

# Optimasi Gom Xanthan dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Mutu Fisik dan Laju Pelepasan Gel Meloxicam *In Vitro*

## (*Optimization of xanthan gum and Carboxymethylcellulose Sodium on Physical Characteristic and In Vitro Release of Meloxicam from Gel*)

Rizka Kurnia Cetika, Lidya Ameliana, Lina Winarti  
Fakultas Farmasi Universitas Jember  
Jln Kalimantan No. 37 Jember 68121  
email: ririsyura@gmail.com

### **Abstract**

*The aims of this study was to develop and optimize the composition of xanthan gum, carboxymethylcellulose sodium and combination of both that fulfilled the desired requirements in the preparation of meloxicam gel. The prepared gels were evaluated in term of appearance, pH, spreadibility, viscosity, rheological properties, homogeneity and in vitro drug release of meloxicam. The gel was optimized using simplex lattice design method. Influence of gelling agent xanthan gum and carboxymethylcellulose sodium were also investigated. The data was analyzed by statistic program of design expert software trial version 9.0.3.1. All of the evaluation that has been done has fulfilled the optimum requirements desired. The optimal formulation was found the number of xanthan gum is 0.060 – 3 grams and CMC Na is 0.144 – 3 grams in every 100 grams of gels.*

**Keywords:** gel, meloxicam, xanthan gum, carboxymethylcellulose sodium

### **Abstrak**

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan dan menentukan komposisi optimum gom xanthan, natrium karboksimetilselulosa dan kombinasi keduanya yang memenuhi persyaratan yang diinginkan dalam sediaan gel meloxicam. Gel yang telah dihasilkan dievaluasi, meliputi pengujian organoleptis, pH, daya sebar, viskositas, sifat alir gel, homogenitas dan pelepasan meloxicam *in vitro*. Sediaan gel dioptimasi menggunakan metode *simplex lattice design*. Data dianalisis menggunakan program statistik *software design expert trial* versi 9.0.3.1. Semua evaluasi yang dilakukan telah memenuhi persyaratan optimum yang diinginkan. Dari formulasi optimal didapatkan jumlah gom xanthan adalah 0.060 – 3 gram dan natrium karboksimetilselulosa adalah 0.144 – 3 gram dalam setiap 100 gram gel.

**Kata kunci:** gel, meloxicam, gom xanthan, natrium karboksimetilselulosa

### **Pendahuluan**

Meloxicam adalah salah satu NSAID yang bekerja sebagai inhibitor siklooksigenase - 2 (COX - 2) dan memiliki aktivitas antiinflamasi yang banyak digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis* dan penyakit sendi lainnya [1]. Efek samping meloxicam dalam penggunaan secara per oral yaitu gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual,

diare dan infeksi saluran cerna atas. Untuk menghindari efek samping penggunaan secara per oral tersebut, perlu dikembangkan pemberian meloxicam melalui rute kulit [2].

Sistem penghantaran obat melalui kulit memiliki beberapa keuntungan yakni, menghindari obat dari efek metabolisme lintas pertama, menghindari kontak langsung obat dengan mukosa lambung sehingga mengurangi

efek samping obat tertentu dan untuk memperoleh konsentrasi obat terlokalisir pada tempat kerjanya. Faktor yang harus dipertimbangkan dalam pemilihan bahan obat yang digunakan untuk formulasi yaitu, obat memiliki berat molekul  $\leq 400$  dalton, log P 1 – 4, dosis sistemik harian obat  $\leq 20$  mg dan tidak mengiritasi kulit [3]. Meloksikam memiliki berat molekul 351,4 [4], lipofilitas (log P) adalah 3,43 dengan dosis pemakaian meloksikam yaitu 15 mg sehari pada pemberian per oral. Berdasarkan sifat fisika kimianya meloksikam dapat diberikan melalui kulit dan salah satu bentuk sediaan yang sesuai sebagai pembawa meloksikam adalah gel [5].

Gel merupakan sediaan semipadat yang jernih, tembus cahaya dan mengandung zat aktif [6]. Komponen penting dalam sediaan gel adalah *gelling agent*, dalam formulasi sebuah gel umumnya digunakan karbopol, gom xanthan dan turunan selulosa seperti karboksimetil selulosa (CMC) dan hidroksipropilmetil selulosa (HPMC) sebagai *gelling agent* [7].

Karboksimetil selulosa natrium (CMC Na) merupakan basis gel dan banyak dipilih sebagai basis sediaan topikal karena kekuatan perlekatannya yang cukup baik dengan kulit. *gom xanthan* adalah polisakarida alami dengan harga yang relatif murah, nontoksik, serta memiliki sistem matrik hidrofilik yang dihasilkan melalui proses fermentasi karbohidrat oleh bakteri *Xanthomonas compestris*. *gom xanthan* larut dalam air panas dan dingin [8]. *gom xanthan* tahan terhadap perubahan pH dan stabil pada larutan asam dan alkali. Viskositas *gom xanthan* konstan pada rentang pH 1 sampai 13.

Penelitian ini, dilakukan untuk menentukan komposisi optimum gom xanthan, CMC Na dan kombinasi keduanya yang memenuhi persyaratan yang diinginkan dalam sediaan gel meloksikam dengan metode *simplex lattice design*. Faktor dalam penelitian ini adalah kombinasi *gelling agent* (gom xanthan dan CMC Na) dan respon yang akan diamati dengan metode *simplex lattice design* adalah pH, viskositas dan pelepasan sediaan gel meloksikam.

## Metode Penelitian

Alat-alat yang digunakan adalah alat uji disolusi (*Pharmeq*), *viskotester* (*Viscometer Rion VT 04*), pH meter (*Denver*), alat uji daya sebar (*Ekstensometer*), spektrofotometer UV-Vis

(*Genesys 10S*), sel difusi, timbangan (*Adventure Ohaus*), *ultrasonic homogenizer* (*Elmasonic E 30H*), mortir dan stamper, alat-alat gelas dan program *Design Expert Trial* Versi 9.0.3.1.

Bahan yang digunakan adalah meloksikam (PT. DEXA Medica), gom xanthan (PT. Tristar), CMC Na (PT. Brataco), trietanolamin (PT. Brataco), propilen glikol (PT. Brataco), kalium fosfat dibasik (PT. Brataco), natrium fosfat dibasik (PT. Brataco), natrium klorida (PT. Brataco), kalium klorida (PT. Brataco), asam klorida (PT. Brataco), natrium hidroksida (PT. Brataco) dan akuadestilata.

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan 3 rancangan formula dengan variabel bebas (faktor) gom xanthan ( $X_A$ ) dan CMC Na ( $X_B$ ) dan variabel terikat (respon) pH ( $Y_1$ ), viskositas ( $Y_2$ ) dan *flux* ( $Y_3$ ). Pada penelitian ini, dilakukan optimasi dengan menggunakan metode *simplex lattice design*. Susunan formula dari penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Susunan formula gel meloksikam

Bahan	Fungsi	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
meloksikam	bahan aktif	0,3	0,3	0,3
<i>gom xanthan</i>	<i>gelling agent</i>	3	0	1,5
CMC Na	<i>gelling agent</i>	0	3	1,5
trietanolamine	<i>alkalizing agent</i>	0,2	0,2	0,2
propilen glikol	<i>cosolvent</i>	30	30	30
akuadestilata bebas CO <sub>2</sub>	pembawa	q.s	q.s	q.s
total		100	100	100

q.s : secukupnya

CMC Na dan gom xanthan dibuat basis sediaan gel, kemudian dicampurkan dengan larutan meloksikam.

Pengujian organoleptis dilakukan secara visual meliputi bentuk, warna dan bau yang dihasilkan.

Pengujian pH menggunakan pH meter dilakukan dengan melarutkan 2 gram gel meloksikam dalam 20 ml aquadestilata bebas CO<sub>2</sub> [9].

Pengujian daya sebar dilakukan dengan menimbang 1 gram gel meloksikam kemudian diletakkan pada lempeng yang berskala, lalu

amati diameter sebaran sampel. Beban seberat 5 gram ditambahkan di lempeng bagian atas selama 1 menit. Amati diameter sebaran sampel. Hal ini dilakukan terus menerus hingga diperoleh diameter yang konstan [10].

Pengujian viskositas menggunakan *Viscotester* VT-04. Sejumlah tertentu gel meloksikam dimasukkan ke dalam cup. *Power switch* dinyalakan pada posisi *on*. Ketika rotor mulai berputar, jarum indikator viskositas secara berkala bergerak ke kanan. Nilai viskositas dapat dibaca dari skala pada rotor [11].

Pengujian sifat alir menggunakan *Viscotester* VT-04. Sejumlah tertentu gel dimasukkan ke dalam *beker glass*. Alat pengaduk dinyalakan pada kecepatan 1400 rpm. Sediaan gel diaduk selama 0, 10, 20 dan 30 menit (perhitungan lamanya pengadukan dilakukan secara kumulatif), diukur viskositasnya pada masing - masing waktu [12].

Pengujian kadar meloksikam menggunakan spektrofotometri UV-Vis dilakukan dengan melarutkan 500 mg gel meloksikam larutan dapar fosfat pH  $7,4 \pm 0,05$ , kemudian disaring menggunakan kertas saring dan filtrat yang diperoleh diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum.

Pengujian pelepasan meloksikam menggunakan alat uji disolusi yang dilengkapi dengan sel difusi. Alat uji disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  sebanyak 500 mL kemudian diatur suhunya pada  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Kecepatan putar pedal diatur 50 rpm. Proses dilakukan selama 8 jam dengan waktu pengambilan sampel pada menit ke- 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480 sebanyak 5,0 mL. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV- Vis pada panjang gelombang maksimum.

Laju pelepasan meloksikam dapat diketahui dengan cara membuat kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang lepas persatuan luas) dan  $(\text{waktu})^{1/2}$ . *Slope* yang diperoleh merupakan laju pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat lepas tiap satuan luas pada waktu tertentu.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan data pengujian pH, viskositas dan *flux* meloksikam dalam sediaan gel. Persamaan umum  $Y = B_a (A) + B_b (B) + B_{ab} (A) (B)$  dapat dilengkapi, sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (pH, viskositas dan *flux* meloksikam). Model *simplex lattice design* akan menghasilkan persamaan

untuk masing-masing parameter, *contour plot*, dan *superimposed contour plot* dengan menggunakan *software design expert trial* versi 9.0.3.1.

## Hasil Penelitian

Hasil pengujian organoleptis menunjukkan bahwa sediaan berbentuk gel, berwarna kuning dan tidak berbau. Hasil pengujian pH, viskositas, daya sebar, homogenitas dan laju pelepasan dapat dilihat pada Tabel 2. Nilai pH yang dikehendaki yaitu 6 – 8 [13]. Rentang nilai viskositas yang diinginkan adalah 100 – 200 dPa.s [11]. Daya sebar yang disyaratkan untuk sediaan transdermal adalah 5 – 7 cm [10]. Sediaan topikal dikatakan memenuhi persyaratan kadar apabila kadar bahan aktif didalam sediaan adalah 85.0% - 115% [13] dan suatu sediaan dikatakan homogen jika nilai CV pada pengujian homogenitas sediaan adalah  $\leq 6\%$  [15]. Rentang laju pelepasan yang diinginkan untuk menentukan formula optimum yaitu  $10 - 70 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ . Profil pelepasan meloksikam dari sediaan gel dapat dilihat pada Gambar 1.

Hasil pengujian sifat alir dapat dilihat pada Gambar 2. Kriteria sifat alir gel yang baik menunjukkan sifat aliran tiksotropis yaitu semakin lama pengadukan maka viskositas gel semakin menurun [12].

Nilai koefisien untuk respon pH yang diteliti yaitu gom xanthan dan CMC Na menggunakan metode *simplex lattice design*.

$$B_a (\text{gom xanthan}) = + 6.30$$

$$B_b (\text{CMC Na}) = + 7.15$$

$$B_{ab} (\text{gom xanthan} + \text{CMC Na}) = + 1.02$$

Nilai koefisien  $B_a$ ,  $B_b$  dan  $B_{ab}$  adalah positif, artinya gom xanthan, CMC Na dan kombinasi keduanya dapat meningkatkan respon pH.

Nilai koefisien untuk respon viskositas yang diteliti yaitu gom xanthan dan CMC Na menggunakan metode *simplex lattice design*.

$$B_a (\text{gom xanthan}) = + 200$$

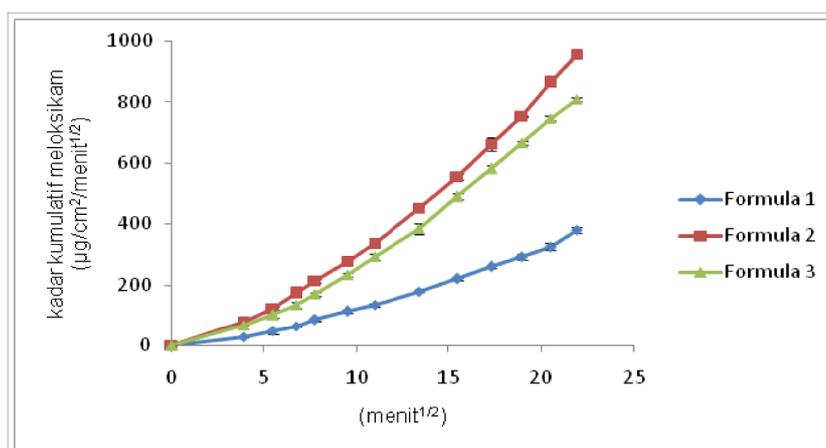
$$B_b (\text{CMC Na}) = + 120$$

$$B_{ab} (\text{gom xanthan} + \text{CMC Na}) = - 40$$

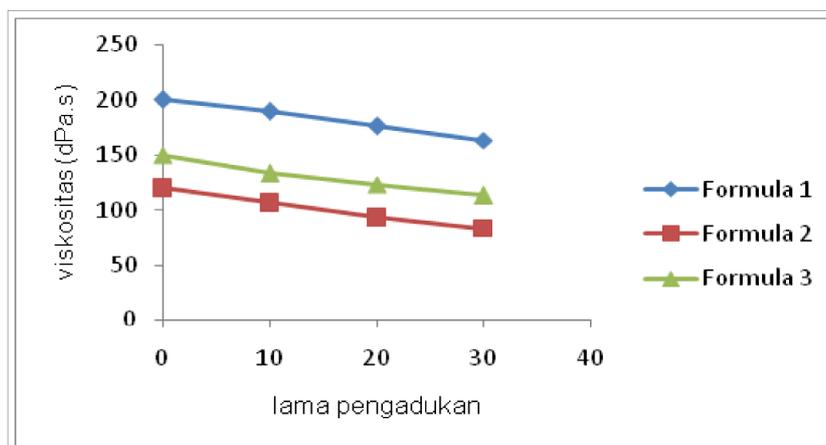
Tabel 2. Hasil pengujian pH, viskositas, daya sebar, homogenitas, dan flux sediaan gel meloksikam

Formula	pH	Viskositas (dPa.s)	Daya Sebar (cm)	Homogenitas (%)	Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ )
F1	6.30 ± 0.127	200 ± 0	5.7 ± 0	97.83 % ± 2.28	22.79 ± 1.19
F2	7.15 ± 0.076	120 ± 0	6.3 ± 0.07	101.41 % ± 2.14	59.49 ± 1.34
F3	6.98 ± 0.115	150 ± 0	5.9 ± 1.10	106.83 % ± 1.89	50.42 ± 0.28

\*) Data disajikan sebagai rerata ± SD (n = 3)



Gambar 1. Profil pelepasan meloksikam dari ketiga formula gel



Gambar 2. Profil sifat alir sediaan gel meloksikam

Nilai koefisien Ba dan Bb adalah positif, artinya gom xanthan dan CMC Na dapat meningkatkan respon viskositas. Sebaliknya nilai koefisien Bab adalah negatif, hal ini berarti interaksi antara gom xanthan dan CMC Na dapat menurunkan respon viskositas.

Nilai koefisien untuk respon flux yang diteliti yaitu gom xanthan dan CMC Na menggunakan metode *simplex lattice design*.

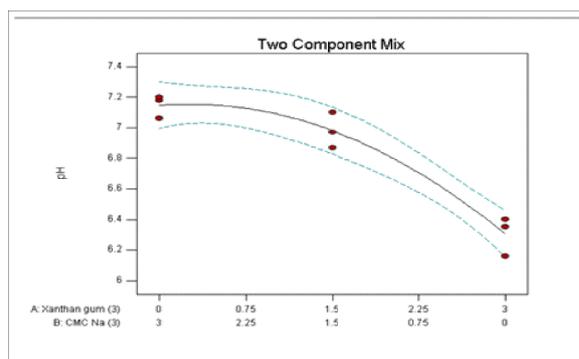
Ba (gom xanthan) = + 22.79

Bb (CMC Na) = + 59.49

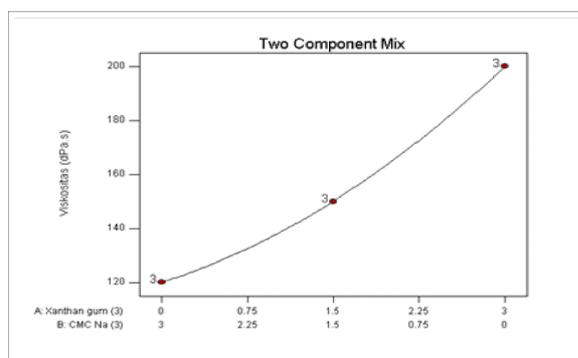
Bab (gom xanthan + CMC Na) = + 37.11

Nilai koefisien Ba, Bb dan Bab adalah positif, artinya gom xanthan, CMC Na dan kombinasi keduanya dapat meningkatkan respon flux.

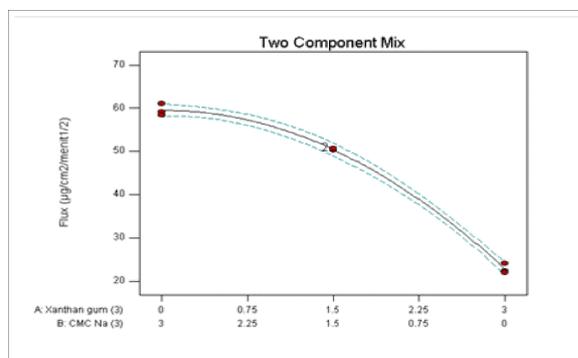
Grafik kombinasi gom xanthan dan CMC Na terhadap masing – masing kriteria respon dapat dilihat pada Gambar 3, 4 dan 5.



Gambar 3. Grafik kombinasi gom xanthan dan CMC Na terhadap pH



Gambar 4. Grafik kombinasi gom xanthan dan CMC Na terhadap viskositas



Gambar 5. Grafik kombinasi gom xanthan dan CMC Na terhadap Flux

## Pembahasan

Hasil pengujian organoleptis menunjukkan bahwa sediaan memiliki bentuk gel, berwarna kuning dan tidak berbau. Hasil pengujian pH menunjukkan bahwa sediaan memiliki pH yang telah memasuki rentang pH yang diinginkan yaitu sebesar 6 – 8 [15].

Berdasarkan hasil analisis dengan *simplex lattice design* nilai koefisien untuk respon pH adalah positif, artinya gom xanthan, CMC Na dan kombinasi keduanya dapat meningkatkan respon pH.

Hasil pengujian viskositas menunjukkan bahwa viskositas ketiga formula telah memenuhi persyaratan rentang viskositas sediaan gel yang telah ditentukan yaitu sebesar 100 – 200 dPa.s [11]. Berdasarkan hasil analisis dengan *simplex lattice design* nilai koefisien Ba (gom xanthan) dan Bb (CMC Na) adalah positif, artinya gom xanthan dan CMC Na dapat meningkatkan respon viskositas. Sebaliknya nilai koefisien Bab (kombinasi gom xanthan dan CMC Na) adalah negatif, hal ini berarti interaksi antara gom xanthan dan CMC Na dapat menurunkan respon viskositas.

Diameter daya sebar yang disyaratkan untuk sediaan transdermal adalah 5 – 7 cm [10]. Berdasarkan hasil pengujian gel F(a), F(b) dan F(ab) telah memenuhi syarat diameter daya sebar.

Sifat alir gel umumnya adalah tiksotropi, yaitu viskositas akan menurun ketika lama pengadukan ditingkatkan. Berdasarkan hasil pengujian gel F(a), F(b) dan F(ab) telah memenuhi syarat sifat alir gel [12].

Hasil pengujian homogenitas, sediaan topikal dikatakan memenuhi persyaratan kadar apabila kadar bahan aktif didalam sediaan adalah 85,0% - 115,0% [13] dan sediaan dikatakan homogen jika nilai CV pada pengujian homogenitas sediaan adalah  $\leq 6\%$  [14]. Berdasarkan hasil perhitungan ketiga formula sediaan gel memenuhi persyaratan kadar dan homogenitas sediaan yang telah ditetapkan.

Hasil pengujian laju pelepasan (*flux*) menunjukkan bahwa viskositas ketiga formula telah memenuhi persyaratan rentang laju pelepasan yang diinginkan untuk menentukan formula optimum yaitu 10 – 70  $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ . Berdasarkan hasil analisis dengan *simplex lattice design* nilai koefisien untuk respon *flux* adalah positif, artinya gom xanthan, CMC Na dan kombinasi keduanya dapat meningkatkan respon *flux*.

Hasil optimasi secara *numerical* didapat 35 *point predictions* formula dengan nilai *desirability* 1.000 yang dapat dipilih berdasarkan prioritas kebutuhan. Jumlah gom xanthan yang dapat memberikan respon optimum mulai dari konsentrasi 0.060 gram – 3 gram dan CMC Na yang dapat memberikan respon optimum mulai dari konsentrasi 0.144 gram – 3 gram dalam setiap 100 gram gel.

## Simpulan dan Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa penggunaan *gelling agent* gom xanthan dan CMC Na terhadap mutu fisik sediaan gel meloxicam meningkatkan pH, viskositas dan laju pelepasan, sedangkan kombinasi keduanya dapat meningkatkan pH dan laju pelepasan serta menurunkan viskositas. Jumlah gom xanthan yang dapat memberikan respon optimum mulai dari konsentrasi 0.060 gram – 3 gram dan CMC Na yang dapat memberikan respon optimum mulai dari konsentrasi 0.144 gram – 3 gram dalam setiap 100 gram gel.

Saran dari penelitian yang dilakukan adalah perlu dilakukan pengujian penetrasi sediaan gel meloxicam secara *in vitro* menggunakan kulit tikus untuk mengetahui penetrasi meloxicam melalui membran kulit. Formula gel yang dibuat pada penelitian ini tidak mengandung bahan-bahan yang dapat meningkatkan stabilitas gel seperti pengawet dan *chelating agent* jadi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan formula yang lebih lengkap.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada P.T. Dixa Medica yang telah memberikan bantuan bahan aktif beserta sertifikat analisisnya pada penelitian ini.

## Daftar Pustaka

- [1] Sweetman SC. Martindale: the complete drug reference. Thirty-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press; 2009.
- [2] Aronson JK. Side effects of drug, Fifteenth Edition. Oxford: Pharmaceutical Press; 2005.
- [3] Ansel HC, Allen LV, Popovich NG. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Seventh Edition. Philadelphia: Lippincot Williams dan Wilkins; 1999.
- [4] Vallender M, Gaur R, Azizi M, Gan J, Hansal P, Harper K, et al. British Pharmacopoeia 2009. London: The Stationery Office; 2009.
- [5] Clarke EGC, Moffat AC, Osselton MD, Widdop B. Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmaceutical Press; 2004.
- [6] Ansel HC. Pengantar bentuk sediaan farmasi. Edisi 4. Jakarta: Universitas Indonesia; 2008.
- [7] Departemen Kesehatan. Farmakope Indonesia Edisi IV. Jakarta:Departemen Kesehatan; 1995.
- [8] Rowe RC, Paul JS, Marian EQ. Handbook of pharmaceutical excipients Sixth Edition. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009.
- [9] Saleem MA, dan Bala S. Formulation and evaluation of meloxicam solid dispersion incorporated topical gels. IJPBS. 2010. 1(3)
- [10] Garg A, Deepika A, Sanjay G, Anil KS. Spreading of semisolid formulation: an update. JPT. 2002: 84 – 105.
- [11] Hascicek C, Bedis A, Gonul N, Preparation and evaluation of different gel formulations for transdermal delivery of meloxicam. TJP. 2009. 6 (3): 177-186.
- [12] Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS. Pharmaceutical dosage forms: disperse systems second edition, revised and expanded. New York: Marcell Dekker Inc; 1996.
- [13] Muharata RI, Aronson PM. The relationship between solution pH and clinical irritancy for carboxylic acid-based personal washing product. JSCC. 1994. 45: 239-246.
- [14] Bravo RH, Larry LB, Craight B, Susan S. United State pharmacopeia and the national formulary 32 – NF 27. USA: The United State Pharmacopeia Convention; 2009.
- [15] Huber, Ludwig. Validation and qualification in analytical laboratories. Second Edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007.