

DISOLUSI ASAM MEFENAMAT DALAM SISTEM DISPERSI PADAT DENGAN PEG 4000

Yulias Ninik Windriyati⁽¹⁾, Sugiyono⁽¹⁾, Lies Sunarliawati⁽¹⁾

¹⁾Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim

INTISARI

Asam mefenamat merupakan analgetik yang praktis tidak larut dalam air dan termasuk kelas II dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasetika, sehingga disolusi obat di dalam tubuh menjadi tahap penentu absorpsinya dan mempengaruhi ketersediaan hayati. Diperlukan upaya untuk meningkatkan disolusi dengan pembentukan dispersi padat dengan PEG 4000. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui disolusi asam mefenamat dalam sistem dispersi padat dengan PEG 4000.

Dispersi padat asam mefenamat-PEG 4000 dibuat secara peleburan dengan formula kandungan PEG 4000 untuk FI (20%); FII (40%); FIII (60%); FIV (80%); FV (100%) dari bobot asam mefenamat. Setelah terbentuk sistem dispersi yang homogen, masing-masing formula diuji disolusinya dalam medium dapar fosfat pH 7,4 hingga 60 menit. Sebagai pembandingan dilakukan uji disolusi asam mefenamat murni dan campuran fisik asam mefenamat dengan PEG 4000. Hasil uji disolusi diungkapkan dengan DE_{60} (*Dissolution Efficiency*).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa PEG 4000 dapat meningkatkan disolusi asam mefenamat dalam sistem dispersi padat. DE_{60} berturut-turut untuk FI 30,41%; FII 30,60%; FIII 36,19%; FIV 36,42%; FV 41,92%; dan campuran fisik FV 23,63%. Perbedaan konsentrasi PEG 4000 dalam sistem dispersi padat ini tidak mempengaruhi disolusi asam mefenamat.

Kata kunci: *Asam mefenamat, PEG 4000, Dispersi padat, disolusi*

ABSTRACT

Mefenamic acid is an analgetic that insoluble in water and classified into class II in the Biopharmaceutic Classification System (BCS), therefore the dissolution become the rate limiting step of absorption process and bioavailability. Several approaches are required to improve the dissolution like preparation of solid dispersion. The aim of this research is to know the dissolution of mefenamic acid in solid dispersion system with PEG 4000.

Solid dispersion of mefenamic acid-PEG 4000 were prepared by fusion method with contain PEG 4000 for FI (20%), FII (40%), FIII(60%), FIV (80%) and FV (100%) respectively were compared with the weight of mefenamic acid. The powder of solid dispersion systems were investigated for its recovery and dissolution in medium fosfat buffer pH 7.4 until 60 minutes. Pure mefenamic acid and the physical mixture with polimer were used as compared powders. The result of dissolution testing were revealed by Dissolution Efficiency (DE_{60})

The result showed that PEG 4000 can increased the dissolution of mefenamic acid from solid dispersion systems. The DE_{60} of mefenamic acid-PEG 4000 from FI 30,41%; FII 30,60%; FIII 36,19%; FIV 36,42%; FV 41,92%; and the physical mixture of FV 23,63% respectively. The variations of concentration of PEG 4000 in this solid dispersion not influence the dissolution of mefenamic acid

Keywords : *Mefenamic acid, PEG 6000, PVP, solid dispersion, dissolution*

PENDAHULUAN

Asam mefenamat merupakan analgetik yang praktis tidak larut dalam air dan termasuk dalam kelas II Sistem Klasifikasi Biofarmasetika, sehingga kecepatan obat melarut di dalam tubuh sangat mempengaruhi kecepatan absorpsinya dan ketersediaan hayati. Kelarutan asam mefenamat yang sangat kecil memerlukan bahan tambahan untuk dapat membantu meningkatkan kelarutannya. Sedangkan untuk meningkatkan disolusi asam mefenamat dapat digunakan metode dispersi padat (Rao & Nagabhushanam, 2003).

Dispersi padat merupakan dispersi dari satu atau lebih bahan aktif yang tidak larut dalam pembawa inert atau matriks hidrofilik pada keadaan padat. Dispersi padat ini digunakan untuk mempercepat proses pelarutan obat. Keuntungan dari dispersi padat adalah kerusakan obat dapat dihindari karena pada proses pembuatan dispersi padat ini dilakukan pada suhu rendah untuk menguapkan pelarut organik. Tetapi, sistem dispersi padat ini juga mempunyai beberapa kerugian diantaranya adalah karena membutuhkan persiapan yang lama, biaya yang mahal (Chiou dan Riegelman, 1971).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Rao dan Nagabhushanam (2003), menunjukkan bahwa bahan-bahan tambahan seperti PEG, polivinil pirolidon (PVP), hidroksil propil metil selulosa (HPMC) dan dimetil propil selulosa (DPC) dapat meningkatkan kelarutan asam mefenamat sebesar 30-70% (Rao dan Nagabhushanam, 2011). Hasil penelitian menunjukkan bahwa disolusi dispersi padat asam mefenamat-crospovidone yaitu 68,50% lebih tinggi dari pada disolusi asam mefenamat murni yaitu 36,05% (Nagabhushanam dan Rani, 2011).

Dispersi padat asam mefenamat-PEG 4000 dengan menggunakan metode *spray drying* menunjukkan hasil DE60 sebesar 64,32% (Keshavarao, 2011). Penelitian yang telah dilakukan oleh Yuliana (2008), menunjukkan bahwa PEG 4000 dapat meningkatkan laju disolusi sebesar 42,25%, sedangkan dengan penambahan tween memberikan hasil sebesar 35,82%. Pada penelitian ini bahan yang digunakan

untuk meningkatkan disolusi asam mefenamat adalah PEG 4000.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini (kecuali dinyatakan lain) mempunyai kualitas farmasi. Bahan-bahan tersebut adalah: serbuk asam mefenamat, PEG 4000, laktosa, NaOH, Kalium fosfat monobasa P, aquadest, cangkang kapsul transparan ukuran 00.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: *dissolution tester* (USP) *Electrolab* Model TDT-08L SR no 0703102 tipe 1 yaitu *rotating basket*. Selain alat disolusi tipe 1 diperlukan juga peralatan pendukung, yaitu : spektrofotometer UV (Shimadzu uv-vis), alat gelas, neraca analitik (OHAUS AR 3130), pipet mikro 1-1000 μ L (Socorex), pengayak ukuran mesh 40, pH meter.

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan dispersi padat asam mefenamat

Dispersi padat asam mefenamat-PEG 4000 dibuat dengan menggunakan metode peleburan dengan komposisi masing-masing dispersi padat dapat dilihat pada Tabel 1 dibawah ini. Dispersi padat asam mefenamat-PEG 4000 dibuat dengan cara PEG 4000 dilebur di atas penangas air sambil diaduk hingga melebur semuanya, kemudian asam mefenamat dicampur sampai homogen. Setelah tercampur semua, dibekukan pada suhu kamar. Setelah membeku, selanjutnya diserbukkan dan diayak dengan ayakan mesh 40.

2. Uji perolehan kembali

Uji perolehan kembali dilakukan dengan menetapkan kadar cuplikan pada masing-masing formula dispersi padat secara spektrofotometri UV. Masing-masing formula ditimbang setara dengan 250,0 mg asam mefenamat, dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 sampai 50 ml. Kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimal. Larutan dapar fosfat pH 7,4

digunakan sebagai blanko dan pengujian dilakukan sebanyak 5 kali. Kadar asam

mefenamat diperoleh berdasarkan kurva baku asam mefenamat.

Tabel I. Formulasi Dispersi Padat Asam Mefenamat-PEG 4000

Formula	Jumlah Bahan	
	Asam Mefenamat	PEG 4000
I	250 mg	50 mg
II	250 mg	100 mg
III	250 mg	150 mg
IV	250 mg	200 mg
V	250 mg	250 mg
Campuran Fisik	250 mg	250 mg
Asam Mefenamat	250 mg	-

3. Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan terhadap serbuk asam mefenamat, dispersi padat asam mefenamat-PEG 4000, dan campuran fisiknya yang dimasukkan ke dalam cangkang kapsul transparan berukuran 00. Alat disolusi yang digunakan adalah tipe 1, yaitu keranjang. Medium disolusi (dapar fosfat pH 7,4) dimasukkan ke dalam bejana disolusi sebanyak 900 mL, pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, dimasukkan satu kapsul pada masing-masing bejana disolusi, kemudian alat dijalankan dengan kecepatan 100 rpm. Penetapan kadar asam mefenamat yang terlarut dengan cara mengukur serapan filtrat larutan kapsul asam mefenamat 250 mg dan waktu pengambilan sampel dilakukan pada

menit ke 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, dan 60. Sampling diambil masing-masing sebanyak 5 mL. Setiap pengambilan sampel diganti dengan media disolusi dengan volume dan suhu yang sama. Pengukuran absorbansi menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 285 nm. Hasil disolusi dinyatakan dalam DE_{60} (Khan, 1975).

HASIL DAN PEMBAHASAN

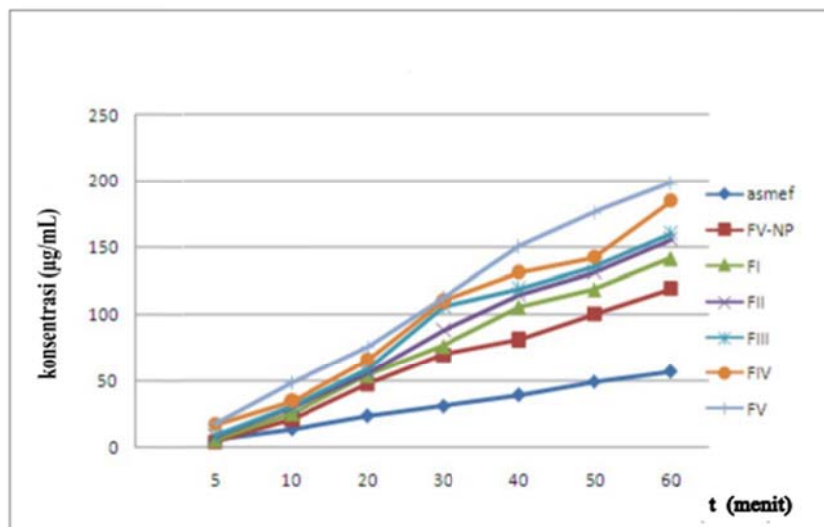
Dispersi padat asam mefenamat-PEG 4000 yang diperoleh berupa serbuk putih yang homogen dengan hasil uji perolehan kembali dapat dilihat pada Tabel II dibawah ini.

Tabel II. Hasil Uji Perolehan Kembali Dispersi Padat Asam Mefenamat- PEG 4000

Formula	Perolehan kembali (%)
I	99,80
II	100,08
III	100,63
IV	100,60
V	100,78
Campuran Fisik FV	99,58

Berdasarkan hasil uji perolehan kembali dispersi padat asam mefenamat memenuhi syarat sebagai campuran homogen dan metode analisis spektrofotometri dapat digunakan untuk menetapkan kadar asam mefenamat yang

terlarut dalam dapar fosfat. Selanjutnya serbuk dispersi padat asam mefenamat diuji disolusi selama 60 menit dengan hasil uji disolusi dapat di lihat pada Gambar 1 dibawah ini.



Gambar 1. Profil disolusi dispersi padat asam mefenamat dengan PEG 4000 (FI-FV), campuran fisik FV dan asam mefenamat murni.

Berdasarkan profil disolusi di atas, selanjutnya dihitung *Dissolution Efficiency* (DE_{60}) untuk menggambarkan persentase asam mefenamat yang terlarut hingga menit

ke 60. Hasil perhitungan DE_{60} dispersi padat asam mefenamat dapat dilihat pada tabel III dibawah ini.

Tabel III. Hasil Disolusi (DE_{60}) Dispersi Padat Asam Mefenamat PEG 4000

Formula	DE_{60} (%)
I	$30,40 \pm 6,76$
II	$30,60 \pm 6,76$
III	$36,19 \pm 9,80$
IV	$36,42 \pm 10,82$
V	$41,92 \pm 13,65$
Campuran Fisik FV	$23,63 \pm 9,65$
Asam Mefenamat	$11,32 \pm 1,42$

Hasil uji disolusi yang dinyatakan dalam DE_{60} menunjukkan bahwa penggunaan PEG 4000 dalam sistem dispersi padat dapat meningkatkan disolusi asam mefenamat. Sedangkan campuran fisik FV juga dapat meningkatkan disolusi asam mefenamat. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan bahan-bahan yang mempunyai sifat mudah larut dalam air dapat meningkatkan disolusi obat yang sukar larut. Mekanisme peningkatan disolusi dapat berupa pengecilan ukuran partikel, peningkatan keterbasahan partikel hingga lebih mudah larut, dan terbentuknya partikel amorf atau penurunan kristalinitas partikel.

Di sisi lain teknik pencampuran bahan-bahan tersebut juga mempunyai peran dalam meningkatkan disolusi. Hal ini dibuktikan dengan hasil uji disolusi campuran fisik asam mefenamat-PEG 4000 yang lebih rendah dibanding bentuk dispersi padatnya. Hal ini berarti interaksi antara asam mefenamat dengan PEG 4000 tidak hanya interaksi secara fisik saja. Perbedaan konsentrasi PEG 4000 dalam rentang 20% - 100% dari bobot asam mefenamat tidak mempengaruhi disolusi asam mefenamat, karena DE_{60} dari FI – FV tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

KESIMPULAN

1. Penggunaan PEG 4000 dalam sitem dispersi padat dapat meningkatkan disolusi asam mefenamat.
2. DE₆₀ berturut-turut untuk FI 30,41%; FII 30,60%; FIII 36,19%; FIV 36,42%; FV 41,92%; dan campuran fisik FV 23,63%. Perbedaan konsentrasi PEG 4000 dalam sistem dispersi padat tidak mempengaruhi disolusi asam mefenamat.

SARAN

1. Perlu dilakukan karakterisasi dispersi padat asam mefenamat secara fisikokimia dengan DSC, FTIR, difraksi sinar X.
2. Perlu dilakukan uji disolusi dispersi padat asam mefenamat jika dibuat sediaan tablet.

DAFTAR PUSTAKA

- Chiou, W. L., Riegelman, S., 1971, Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 60 (9), 1281-1302.
- Keshavarao, P. K., Mudit, D., and Selvam, P., 2011, Improvement of Solubility and Dissolution Rate of Mefenamic Acid by Solid Dispersions in PEG 4000, *International Research Journal of Pharmacy*, Volume 2 (4), 207-210.
- Khan, K. A., 1975, The concept of dissolution efficiency, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Volume 27 (1), 48-49.
- Nagabhushanam, M. V., and Rani, A. S., 2011, Dissolution Enhancement of Mefenamic Acid Using Solid Dispersions In Crospovidone, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Volume 3 (1), 16-19.
- Rao, P. V., and Nagabhushanam, V. M., 2011, Enhancement of Dissolution Profile of Mefenamic Acid by Solid Dispersion Technique, *International Journal of Research In Pharmacy And Chemistry*, Volume 1 (4), 1127-1134.
- Yuliana, S., 2008, Peningkatan Disolusi Asam Mefenamat Dengan Metode Dispersi Padat Menggunakan PEG 4000 dan Pengaruh Penambahan Tween 80, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.