

PENGARUH PROPILEN GLIKOL DAN MENTHOL SEBAGAI *ENHANCER* TERHADAP SIFAT DAN STABILITAS FISIK SERTA EFEKTIFITAS ANTI INFLAMASI EMULGEL MELOKSİKAM

(The Effect Of Propylene Glycol And Menthol As An Enhancer On Physical Properties And Physical Stability As Well As The Effectiveness Of Anti Inflammation Of Meloxicam Emulgels)

(Submitted : 02 November 2019, Accepted : 02 Juli 2020)

Asa Falahi¹, Siti Nur Azizah², Elifina Indriani³, Cici Indah⁴

Program Studi Farmasi, Diploma Tiga Farmasi
Akademi Farmasi Jember
Email: asafalahi13@gmail.com

ABSTRAK

Meloksikam adalah obat golongan anti inflamasi non-steroid (AINS) yang banyak digunakan untuk mengobati nyeri dan inflamasi. Penggunaan oral Meloksikam dapat menimbulkan berbagai efek samping sistemik. Pemakaian transdermal diketahui mampu mencapai konsentrasi efektif pada jaringan target, dengan konsentrasi plasma yang lebih rendah dibanding penggunaan oral, sehingga dapat mengurangi resiko efek samping sistemiknya. Penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan emulgel untuk penghantaran transdermal Meloksikam. Propilenglikol 10% dan menthol 3% digunakan sebagai peningkat penetrasi. Sediaan dievaluasi meliputi pengamatan organoleptik, pH, viskositas, daya sebar serta pengujian stabilitas fisik menggunakan metode freeze thaw. Sediaan emulgel memenuhi persyaratan sifat fisik yang ditentukan baik sebelum maupun setelah kurun waktu penyimpanan 3 siklus pada suhu freeze dan thaw. Efektifitas anti inflamasi paling baik ditunjukkan pada formula 3 yaitu emulgel dengan enhancer menthol.

Kata kunci : Meloksikam, transdermal, emulgel, peningkat penetrasi.

ABSTRACT

Meloxicam as an non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) used for pain and inflammation treatment. However, there are some serious adverse effects associated with oral use of NSAIDs. Transdermal route is known to reach effective local concentration with low plasma concentration resulting in reduction systemic adverse effects. The objectives of this study was to formulate emulgel of Meloxicam for transdermal delivery. Meloxicam emulgel was prepared using 10% of propylene glycol and 3% of menthol as penetrant enhancer. Evaluation of preparation such as organoleptic evaluation, pH, viscosity, spreading coefficient and physical stability test using freeze thaw method. Emulgels found to be adequate of physical properties determined, both before and after the storage for 3 cycles at freeze and thaw temperature. The effectiveness of anti-inflammatory is best shown in formula 3, that is a meloxicam emulgel with menthol enhancers.

Keywords : Meloxicam, transdermal, emulgel, penetration enhancer.

PENDAHULUAN

Penyakit sendi telah banyak diderita oleh geriatri, diantaranya ialah *Rheumatoid arthritis* (RA) dan *Osteoarthritis* (OA). Meloksikam merupakan obat lini pertama untuk pengobatan penyakit sendi. Kelemahan meloksikam dalam penggunaan secara peroral yaitu memperlambat waktu onset meloksikam secara oral sekitar 4-5 jam dalam keadaan berpuasa dan 5-6 jam dalam keadaan makan (Gardouh *et al.*, 2013). Meloksikam sendiri diharapkan menimbulkan efek yang cepat untuk mengatasi rasa nyeri. Terjadi efek samping lainnya sebesar 15 - 20% pada pasien seperti gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual dan diare (Aronson, 2005). Untuk menghindari efek samping penggunaan secara peroral dan dapat mencapai tujuan dari penggunaan meloksikam, maka dikembangkan pemberian meloksikam dengan rute pemberian melalui kulit yaitu emulgel. Emulgel meloksikam membutuhkan enhancer untuk meningkatkan permeasi. Digunakan propilen glikol 10% dan menthol 3% sebagai enhancer pada emulgel kali ini.

METODE PENELITIAN

Sediaan emulgel dibuat dengan cara memanaskan fase air dan fase minyak sampai suhu 60-70°C. Kedua fase dicampur selama 5 menit. Ditambahkan *gelling agent* yang telah dikembangkan sambil diaduk dengan kecepatan 500 rpm selama 10 menit. Dilakukan uji fisik pada sediaan emulgel meliputi organoleptis, pH, viskositas, daya sebar dan efektifitas anti inflamasi.

Tabel 1. Susunan formula

Komposisi	Formula (%)		
	F(1)	F(2)	F(3)
Meloksikam	0,3	0,3	0,3
CMC Na	3	3	3
VCO	20	20	20
Na lauril sulfat	0,5	0,5	0,5
Setil alkohol	5	5	5
Setostearil alkohol	4,5	4,5	4,5
Propilen glikol	-	10	-
Menthol	-	-	3
Trietanolamin (TEA)	1	1	1
Metil paraben	0,18	0,18	0,18
Aquades	65,52	55,52	62,52
Jumlah	100	100	100

1. Pengujian organoleptis

Pengujian meliputi bentuk, warna, dan bau emulgel yang dihasilkan. Pengujian organoleptis ini dilakukan secara visual dengan dibandingkan pada parameter.

2. Pengujian pH

Pengujian pH dilakukan dengan cara menimbang 1 gram sampel emulgel kemudian ditambahkan 10 ml aquades bebas CO₂ dalam gelas beker. pH sediaan diketahui dari angka yang ditunjukkan oleh pH meter digital (Saleem *and* Bala, 2010). Persyaratan pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 5–9 (Murahata *and* Aronson, 1994), sedangkan pH pada kulit yang inflamasi yaitu 8 (Jain *and* Pathak, 2010).

3. Pengujian viskositas

Emulgel ditimbang sebanyak 50 g dalam *beaker glass*. Viskositas sediaan semisolid yang cocok untuk pemencetan dari *tube*, dan selanjutnya untuk memudahkan pemakaiannya adalah sekitar 50 sampai 1000 dPa.s, optimalnya 200 dPa.s (Langenbucher *and* Lange, 2007).

4. Pengujian daya sebar

Emulgel sebanyak 1 gram diletakkan pada pusat antara dua lempeng gelas kaca bulat. Lempeng sebelah atas dibebani dengan meletakkan beban seberat 10 g selama 1 menit. Amati diameter sebaran sampel. Hal ini dilakukan terus menerus hingga diperoleh diameter yang konstan untuk melihat pengaruh beban terhadap perubahan diameter sebar gel. Daya sebar yang disyaratkan untuk sediaan transdermal adalah 3–7 cm (Garg *et al.*, 2005).

5. Uji Freeze Thaw

Metode *freeze thaw* dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu 4°C selama 48 jam kemudian dipindahkan ke suhu 40°C selama 48 jam (1 siklus). Setelah itu dilanjutkan sampai lima siklus. Setiap satu siklus selesai, dilihat ada tidaknya pemisahan fase pada sediaan (Priani *et al.*, 2013).

6. Uji efektifitas anti inflamasi

Efek anti inflamasi emulgel meloksikam diaplikasikan secara topikal pada tikus Wistar jantan dengan metode edema cakar yang diinduksi karagenan. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok yaitu (1 kelompok kontrol, 2 kelompok perlakuan). Selang waktu 30 menit setelah aplikasi formula (0,5 g), tikus dari kelompok yang diobati diberi injeksi subkutan dengan 1% (m/V) larutan karagenan dalam salin (0,1 mL) ke situs plantar dari cakar kanan belakang. Volume telapak diukur menggunakan plethysmometer sebelum dan 30 menit setelah pemberian karagenan. Penghambatan persen edema dihitung untuk setiap tikus dan perbedaan pada tiap formula emulgel meloksikam dievaluasi

menggunakan rumus % *hind paw thickness* (Widyaningrum *et al.*, 2017).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Organoleptis

Tabel 2. Hasil uji organoleptis

Formula	Freeze thaw	Organoleptis		
		Bentuk	Warna	Bau
1	Sebelum	Kental	Putih	Tidak berbau
	Sesudah	Kental	Putih	Tidak berbau
2	Sebelum	Kental	Putih	Tidak berbau
	Sesudah	Kental	Putih	Tidak berbau
3	Sebelum	Kental	Putih	Bau menthol
	Sesudah	Kental	Putih	Bau menthol

Hasil uji organoleptis menunjukkan bahwa setiap formula tidak mengalami perubahan bentuk, bau dan warna sebelum dan setelah uji freeze thaw 3 siklus. Hal tersebut menunjukkan bahwa ketiga formula tetap stabil selama penyimpanan suhu *freeze thaw*. Data hasil uji organoleptis dapat dilihat pada tabel 2.

pH

pH dari ketiga formula sebelum dan setelah uji *freeze thaw* 3 siklus memenuhi syarat yang diinginkan. Persyaratan pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 5–9 (Murahata and Aronson, 1994). pH yang sesuai dengan kulit adalah 4,5-6,5 (Tranggono, 2007). Pada penelitian pH pada penelitian ini terjadi penurunan pH sediaan dikarenakan perubahan suhu ekstrim yang terjadi pada stabilitas *freeze thaw* dan dikarenakan adanya bahan aktif meloksikam yang bersifat asam (Ayunin K., 2017). Berdasarkan data statistika nilai pH pada ketiga formula, tidak menunjukkan adanya perbedaan baik sebelum maupun sesudah *freeze thaw*. Hal ini menjelaskan bahwa sediaan tetap stabil selama penyimpanan selama 3 siklus pada suhu ekstrim.

Tabel 3. Data hasil uji pH.

Formula	Freeze thaw	pH
1	Sebelum	5,3
	Sesudah	5,1
2	Sebelum	5,7
	Sesudah	5,3
3	Sebelum	5,7
	Sesudah	5,4

Viskositas

Emulgel yang baik adalah emulgel yang tidak terlalu kental. Sediaan emulgel yang terlalu kental atau terlalu encer akan menyulitkan dalam

penggunaannya (Retnowati, 2013). Data hasil uji viskositas dapat dilihat pada tabel 4. Berdasarkan data hasil uji viskositas tersebut, dapat disimpulkan bahwa viskositas dari ketiga formula sebelum dan setelah uji freeze thaw 3 siklus memenuhi syarat yang diinginkan. Viskositas sediaan semisolid yang cocok untuk pemencetan dari *tube*, dan selanjutnya untuk memudahkan pemakaiannya adalah sekitar 50 sampai 1000 Langenbucher dan dan Lange, 2007).

Hasil uji viskositas saat sesudah freeze thaw menunjukkan nilai yang menurun pada ketiga formula. Hal tersebut dipengaruhi oleh konsentrasi CMC Na sebagai *gelling agent*. CMC Na memiliki kontribusi terhadap viskositas yaitu 41,34%. Ketika ada perubahan konsentrasi pada CMC Na akan berpengaruh terhadap respon viskositas yang dihasilkan. Semakin rendah konsentrasi CMC Na, maka semakin rendah juga pembentukan matrix. Sehingga belum mampu mempertahankan konsistensi, begitu pula sebaliknya (Huan *et al.*, 2016). Menurut Widiatoko, R.K (2013) suhu tinggi mampu mempermanenkan penurunan kekentalan sehingga membuat viskositas emulgel meloksikam menjadi menurun.

Tabel 6.3. Data hasil uji viskositas

Formula	Freeze thaw	Viskositas (dPa.s)
1	Sebelum	247
	Sesudah	230
2	Sebelum	320
	Sesudah	303
3	Sebelum	383
	Sesudah	300

Sebelum dan sesudah pengujian stabilitas fisik menunjukkan viskositas tetap dalam rentang emulgel yang baik dan sesuai dengan literatur. stabilitas fisik viskositas menunjukkan bahwa tidak adanya perubahan yang signifikan. Nilai viskositas tidak menunjukkan adanya perbedaan baik sebelum maupun sesudah *freeze thaw*. Hal ini menjelaskan bahwa sediaan tetap stabil selama penyimpanan selama 3 siklus pada suhu ekstrim.

Daya sebar

Daya sebar yang disyaratkan untuk sediaan transdermal adalah 3–7 cm (Garg *et al.*, 2005). Hasil data statistik daya sebar pada ketiga formula menunjukkan tidak ada perbedaan sebelum dan sesudah uji stabilitas. Hal tersebut

berarti bahwa ketiga formula tersebut tetap stabil selama masa penyimpanan pada suhu ekstrim.

Tabel 5. Data hasil uji daya sebar

Formula	Freeze thaw	Daya sebar (cm)
1	Sebelum	5,5
	Sesudah	5,3
2	Sebelum	4,8
	Sesudah	4,1
3	Sebelum	4,6
	Sesudah	4,6

Efektifitas anti inflamasi

Berdasarkan data pada tabel 6, dapat disimpulkan bahwa emulgel meloksikam yang paling efektif adalah emulgel yang mengandung *enhancer* menthol.

Tabel 6. Data hasil uji efektifitas antiinflamasi

Formula	Ketebalan kaki belakang
1	51,51%
2	35,13%
3	8,10%

Menthol dapat terdistribusi seckara istimewa ke dalam ruang antar sel stratum korneum dan mengganggu secara reversibel dari domain lipid antar sel. Ketika methol digunakan bersama bahan aktif dalam sesuatu sediaan maka bahan aktif tersebut bergeser kearah *headgroup* dari bilayer pada lapisan stratum korneum. Sehingga penghalang energi pusat berkurang. Hal inilah yang memfasilitasi permeasi bahan aktif (Changjiang H. *et al.*, 2019).

Propilenglikol juga berkontribusi dalam permeasi meloksikam. Adanya propilen glikol menimbulkan efek tekanan titik beku pada lipid di *stratum corneum* kulit. Hal tersebut menunjukan adanya interaksi propilen glikol dengan lipid pada suhu kulit. Pemisahaan fase minyak pada *stratum corneum* kulit tersebut menimbulkan efek peningkatan yang kecil pada permeasi bahan aktif meloksikam (Yamane M. A. *et al.*, 2011). Mekanisme menthol dan propilen glikol seperti yang telah dijelaskan tersebut yang menyebabkan adanya perbedaan efektifitas antiinflamasi pada emulgel meloksikam. Menthol lebih baik dalam menghantarkan meloksikam dibanding Propilen glikol, sehingga emulgel dengan *enhancer* menthol lebih efektif meredakan inflamasi.

KESIMPULAN

Tidak ada perubahan stabilitas fisik organoleptik dan tipe emulsi, pH, viskositas, daya sebar pada sediaan emulgel meloksikam dengan *enhancer* propilen glikol dan menthol baik sebelum dan sesudah freeze thaw. Sediaan emulgel meloksikam efektif sebagai antiinflamasi.

PENGHARGAAN

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Akademi Farmasi Jember atas dana hibah penelitian tahun 2018/2019.

DAFTAR PUSTAKA

- Aronson, J. K. 2005. *Meyler's Side effects of Drug*, Fifteenth Edition. Oxford: Pharmaceutical Press.
- Changjiang H., Huangjie W., Lida T., dan Fancui M. 2019. Penetration enhancement of menthol on quercetin through skin: insights from atomistic simulation. *Journal of Molecular Modeling*. DOI: 10.1007/s00894-019-4135-z.
- Gardouh AR, Ghorab MM, Badawy SS, Gales RB. 2013. Preparation and characterization of mucohesive buccal film for delivery of meloxicam. *BPJR* 3:743-766.
- Garg, A., Anggarwal, D., Garg, S., Singla, A.K., 2002. *Spreading of Semisolid Formulation : An Update*. Phamaceutical Technology. USA, pp. 84-104.
- Jain, D., dan Pathak, K. 2010. Design, Characterization, and Evaluation of Meloxicam Gel Prepared by Suspension and Solution Polymerization Using Solubility Parameter as the Basis for Development. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 11, No. 1. DOI: 10.1208/s12249-009-9369-0.
- Langenbucher dan Lange. 2007. "Reologi Farmasetik". Dalam Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi Ketiga. No 1 Jakarta: Universitas Indonesia Press.

- Murahata, R.I., dan Aronson, P.M. 1994. The Relationship Between Solution pH and Clinical Irritancy for Carboxylic Acid-based Personal Washing Products.
- Priani SE, Darijanto ST, Suciati T, Iwo MI. 2013. Formulasi Sediaan Emulgel Untuk Penghantaran Transdermal Ketoprofen. *Acta Pharmaceutica Indonesia*. Vol. XXXVIII. No. 1, 37.
- Retnowati, D.A. 2013. Optimasi Formulasi Gel Minyak Atsiri Buah Adas (*Foeniculum vulgare*) dengan Kombinasi Propilen Glikol-Carbopol Terhadap Sifat Fisik dan Aktivitas Repelan pada Nyamuk Anopheles Aconitus Betina. *Naskah Publik*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Saleem, M.A., Bala, S. 2010. Formulation & Evaluation of Meloxicam Solid Dispersion Incorporated Topical Gels. *Int. J. Pharm & Bio Sci*. ISSN 0975-6299. Vol.1 (3): 1-9.
- Tranggono., 2007. Buku *Pegangan Ilmu Pengantar Kosmetik*. Gramedia. Jakarta.
- Widyaningrum I, Hariyadi D M dan Hendradi E. 2017. Anti-Inflammatory Evaluation of NLC (Nanostructured Lipid Carriers) Meloxicam In-Vivo. *International Journal of Drug Delivery Technology*; 7(4); 327-331.
- Yamane M. A., Williams A. C., Barry W. 2011. Terpene Penetration Enhancers in Propylene Glycol/water Co-solvent Systems: Effectiveness and Mechanism of Action. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol 47, Issue 12A.