

STUDI SISTEM DISPERSI PADAT ASAM MEFENAMAT MENGGUNAKAN POLIVINILPIROLIDON K-30

Maria Dona Octavia²⁾, Erizal Zaini¹⁾, Vina Oktavia²⁾

¹⁾Fakultas Farmasi, Universitas Andalas (UNAND), Padang

²⁾Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM), Padang

ABSTACT

Mefenamic acid was categorized as Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) which has useful as analgesic, anti inflammatory, and antypiretic effect but it has poor solubility in water. The aim of this study was to increase the dissolution rate of mefenamic acid in a solid dispersion system which made by solvent method. Solid dispersion and physical mixture prepared with ratio 1:1, 1:3, and 1:5. Solid dispersion was prepared by solvent method Preparation of solid dispersion mefenamat acid – PVP-K30 in formula 1:3 was increased of dissolution significantly. Characterization of Solid dispersion Mefenamic Acid with Polyvinylpyrrolidone used Scanning Electron Microscopy (SEM), X-Ray, Spectroscopy IR, Differential Thermal Analysis (DTA). The result of X-ray diffraction characterization the dissolution Mefenamic Acid-Polyvinylpyrrolidone in which the intensity is visible. The characterization with DTA showed a change in the peak of Mefenamic Acid where the endotherm, the characterization using infrared spectroscopy shows no functional group interaction between Mefenamic Acid and Polyvinylpyrrolidone.

Keywords: Solid dispersion, mefenamic acid, polyvinylpyrrolidone

ABSTRAK

Asam mefenamat merupakan obat Anti Inflamasi Non Steroid (NSAID) dan obat analgetik-antipiretik. Salah satu permasalahan yang dimiliki oleh Asam mefenamat adalah praktis tidak larut dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh polivinilpirolidon K-30 terhadap laju disolusi Asam mefenamat melalui proses sistem dispersi padat. Dispersi padat dibuat dengan menggunakan metoda pelarutan menggunakan polimer yang mudah larut yaitu Polivinilpirolidon K-30. Dispersi padat dibuat dengan perbandingan 1:1, 1:3, 1:5, sebagai pembanding dibuat campuran fisika 1:1, 1:3, 1:5. Hasil Dispersi padat yang terbentuk dikarakterisasi menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM), Difraksi sinar X, Spektroskopi IR, *Differential Thermal Analysis* (DTA) Pembuatan dispersi padat asam mefenamat – polivinilpirolidon K-30 dapat meningkatkan laju disolusi dari asam mefenamat yang ditunjukkan dengan meningkatnya disolusi dispersi padat asam mefenamat yang terlihat pada formula 1:3 menunjukkan disolusi yang sangat meningkat secara signifikan, dibandingkan dengan campuran fisik dan asam mefenamat murni. Dari data yang diperoleh, pembuatan dispersi padat Asam mefenamat-PVP-30 tidak menyebabkan terjadinya reaksi kimia, yang seperti ditunjukkan pada spektrofotometri IR dan DTA. Dimana pada FT IR tidak terbentuk gugus fungsi baru dan pada DTA tidak terjadi kenaikan atau penurunan berat molekul.

Kata kunci : Dispersi padat, asam mefenamat, polivinilpirolidon K-30

PENDAHULUAN

Suatu produk obat dalam bentuk padat mengalami suatu rangkaian proses di dalam tubuh, dimulai dari proses desintegrasi, 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 di dalam air akan menyebabkan jumlah obat

yang diabsorpsi menjadi kecil (Shargel. *et al.*, 2005).

Kelarutan bahan obat sering kali menjadi persyaratan utama untuk memperoleh kerja terapeutik yang optimal. Banyak bahan obat yang memiliki kelarutan yang kecil dalam air atau dinyatakan sebagai praktis tidak larut sehingga konsentrasi terapi tidak tercapai. Berbagai upaya telah dilakukan supaya kelarutan obat dapat ditingkatkan. Salah satunya dengan metoda sistem dispersi padat (Voight, 1994; Shankar. *et al.*, 2013).

Dispersi padat merupakan dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat. Dispersi padat diklasifikasikan dalam enam tipe yaitu campuran eutektik sederhana, larutan padat, larutan dan suspensi gelas, pengendapan amorf dalam pembawa kristal, pembentukan senyawa kompleks dan kombinasi dari lima tipe di atas. Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain: metode peleburan (*melting method*), metode pelarutan (*solvent method*), dan metode campuran (*melting-solvent method*) (Chiou & Riegelman, 1971).

Dalam dispersi padat, bahan yang sukar larut akan didispersikan ke dalam suatu matrik yang mudah larut sehingga akan mengurangi ukuran partikel dan memungkinkan terjadinya kompleksasi dan terbentuknya polimorfi yang lebih mudah larut (Syukri & Mulyanti, 2007). Asam mefenamat adalah turunan antranilat, yang digunakan sebagai analgesik, yang memiliki kelarutan yang kecil dalam air (Gunawan, 2007). Polivinilpirolidon merupakan pembawa inert yang larut dalam air dan telah banyak digunakan sebagai pembawa dalam pelarut dalam dispersi padat (Syukri & Mulyanti, 2007; Ahire, *et al.*, 2010).

Tujuan dari penelitian ini adalah akan mencoba memformulasi Asam mefenamat yang agak sukar larut air dalam bentuk dispersi padat menggunakan

pembawa Polivinilpirolidon (PVP K-30) yang bersifat hidrofil dengan metoda pelarutan, sehingga diharapkan laju disolusi asam mefenamat dalam sediaan akan lebih baik.

METODE PENELITIAN

Alat dan bahan

Alat – alat yang digunakan adalah Timbangan digital analitik (*KERN ABJ*), difraktometer sinar-X (*Rigaku, Japan*), Spektrofotometer FT-IR (*Thermo Scientific*), Spektrofotometer UV-Vis (*Thermo Scientific*), alat uji disolusi (*Dissolution Teststation, SR8PLUS*), *Scanning Electron Microscopy* atau SEM (*Jeol, Japan*), *Differential Thermal Analysis* atau DTA (*Shimadzu TG 60, Simultaneous DTA-TG Aparatus*), alat-alat gelas lainnya yang menunjang pelaksanaan penelitian.

Sedangkan bahan yang digunakan Asam Mefenamat (PT Indofarma), Polivinilpirolidon K-30 (PT Indofarma), etanol, Natrium hidroksida 0,1 N, dapar fosfat pH 7,2 dan aqua destilat.

Pembuatan Dispersi Padat Asam Mefenamat-PVP K-30.

Dispersi padat Asam mefenamat – PVP K-30 dibuat dengan perbandingan 1:1, 1:3, 1:5. Dispersi padat Asam mefenamat – PVP K-30 dibuat dengan metoda pelarutan. Timbang masing formula sesuai dengan komposisi. Serbuk Asam mefenamat dan PVP K-30 masing – masing dilarutkan dengan pelarut etanol 96% di dalam beker glass. Lalu campurkan larutan PVP K-30 secara perlahan-lahan ke dalam larutan Asam mefenamat sambil diaduk. Kemudian campuran larutan tadi diuapkan dan dikeringkan dalam oven pada suhu 40-50°C sampai kering. Padatan yang dihasilkan dikerok dan digerus dalam mortir, kemudian dilewatkan pada ayakan mesh 60 dan simpan dalam desikator.

Pembuatan campuran fisik Asam Mefenamat-PVP K-30.

Campuran fisik Asam Mefenamat – PVP K-30 dibuat dengan cara Timbang masing-masing formula, lalu gerus masing-masing bahan secara terpisah terlebih dahulu. Lalu campur dan dihomogenkan secara ringan selama 10 menit. Simpan dalam desikator.

Penetapan kadar Asam Mefenamat Dalam Sampel.

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum Asam Mefenamat dalam NaOH 0,1 N.

Sebanyak 100 mg asam mefenamat ditimbang, dilarutkan dengan NaOH 0,1 N dalam labu ukur 100 ml, kemudian dicukupkan volume sampai tanda batas dengan NaOH 0,1 N (konsentrasi 1000 ppm). Dipipet 10 ml larutan tersebut, dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml, cukupkan volume sampai tanda batas dengan NaOH 0,1 N (konsentrasi 100 ppm). Kemudian dipipet lagi 1,5 ml dimasukkan kedalam labu ukur 25 ml, cukupkan volume sampai tanda batas. Selanjutnya diukur panjang gelombang maksimumnya dengan spektrofotometer UV-VIS.

Pembuatan kurva kalibrasi Asam Mefenamat.

Timbang 100 mg asam mefenamat dimasukkan dalam labu ukur 100 ml, kemudian larutkan dengan larutan NaOH 0,1 N sampai tanda batas (konsentrasi 1000 ppm), kocok hingga homogen. Pipet larutan 10 ml masukkan dalam labu ukur 100 ml, cukupkan volume sampai tanda batas dengan NaOH 0,1 N (konsentrasi 100 ppm). Lakukan lagi pengenceran dengan konsentrasi 6 ; 8 ; 10 ; 12 ; 14 µg/ml. Masing – masing larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum asam mefenamat.

Penetapan kadar Asam Mefenamat Dispersi padat dan campuran fisik.

Masing-masing formula ditimbang setara dengan 50 mg asam mefenamat (100 mg), kemudian dilarutkan dengan NaOH 0,1 N dalam labu 100 ml, cukupkan volume sampai tanda batas dengan NaOH 0,1 N (konsentrasi 1000 ppm). Pipet 10 ml larutan tersebut, masukkan kedalam labu ukur 100 ml, cukupkan volume dengan NaOH 0,1 N sampai tanda batas (konsentrasi larutan 100 ppm). Kemudian dipipet lagi 1 ml dimasukkan kedalam labu ukur 50 ml, cukupkan volume sampai tanda batas. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan. Konsentrasi asam mefenamat dalam serbuk ditentukan menggunakan kurva kalibrasi.

Karakterisasi Dispersi Padat dan Campuran fisik Asam Mefenamat – PVP K-30.

Scanning Electron Microscopy (SEM)

Analisa SEM dilakukan terhadap senyawa Asam mefenamat murni, campuran fisik asam mefenamat-PVP K-30 dan sediaan dispersi padat Asam mefenamat-PVP K-30. Sampel dilapisi dengan lapisan tipis dari *palladium-emas* sebelum dianalisis. SEM bekerja menggunakan kecepatan sinar 5kV (Hardikar, *et al.*, 2013).

Differential Thermal Analysis (DTA).

Differential Thermal Analysis (DTA) merupakan salah satu jenis metode analisa termal material yang berbasis pada pengukuran perbedaan suhu antara referensi inert dengan sampel ketika suhu lingkungan berubah dengan laju pemanasan konstan. Ketika struktur kristal atau ikatan kimia dari suatu material berubah, perubahan tersebut akan berimbas kepada perubahan penyerapan atau pelepasan panas yang mengakibatkan perubahan suhu material yang tidak linier

atau tidak sebanding dengan referensi inert. Dengan menganalisa data rekam perubahan tersebut, dapat diketahui suhu dimana suatu struktur kristal atau ikatan kimia berubah, perhitungan kinetik energi, enthalpi energi dan lain – lain (Wismogroho dan Widayanto, 2012).

Difraksi Sinar-X

Pola-pola XRD bubuk diselusuri menggunakan difraksi sinar-x untuk sampel-sampel, menggunakan radiasi Ni-disaring Cu-K, voltase 40kV, arus 30mA radiasi disebar dalam wilayah kristal sampel, yang diukur dengan goniometer vertikal. Pola-pola diperoleh dengan menggunakan lebar tahapan 0,04° dengan resolusi detektor pada 2α (sudut difraksi) antara 10° dan 80° pada temperatur ruangan (Chiou & Riegelman, 1971).

Spektrofotometer FT-IR.

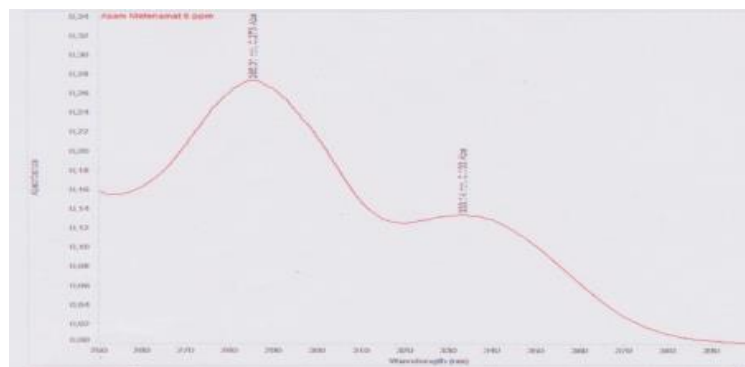
Uji dilakukan terhadap sampel sistem dispersi padat dan campuran fisik asam mefenamat dengan Polivinilpirolidon yang telah disiapkan dengan metode

cakram KBr, dan telah dianalisa pada panjang gelombang antara 3500 – 400 cm⁻¹ dengan spektrofotometer FTIR (Kibria, *et al.*, 2011). Sampel digerus sampai menjadi serbuk dengan KBr, lalu dipindahkan ke cetakan *die* dan sampel tersebut kemudian dikempa kedalam suatu cakram pada kondisi hampa udara (Watson,2009).

HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Penentuan panjang gelombang (λ)_{analisis}

Panjang gelombang (λ)_{analisis} ditentukan dengan cara melarutkan 100 mg Asam Mefenamat dengan NaOH 0,1 N dalam labu 100 ml (konsentrasi 1000 ppm). Dipipet 10 ml larutan tersebut, dimasukkan kedalam labu 100 ml, cukupkan volume sampai tanda batas dengan NaOH 0,1 N (konsentrasi 100 ppm). Kemudian dipipet lagi 1,5 ml dimasukkan kedalam labu ukur 25 ml, cukupkan volume sampai tanda batas. Selanjutnya diukur panjang gelombang (λ)_{analisis} yaitu 285,31 nm.



Gambar 1. Panjang gelombang (λ)_{analisis} dalam NaOH 0,1 N 285,31 nm.

Pengukuran serapan untuk pembuatan kurva kalibrasi pada kurva serapan derivat pertama dalam pelarut NaOH 0,1 N menghasilkan persamaan regresi linear $y = 0,039x + 0,029$ dengan nilai koefisien korelasi 0,996.

b. Penetapan kadar Asam Mefenamat dalam sampel

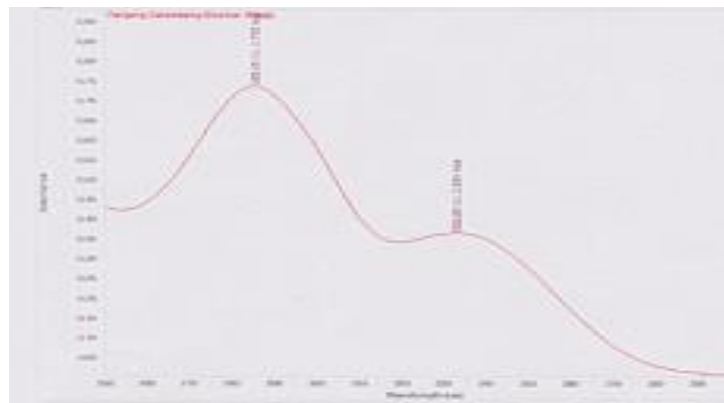
Hasil uji penetapan kembali memberikan hasil Dispersi Padat 1:1 116,49%, 1:3 107,60%, dan 1:5 104,01%. Campuran Fisik 1:1 106,75%, 1:3 109,23%

dan 1:5 106,83%. Sesuai persyaratan yang tertera dalam *Farmakope Indonesia* edisi IV, kadar Asam Mefenamat adalah 98,0% sampai 109,23%. Dpat disimpulkan bahwa kadar Asam Mefenamat dalam serbuk Dispersi Pdat dan Campuran Fisik telah memenuhi persyaratan dalam *Farmakope Indonesia* edisi IV (Departemen Kesehatan RI, 1995).

c. Uji disolusi

Panjang gelombang (λ)_{analisis} ditentukan dengan cara melarutkan 50 mg

asam mefenamat ditimbang, dilarutkan dengan dapar pospat pH 7,4 dalam labu ukur 100 ml, kemudian dicukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 500 ppm). Dipipet 10 ml larutan tersebut, dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml, cukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 50 ppm). Di pipet lagi 9 ml masukkan ke dalam labu ukur 25 ml, dicukupkan volumenya sampai tanda batas (konsentrasi 18 ppm). Selanjutnya diukur panjang gelombang (λ)_{analisis} yaitu 286 nm.

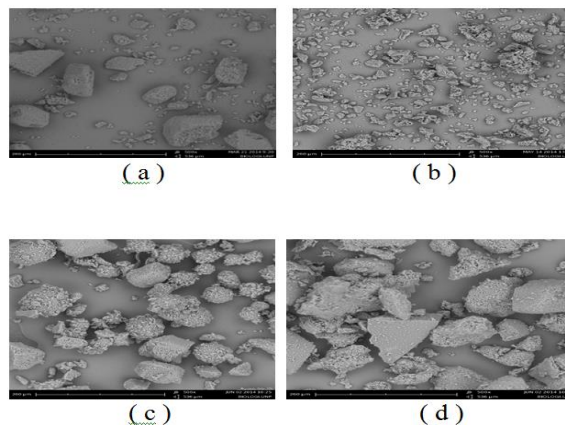


Gambar 2. Panjang gelombang (λ)_{analisis} dalam Dapar fosfat pH 7,4 286 nm.

Pengukuran serapan untuk pembuatan kurva kalibrasi pada kurva serapan derivat pertama dalam pelarut

Dapar fosfat pH 7,4 menghasilkan persamaan regresi linear $y = 0,039x + 0,027$ dengan nilai koefisien korelasi 0,99.

d. Scanning Electrone Microscopy (SEM)

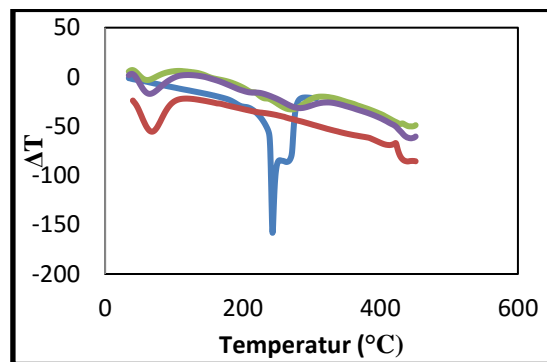


Gambar 3. (a) Asam mefenamat murni perbesaran 500x (b) PVP K-30 perbesaran 500x (c) Campuran fisik perbesaran 500x (d) Dispersi Padat perbesaran 500x.

Gambar 3. menunjukkan analisis mikroskopik dengan *Scanning Electron Microscopy* Dispersi padat Asam Mefenamat – PVP-30 metode pelarutan dan campuran fisik Asam Mefenamat-PVP K-30. Dispersi padat Asam Mefenamat – PVP K-30 hasil Dispersi Padat

menunjukkan partikel yang menyatu antara Asam Mefenamat – PVP K-30. Kokristal. Sedangkan pada campuran fisik Asam Mefenamat-PVP K-30, masih dapat dibedakan antara Asam Mefenamat – PVP K-30.

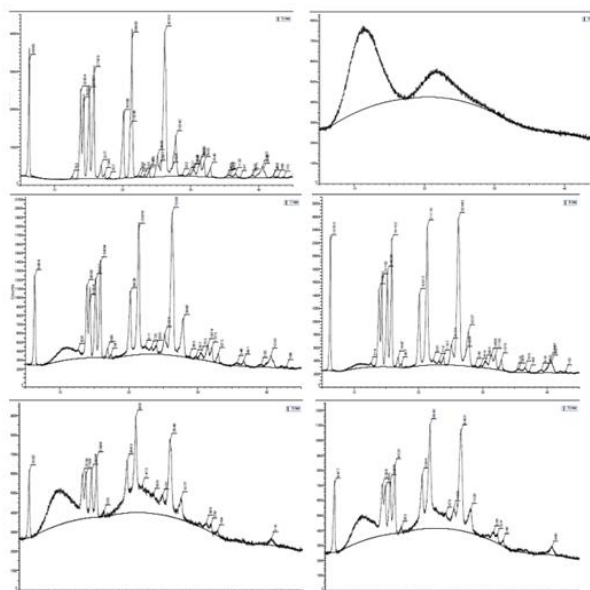
e. Analisis *Differential Thermal Analysis* (DTA)



Gambar 4. Termogram DTA a).Asam Mefenamat, b).PVP K-30, c).Dispersi padat Asam mefenamat – PVP K-30, dan d),Campuran fisik Asam mefenamat – PVP K-30.

Perubahan termal interaksi antara kristal Asam mefenamat dan PVP K-30 ditunjukkan gambar 4. Dimana suhu peleburan terdapat antara kedua zat (Asam

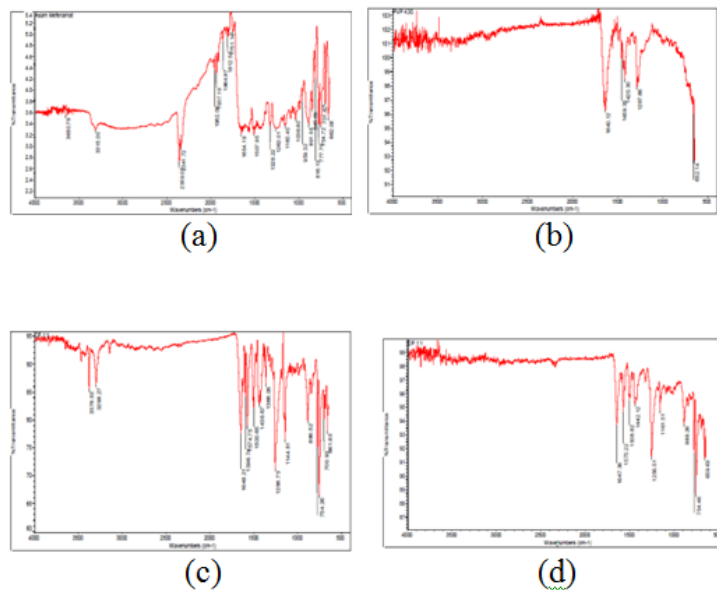
mefenamat dan PVP K-30). Energi yang dibutuhkan semakin besar. Termogram DTA dari Dispersi padat metode pelarutan menunjukkan dua puncak endotermik.



Gambar 4. (a) X-ray Asam mefenamat, (b) X-ray PVP K-30 (c) X-ray dispersi padat Asam mefenamat – PVP K-30 1:1, dispersi padat 1:3 dan dispersi padat 1:5 (d) campuran fisik Asam mefenamat – PVP K-30.

Untuk verifikasi Dispersi padat antara Asam mefenamat dan PVP K-30, maka dilakukan analisis difraksi sinar-X. Difraksi sinar-X merupakan metode yang bagus untuk mengkarakterisasi interaksi padatan antara dua komponen (Tarsk dan Jones, 2005). Jika terbentuk fase kristalin baru dari hasil Dispersi padat antara kedua

komponen akan teramati pada difraktogram sinar-X yang berbeda dari campuran fisik,. Gambar 4, memperlihatkan munculnya puncak baru atau terbentuknya fase kristal baru. Dimana terbentuknya puncak baru pada daerah 2Theta CF 1:1 % kristalin 63,8%, DP 1:1 % kristalin 23,7%.



Gambar 5. (a) FT-IR Asam mefenamat (b) FT-IR PVP K-30 (c) FT-IR campuran fisik Asam mefenamat PVP K-30 1:1 (d) FT-IR disperse padat Asam mefenamat –PVP K-30 1:1

Pada spektrum infra merah Dispersi padat hanya terjadi perubahan bilangan pada karbonil yang berbeda. Indikasi ini menunjukkan bahwa pada Dispersi padat Asam mefenamat – PVP K-30 tidak terjadi reaksi kimia, karena tidak ada terbentuk gugus yang baru.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap pembuatan dispersi padat asam mefenamat–PVP K-30 dengan metode pelarutan, dapat diambil kesimpulan :

1. Bahwa pembuatan dispersi padat asam mefenamat – polivinilpirolidon K-30 dapat meningkatkan laju disolusi dari asam mefenamat yang ditunjukkan dengan meningkatnya disolusi dispersi padat asam mefenamat yang terlihat pada formula 1:3 menunjukkan disolusi yang sangat meningkat secara signifikan, dibandingkan dengan campuran fisik dan asam mefenamat murni.
2. Dari data yang diperoleh, pembuatan dispersi padat Asam mefenamat-PVP-30 tidak menyebabkan terjadinya reaksi kimia, yang seperti ditunjukkan

pada spektrofotometri IR dan DTA. Dimana pada FT IR tidak terbentuk gugus fungsi baru dan pada DTA tidak terjadi kenaikan atau penurunan berat molekul.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahire, B. R., Rane, B. R., Bakliwal, S. R., & Pawar, S. P. (2010). Solubility enhancement of poorly water soluble drug by solid dispersion techniques. *International Journal of Pharm Tech Research (Pham Tech)*, 2(3), vol 2.
- Chiou, W. L. & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *Jurnal of Pharmaceutical Science*, 60 (9), 1281 – 1302.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*. (Edisi IV). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Gunawan, S. G. (2007). *Farmakologi dan Terapi*. (Edisi V). Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kibria, G., Roni, M, A., Dipu, M, H., Rahman, H., Rony, Md, R., & Jalil, R. (2011). Dissolution enhancement of poorly soluble carbamazepine by using polymeric solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research (IJPSR)*, 2, 49-57.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., & Yu, A. B.C. (2005). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. (Edisi 2). Penerjemah : Fasich. Surabaya : Universitas Airlangga Press.
- Shankar, K. R., & Chowdary, K. P. R. (2013). Formulation development of avirenz tablet employing β cyclodextrin, soluplus and pvp k30 : factorial study. *International Research journal of pharmaceutical and applied sciences (IRJPAS)*, 3(4), 110-115.
- Syukri, Y dan Mulyanti, E. (2007). Pengembangan Formulasi Tablet Prednison Secara Kempa Langsung Dengan Teknik Dispersi Padat. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 3 (3) : 149-154.
- Tarsk, A. V., dan Jones, W.(2005). Crystal Engineering of Organic Cocystal by the Solid-State Grinding Approach. *Top Curr Chem.*, 254 (1) 41-70.
- Voight, R. (1994). *Buku Teknologi Farmasi*. (Edisi V). Penerjemah : Soendani Noerono. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Watson, D. G. (2010). *Analisis Farmasi*. (Edisi 2). Penerjemah: Winny R. Syarief. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran.
- Wismogroho, S. A. & Widayatno, W. B. (2012). Pengembangan Alat Differential Thermal Analysis untuk Analisa Termal Material Ca(OH)₂. *Jurnal Ilmu Pengetahuan dan Teknologi*, 30 (1) 7-12.