

# PERBANDINGAN DISOLUSI ASAM MEFENAMAT DALAM SISTEM DISPERSI PADAT DENGAN PEG 6000 DAN PVP

Yulias Ninik Windriyati<sup>(1)</sup>, Sugiyono<sup>(1)</sup>, Widhi Astuti<sup>(1)</sup>, Maria Faizatul Habibah<sup>(1)</sup>

<sup>1)</sup>Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim

---

## INTISARI

Asam mefenamat merupakan analgetik yang praktis tidak larut dalam air. Sifat ini akan mempengaruhi disolusi obat di dalam tubuh, sehingga juga mempengaruhi kecepatan absorpsi obat. Upaya untuk meningkatkan disolusi adalah dengan pembentukan dispersi padat dengan polimer seperti PEG 6000 dan PVP. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui disolusi asam mefenamat dalam sistem dispersi padat dengan PEG 6000 dan PVP.

Dispersi padat asam mefenamat-PEG 6000 dibuat secara peleburan dan asam mefenamat-PVP dibuat dengan metode pelarutan, dengan formula kandungan PEG 6000 dan PVP masing-masing 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 hingga 60 menit. Sebagai pembandingan juga dilakukan uji disolusi asam mefenamat murni dan campuran fisik asam mefenamat dengan masing-masing polimer. Hasil uji disolusi diungkapkan dengan menggunakan metode  $DE_{60}$  (*Dissolution Efficiency*).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa baik PEG 6000 maupun PVP dapat meningkatkan disolusi asam mefenamat dalam sistem dispersi padat.  $DE_{60}$  untuk dispersi padat asam mefenamat-PEG 6000 berturut-turut FI 38,81%; FII 51,05%; FIII 62,87%; FIV 75,63%; FV 87,03%; dan campuran fisik FV 58,84%. Sedangkan  $DE_{60}$  dispersi padat asam mefenamat-PVP berturut-turut FI 26,76%; FII 37,78%; FIII 45,23%; FIV 62,41%; FV 82,71%; dan campuran fisik FV 26,44%.

**Kata kunci:** *Asam mefenamat, PEG 6000, PVP, Dispersi padat, disolusi*

## ABSTRACT

Mefenamic acid is an analgetic that insoluble in water, therefore several approaches are required to improve the dissolution and bioavailability. The aim of this research is to know the dissolution of mefenamic acid in solid dispersion system with PEG 6000 and PVP.

Solid dispersion of mefenamic acid-PEG 6000 were prepared by fusion method and mefenamic acid-PVP by solvent evaporation method with contain PEG 6000 or PVP 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 both PEG 6000 and PVP can increased the dissolution of mefenamic acid from solid dispersion systems. The  $DE_{60}$  of mefenamic acid-PEG 6000 from FI 38,81%; FII 51,05%; FIII 62,87%; FIV 75,63%; FV 87,03%; and the physical mixture of FV 58,84% respectively. Meanwhile the  $DE_{60}$  mefenamic acid-PVP from FI 26,76%; FII 37,78%; FIII 45,23%; FIV 62,41%; FV 82,71%; and the physical mixture of FV 26,44% respectively.

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

## PENDAHULUAN

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

Dispersi padat merupakan dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks 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), hidrosil propil metil solulosa (HPMC) dan dimetil propil solulosa (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 daripada 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 tambahan yang digunakan untuk meningkatkan disolusi asam mefenamat adalah PEG 6000 dan PVP.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini (kecuali dinyatakan lain) mempunyai kualitas farmasi. Bahan-bahan tersebut adalah: serbuk asam mefenamat (Brataco), PEG 6000, PVP K30 (Phapros), etanol 96%, laktosa, NaOH, Kalium fosfat monobasa P, aquadest, cangkang kapsul transparan ukuran 00.

### Alat

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

## Jalannya Penelitian

### 1. Pembuatan dispersi padat asam mefenamat

Dispersi padat asam mefenamat-PEG 6000 dibuat dengan menggunakan metode peleburan, sedangkan dispersi padat asam mefenamat-PVP dibuat secara pelarutan. Komposisi masing-masing dispersi padat dapat dilihat pada Tabel I dibawah ini.

**Tabel I. Formulasi Dispersi Padat Asam Mefenamat-PEG 6000 dan Asam Mefenamat-PVP dalam Berbagai Perbandingan**

Formula	Jumlah Bahan	
	Asam Mefenamat	PEG 6000/PVP
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	-

Dispersi padat asam mefenamat-PEG 6000 dibuat dengan cara PEG 6000 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. Sedangkan untuk dispersi padat asam mefenamat-PVP dibuat dengan cara PVP dilarutkan dalam etanol 96% sebanyak 5 kali masa PVP, kemudian asam mefenamat dicampur hingga homogen, selanjutnya etanol diuapkan. Dispersi yang terbentuk diserbuk 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 pospat pH 7,4 sampai 50 ml. Kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimal. Larutan dapar pospat pH 7,4 digunakan sebagai blanko dan pengujian dilakukan sebanyak 5 kali. Kadar asam mefenamat diperoleh berdasarkan kurva baku asam mefenamat.

### 3. Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan terhadap serbuk asam mefenamat, dispersi padat asam mefenamat-PEG 6000, dispersi padat asam mefenamat-PVP dan campuran fisiknya yang dimasukkan ke dalam cangkang kapsul transparan berukuran 00. Alat disolusi yang digunakan adalah tipe 1, yaitu

keranjang. Medium disolusi (dapar pospat 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).

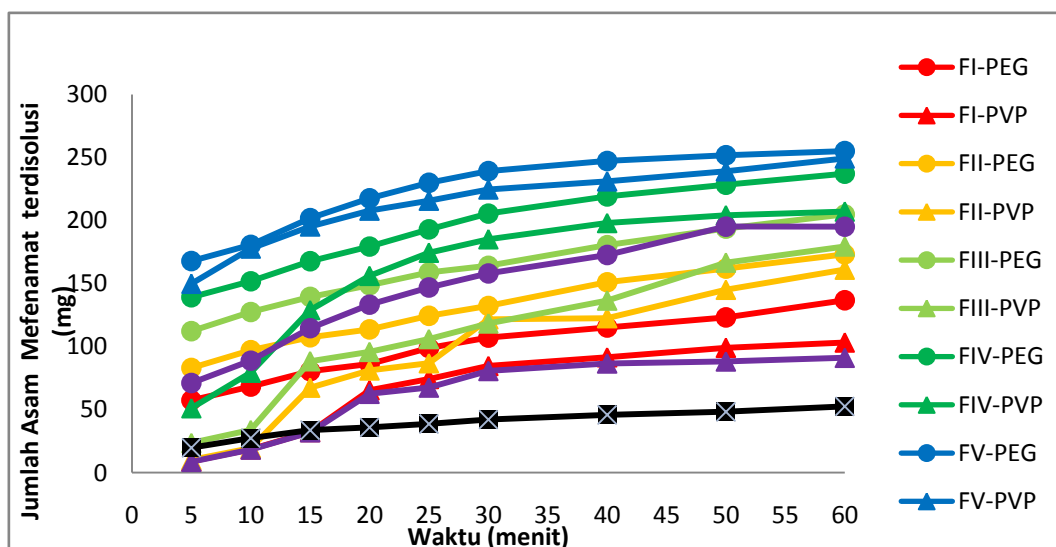
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dispersi padat asam mefenamat-PEG 6000 dan asam mefenamat-PVP 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 6000 dan Asam Mefenamat-PVP dalam Berbagai Perbandingan**

Formula	Uji Perolehan kembali (%)	
	AM-PEG 6000	AM-PVP
I	$101,06 \pm 3,07$	$99,93 \pm 2,49$
II	$101,40 \pm 2,94$	$99,97 \pm 2,94$
III	$100,55 \pm 2,77$	$100,29 \pm 2,50$
IV	$100,56 \pm 2,36$	$99,96 \pm 2,76$
V	$98,42 \pm 2,09$	$100,07 \pm 2,49$
Campuran Fisik FV Asam Mefenamat	$98,57 \pm 2,49$	$99,82 \pm 2,69$
	$100,08 \pm 2,50$	$100,08 \pm 2,50$

Berdasarkan hasil uji perolehan kembali yang memenuhi syarat sebagai campuran homogen, maka selanjutnya serbuk dispersi padat asam mefenamat diuji disolusi selama 60 menit dengan hasil uji disolusi yang dapat dilihat pada Gambar 1 dibawah ini.



**Gambar 1. Profil disolusi dispersi padat asam mefenamat dengan PEG 6000 (●), PVP (Δ), campuran fisiknya (CF) dan asam mefenamat murni (AM).**

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 6000 dan Asam Mefenamat-PVP dalam Berbagai Perbandingan**

Formula	$DE_{60}$ (%)	
	AM-PEG 6000	AM-PVP
I	38,81 ± 1,92	26,76 ± 1,21
II	51,05 ± 2,59	37,77 ± 0,86
III	62,87 ± 2,22	45,23 ± 3,03
IV	75,63 ± 1,86	62,41 ± 2,15
V	87,03 ± 0,58	82,71 ± 0,62
Campuran Fisik FV	58,84 ± 2,12	23,44 ± 1,25
Asam Mefenamat	15,32 ± 2,85	15,32 ± 2,85

Hasil uji disolusi yang dinyatakan dalam  $DE_{60}$  menunjukkan bahwa penggunaan PEG 6000 maupun PVP dalam sistem dispersi padat dapat meningkatkan disolusi asam mefenamat. Sedangkan campuran fisik baik PEG 6000 maupun PVP dengan asam mefenamat 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 dan asam mefenamat-PVP yang jauh lebih rendah dibanding bentuk dispersi padatnya. Hal ini berarti interaksi antara asam mefenamat dengan PEG 6000 maupun asam mefenamat dengan PVP tidak hanya interaksi secara fisik saja.

Di antara PEG 6000 dan PVP ternyata PEG 6000 lebih efektif meningkatkan disolusi asam mefenamat. Hal ini terlihat dari  $DE_{60}$  dispersi padat keduanya untuk setiap formula. Selain itu pada campuran fisik juga tampak PEG 6000 lebih mampu meningkatkan disolusi asam mefenamat dibandingkan dengan PVP. Hal ini dimungkinkan karena perbedaan molekul PEG 6000 dan PVP secara kimia sehingga berpengaruh terhadap pembentukan ikatan hidrogen antara keduanya dengan asam mefenamat.

## **KESIMPULAN**

1. Penggunaan PEG 6000 dan PVP dapat meningkatkan laju disolusi asam mefenamat dalam sitem dispersi padat.
2. PEG 6000 lebih efektif meningkatkan disolusi asam mefenamat dalam sistem dispersi padat dibandingkan dengan PVP.

## **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.