkan pelarut metilen klorida, goyang dan diencerkan dengan pelarut metilen klorida sampai tanda. Sebanyak sebelas labu tentukur 50 ml disiapkan. Sejumlah volume yang sama dari larutan meloksikam dan sejumlah volume yang bervariasi dari larutan PVP-K-25 dimasukkan ke dalam labu tentukur 50 ml tersebut kemudian diencerkan sampai tanda. Volume larutan yang dipipet dari larutan meloksikam dan PVP-K-25 diatur sehingga masing-masing labu ukur tersebut mengandung perbandingan bobot sesuai perbandingan dalam pembuatan dispersi padatnya.

Evaluasi dispersi padat meloksikam.
Penetapan kadar dispersi padat meloksikam. Sejumlah lebih kurang 50 mg dispersi padat meloksikam-PVP K-25 ditimbang seksama kemudian dilarutkan dalam pelarut campur. Larutan tersebut dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml dan diencerkan sampai tanda. Larutan dalam labu tentukur tersebut dipipet 1 ml dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 50 ml kemudian diencerkan sampai tanda. Masing-masing larutan encer dari dispersi padat meloksikam diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum.

Penetapan kelarutan dispersi padat meloksikam dalam air suling bebas karbon dioksida. Dispersi padat masing-masing perbandingan ditimbang seksama setara dengan lebih kurang 50 mg meloksikam. Hasil penimbangan tersebut dimasukkan ke dalam Erlenmeyer 50 ml yang telah berisi air suling bebas karbon dioksida sebanyak 25 ml. Erlenmeyer tersebut dimasukkan ke dalam pengocok berpenangas suhu $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$ kemudian dikocok dengan kecepatan 120 rpm selama 24 jam. Setelah itu, hasil pengocokan disaring. Sejumlah 2 ml filtrat dicampurkan dengan 78 ml metanol dan 20 ml air kemudian diencerkan dengan pelarut campur untuk pengukuran serapan pada panjang gelombang maksimum.

Penetapan Koefisien Partisi Meloksikam Bebas. Sejumlah lebih kurang 50 mg meloksikam ditimbang seksama dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml kemudian ditambahkan pelarut campur, digoyang dan diencerkan dengan pelarut campur sampai tanda. Larutan dalam labu tentukur tersebut dipipet 1 ml dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 50 ml kemudian diencerkan sampai tanda. Corong pisah disiapkan dan dimasukkan 25 ml larutan meloksikam dalam *n*-oktanol encer dan 25 ml air. Pengocokan dilakukan pada corong pisah sampai terjadi kesetimbangan. Fasa air dipisahkan dari fasa organik kemudian diencerkan dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum.

Penetapan Koefisien Partisi Dispersi Padat Meloksikam. Sejumlah lebih kurang 50 mg dispersi padat meloksikam ditimbang seksama dan dilarutkan dalam sejumlah air kemudian disaring. Filtrat diencerkan untuk pengukuran serapannya pada panjang gelombang maksimum. Sisa filtrat dipipet 25 ml dan dimasukkan ke dalam corong pisah yang telah berisi *n*-oktanol sebanyak 25 ml. Kedua fasa tersebut dikocok sampai terjadi kesetimbangan. Fasa air dipisahkan kemudian diencerkan untuk pengukuran serapan pada panjang gelombang maksimum.

Pembuatan campuran fisik meloksikam-PVP K-25. Campuran fisik dibuat dengan perbandingan meloksikam - PVP K-25 yang memberikan evaluasi kelarutan terbaik dari dispersi padatnya.

Pembuatan gel meloksikam. Gel meloksikam mengandung 1% atau setara dengan 1% meloksikam.

Gel meloksikam dengan basis karbopol 940. Karbopol 940 sebanyak 1% dispersikan dalam sejumlah air suling kemudian ditambahkan trietanolamin sebanyak 1,2% sampai mengembang dan jernih oleh pengadukan 300 rpm. Zat aktif dan natrium benzoat 0,3% dilarutkan dalam 10% etanol dan sisa air suling. Campuran tersebut dimasukkan ke dalam basis gel diatas kemudian diaduk homogen.

Tabel 1. Formula gel basis karbopol 940

Komponen	F I % (b/b)	F II % (b/b)
Meloksikam bebas	1%	-
Dispersi padat PVP K-25 (1:5)	-	1,63%
penjenuhan heksan		
Karbopol 940	1%	1%
Trietanolamin	1,2%	1,2%
Etanol 95%	10%	10%
Natrium benzoat	0,3%	0,3%
Air suling	ad 100%	ad 100%

Gel meloksikam dengan basis HPMC. Sejumlah 8% HPMC dispersikan dalam sejumlah air suling bersuhu 70°C kemudian diaduk dengan kecepatan 300 rpm sampai mengembang dan jernih. Zat aktif dan natrium benzoat 0,3% dilarutkan dalam 10% etanol dan sisa air suling. Campuran tersebut dimasukkan ke dalam basis gel diatas kemudian diaduk homogen.

Pengukuran Keseragaman Kadar. Sediaan yang setara dengan lebih kurang 5 mg meloksikam ditimbang seksama kemudian dilarutkan dengan pelarut campur. Larutan tersebut dimasukkan ke dalam labu tentukur 25 ml kemudian diencerkan sampai tanda. Larutan tersebut diencerkan kembali

Tabel 2. Formula gel basis HPMC

Komponen	F I % (b/b)	F II % (b/b)
Meloksikam bebas	1%	-
Dispersi padat PVP K-25 (1:5) penjuhan heksan	-	1,63%
HPMC	8%	8%
Etanol 95%	10%	10%
Natrium benzoat	0,3%	0,3%
Air suling	ad 100%	ad 100%

hingga konsentrasi 8 mg/ml untuk pengukuran serapannya pada panjang gelombang maksimum 352 nm.

Pengukuran viskositas sediaan. Viskositas sediaan diukur dengan viskometer Brookfield dengan menggunakan *spindle* B pada 100 rpm. Sediaan sebanyak 100 gram dimasukkan ke dalam gelas piala 100 ml kemudian diratakan dan diukur.

Pengukuran pH sediaan. pH sediaan diukur dengan pH meter pada sediaan sebanyak 100 gram.

Uji difusi sediaan gel meloksikam.
Pembuatan Membran Kulit. Kulit abdominal marmut yang sudah dicukur dibersihkan dan dibilas dengan air suling kemudian dimasukkan ke dalam larutan tripsin 0,1%. Rendaman tersebut diinkubasikan pada suhu 37 °C selama 30 menit dan dilanjutkan inkubasinya pada suhu 45°C selama 2 jam. Membran kulit dicuci tiga kali dengan air, dikeringkan, dibuat dengan diameter 2,7 cm dan ditimbang. Membran yang digunakan mempunyai jari-jari dan berat relatif sama.

Uji difusi. Uji difusi dilakukan dengan metode *Flow through* yang terdiri dari sel difusi, pompa peristaltik, pengaduk, gelas piala, tangas air, penampung reseptor, termometer dan selang dengan diameter 1,5 cm. Suhu sistem 37±0,5°C dengan cairan sirkulasi aquabidestilata sebanyak 70 ml. Pompa peristaltik menghisap cairan reseptor dari gelas kimia kemudian dipompa ke sel difusi melewati penghilang gelembung sehingga aliran terjadi secara hidrodinamis. Kemudian cairan dialirkan kembali ke reseptor. Proses dilakukan selama 3 jam. Cuplikan diambil dari cairan reseptor dalam gelas kimia sebanyak 5 ml dan diencerkan dengan pelarut campur dalam labu tentukur 10 ml. Setiap pengambilan selalu diganti dengan aquabidestilata sebanyak 5 ml. Cuplikan diambil dengan selang waktu 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160 dan 180 menit kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Setelah itu, pembuatan kurva kalibrasi meloksikam dalam air - pelarut campur (1:1) menggunakan prosedur yang sama dengan pembuatan kurva

kalibrasi meloksikam dalam pelarut campur saja.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan bahan baku menunjukkan bahwa bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian sesuai dengan persyaratan pustaka sehingga bahan-bahan tersebut dapat digunakan.

Hasil pengamatan uji pengaruh penambahan PVP K-25 terhadap serapan meloksikam menunjukkan bahwa PVP K-25 tidak mempengaruhi serapan meloksikam secara bermakna. Oleh karena itu, pada penentuan kadar meloksikam dalam dispersi padat, uji kelarutan, koefisien partisi, dan difusi tidak memerlukan kurva kalibrasi meloksikam yang mengandung PVP K-25. Pada uji ini dipilih pelarut metilen klorida untuk mengetahui apakah ada interaksi dalam dispersi padat yang dibuat dengan menggunakan pelarut metilen klorida yang dapat merubah serapan meloksikam murni.

Pembuatan dispersi padat ini dilakukan agar kelarutan meloksikam dapat meningkat dengan menggunakan pembawa PVP K-25 yang bersifat hidrofilik. Metode yang dipilih adalah metode pelarutan, karena sifat PVP K-25 setelah dilelehkan akan menjadi padat yang sangat keras pada suhu kamar. Pelarut yang digunakan adalah pelarut yang bisa melarutkan meloksikam maupun PVP K-25 dengan jumlah tidak terlalu banyak. Selain itu pelarut harus dapat cepat menguap.

Hasil orientasi menunjukkan bahwa metilen klorida memenuhi persyaratan tersebut sehingga dapat dibuat dispersi padat dengan berbagai perbandingan. Pada perbandingan bobot meloksikam - PVP K-25 (1 : 2) sampai (1 : 5) didapat padatan

Tabel 3. Data serapan pengaruh penambahan PVP K-25 terhadap serapan meloksikam dalam metilen klorida pada panjang gelombang 333 nm

Rasio Kadar Meloksikam : PVP (µg/ml)	Serapan
1:5	0.5865
1:4	0.5890
1:3	0.5869
1:2	0.5856
1:1	0.5832
1:0	0.5848
2:1	0.5788
4:1	0.5928
8:1	0.5786
10:1	0.5848
15:1	0.5807
20:1	0.5924

hasil dispersi padat setelah pengeringan yang keras, susah dikerok dari wadah, dan susah digerus. Kemudian dicari modifikasi metode yang dapat mengatasi masalah tersebut. Metode penjuhan dengan heksan ternyata menghasilkan endapan yang halus, tidak keras dan bisa digerus sampai perbandingan meloksikam-PVP K-25 (1 : 5).

Meloksikam dan PVP K-25 yang dilarutkan dalam metilen klorida diuapkan sampai volume 30 ml, kemudian ditambahkan 100 ml heksan sehingga larutan menjadi lewat jenuh dan mengendap. Pemilihan volume 30 ml sebagai batas penguapan karena semakin sedikit volume larutan maka semakin banyak endapan yang dihasilkan akan tetapi jika volumenya terus dikecilkan maka akan semakin kental sehingga susah terjadi kristalisasi.

Hasil penetapan kadar meloksikam dalam dispersi padat dengan berbagai perbandingan menunjukkan bahwa kadar meloksikam semakin tinggi dalam dispersi padat seiring dengan menurunnya rasio PVP K-25. Hal ini diduga karena hanya PVP K-25 yang berinteraksi cukup kuat dengan meloksikam dengan ikatan-ikatan tertentu yang dapat mengendap ketika dijenuhkan oleh heksan.

Hasil uji kelarutan dalam air suling bebas CO₂ menunjukkan bahwa dispersi padat dengan penjuhan heksan yang mempunyai perbandingan bobot awal meloksikam-PVP K-25 (1 : 5) menunjukkan kelarutan tertinggi. Hal ini karena prosentase PVP K-25 yang terendapkan paling besar dengan kandungan meloksikam yang rendah. Kandungan PVP K-25 yang besar dapat mempengaruhi kelarutan karena sifatnya yang hidrofil. Selain itu peningkatan kelarutan dipengaruhi pula oleh dispersi padat sendiri yang akan menghasilkan bentuk meloksikam yang amorf. Nilai kelarutan ini berpengaruh kepada nilai koefisien partisi *n*-oktanol/air yang sangat kecil yaitu 0,0647. Penetapan nilai

Rf menunjukkan bahwa interaksi meloksikam dengan PVP K-25 dalam dispersi padat tidak menghasilkan senyawa baru. Nilai Rf dispersi padatnya sama dengan Rf meloksikam murni.

Sediaan gel meloksikam dibuat dengan menggunakan dua basis yaitu basis Karbopol 940 dan basis HPMC yang mempunyai prinsip pembentukan gel yang berbeda. Karbopol merupakan polimer yang bersifat asam dimana jika terdispersi dalam air akan membentuk larutan koloidal yang viskositasnya meningkat dengan penetralan oleh suatu basa. Senyawa basa yang digunakan adalah trietanolamin. HPMC dalam air dingin akan membentuk larutan kental. Jika suhu larutan HPMC dinaikkan maka akan terbentuk gel. Pemanasan akan menyebabkan meningkatnya interaksi antar rantai-rantai polimer HPMC. Pada setiap formula dari kedua basis tersebut ditambahkan etanol 10% (b/b) yang bertujuan untuk membasahi meloksikam. Berdasarkan evaluasi dispersi padat maka dipilih dispersi padat meloksikam-PVP K-25 (1 : 5) dengan penjuhan heksan. Oleh sebab itu, tiap basis yang berbeda dibuat untuk sediaan yang mengandung meloksikam tanpa modifikasi (bebas) dan yang menggunakan dispersi padat meloksikam-PVP K-25 dengan penjuhan heksan.

Hasil evaluasi sediaan yang meliputi keseragaman kandungan, pH dan viskositas menunjukkan bahwa formula yang dibuat cukup baik sehingga dapat digunakan untuk uji difusi. Uji difusi dilakukan dengan menggunakan membran dari kulit marmut. Metode pembuatannya dikembangkan dari pembuatan membran dari kulit tikus.

Hasil pengembangan menunjukkan bahwa metode untuk pembuatan membran dari kulit marmut lebih cepat, sederhana dan efisien dimana hanya menggunakan konsentrasi larutan tripsin 0,1% karena kulit abdomen marmut memiliki kandungan lipid yang sedikit. Pemilihan kulit marmut dengan alasan struktur

Tabel 4. Data difusi meloksikam dari gel dengan basis karbopol 940

Waktu (menit)	Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Dispersi padat meloksikam - PVP K-2 5 dengan penjuhan heksan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0
20	24,10	4,97
40	40,98	70,81
60	62,97	89,03
80	88,58	92,5
100	110,13	121,28
120	120,82	133,93
140	147,04	137,39
160	155,32	152,01
180	178,52	179,43

Tabel 5. Data difusi meloksikam dari gel dengan basis HPMC

Waktu (menit)	Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Dispersi Padat Meloksikam - PVP K-25 dengan Penjenuhan Heksan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0
20	17,78	53,63
40	32,09	62,15
60	49,72	65,84
80	62,97	69,15
100	65,98	70,81
120	81,65	87,23
140	109,53	93,56
160	142,82	114,80
180	168,13	133,78

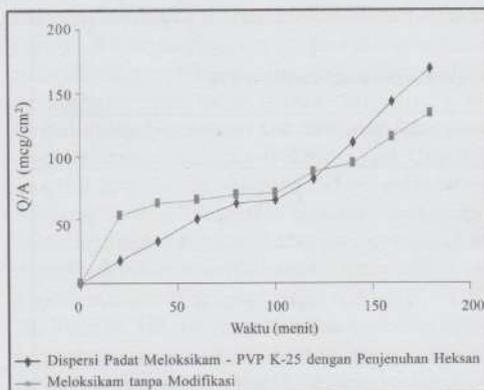
kulit marmut mendekati struktur kulit manusia.

Hasil uji difusi menunjukkan perbedaan bermakna jumlah terdifusi per satuan luas antara FI ($168,13 \text{ mg}/\text{cm}^2$) dengan FII ($133,78 \text{ mg}/\text{cm}^2$) dalam basis HPMC, sedangkan dalam basis karbopol 940 FI ($178,52 \text{ mg}/\text{cm}^2$) dan FII ($179,43 \text{ mg}/\text{cm}^2$) tidak berbeda secara bermakna pada uji dua arah dengan aras $p=0,05$. FI berisi meloksikam bebas sedangkan FII berisi meloksikam hasil dispersi padat dengan PVP K-25 dengan penjenuhan heksan. Hal ini menunjukkan bahwa walaupun kondisi basa pada basis karbopol 940 dan pembentukan dispersi padat PVP K-25 meningkatkan kelarutan meloksikam pada FII tetapi kekuatan penjeratan PVP K-25 terhadap meloksikam mengakibatkan efek peningkatan kelarutan tersebut tidak menyebabkan perbedaan bermakna jumlah terdifusinya per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dengan FI yang berisi meloksikam tanpa modifikasi (bebas).

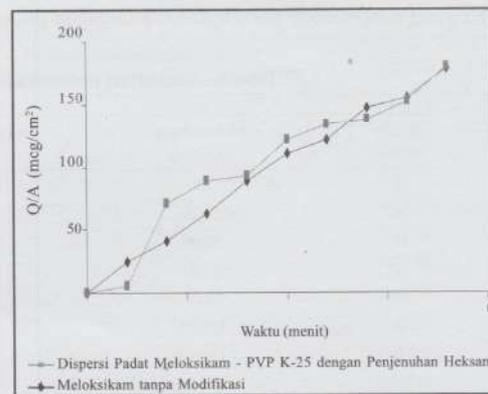
Pada basis HPMC, FI justru mempunyai jumlah terdifusi per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) yang lebih besar

dari FII. Hal ini menunjukkan efek penjeratan PVP K-25 yang besar terhadap meloksikam lebih kuat pengaruhnya terhadap difusi meloksikam dalam basis daripada efek kelarutannya yang besar. Efek penjeratan PVP K-25 yang kuat menyebabkan jumlah terdifusi per satuan luas dari meloksikam menjadi rendah.

Perbedaan basis mempengaruhi secara bermakna jumlah terdifusi per satuan luas dari bentuk meloksikam bebas dengan bentuk dispersi padatnya. FI dan FII basis karbopol 940 mempunyai jumlah terdifusi per satuan luas meloksikam yang lebih besar dari FI dan FII basis HPMC. Hal ini karena kondisi basa pada basis karbopol 940 membantu kelarutan meloksikam pada FI dan FII dan kekuatan penjeratan PVP K-25 terhadap meloksikam dalam basis HPMC lebih besar daripada basis karbopol 940. Walaupun PVP K-25 dapat meningkatkan hidrasi kulit yang akan meningkatkan permeabilitas obat yang bersifat hidrofil akan tetapi efek penjeratannya dapat merugikan karena meloksikam yang berikatan dengan PVP



Gambar 2. Profil difusi meloksikam dari sediaan gel dengan basis karbopol 940.



Gambar 3. Profil difusi meloksikam dari sediaan gel dengan basis HPMC.

K-25 mempunyai bobot molekul yang besar yang akan menyulitkan difusinya dalam membran.

Menurut Plaizier, ada interaksi antara senyawa povidon (PVP) dengan senyawa aromatik (meloksikam). Senyawa-senyawa aromatik dalam keadaan nonionik mempunyai konstanta pengikatan yang lebih besar sehingga mempunyai kecenderungan untuk membentuk kompleks dengan povidon. Dalam hal ini ikatan hidrofob memegang peranan penting. Oleh sebab itu, pada basis HPMC efek penjeratan PVP K-25 terhadap meloksikam diperkuat oleh kondisi basis HPMC yang lebih asam daripada karbopol 940 yang memungkinkan meloksikam berada dalam bentuk nonionik lebih banyak(9).

Berdasarkan hasil penelitian Gupta S.K, dkk diketahui bahwa studi banding antara gel meloksikam, diklofenak dan piroksikam pada tikus menunjukkan hasil bahwa meloksikam meningkatkan efek proteksi terhadap inflamasi lebih besar dari kedua zat lainnya(10). Dari penelitian oleh Lafuente MP, diketahui bahwa pemberian meloksikam secara transdermal pada anjing sebelum operasi memberikan efek yang cepat pada penyembuhan luka(11). Selain itu, dari penelitian oleh Miranda HF, diketahui bahwa dispersi padat meloksikam dengan susu skim menunjukkan peningkatan kelarutan tiga kalinya dibanding dengan meloksikam murni dan campuran fisiknya(12). Dari penelitian lain diketahui bahwa piroksikam dalam gel (karbopol 940) menunjukkan efek meningkatkan sifat elastisitas yang berbanding lurus dengan konsentrasi karbopol 940(13).

SIMPULAN

Pembentukan dispersi padat PVP K-25 dapat meningkatkan kelarutan meloksikam dalam air. Pada pengujian difusi, pembentukan dispersi padat meloksikam tidak memberikan pengaruh terhadap jumlah terdifusi meloksikam per satuan luas (mg/cm²) dalam basis karbopol 940 dan bahkan menurunkannya dalam basis HPMC.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aiache JM. Farmasetika 2 – biofarmasi, terjemahan Soeratri W. Surabaya: Airlangga University Press; 1993. hal.171 – 175, 461 – 462.
2. Abdou H. Dissolution, bioavailability and bioequivalence. Easton: Mack Publ and Co;1989.p. 56-57.
3. Lee SJ. Hydrophobization of ionic drugs for transport through membrane, in advance in drug delivery system. In: Anderson JM, editor. New York: Elseiver Science Publisher BV; 1987.p.3 – 12.
4. Cheong A. Enhanced percutaneous absorption of piroxicam via salt formation with ethanolamines, *Pharm Res.* 2002;19(9):1375 – 1379.
5. Chiou WL dan Riegelman L. Pharmaceutical application of solid dispersion system, *J Pharm Sci.* 1971; 60:1281 – 1302.
6. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Office; 2002.p.1110 – 1111.
7. American Society of Hospital Pharmacist. American hospital formulary drugs information. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacist Inc; 2002.p.2008-2009.
8. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 8th ed. New York: The Mc Graw-Hill Co Inc; 2001.p.606.
9. Plaizier JA and Neve RE. Interaction of povidone with aromatic compound III: thermodynamic of binding equilibria and interaction force in buffer solution at varying pH value and varying dielectric constant. *J Pharm Sci.* 1982;76(10):552 – 555.
10. Gupta SK, Bansal P, Bhardwarj RK, Jaiswal J and Velpandian T. Comparison of analgesic and antiinflammatory activity of meloxicam gel with diclofenac and piroxicam gels in animal models: pharmacokinetic parameters after topical application. 2002;15(2):105-111.
11. Lafuente MP, Franch J, Durall I, Diaz-Bertrana MC and Marquez RM. Comparison between meloxicam and transdermally administered fentanyl for treatment of postoperative pain in dogs undergoing osteotomy of the tibia and fibula and placement of uniplanar external distraction device. 2006;227(11):1768 – 74.
12. Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal antiinflammatory drugs in experimental acute pain. 2006;121 (1-2):22-8.
13. Sasutjarit AR, Sirivat A, Vayumhasuwan P. Viscoelastic properties of carbopol 940 gels and their relationships to piroxicam diffusion coefficients in gel bases. 2005;22(12):2134-40.