

PREPARASI DAN KARAKTERISASI NANOSUSPENSI DENGAN POLIVINILPIROLIDON (PVP) SEBAGAI PEMBAWA NANOPARTIKEL SENYAWA ASAM MEFENAMAT

Iskandarsyah, Alip Mutakim

Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia

ABSTRACT

Several methods and technologies to increasing the solubility and dissolution rate of a drug substance has been successfully developed, such as forming of a complexing compound, salt preparation, adjusting the pH, making of solid dispersions, etc. One of the technologies that are being developed is nanoparticle technology. Micronization of drug that is processed to produce particles with nano-size. This research aims to create and characterize nanosuspension with Polyvinylpyrrolidone (PVP) as the vehicle of mefenamic acid nanoparticles using vibrating mill and ultrasound equipment. Nanosuspension obtained was characterized by optical microscope and PSA to perform optimization nanosuspension formed. The result of characterization showed that the nanosuspension have an average diameter is 623.9 nm. Then, nanosuspension of mefenamic acid was freeze drying. Nanosuspension and bulk of mefenamic acid were characterization by XRD and put in a hard capsule shell for dissolution test. Profile of dissolution test with tris buffer media indicates that nanosuspension of mefenamic acid has a pattern of drug release is slower and constant compared with the mefenamic acid. bulk.

Keywords: *Mefenamic acid, Polyvinylpyrrolidone, Nanosuspension, freeze dryer, Dissolution profile test.*

ABSTRAK

Beberapa metode dan teknologi peningkat kelarutan dan laju disolusi suatu bahan obat telah berhasil dikembangkan, antara lain dengan penambahan senyawa pengompleks, pembuatan sediaan garam, pengaturan pH, pembuatan sediaan dispersi padat, dan lain-lain. Salah satu teknologi yang sedang dikembangkan adalah teknologi nanopartikel. Pada metode dan teknologi ini, partikel obat yang berukuran mikrometer diproses sehingga menghasilkan partikel dengan ukuran nanometer. Penelitian ini

Corresponding author : E-mail : aya_2803@yahoo.com

bertujuan untuk membuat dan mengkarakterisasi nanosuspensi dengan polivinilpirolidon (PVP) sebagai pembawa nanopartikel asam mefenamat menggunakan vibrating mill dan alat ultrasound. Nanosuspensi yang telah diperoleh dikarakterisasi menggunakan mikroskop optik dan PSA untuk melakukan optimasi nanosuspensi yang terbentuk. Hasil karakterisasi nanosuspensi yang terbentuk memperlihatkan ukuran diameter rata-rata sebesar 623,9 nm. Nanosuspensi asam mefenamat dikering bekukan. Nanosuspensi dan baku asam mefenamat dikarakterisasi dengan XRD dan dimasukkan kedalam cangkang kapsul keras untuk dilakukan uji disolusi. Hasil uji profil disolusi pada medium dapar tris memperlihatkan bahwa nanosuspensi asam mefenamat mempunyai pola pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan dibandingkan dengan bahan baku asam mefenamat.

Kata Kunci: *Asam mefenamat, polivinilpirolidon, nanosuspensi, metode pengeringan beku, PSA, XRD, uji profil disolusi, vibrating mill.*

PENDAHULUAN

Dengan banyaknya perkembangan teknologi dalam dunia farmasi, banyak dilakukan penelitian untuk mendapatkan formula obat agar memenuhi persyaratan memenuhi efek terapi yang cepat sehingga dapat mengoptimalkan pemakaian obat.

Senyawa obat harus mempunyai kelarutan dalam air yang cukup untuk dapat masuk ke sistem sirkulasi dan menghasilkan suatu efek terapeutik. Senyawa-senyawa yang tidak larut seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna (Herlina, 2008). Kenyataan tersebut mengakibatkan perlu dilakukan usaha untuk meningkatkan kecepatan pelarutan senyawa obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam air. Umumnya senyawa obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air atau yang dinyatakan praktis tidak

larut, cenderung lebih mudah larut dalam cairan organik (Martin, Swarbrick, & Cammarata, 1993). Hal ini merupakan tantangan besar bagi formulator untuk menemukan suatu metode peningkatan laju pelarutan guna memperbaiki jumlah obat yang diabsorpsi.

Beberapa metode dan teknologi peningkatan kelarutan dan laju disolusi suatu bahan obat telah dikembangkan, antara lain dengan penambahan senyawa pengompleks, pembuatan sediaan garam, pengaturan pH, pembuatan sediaan dispersi padat, dan lain-lain (Sweetana and Ajers, 1996). Salah satu teknologi yang sedang dikembangkan adalah teknologi nanopartikel. Pada metode dan teknologi ini, partikel obat yang berukuran mikrometer diproses sehingga menghasilkan partikel dengan ukuran nanometer (100 nm - 1000 nm) (Moschwitzter, 2010). Akibatnya luas permukaan partikel

meningkat secara signifikan, sehingga diharapkan laju disolusinya akan meningkat. Metode yang digunakan berbagai macam diantaranya formulasi sediaan nanolipid, formulasi sediaan nanoemulsi, metode nanopartikel secara kopresipitasi, *wet milling* atau *wet grinding*, dan nanopartikel dapat juga dibuat dari monomer seperti alkil-sianoakrilat dengan proses polimerisasi sederhana untuk sediaan obat ter-target (Ben, 1994).

Asam mefenamat merupakan senyawa turunan N-asam fenilantranilat, yang banyak digunakan sebagai analgetika-antipiretika dan anti inflamasi. Asam mefenamat memiliki titik lebur yang tinggi (230°C - 231°C) dan sangat sedikit larut dalam air (0,008 g/100 ml pada air pH 7,1 temperatur 37°C) (The Merck Index, 1976). Asam mefenamat dengan titik lebur yang tinggi dan kelarutan yang kecil, akan menyebabkan bioavailabilitas obat menjadi rendah karena sebagian besar obat akan terbuang dari tempat absorpsinya sebelum obat sempat terdispersi molekuler.

Laju disolusi suatu senyawa obat banyak dipengaruhi oleh luas permukaan partikel obat dan dengan pengurangan ukuran partikel dapat mempercepat laju disolusi (Müller, Jacobs, & Kayser, 2001). Pada penelitian ini akan dibuat nanopartikel asam mefenamat dengan metode nanosuspensi menggunakan alat *ultrasound* dengan pembawa poli-

vinilpirolidon (PVP). Selanjutnya diamati profil disolusi nanopartikel asam mefenamat dibandingkan dengan profil disolusi bahan baku asam mefenamat.

METODE

Alat dan Bahan

Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik (Shimadzu EB 330H, Japan), stirrer (RT-5, Ika-werke), *Vibrating ball mill* (Shimadzu, Japan), *Dissolution tester* (Electrolab TDT-08L, India), Spektrofotometer UV-Vis 1800 series (Shimadzu, Japan), Spektrofotometer UV-Vis 1601 (Shimadzu, Japan), *Ultrasound* (Branson 3200), *Homogenizer ultra-turrax* (IKA T25 digital), *Oven Vaccum* (Salvis), *Freeze Dryer* (Labconco), *X-Ray Diffractometer* model PW-1710 (Philips, Holland), *Particle Size Analyzer LS200*, mikroskop optik (Nikon, Japan).

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Asam mefenamat (*Shangyu Forever Chemical Co., Ltd*) dibeli dari PT. Global Chemindo, Polivinilpirolidon (PVP) K-90 (Ludwigshafen Germany) dibeli dari PT.BASF Indonesia, tris (hidroksimetil) aminometan (Merck), asam fosfat (Merck), natrium lauril sulfat (Merck), NaOH (Merck), etanol absolute (Merck), aquades.

Tabel 1. Rancangan variasi waktu terhadap kadar PVP 1% untuk pembuatan nanosuspensi

No	Berat asam mefenamat (0,5%)	Kadar PVP	Waktu <i>Ultrasound</i>	Waktu <i>Homogenizer</i> (10000 rpm)
1.	2,5 g	1 % (5,0 g)	1 jam	15 menit
2.	2,5 g	1 % (5,0 g)	2 jam	15 menit
3.	2,5 g	1 % (5,0 g)	3 jam	15 menit

Cara Kerja

Pembuatan nanosuspensi asam mefenamat

Ukuran partikel serbuk asam mefenamat yang akan dibuat nanosuspensi dikurangi terlebih dahulu dengan menggunakan alat *vibrating ball mill*. Waktu yang terbaik dari optimasi akan digunakan untuk proses pembuatan nanosuspensi asam mefenamat lebih lanjut. Nanosuspensi asam mefenamat 2,5 g per 500 ml dibuat dengan pendispersi PVP sebesar 1, 2, atau 3% dalam aquades.

Optimasi waktu ultrasound pada pembuatan nanosuspensi

Suspensi homogen asam mefenamat beri energi *ultrasound* selama variasi waktu tertentu yaitu 1, 2, dan 3 jam untuk membentuk nanosuspensi. Setelah selesai *ultrasound*, kemudian masing-masing sampel diaduk menggunakan *homogenizer* dengan kecepatan 10000 rpm selama 15 menit.

Ukuran partikel hasil PSA digunakan untuk menentukan optimasi dari waktu sonikasi yang terbaik

yang akan dikembangkan lebih lanjut untuk melihat variasi PVP yang akan digunakan untuk membuat nanosuspensi.

Optimasi kadar PVP pada pembuatan nanosuspensi asam mefenamat

Nanosuspensi asam mefenamat 2,5 g per 500 ml dibuat dengan pendispersi PVP sebesar 1, 2, atau 3% dalam aquades. Asam mefenamat ditimbang sebanyak 2,5 g, selanjutnya dimasukkan asam mefenamat sedikit demi sedikit ke dalam larutan PVP sambil diaduk sampai homogen dengan menggunakan stirrer. Setelah homogen, larutan suspensi asam mefenamat disonikasi dalam alat *ultrasound* selama waktu tertentu untuk membentuk nanosuspensi. Selanjutnya diaduk dengan *homogenizer* kecepatan 10000 rpm selama 15 menit.

Pembuatan suspensi kering menggunakan freeze drier

Pada sampel nanosuspensi yang terbaik berdasarkan ukuran partikel yang diukur dengan alat PSA dan

hasil rekristalisasi nanosuspensi dengan pelarut etanol dilakukan pengeringan dengan menggunakan *freeze drier* sehingga diperoleh nanosuspensi kering yang selanjutnya dievaluasi.

Uji profil disolusi

Uji profil disolusi dilakukan masing-masing terhadap 9 kapsul yang mengandung nanosuspensi kering asam mefenamat, bahan baku asam mefenamat, dan nanosuspensi kering menggunakan pelarut organik setara dengan 100,0 mg.

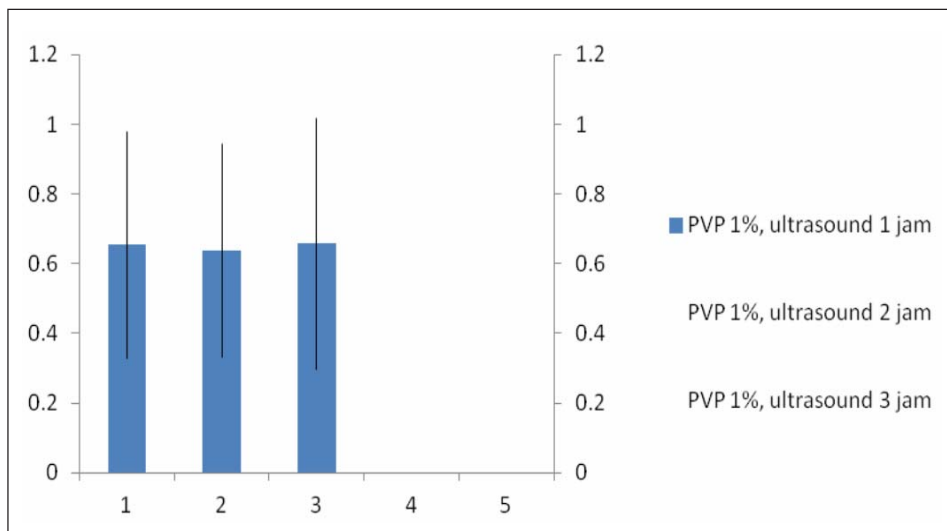
Uji profil disolusi dilakukan dengan alat *dissolution apparatus* tipe 1 dengan cara "keranjang". Medium yang digunakan adalah dapar tris 0,05 M sebanyak 800,0 ml. Uji dilakukan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan putar 100 rpm.

Masing-masing 10 ml sampel diambil dari medium disolusi pada interval waktu 10, 20, 30, 40, 50 dan 60 menit. Kemudian diukur dengan Spektrofotometer UV-Vis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Mengurangi Ukuran Partikel Serbuk Asam Mefenamat dengan Menggunakan Alat *Vibrating Ball Mill*

Sebelum dilakukan pembuatan nanosuspensi asam mefenamat, dilakukan dahulu pengecilan ukuran partikel dari serbuk asam mefenamat dengan menggunakan *vibrating ball mill*. Pengurangan ukuran partikel selama waktu 12 menit memperlihatkan ukuran partikel dan distribusi ukuran yang baik dibanding waktu 3, 6, 9, dan 15 menit.

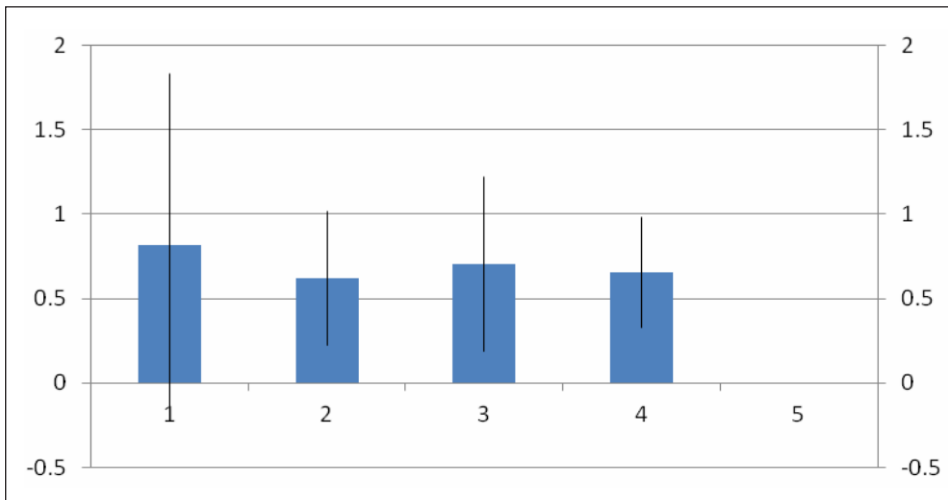


Gambar 1. Grafik simpangan diameter rata-rata partikel dengan variasi waktu sonikasi dari nanosuspensi asam mefenamat

Variasi waktu sonikasi

Pembuatan nanosuspensi asam mefenamat dilakukan dengan variasi waktu sonikasi untuk mengetahui waktu yang tepat dalam pembuatan nanosuspensi berdasarkan variasi kadar PVP. Dari ketiga sampel nanosuspensi dengan variasi waktu sonikasi, hasil PSA memperlihatkan bahwa sonikasi selama 1 jam dan 3 jam masih berukuran besar serta distribusi yang tidak homogen. Sedangkan hasil sonikasi selama 2 jam dihasilkan ukuran partikel yang semakin kecil dan distribusinya yang

semakin homogen. Ukuran partikel hasil PSA untuk sonikasi selama 2 jam yaitu $0,6079 \mu\text{m}$ dibanding hasil sonikasi selama 1 jam ($0,6239 \mu\text{m}$) dan $0,6269 \mu\text{m}$ untuk sonikasi selama 3 jam. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh karena waktu sonikasi selama dua jam adalah waktu optimal, karena bila waktu sonikasi terlalu lama maka partikel akan mengalami agregasi kembali sehingga ukuran partikel menjadi besar kembali (Xiaohui, P., Jin, S., Mo, L., & Zhonggui, H. 2009).



Gambar 2. Grafik diameter rata-rata partikel bahan baku asam mefenamat, hasil *vibrating ball mill*, nanosuspensi dalam pelarut organik, dan nanosuspensi dengan PVP 1% pada sonikasi 1 jam.

- Sampel 1 : Diameter rata-rata partikel bahan baku asam mefenamat tanpa perlakuan
- Sampel 2 : Diameter rata-rata partikel hasil *vibrating ball mill* asam mefenamat selama 12 menit
- Sampel 3 : Diameter rata-rata partikel dari nanosuspensi asam mefenamat dalam pelarut organik
- Sampel 4 : Diameter rata-rata partikel dari nanosuspensi asam mefenamat dengan PVP 1% pada waktu sonikasi selama 1 jam

Karakterisasi nanosuspensi dengan variasi kadar PVP

Dari ketiga sampel nanosuspensi yang terbentuk dari variasi kadar PVP terlihat bahwa semakin banyak digunakan PVP semakin kecil ukuran partikel dan semakin homogen distribusi ukuran partikelnya. Hal ini dikarenakan pada kadar PVP semakin tinggi maka semakin banyak partikel asam mefenamat yang dapat terselubungi oleh pembawa PVP.

Pada kadar PVP 3% terlihat ukuran partikel yang semakin kecil dan distribusinya semakin homogen dibanding kadar PVP 1% dan 2%. Hasil PSA memperlihatkan diameter ukuran partikel yang lebih kecil ada pada nanosuspensi dengan kadar PVP 3% yaitu 0,5994 μm dibanding dengan 0,6079 μm (PVP 1%) dan 0,6022 μm (PVP 2%), tetapi secara statistik diameter ukuran partikel tidak berbeda secara signifikan ($p > 0.05$).

Tabel 2 terlihat bahwa dengan variasi waktu sonikasi dan kadar PVP memperoleh ukuran partikel (diameter rata-rata dan standar

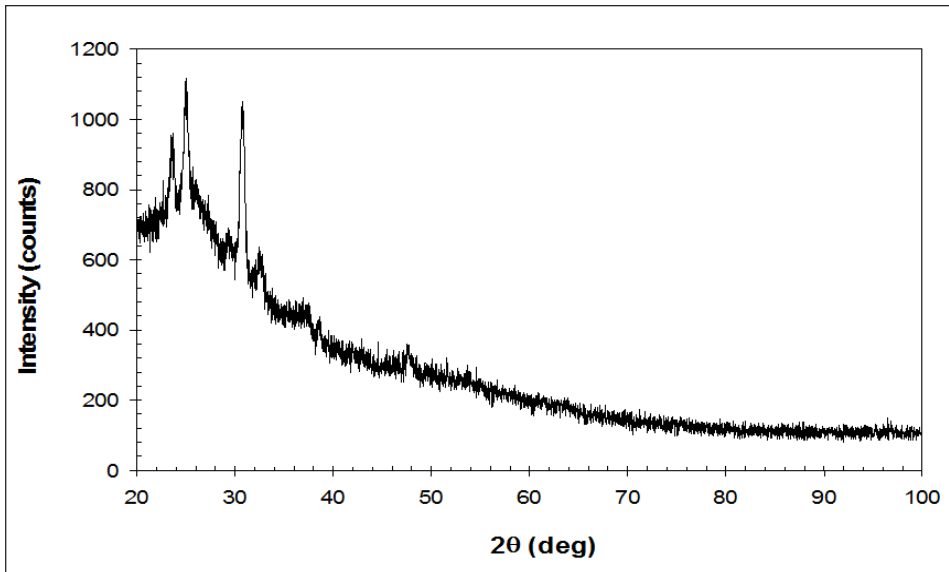
deviasi) yang tidak berbeda secara signifikan, sehingga sampel nanosuspensi yang dipakai untuk uji selanjutnya adalah dengan kadar PVP 1% dan lama waktu sonikasi 1 jam. Hal ini karena dengan kadar PVP yang rendah dan waktu sonikasi yang paling cepat telah dihasilkan ukuran partikel nanosuspensi yang tidak berbeda secara signifikan dari sampel lainnya.

Karakterisasi nanosuspensi asam mefenamat menggunakan XRD

Hasil difraktogram sinar x dari nanosuspensi kering asam mefenamat-PVP 1% waktu sonikasi 1 jam, dan nanosuspensi kering asam mefenamat dengan pelarut organik mempunyai pola difraktogram yang berbeda dengan bahan baku asam mefenamat. Pada pola difraktogram bahan baku asam mefenamat mempunyai puncak kristal yang tinggi pada sudut 20-40^o yaitu adanya dua peak mencapai intensitas 4500. Sedangkan pada nanosuspensi kering asam mefenamat baik sampel dalam pelarut aquades maupun etanol

Tabel 2. Data ukuran partikel dengan alat PSA dilihat dari diameter rata-rata dan standar deviasi sampel

No	waktu sonikasi	Kadar PVP	Diameter rata-rata (Mean)	Standar Deviasi (SD)
1.	1 jam	1%	0,6239 μm	0,3107 μm
2.	2 jam	1%	0,6079 μm	0,2907 μm
3.	3 jam	1%	0,6269 μm	0,3430 μm
4.	2 jam	2%	0,6022 μm	0,2827 μm
5.	2 jam	3%	0,5994 μm	0,2784 μm



Gambar 3. Pola difraktogram nanosuspensi kering asam mefenamat-PVP 1% dengan waktu sonikasi 1 jam

terlihat puncak kristal sedang pada sudut $20-30^\circ$ yaitu adanya dua peak dengan intensitas 1200 pada nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut etanol dan dua peak dengan intensitas 1100 pada nanosuspensi asam mefenamat dalam pelarut aquades.

Dari hasil ini dapat dilihat bahwa pada bahan baku asam mefenamat masih banyak terdapat bentuk kristal dilihat dari adanya pola difraktogram yang tinggi pada daerah $20-40^\circ$. Sedangkan pada sampel nanosuspensi kering baik dalam pelarut aquades maupun pelarut etanol memperlihatkan lebih ke bentuk amorf tetapi masih terdapat kristal dalam jumlah sedikit dengan adanya peak yang sedang pada daerah $20-30^\circ$.

Uji profil disolusi

Uji profil disolusi pada 9 kapsul (3 kapsul sampel nanosuspensi kering asam mefenamat, 3 kapsul sampel nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik, dan 3 kapsul bahan baku asam mefenamat) diperlihatkan pada gambar 4.

Dari hasil uji profil disolusi terlihat bahwa hasil disolusi yang lebih baik pada bahan baku asam mefenamat dibandingkan sampel nanosuspensi kering asam mefenamat dalam aquades yang profil disolusi tidak berbeda jauh dari sampel nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut etanol.

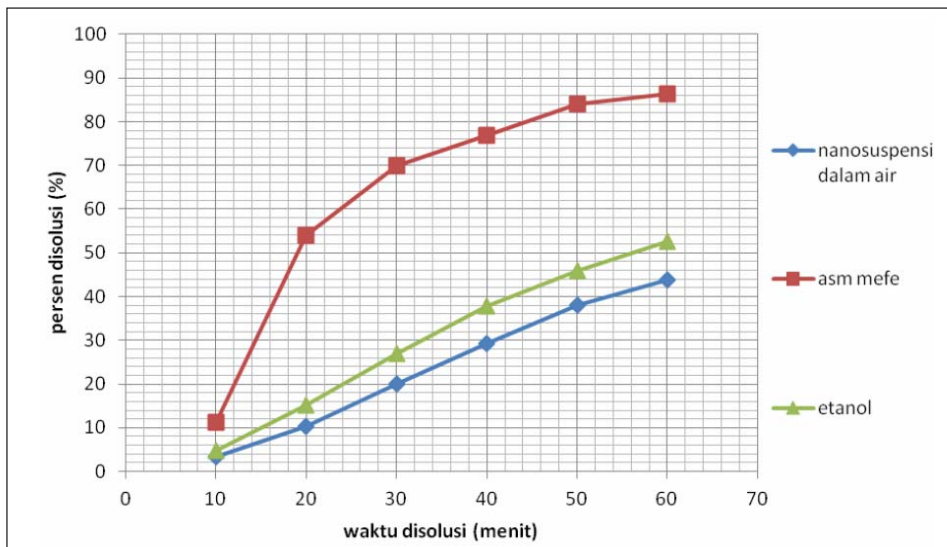
Hal ini terlihat pada kurva profil disolusi bahan baku asam mefenamat yang kurvanya naik mencapai kadar 86,37% pada waktu 60 menit sedang-

kan pada nanosuspensi kering asam mefenamat dalam aquades kurvanya naik hanya mencapai kadar 43,91% pada waktu 60 menit dan pada nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut etanol kurvanya naik mencapai kadar 52,65% pada waktu 60 menit. Hasil profil disolusi sampel nanosuspensi kering baik dalam air maupun pelarut organik yang lebih rendah kadar disolusi dibandingkan dengan bahan baku asam mefenamat dikarenakan kemungkinan adanya penghambatan pada pelepasan partikel asam mefenamat dari pembawanya (PVP). Pembawanya dapat menghalangi pelepasan partikel zat tiap satuan waktu. Akan tetapi pada sampel nanosuspensi kering asam mefenamat ini pelepasannya menjadi lebih konstan terlihat pada kurva

yang hampir membentuk garis lurus sehingga pelepasan obat yang konstan tiap satuan waktu. Hal positif yang dapat diambil dari profil disolusi ini adalah bahwa pembuatan nanosuspensi dengan pendispersi PVP mungkin dapat dimanfaatkan untuk pelepasan obat terkendali.

KESIMPULAN

Ukuran partikel rata-rata nanosuspensi asam mefenamat yang diperoleh dengan menggunakan *vibrating ball mill* dan alat *ultrasound* yaitu 623,9 nm dengan standar deviasi (SD) sebesar 310,7 nm sesuai dengan persyaratan nanosuspensi. Nanopartikel yang telah diperoleh memperlihatkan profil disolusi yang lebih rendah dari pada bahan baku asam



Gambar 4. Kurva profil disolusi dari bahan baku asam mefenamat, nanosuspensi kering asam mefenamat dalam pelarut organik dan sampel nanosuspensi kering asam mefenamat

mefenamat sendiri, namun laju pelepasan obat nanopartikel lebih konstan dari pada baku asam mefenamat.

DAFTAR ACUAN

- Ben ES. 1994. *Nanopartikel Polialkil-sianoakrilat Sebagai Sistem Pembawa Untuk Sasaran Drug*. Universiti Sains Malaysia.
- Herlina H. 2008. *Upaya Peningkatan Kelarutan Hidroklortiazida dengan Penambahan surfaktan Tween*. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Martin A, Swarbick J, Cammarata A. 1990. *Farmasi Fisik jilid 1 edisi 3*. Universitas Indonesia Press. Jakarta. 560.
- Merck and Co, Inc. 1976. *The Merck Index*, Ninth edition, Rahway, New Jersey, USA.
- Moschwitz Jan. 2010. *Nanotechnology : Particle Size Reduction Technologies in the Pharmaceutical Development Process*. Berlin : Early Pharmaceutical Development.
- Muller, Jacobs C, & Kayser O. 2001. *Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy Rationale for development and what we can expect for the future*. Advanced Drug Delivery Reviews 47.
- Sweetana S & Ajers, M J. 1996. *Solubility Principles and Practice For Parenteral Drug Dosage Form Development*. Pharmaceutical Sciences, Indiana: Lilly Research Laboratories.
- Xiaohui P, Jin S, Mo L & Zhonggui H. 2009. *Formulation of Nanosuspensions as a New Approach for the Delivery of Poorly Soluble Drugs*. Shenyang :Department of Biopharmaceutics, School of Pharmacy.