

STABILITAS FISIK EMULGEL MELOKSİKAM MENGGUNAKAN METODE *FREEZE THAW*

Asa Falahi*¹, Cici Indah F¹, Elfina Indriyani¹
Diploma Tiga Farmasi, Akademi Farmasi Jember¹
*Email: asafalahi13@gmail.com

ABSTRACT

Emulgel is a semi-solid preparation, in the form of an emulsion where the viscosity is increased by the addition of the gelling agent. Emulgel can be used for formulations of active substances that are difficult to dissolve in water. Meloxicam is a first-line treatment to treat rheumatoid arthritis and osteoarthritis. The aim of the study was determine the stability of the physical properties of emulgel meloxicam with the Freeze thaw test. The research design used was quasi experimental. In this study there were 2 storage temperatures, the freeze temperature of 4-8°C and thaw temperature of 40-48°C. The treatment was carried out in 3 cycles for 6 days. Physical stability test of organoleptic (color, odor, and dosage form) showed no difference during storage. Physical stability test of homogeneity also showed no difference during storage. Physical stability of the emulsion type showed that there was no phase separation in the emulsifying gel during storage. Significance of pH is 0,083 ($p > 0,05$), viscosity is 0,083 ($p > 0,05$), and spreadability is 0,102 ($p > 0,05$) can be interpreted that the physical stability of pH, viscosity and dispersion power has no significant difference. From all research data, it can be seen that the meloxicam emulgel preparation did not change in physical stability after passing 3 cycles.

Keywords: *emulgel, meloxicam, freeze thaw, physical stability.*

PENDAHULUAN

Penyakit sendi telah banyak diderita oleh geriatri, diantaranya ialah Rheumatoid arthritis (RA) dan Osteoarthritis (OA). Rheumatoid arthritis (RA) dan Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit radang yang paling umum yang ditandai dengan peradangan sendi simetris yang ditandai dengan nyeri dengan munculnya gejala panas serta pembengkakan dan kekakuan pada sendi. Jadi dibutuhkan obat anti inflamasi non-steroid dan analgesik sebagai pengobatan lini pertama yaitu meloksikam (Gardouh *et al.*, 2013). Kelemahan meloksikam dalam penggunaan secara peroral menurut Gardouh *et al* (2013) yaitu memperlambat waktu onset meloksikam secara oral sekitar 4-5 jam dalam keadaan berpuasa dan 5-6 jam dalam keadaan makan. Meloksikam sendiri diharapkan menimbulkan efek yang cepat untuk mengatasi rasa nyeri. Terjadi efek samping lainnya sebesar 15-20 % pada pasien seperti gangguan gastro intestinal, dispepsia, mual, dan diare (Aronson, 2005). Untuk menghindari efek samping penggunaan secara peroral tersebut, perlu dikembangkan pemberian meloksikam dengan rute lain yaitu pemberian melalui kulit.

Bahan obat yang dapat diberikan melalui kulit harus memenuhi beberapa syarat diantaranya bahan obat harus memiliki berat molekul yang cukup kecil (< 500 Da), dosis pemakaian < 20 mg perhari dan memiliki nilai koefisien partisi oktanol/air ($\log P_{oct/air}$) antara 1 sampai 4 (Yadav *et al.*, 2011). Sementara itu Meloksikam memiliki koefisien partisi oktanol/air ($\log P_{oct/air}$) 3,43 dan BM 351,4 (Moffat *et al.*, 2005). Dosis efisien meloksikam peroral paling kecil jika dibandingkan dengan obat NSAID lain yaitu sebesar 7,5-15 mg/hari

(Sweetman *et al.*, 2009). Sebuah penelitian tentang struktur meloksikam menunjukkan bahwa molekul meloksikam merupakan struktur aromatic dan merupakan gugus fungsional yang tidak dapat berkontribusi banyak untuk kelarutan dalam air (Babu *et al.*, 2007). Oleh karena itu meloksikam dapat diformulasi sebagai sediaan yang dihantarkan melalui kulit.

Salah satu bentuk sediaan yang dapat digunakan dalam penghantaran obat melalui kulit adalah emulgel. Emulgel memiliki stabilitas yang baik untuk senyawa yang bersifat hidrofob pembuatan menjadi sediaan emulgel dianggap lebih mudah dilakukan dibandingkan menjadi sediaan gel karena masalah kelarutannya dalam air (Panwar *et al.*, 2011). Untuk mendapatkan sediaan emulgel yang stabil secara fisik maka telah dilakukan suatu optimasi basis emulgel dengan menggunakan variasi konsentrasi surfaktan. Pada penelitian pembuatan sediaan emulgel dilakukan dengan mengorientasikan surfaktan natrium lauril sulfat dan setostearil sulfat dalam formula optimum sediaan emulgel dengan penambahan CMC Na sebagai gelling agent (Priani *et al.*, 2013). Stabilitas sediaan emulgel dapat dilihat dari hasil pengujian *freeze thaw* (Dewi *et al.*, 2015).

Stabilitas sediaan farmasi merupakan kemampuan suatu produk atau sediaan untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan selama periode penyimpanan dan penggunaan, sifat, dan karakteristiknya sama dengan yang dimilikinya pada saat dibuat. Pengujian kesetabilan tersebut dapat berupa pengujian kesetabilan secara fisika, kimia, dan mikrobiologi (Vadas, 2010). Uji stabilitas dipercepat merupakan kondisi penyimpanan ekstrim untuk meningkatkan penguraian obat. Tujuan uji stabilitas adalah untuk menentukan parameter kinetik sehingga waktu kadaluarsa dapat diprediksi (Cartensen dan Christopher, 2000). Berdasarkan latar belakang diatas akan dilakukan pengujian stabilitas fisik emulgel meloksikam dan uji *freeze-thaw* yang bertujuan untuk melihat pengaruh suhu terhadap pemisahan fase emulgel meloksikam yang terjadi selama penyimpanan.

METODE PENELITIAN

Pada penelitian ini dilakukan uji stabilitas fisik pada sediaan emulgel meloksikam dengan menggunakan metode percepatan *freeze thaw*. Sediaan akan diuji sifat fisiknya sebelum dilakukan penyimpanan dan sesudah penyimpanan menggunakan metode *freeze* (4-8°C) dan *thaw* (40-48°C) sebanyak 3 siklus (Nursal *et al.*, 2010; Warnida *et al.*, 2016; Pudyastuti *et al.*, 2015). Desain penelitian yang digunakan adalah quasi eksperimental. Metode quasi experimental yaitu merupakan penelitian yang digunakan untuk mengetahui ada tidaknya akibat dari sesuatu yang dikendalikan pada subjek yang diteliti dengan mencari pengaruh perlakuan tertentu terhadap yang lain dalam kondisi yang terkendali (Sugiyono, 2012).

Uji organoleptis

Sediaan dilakukan pengujian organoleptis mencakup bentuk bau dan warna sediaan emulgel. Pengujian dilakukan pada 3 responden yang berbeda.

Uji pH

Sebanyak 1 gram sampel emulgel ditambahkan 10 ml aquades bebas CO₂. Amati hasilnya dengan Elektroda pH meter yang sudah di kalibrasi dicelupkan ke dalam gelas beker.

Uji viskositas

Emulgel sebanyak 50g dalam beaker glass diukur viskositasnya menggunakan alat viskometer Brookfield DV-E. Nilai skala viskositas terukur ketika spindel mulai berputar, jarum indikator viskositas secara berkala bergerak ke kanan.

Uji daya sebar

Emulgel sebanyak 0,5 g Diletakkan pada pusat antara dua lempeng gelas kaca, setelah 1 menit amati diameter sebaran sampel, lalu tambahkan beban seberat 150 gram amati setelah 1 menit. Amati diameter sebaran.

Uji homogenitas

Sediaan dioleskan pada kaca transparan dibawah cahaya. Amati sampel menunjukkan warna merata atau tidak (tidak terdapat butiran kasar).

Uji tipe emulsi

Sebanyak 1g ediaan di larutkan dengan air berlebih (\pm 30ml). Amati hasil tipe emulsi. Apabila sediaan bercampur sempurna dengan air, maka sediaan termasuk emulsi tipe M/A. Apabila sediaan tidak bercampur sempurna dengan air, maka sediaan termasuk emulsi tipe A/M.

Tabel 1. Formula emulgel meloksikam

Komposisi	Fungsi	Formula (%)
Meloksikam	Bahan aktif	0,3
CMC Na	<i>Gelling agent</i>	3
VCO	Surfaktan	20
Na lauril sulfat	Surfaktan	0,5
Setil alkohol	Emulgator	5
Setostearil alkohol	Emulgator	4,5
Propilen glikol	<i>Cosolvent/Enhancer</i>	10
Menthol	<i>Enhancer</i>	3
Trietanolamin (TEA)	<i>Alkalizing agent</i>	1
Metil paraben	Pengawet	0,18
Aquades	Pembawa	65,52
Jumlah		100

Alat dan Bahan

Alat utama yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah *freezer*, *warm box*, dan alat-alat uji yang diperlukan sesuai dengan uji fisik yang dilakukan pada sediaan emulgel meloksikam. Adapun bahan yang diperlukan untuk membuat sediaan emulgel sendiri tertera pada tabel formula sediaan emulgel meloksikam.

Jalannya Penelitian

Prosedur penelitian ini diawali dengan pembuatan emulgel meloksikam. Selanjutnya, sediaan emulgel dibagi menjadi dua bagian. Bagian pertama diuji sifat fisik (organoleptis, pH,

viskositas, daya sebar, homogenitas, tipe emulsi) tanpa melalui perlakuan apapun pada sediaan. Sediaan emulgel kedua yang sebelumnya telah diperlakukan di suhu freeze dan thaw sebanyak 3 siklus juga dilakukan uji sifat fisik yang sama. Hasil uji sifat fisik pada sediaan emulgel meloksikam sebelum penyimpanan dibandingkan menggunakan analisis data dengan emulgel meloksikam yang telah disimpan dengan metode *freeze thaw*.

Analisis Data

Data hasil penelitian uji sifat organoleptis emulgel meloksikam dengan pengambilan data membandingkan ada dan tidaknya perubahan yang terjadi pada emulgel meloksikam sebelum dan sesudah uji *freeze thaw*. Data hasil penelitian uji stabilitas sifat fisik viskositas, daya sebar dan pH emulgel meloksikam dianalisis secara statistik menggunakan program Statistical Product Services Solution (SPSS) 23. Data diuji normalitasnya menggunakan metode Shapiro-Wilk jika didapatkan data normal maka data selanjutnya diuji dengan Independent Dependent t-test (uji t berpasangan). Jika tidak normal maka dianalisa menggunakan Uji Wilcoxon Signed Rank Test.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian stabilitas fisik emulgel meloksikam meliputi uji organoleptis, homogenitas, tipe emulsi, pH, viskositas, dan daya sebar. Pada pengujian stabilitas fisik organoleptis emulgel meloksikam dilakukan secara visual dengan menetapkan kriteria pengujian dan dilakukan oleh 3 responden yang berbeda supaya hasil yang didapatkan bersifat obyektif. Data hasil penelitian uji stabilitas fisik organoleptis emulgel meloksikam meliputi bau, warna, dan bentuk dapat dilihat pada tabel 2. Data hasil uji stabilitas fisik organoleptis emulgel meloksikam dengan sediaan sebelum stabilitas freeze thaw dan sesudah stabilitas freeze thaw memiliki hasil yang sama, yaitu memiliki bentuk kental, bau mentol lemah dan warna putih. Emulgel meloksikam berwarna putih, karena warna dari emulgel sendiri yaitu putih dan konsentrasi meloksikam yang digunakan hanya 3%, sehingga meloksikam tidak memberikan warna yang kuat pada emulgel. Menurut Sweetman (2009) meloksikam berwarna kuning pucat, hal ini menunjukkan bahwa meloksikam tidak dapat memberi warna pada emulgel. Bau menthol lemah karena adanya penambahan menthol dalam formulasi emulgel meloksikam, sesuai dengan sifat fisik menthol yaitu bau tajam seperti minyak permen (Depkes RI, 1979). Bentuk sediaan emulgel meloksikam yaitu kental (setengah padat). Hal tersebut sesuai dengan bentuk emulgel yang baik menurut Priani *et al* (2013) yaitu setengah padat.

Tabel 2. Hasil uji stabilitas organoleptis

Stabilitas	Bentuk	Bau	Warna
Sebelum <i>Freeze thaw</i>	Kental	Bau Menthol Lemah	Putih
Sesudah <i>Freeze thaw</i>	Kental	Bau Menthol Lemah	Putih

Data hasil penelitian uji stabilitas fisik homogenitas emulgel meloksikam dapat dilihat pada tabel 3. Homogenitas sediaan ditunjukkan dengan ada atau tidaknya butiran kasar.

Homogenitas penting dalam sediaan berkaitan dengan keseragaman kandungan jumlah zat aktif dalam setiap penggunaan (Depkes RI, 1995). Berdasarkan uji stabilitas fisik penelitian ini, emulgel meloksikam pada uji fisik sebelum dan sesudah *freeze thaw* dinyatakan homogen dan tidak mengalami perubahan stabilitas fisik homogenitas. Hal itu ditunjukkan dengan semua bagian seragam dan susunan yang sama, hal ini sesuai dengan kriteria yang diinginkan.

Uji tipe emulsi dilakukan untuk mengetahui sediaan yang dihasilkan sesuai dengan tipe emulsi yang diinginkan. Tipe emulsi yang diinginkan adalah tipe minyak dalam air, karena yang berfungsi sebagai pelarut dan pembawa (fase luar) adalah air. Uji tipe emulsi ini dilakukan untuk melihat ada atau tidak fenomena inversi fasa (pengubahan fasa) dari minyak dalam air menjadi air dalam minyak (Martin *et al.*, 1993). Berdasarkan uji stabilitas fisik tipe emulsi menunjukkan bahwa emulgel meloksikam pada uji fisik sebelum dan sesudah *freeze thaw* menunjukkan emulgel meloksikam merupakan tipe minyak dalam air. Pada saat emulgel ditambahkan dengan air berlebih emulgel tidak mengalami pemisahan fase. Stabilitas fisik emulgel tipe emulsi meloksikam yang dilakukan sebelum uji dan setelah uji *freeze thaw* juga menunjukkan hasil tetap minyak dalam air (*Oil in water*) atau tetap stabil.

Tabel 3. Hasil uji stabilitas homogenitas dan tipe emulsi.

Stabilitas	Kesimpulan	
Sebelum <i>Freeze thaw</i>	Homogenitas	M/A
Sesudah <i>Freeze thaw</i>	Homogenitas	M/A

Uji stabilitas fisik yang dilakukan lainnya adalah viskositas, pH dan daya sebar dapat dilihat pada tabel 4. Pada ketiga uji tersebut menunjukkan hasil rata-rata yang memenuhi persyaratan literatur, yaitu rentang viskositas yang kekentalannya tidak menyulitkan penggunaan emulgel 150–350 dPa.s (Kurniawan, 2013; Retnowati, 2013), sesuai dengan pH kulit 4,5-6,5 (Tranggono, 2007) dan daya sebar untuk memudahkan pengolesan menurut Garg *et al* (2002) 3-7cm. Emulgel yang terlalu asam dapat mengiritasi kulit, sedangkan emulgel yang terlalu basa dapat membuat kulit menjadi kering, sehingga emulgel harus memiliki pH sesuai dengan kulit (Tranggono, 2007).

Tabel 4. Hasil uji stabilitas viskositas, pH, dan daya sebar.

Stabilitas	Rata-rata \pm SD		
	Viskositas (dPa.s)	pH	Daya sebar (cm)
Sebelum <i>Freeze thaw</i>	200 \pm 0	5,0 \pm 0	4,17 \pm 0,115
Sesudah <i>Freeze thaw</i>	150 \pm 0	4,8 \pm 0	5,97 \pm 0,058

CMC Na memiliki kontribusi cukup besar terhadap viskositas yaitu 41,34%. Kontribusi tersebut menyebabkan adanya perubahan konsentrasi pada CMC Na. konsentrasi 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 Widiyantoko, R.K (2013) Suhu tinggi mampu mempermanenkan penurunan kekentalan sehingga membuat viskositas emulgel meloksikam menjadi menurun.

Emulgel yang baik yaitu mampu menyebar kepermukaan kulit dengan sempurna (Naibaho *et al.*, 2013). Sediaan yang memiliki viskositas rendah dapat menghasilkan diameter penyebaran yang lebih besar karena lebih mudah mengalir. Daya sebar meningkat dikarenakan penyimpanan pada suhu tinggi dapat menurunkan kekentalan dari CMC Na. Teori tersebut sesuai dengan hasil penelitian daya sebar kali ini, dimana hasil daya sebar sebelum *freeze thaw* lebih sempit dari sesudah *freeze thaw*.

Tabel 5. Hasil analisis data

Uji fisik	Sig. uji normalitas	Sig. analisis data
pH	0,004	0,083
Viskositas	0,004	0,083
Daya sebar	0,014	0,102

Ket: Sig. Normalitas $p < 0,05$
Sig. Analisis data $p > 0,05$

Pada data penelitian pH, viskositas dan daya sebar dilakukan uji normalitas dan didapatkan signifikansi $p < 0,05$. Data yang dihasilkan menunjukkan tidak normal sehingga dianalisis lanjut menggunakan Wilcoxon Signed Rank Test. Signifikansi ketiga hasil uji menunjukkan interpretasi hasil yang tidak berbeda signifikan. Hal tersebut menunjukkan bahwa emulgel meloksikam tidak mengalami perubahan stabilitas fisik pH, viskositas dan daya sebar.

KESIMPULAN

Tidak terjadi perubahan stabilitas fisik organoleptis, pH, viskositas, daya sebar dan tipe emulsi pada sediaan emulgel meloksikam yang diteliti kali ini menggunakan metode *freeze thaw*, sehingga dinyatakan sediaan emulgel meloksikam stabil secara sifat fisik.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Akademi Farmasi Jember yang telah mendanai penelitian ini. Ucapan terima kasih juga dipersembahkan kepada rekan dan teknisi yang telah membantu terlaksananya penelitian ini hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

- Aronson, J. K. 2005., *Meyler's Side effects of Drug*, Fifteenth Edition. Pharmaceutical Press. Oxford.
- Babu, P. R. S., Subrahmanyam, C. V. S., Thimmasetty, J., Manavalan, R., dan Valliappan, K., 2007. Solubility of Meloxicam in Mixed Solvent Systems. *Ethiop Pharm J*. Vol. 25: 23-28.
- Cartensen, J.T dan Christopher R., 2000. *Drug Stability Principles and Practices*. Third Edition. CRC Press. United State.
- Depkes, RI., 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Departemen Kesehatan. Jakarta.
- Dewi, Y. N., Mulyanti, D., dan Maulana, I. T., 2015. Optimasi Formulasi Basis Sediaan Emulgel dengan Variasi Konsentrasi Surfaktan. *Prosiding Penelitian speSIA*. Prodi Farmasi Fakultas Mipa Universitas Islam Bandung. ISSN 2460-6472.

- Gardouh AR, Ghorab MM, Badawy SS, Gales RB., 2013. Preparation And Characterization Of Mucohesive Buccal Film For Delivery Of Meloxicam. *Bithish Journal of Pharmaceutical Research*. 3:743-766.
- Garg, A., Deepika A., Sanjay, G., dan Anil, K. S., 2002. *Spreading of Semi Solid Formulations : An Update*. Pharmaceutical Technology. USA.
- Huan Y., Zhang S., dan Vardhanabuthi B. 2016. Influence of the molecular weight of carboxymethylcellulose on properties and stability of whey protein-stabilized oil-in-water emulsions. *Journal of Dairy Science*. Vol. 99, Issue 5, (3305-3315).
- Kurniawan, W. F., 2013. Optimasi Natrium Alginat dan Na-CMC Sebagai Gelling Agent Pada Sediaan Gel Antiinflamasi Ekstrak Daun Petai Cina (*Leucaena leucocephala (lam.) de wit*) Dengan Aplikasi Desain Faktorial. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Santa Dharma Yogyakarta.
- Martin, A., Swarbrick J., dan Cammarata A., 1993. *Farmasi Fisik II*. Universitas Indonesia. Press, Jakarta.
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, B., dan Galichet, L. Y., 2005. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, Third Edition. Pharmaceutical Press. UK.
- Naibaho, O. H., Yamlean, P. V. Y., dan Wiyono, W., 2013, Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum L.*) Pada Kulit Punggung Kelinci Yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, Vol. 2 No. 02.
- Nursal, F. K., Indriani, I., dan Dewantini, L. A., 2010, Penggunaan Na-CMC Sebagai Gelling Agent Dalam Formula Pasta Gigi Ekstrak Etanol 70% Daun Jambu Biji (*Psidium guajava L.*). *Farmasains*. Vol. 1 No.1, hal 49.
- Panwar A. S., Upadhyay N., Bairagi M., Gujar S., Darwhekar G. N., Jain D. K. 2011. Emulgel: A Review. *Asian Journal of Pharmacy and Life Science*. ISSN 2231 – 4423 Vol. 1 (3).
- Priani, S. E. Darijanto, S. T. Suciati, T. Iwo, M. I., 2013. Formulasi Sediaan Emulgel Untuk Pengantaran Transdermal Ketoprofen. *Acta Pharmaceutica Indonesia*. Vol. XXXVIII. No. 1, 37.
- Pudyastuti, B. Marchaban. Kuswahyuning, R., 2015. Pengaruh Konsentrasi Xanthan Gum Terhadap Stabilitas Fisik Krim Virgin Coconut Oil (VCO). *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. USD. UGM. Yogyakarta. Vol 12:1.
- Retnowati, D. A., 2013. Optimasi Formula Gel Minyak Atsiri Buah Adas (*Foeniculum vulgare*) Dengan Kombinasi Propilen Glikol- Carbopol Terhadap Sifat Fisik dan Aktivitas Repelan Pada Nyamuk *Anopheles Betina*. *Naskah Publik*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Sugiyono., 2012. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*. Alfabeta. Bandung.
- Sweetman, S. C., Paul, S. B., Alison, B., Julie, M. M., Gail, C. N., dan Anne, V. P., 2009. Martindale: The Complete Drug Reference, Thirty-sixth edition. *Pharmaceutical Press*. London.
- Tranggono., 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengantar Kosmetik*. Gramedia. Jakarta.
- Vadas, E. B., 2010. *Stability of Pharmaceutical Products. dalam Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Volume 1. Edidor: Alfonso Gennaro London: Lippincott William & Wilkins. 988-989.
- Warnida, H., Juliannor A., dan Sukawaty, Y., 2016. Formulasi Pasta Gigi Gel Ekstrak Etanol Bawang Dayak (*Eletherine bulbosa (Mill.) Urb.*). *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*. 3.1: 42-49.

- Widiantoko RK., Yunianta Y. 2013. Pembuatan Es Krim Tempe-Jahe (Kajian Proporsi Bahan dan Penstabil Terhadap Sifat Fisik, Kimia dan Organoleptik). *Jurnal Pangan dan Agroindustri*.
- Yadav, B., Saroha, K., dan Sharma, B. 2011. Transdermal Patch: A Discrete Dosage Form. *Int J Curr Pharm. Res.* Vol.3.3: 98-108.