

## Optimasi Dispersi Padat Terner (Meloksikam:PVP K-30: Tween 80) Dengan Metode Pelarutan

Sulastari Cahyani<sup>1\*</sup>, Gressy Novita Sari<sup>2</sup>, Nessa Agistia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut Kesehatan Mitra Bunda. Email: [sulastaricahyani10@gmail.com](mailto:sulastaricahyani10@gmail.com)

<sup>2</sup>Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau. Email: [nesaagistia@stifar-riau.ac.id](mailto:nesaagistia@stifar-riau.ac.id)

\*Corresponding author

Email: [sulastaricahyani10@gmail.com](mailto:sulastaricahyani10@gmail.com)

### ABSTRAK

Meloksikam adalah obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang bekerja dengan menghambat enzim cyclooxygenase-2, sehingga mengurangi peradangan. Obat ini diklasifikasikan sebagai obat kelas II BCS, yang berarti dapat dengan mudah menembus membran biologis tetapi memiliki kelarutan terbatas dalam air. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi dari meloksikam. Studi ini menyelidiki efek kombinasi PVP K-30 dan Tween 80 menggunakan dispersi padat untuk melihat laju disolusi meloksikam dari dispersi tersebut dan bertujuan untuk mengidentifikasi komposisi optimal kedua komponen ini melalui metode eksperimental desain faktorial. Titik leleh diukur menggunakan alat titik leleh digital, sementara uji pelarutan in vitro dilakukan untuk mengukur persentase disolusi obat. Temuan menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi PVP K-30 dan Tween 80 menyebabkan penurunan titik leleh dan peningkatan persentase disolusi meloksikam. Formulasi terbaik yang diidentifikasi adalah 500 mg PVP K-30 dikombinasikan dengan 150 mg Tween 80, yang menghasilkan titik leleh terendah sebesar 219,033°C dan persentase disolusi tertinggi sebesar 100,412%.

**Kata Kunci:** Meloksikam, PVP K-30, Tween 80, dispersi padat

### ABSTRACT

Meloxicam is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that works by inhibiting the cyclooxygenase-2 enzyme, thereby reducing inflammation. This drug is classified as a BCS class II drug, which means that it can easily penetrate biological membranes but has limited solubility in water. The purpose of this study was to improve the solubility and dissolution of meloxicam. This study investigated the effects of combining PVP K-30 and Tween 80 using a solid dispersion to observe the dissolution rate of meloxicam from the dispersion, and aimed to identify the optimal composition of these two components through an experimental method using a factorial design. The melting point was measured using a digital melting point apparatus, while an in vitro dissolution test was conducted to measure the percentage of drug dissolution. The findings show that increasing the concentration of PVP K-30 and Tween 80 causes a decrease in melting point and an increase in the percentage of meloxicam dissolution. The best formulation identified was 500 mg of PVP K-30 combined with 150 mg of Tween 80, which resulted in the lowest melting point of 219.033°C and the highest dissolution percentage of 100.412%.

**Keywords:** Meloxicam, PVP K-30, Tween 80, solid dispersion

## PENDAHULUAN

Meloksikam adalah obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dengan sifat antiinflamasi yang menghambat enzim *cyclooxygenase-2*, meloksikam diklasifikasikan sebagai kelas II dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasi (BCS), yang memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah (Emam *et al.*, 2022). Diperkirakan meloksikam tidak larut dalam air dan hanya sedikit larut dalam pelarut organik (Tran *et al.*, 2019). Bioavailabilitas meloksikam dianggap cukup baik sebesar 89%, namun meloksikam tidak larut dalam air, yang memperlambat proses pelarutan dan penyerapannya, sehingga menghambat efek farmakologisnya (Tran *et al.*, 2019).

Menurut Kaleppu dkk. (2015), dispersi padat adalah teknik yang digunakan untuk memodifikasi obat-obatan sehingga bahan aktifnya larut dalam air lebih cepat daripada dalam bentuk murni. Dengan kata lain, dispersi padat adalah penyebaran satu atau lebih bahan aktif dalam bentuk padat di dalam pembawa atau matriks yang tidak reaktif. Tiga cara untuk mencapai dispersi padat adalah teknik peburan, metode pelarut, dan pendekatan gabungan peburan-pelarut. Metode pelarutan yang dipilih pada sistem dispersi padat ini dikarenakan metode ini menggunakan suhu yang relatif lebih rendah dan mampu mencegah terurainya obat maupun pembawa pada penguapan pelarut organik (Meng *et al.*, 2015) disamping itu metode ini sangat sederhana.

Salah satu pembawa pada dispersi padat adalah Polivinil Piroolidon (PVP), merupakan polimer pembawa amorf yang dapat meningkatkan keterbasahan dan mencegah pengendapan BAF (Bahan Aktif Farmasi) ketika dispersi padat dilarutkan dalam air. Berbeda dengan penggunaan hidroksipropil metil selulosa (HPMC), hidroksipropil selulosa (HPC), dan polietilen glikol 6000 (PEG-6000), penggunaan PVP (Polivinil Piroolidon) dalam dispersi padat bertujuan untuk mempercepat proses pelarutan (Cahyani *et al.*, 2024). Dibandingkan dengan pengguna PVP K-90, pengguna PVP K-30 mampu memberikan tingkat resolusi yang lebih tinggi (Dubey *et al.*, 2023). Penelitian ini juga menggunakan surfaktan yaitu Tween 80, bertujuan untuk mencapai level tertinggi bioavailabilitas BAF sukar larut serta meningkatkan stabilitas fisik dan kimia dispersi padat karena keberadaan BAF pada kondisi lewat jenuh dan dalam fase amorf rentan mengalami kristalisasi sehingga dengan meningkatkan keterbasahan dan ketercampuran BAF dalam pembawa dapat memperlama laju kristalisasi BAF (Meng *et al.*, 2015); (Vasconcelos *et al.*, 2016).

Penggunaan *software* desain faktorial bertujuan untuk mengetahui formula optimum dari optimasi dispersi padat meloksikam dengan pembawa PVP K.30 dan Tween 80. Keunggulan dari desain faktorial diantaranya yaitu aplikasi ini mampu mengetahui formula optimum dari suatu formula tanpa perlu melakukan *trial and error*, dapat mengetahui faktor yang mendominasi dan mengetahui hubungan antar faktor, metode ini juga ekonomis dapat mengurangi jumlah penelitian jika dibandingkan dengan meneliti dua efek faktor secara terpisah (Cahyani *et al.*, 2024).

## METODE

### 2.1. Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: *Dissolution Tester Electrolab®*, Spektrofotometer *UV-Vis Shimadzu®*, *Fourier Transform Infrared Spectrofotometry (FT-IR) Shimadzu tipe 21®*, *Water Batch YNC-WB8L*, *Digital Melting Point Apparatus DMP-800®*, mikroskop binokuler yazumi XSZ-107BN, *hotplate magnetic stirrer*, timbangan digital, pH meter Lovibond, *software design expert versi 12*, beaker glass, kaca objek, cawan penguap, pipet ukur, labu ukur, vial, ayakan no.80, pipa kapiler, mortir dan stamfer

### 2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: meloksikam(PT. Indofarma), polivinil pirolidon K-30 (Nanghang Industrial), tween 80 (Merck), kalium fosfat monobasa P, natrium hidroksida, etanol 96%, metanol, dan aquadestilata.

### 2.3 Cara Kerja

#### Formula Dispersi Padat

Pendekatan desain faktorial digunakan untuk melaksanakan penelitian ini. Jumlah pembawa Tween 80 dan PVP K-30 dioptimalkan. Empat formulasi dihasilkan dengan menciptakan sistem dispersi padat menggunakan komposisi MLX-PVP K.30-Tween 80 berdasarkan dua tingkat, yaitu tinggi dan rendah. Tabel 1 menunjukkan konfigurasi formulasi desain faktorial.

Tabel 1. Susunan Formula Dispersi Padat

Bahan	Fungsi	Berat Bahan (mg)			
		F1	F2	F3	F4
Meloksikam(MLX)	Bahan Aktif	100	100	100	100
PVP K-30	Bahan Pembawa	500	500	1000	1000
Tween 80	Bahan Pembawa	50	150	50	150
Jumlah Dispersi Padat		650	750	1150	1250

#### Pembuatan Dispersi Padat dengan Metode Pelarutan

MLX dan PVP K-30 dilarutkan dalam etanol 96% hingga jernih hingga volume 100 mL untuk penelitian ini. Setelah itu, Tween 80 ditambahkan, dan campuran diaduk dengan baik pada kecepatan 250 rpm menggunakan pengaduk magnetik hingga jernih. Setelah menguapkan larutan hasilnya, larutan tersebut dikeringkan selama satu hingga tiga hari pada suhu 60°C dalam bak air. Bubuk dispersi padat diperoleh dengan menggiling dan menyaring dispersi padat kering hasilnya menggunakan saringan nomor 80. Bubuk tersebut kemudian disimpan dalam wadah yang tertutup rapat dan dimasukkan ke dalam desikator (Kurniawan dkk., 2016).

## Pembuatan Kurva Kalibrasi dan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Meloksikam

### a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH $7,5 \pm 0,05$

6,81 g fosfat kalium monobasik P dilarutkan dalam 800 mL air untuk membuat larutan penyangga fosfat dengan pH 7,5 pH kemudian disesuaikan dengan menambahkan 0,5 N natrium hidroksida, dan campuran tersebut dilarutkan dengan air hingga volume 1000 mL (Depkes RI, 2020).

### b. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Meloksikam

Panjang gelombang serapan maksimum ditentukan menggunakan larutan standar meloksikam dengan konsentrasi 15 ppm. Nilai absorbansi diukur dengan spektrofotometer UV-Vis dalam rentang panjang gelombang 200-400 nm. Larutan fosfat dengan pH  $7,5 \pm 0,05$  digunakan sebagai larutan pembanding. Panjang gelombang retensi maksimum adalah panjang gelombang dengan absorbansi tertinggi.

### c. Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloksikam

Meloksikam murni ditimbang sebanyak 25 mg, dilarutkan dengan 12,5 mL metanol dan 2,5 mL larutan NaOH 0,1 N dalam tabung ukur 250 mL, dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan larutan buffer fosfat hingga volume 250 mL. Larutan stok dengan konsentrasi 100 ppm diperoleh (Depkes RI, 2020). Selanjutnya, larutan standar meloksikam disiapkan dengan mengencerkan larutan standar stok menggunakan larutan fosfat pH 7,5 untuk mendapatkan larutan dengan konsentrasi 5, 7,5, 10, 12,5, 15, dan 17,5 ppm. Absorbansi setiap konsentrasi diukur pada panjang gelombang serapan maksimum. Setelah mendapatkan absorbansi pada setiap konsentrasi, persamaan regresi linier dihitung.

## Evaluasi Dispersi Padat Meloksikam

### a. Pengujian Disolusi *In Vitro*

Uji disolusi berdasarkan Farmakope Indonesia, edisi ke-6, dilakukan dengan menggunakan strategi paddle. Wadah diisi dengan air dan suhu diatur pada  $37^{\circ}\text{C}$ . Tabung disintegrasi diisi dengan 900 mL medium buffer fosfat pH 7,5, pada tahap ini 7,5 mg bubuk penyebaran kuat ditambahkan ke tabung disintegrasi dan diaduk dengan kecepatan 75 rpm. Lima mililiter larutan disintegrasi dipipet pada waktu 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, dan 60 menit. Saat pengujian, medium disintegrasi diganti dengan medium yang sama (volume dan suhu yang sama seperti saat pengujian). Absorbansi larutan yang dipipet dari medium disintegrasi diukur pada panjang gelombang absorbansi maksimum meloxicam. Konsentrasi meloksikam yang terlarut pada setiap titik waktu dapat dihitung menggunakan kurva kalibrasi.

### b. Pengujian Titik Lebur

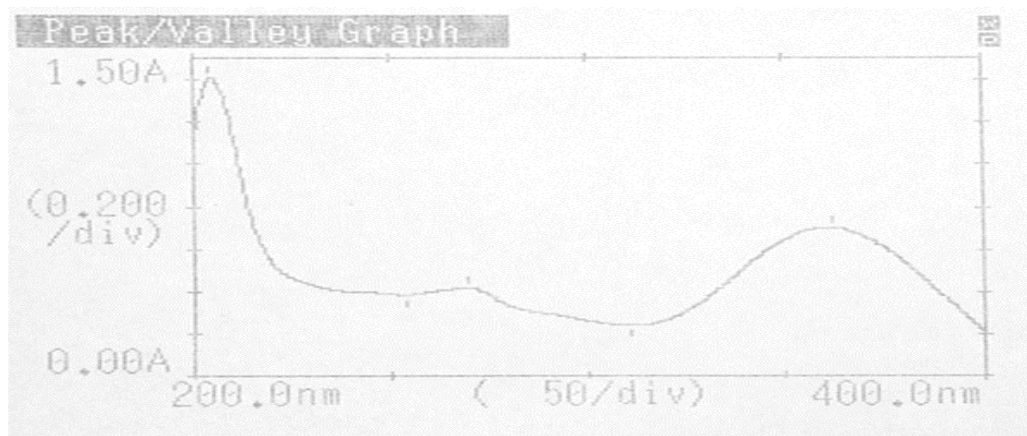
Uji dilakukan dengan menguji meloksikam, PVP K-30, dan dispersi meloksikam di mana titik lelehnya diamati menggunakan *Melting point apparatus*. Hasil uji titik leleh kemudian dibandingkan dengan nilai titik leleh meloksikam yang telah diketahui dalam literatur.

**c. Pengujian Karakteristik FT-IR**

Pengujian dilakukan setelah mendapatkan satu formula optimum yang telah dipilih dari *software design expert* versi 12. Pembuatan spektrum inframerah serbuk meloksikam dan serbuk dispersi padat dilakukan dengan mendispersikan serbuk meloksikam, serbuk dispersi padat dan PVP K-30 pada KBr. Untuk Tween 80 ditetaskan pada cetakan khusus. Kemudian diukur persen transmittan dari bilangan gelombang 450-4500  $\text{cm}^{-1}$  (Cahyani *et al.*, 2024).

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

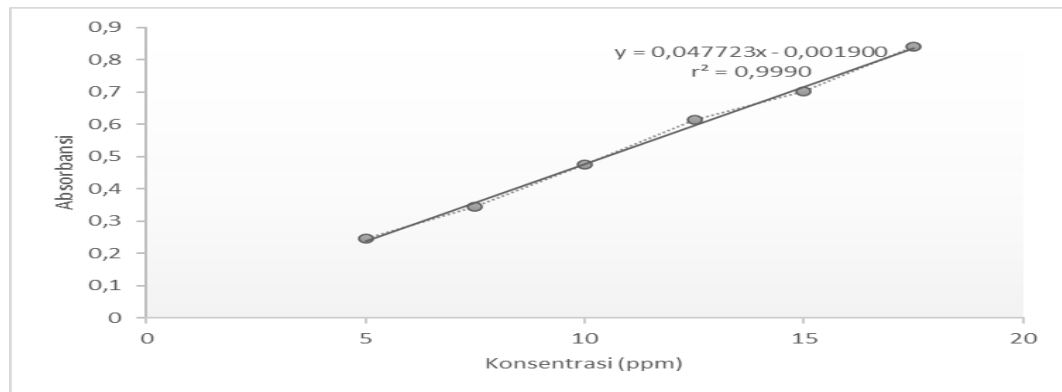
Panjang gelombang serapan maksimum ( $\lambda$  maks) merupakan panjang gelombang dimana terjadi eksitasi elektronik yang memberikan absorbansi maksimum, sehingga akan diperoleh kepekaan analisis terbaik. Panjang gelombang serapan meloksikam dalam medium dapar phosfat adalah 362 nm (Gambar 1).



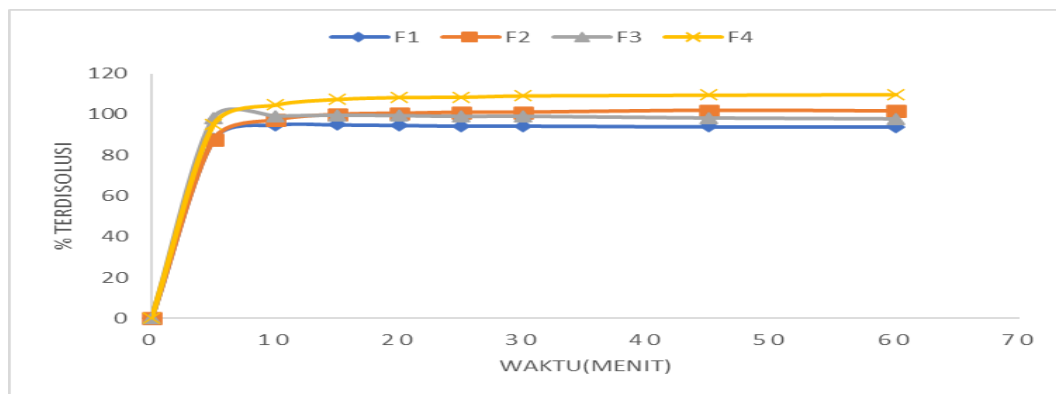
Gambar 1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Meloksikam dalam Dapar Phosfat

Selanjutnya dilakukan pembuatan kurva kalibrasi yang merupakan suatu grafik yang membentuk garis lurus yang menghubungkan hubungan antara konsentrasi larutan standar dengan absorbansinya, sehingga dapat diketahui tahapan kerja yang dilakukan telah sesuai atau tidak, dari kurva kalibrasi didapatkan nilai persamaan regresi yaitu  $y = 0,047723x - 0,001900$  dengan nilai koefisien korelasi ( $r^2$ ) = 0,9990 (gambar 2)

Gambar 2. Kurva Kalibrasi Meloksikam dalam Medium Dapar Phosfat



Hasil uji disolusi in vitro rata-rata Dispersi Padat F1, F2, F3 dan F4 pada menit ke-30 berturut-turut : 94,82%±0,31; 101,37%±0,36; 99,48%±0,33 dan 109,44%±0,31. Disolusi dispersi padat untuk masing-masing formula memenuhi syarat yaitu terdisolusi tidak kurang dari 85% pada menit ke 30 (Depkes RI, 2020).



Gambar 3. Grafik Profil Disolusi

Uji disolusi meloksikam murni telah dilakukan tetapi hasil absorbansi sangat kecil sekali yaitu kurang dari range 0,2-0,8 yang merupakan daerah berlakunya hukum *Lambert-Beer* sehingga tidak tercapainya linieritas antara absorbansi dan konsentrasi, tidak terdeteksi oleh UV dengan sistem yang sama dengan dispersi padat meloksikam. Walaupun begitu Profil laju disolusi menunjukkan bahwa sistem dispersi padat meloksikam memiliki laju disolusi yang lebih tinggi daripada meloksikam murni, hal ini membuktikan bahwa sistem dispersi padat meloksikam dengan pembawa Tween 80 dan PVP K.30 efektif memperbaiki laju disolusi meloksikam.

Penambahan PVP K-30 dan Tween 80 memegang peranan utama dalam pelepasan zat aktif pada sistem dispersi padat, ketika granul dispersi padat kontak dengan medium disolusi, membran polimer akan pertama kali terbentuk akibat proses dari difusi pasif. Zat aktif akan terlepas terlebih dahulu dalam membran difusi, dengan adanya Tween 80 pada granul dispersi padat akan membantu menurunkan tegangan permukaan antara granul dan akan meningkatkan keterbasahan zat aktif. Mekanisme inilah yang membuat disolusi granul dispersi

padat akan meningkat. Persentase respons pelarutan dispersi padat meloxicam dipengaruhi secara positif oleh kedua parameter tersebut, sesuai dengan persamaan yang diperoleh dari penyelidikan persentase respons pelarutan. Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh terhadap persentase pelarutan dispersi padat meloxicam meningkat seiring dengan kedua parameter tersebut. Menurut Kurniawan dkk. (2016), kombinasi kedua elemen tersebut juga menghasilkan pengaruh yang menguntungkan, artinya persentase respons pelarutan dispersi padat meloxicam terus meningkat.

Uji titik leleh dijadikan sebagai respon untuk mengetahui sejauh mana kombinasi PVP K-30 dan Tween 80 dapat mempengaruhi pergeseran titik leleh bahan obat Meloxicam dalam dispersi padat. Hasil uji titik leleh rata-rata dispersi padat F1, F2, F3 dan F4 secara berturut-turut : 233,7; 233,0; 225,5 dan 219,0 °C. Hasil uji titik leleh dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Titik Leleh

Bahan Uji	Titik Leleh(°C)
Meloxicam Murni	254,0
PVP K.30	159,0
F1	233,7
F2	233,0
F3	225,5
F4	219,0

Dari keempat formula yang ditawarkan *software design expert versi 12(Trial version)* dipilih satu formula optimum yaitu PVP K.30 sebesar 500 mg dan Tween 80 sebesar 150 mg dengan perkiraan terdisolusi sebesar 100,412% dan Titik leleh sebesar 219,033°C. Hasil analisis *Software Design Expert versi 12* dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Solusi yang Ditawarkan *Software Design Expert Versi 12*

Formula	PVP K.30	Tween 80	Disolusi(%)	Titik leleh(°C)	Desirability	
1	500,000	150,000	100,412	219,033	0,787	<b>Selected</b>
2	505,149	150,000	100,487	219,100	0,786	
3	500,002	147,265	100,232	219,435	0,782	
4	500,001	144,678	100,063	219,816	0,777	

Hasil pengujian karakteristik *Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)* formula optimum dispersi padat meloxicam menunjukkan bahwa tidak ada perubahan gugus fungsi yang dapat mengubah efek farmakologis meloxicam.

Perbandingan spektra FTIR meloksikam, dispersi padat, PVP K.30 dan Tween 80 dapat dilihat pada tabel 3. Pengujian FTIR meloksikam dan dispersi padat meloksikam memperlihatkan tidak ada pergeseran pita serapan yang tajam pada bilangan gelombang dispersi padat meloksikam dan spektra dispersi padat yang teridentifikasi sudah masuk ke dalam rentang spektra karakteristik meloksikam. Sehingga meloksikam dalam bentuk dispersi padat dengan menggunakan bahan pembawa PVP K-30 dan Tween 80 tidak membentuk interaksi yang dapat mengubah gugus fungsi meloksikam dan tidak mempengaruhi efek terapi meloksikam (Aprilianio dkk, 2017).

Tabel 4. Perbandingan Spektra FTIR Meloksikam, Dispersi Padat, PVP K.30 dan Tween 80

Gugus Fungsi	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> )			
	Meloksikam (MLX)	Dispersi padat (DP)	PVP K-30	Tween 80
-OH Alkohol	-	3612,83	-	3491,31 3485,52
C-N stretching	3291,67	3291,32	-	-
Alkana	-	2922,28	-	2921,32
		2885,63		2857,66
N-H binding	1619,31	1671,39	-	-
C=C aromatic	1549,87	1550,83	-	-
	1531,55	1528,65		
	1458,25	1460,18		
S=O	1346,37	1346,37	-	-
C-N	-	1220,99	1222,92	-

## SIMPULAN

Penelitian menunjukkan bahwa penambahan PVP K.30 dan Tween 80 sebagai pembawa dispersi padat terner Meloksikam telah menghasilkan respon penurunan titik leleh dan persen disolusi yang tinggi. Komposisi optimum dari optimasi dispersi padat meloksikam-PVP K.30-Tween 80 yang telah dipilih oleh *Software Design Expert* versi 12 yaitu formula dengan jumlah PVP K.30 sebanyak 500 mg dan Tween 80 sebanyak 150 mg yang dapat memberikan respon titik leleh terkecil dengan nilai 219,033°C dan dan persen disolusi terbesar dengan nilai 100,412% dan disarankan pada penelitian selanjutnya melakukan pengujian stabilitas dispersi padat Meloksikam dan membuat sistem dispersi meloksikam menjadi bentuk sediaan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Apriliano, E., Sari, L., Irawan, E. 2017. Optimasi Sodium Starch Glycolate dan Crospovidone sebagai Superdisintegran dalam Sediaan Orally Disintegrating Tablet Meloksikam. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*.5(3):399-405.
- Cahyani, S., Saifullah Sulaiman, T. N., & Laksitorini, M. D. (2024). Application of PVP VA 64 and Poloxamer 188/407 in Solid Dispersion Technology for Improving Solubility of Valsartan. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(2), 4.2019;11:132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>.
- Depkes RI. 2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Dubey, S., Gurjar, P., Kumar, U., Sahai, M., Kumar, S. and Kumar, A., 2023. Elucidating the impact of thermodynamic hydrate inhibitors and kinetic hydrate inhibitors on a complex system of natural gas hydrates: Application in flow assurance. *Energy & Fuels*, 37(9), pp.6533-6544.
- Emam, M. F., El-Ashmawy, A. A., Mursi, N. M., & Emara, L. H. 2022. Optimization of Meloxicam Solid Dispersion Formulations for Dissolution Enhancement and Storage Stability Using 33 Full Factorial Design Based on Response Surface Methodology. *AAPS PharmSciTech*, 23(7). <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02394-7>
- Kalepu, S. and Nekkanti, V. 2015. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharm. Sin. B*. 5(5): 442-453.
- Kurniawan, H., Wisudyarningsih, W., dan Nurrahmanto, D. 2016. Optimasi Kombinasi Polietilenglikol Sebagai Bahan Pembawa Pada Dispersi Padat Glibenklamid Dengan Desain Faktorial. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*.4(1): 27-34.
- Meng, F., Gala, U., and Chauhan, H. 2015. Classification of Solid Dispersions: Correlation to (I) Stability and Solubility (II) Preparation and Characterization Techniques. *Drug De. Ind. Pharm.*, 41(9): 1401-1415.
- Tran P, Pyo Y-C, Kim D-H, Lee S-E, Kim J-K, Park J-S. Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs. *J Pharmaceutics*.
- Vasconcelos T, Marques S, das Neves J, Sarmiento B. Amorphous solid dispersions: rational selection of a manufacturing process. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;100:85–101. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.012>.