

DAYA ANALGETIK DAN ANTI-INFLAMASI DISPERSI PADAT PIROKSIKAM-POLIETILEN GLIKOL 6000

Iis Wahyuningsih, Anas Binharjo, Nurismi Dilan Afianti, Fajar Noffenty

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

Abstrak

Piroksikam merupakan obat yang mempunyai aktifitas analgetik, anti rheumatic dan anti radang, bersifat sangat sukar larut dalam air, yang menyebabkan variasi dalam bioavailabilitasnya serta mempunyai efek samping iritasi saluran cerna yang cukup besar. Dalam upaya meningkatkan dissolusi yang diikuti dengan peningkatan bioavailabilitas dan selanjutnya diikuti dengan peningkatan efek farmakologi, maka piroksikam dibuat dalam sistem dispersi padat dengan polietilen glikol (PEG) 6000. Uji daya analgetik menggunakan metode geliat dengan rangsangan kimia asam asetat 0,5% dosis 50 mg/kg BB, sedangkan uji daya antiinflamasi menggunakan metode Winter yang dimodifikasi. Daya analgetik dan antiinflamasi dispersi padat piroksikam dengan PEG 6000 dibandingkan dengan campuran fisiknya. Hasil penelitian menunjukkan dispersi padat piroksikam mempunyai daya analgesik lebih baik dari campuran fisik, tetapi mempunyai daya anti-inflamasi lebih rendah dari campuran fisiknya.

Kata kunci : *piroksikam, dispersi padat, analgetik, anti-inflamasi.*

PENDAHULUAN

Piroksikam adalah suatu anti-inflamasi nonsteroid (AINS) yang poten dan secara luas digunakan sebagai analgesik dan anti-inflamasi pada rematik arthritis, osteoarthritis, serta nyeri akut pada kelainan muskuloskeletal (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Seperti golongan NSAID yang lain, piroksikam bersifat sangat sukar larut dalam air (Anonim, 1995), yang menyebabkan variasi dalam bioavailabilitasnya serta mempunyai efek samping iritasi saluran cerna yang cukup besar (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Pembentukan dispersi padat dengan bahan pembawa yang mudah larut air seperti PEG 6000, terbukti dapat meningkatkan dissolusi dan bioavailabilitas obat melalui peningkatan kelarutan jenuhnya di dalam cairan

gastrointestinal (Seo dkk., 2003 ; Shah dkk., 2007; Newa dkk., 2008). Dispersi padat dalam pembawa yang mudah larut air dapat memperkecil ukuran partikel sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusinya. Selain itu dimungkinkan pula terbentuk kompleksasi dan polimorfi yang lebih mudah larut (Leuner dan Dressman, 2000; Vilhelmsen dkk., 2005).

Dari penelitian Fardiyannoor dkk (2007) membuktikan bahwa pembentukan dispersi padat piroksikam-PEG 6000 dapat meningkatkan kecepatan disolusi intrinsik terhadap piroksikam secara bermakna, maka diperlukan penelitian selanjutnya untuk membuktikan apakah peningkatan kelarutan atau disolusi intrinsik piroksikam akan diikuti dengan peningkatan daya analgetik dan antiinflamasinya.

METODE PENELITIAN

Bahan

Piroksikam (*Pharmaceutical grade*) diperoleh dari PT. Berlico Media Farma, PEG 6000 (*Pharmaceutical grade*) dari Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Padat. Aquadest, CMC Na 0,5%, asam asetat glasial, larutan karagenin 1% masing-masing dengan kualitas p.a, dari Laboratorium Farmakologi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.

Hewan yang digunakan pada uji daya analgetik adalah mencit putih jantan galur Swiss dengan berat badan 20-30 gram, umur 2-3 bulan. Hewan yang digunakan pada uji daya antiinflamasi adalah tikus putih jantan galur Wistar dengan umur 2-3 bulan.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spuit, jarum suntik peroral, *stopwatch*, alat-alat gelas, timbangan mencit, neraca analitik, plestimograf semuanya milik Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.

Prosedur Penelitian

Pembuatan Sediaan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 6000

Serbuk sistem dispersi padat dibuat dengan komposisi piroksikam dan PEG 6000 dengan perbandingan 1:1. Metode yang digunakan adalah metode pelarut (Fardiyannoor dkk, 2007). Piroksikam dan PEG 6000 dengan perbandingan 1:1 dicampur dan dihomogenkan setelah itu dilarutkan dengan aseton sebagai pelarut hingga tepat larut, kemudian pelarut diuapkan, kopresipitat yang diperoleh dihaluskan dengan mortir. Sediaan dispersi padat piroksikam-PEG 6000 dibuat dengan mensuspensikan 50 mg dispersi padat dalam larutan CMC Na 0,5% hingga 10 ml.

Pembuatan Sediaan Campuran Fisik Piroksikam-PEG 6000

Campuran fisik dibuat dengan mencampur secara fisik piroksikam PEG 6000 dengan perbandingan 1:1. Sediaan campuran fisik piroksikam-PEG 6000 dibuat dengan mensuspensikan 25 mg piroksikam dan 25 mg PEG 6000 dalam larutan CMC Na 0,5% hingga 10 ml.

Pengujian Daya Analgetik

Pengujian daya analgetika dengan metode *Siegmund* ditetapkan dengan menghitung jumlah kumulatif geliat selama 60 menit. Hewan uji dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing terdiri dari 6 ekor mencit putih jantan galur Swiss. Kelompok pertama : diberi PEG 6000, kelompok kedua : diberi campuran fisik piroksikam-PEG 6000 setara dengan piroksikam 2,6 mg/kg BB, kelompok ketiga : hewan uji diberi dispersi padat piroksikam-PEG 6000 setara dengan piroksikam 2,6mg/kg BB. Semua sediaan diberikan dalam bentuk suspensi dengan CMCNa 0,5% secara peroral, setelah 5 menit diberikan asam asetat 0,5% $\frac{v}{v}$ ke dalam rongga perutnya (secara intra peritoneal). Asam asetat berfungsi sebagai rangsangan nyeri secara kimia. Jumlah geliat langsung dihitung setelah pemberian asam asetat setiap 5 menit selama 60 menit. Hal ini ditandai dengan kaki belakang ditarik ke belakang dan perut mengempis. Data jumlah geliat selama 60 menit yang diperoleh digunakan untuk menghitung daya analgetik menurut persamaan *Henderson-Forsaitth* (Turner, 1965).

$$\% \text{ Proteksi terhadap asam asetat} = [100 - (P/K \times 100)] \%$$

Dimana : P = Jumlah kumulatif geliat percobaan (perlakuan) dan
K = Jumlah kumulatif geliat kontrol.

Pengujian Daya Anti-inflamasi

Pengujian daya anti-inflamasi menggunakan metode udeme ditetapkan dengan menghitung jumlah kumulatif volume udeme. Hewan uji dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing terdiri dari 6 ekor mencit putih

Prosiding Seminar Nasional "Home Care"

Tabel I. Jumlah kumulatif geliat, persentase daya analgetik \pm SD pada tiap kelompok

Kelompok	Jumlah kumulatif geliat (Mean SD)	Persentase daya analgetik (Mean SD)
Kontrol (-) PEG 6000	107,3 18,65	-
Campuran fisik piroksikam-PEG 6000	61 7,56*	43,15 7,05
Dispersi padat 2,6 mg/kg BB	26,5 9,03*#	62,3 8,41#

* $p < 0,05$ dibandingkan dengan kontrol

$p < 0,05$ dibandingkan dengan campuran fisik pada dosis yang sama

jantan galur Swiss. Kelompok pertama: diberi CMC Na 1 %, kelompok kedua : diberi campuran fisik piroksikam-PEG 6000 setara dengan piroksikam 1,8 mg/kg BB, kelompok ketiga : diberi dispersi padat piroksikam-PEG 6000 setara dengan piroksikam 1,8mg/kg BB. Pemberian obat pada masing-masing kelompok dilakukan secara peroral, setelah selang waktu 5 menit diberikan karagenin 1% v/v ke salah satu kaki tikus, kemudian diukur volume udemnya menggunakan plestimograf.

Analisa Data

Data jumlah kumulatif geliat maupun AUC 0-6 jam dari volume udem dianalisis dengan uji ANOVA satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% dan uji LSD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Metode pengujian daya analgetik yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *Siegmund* dengan rangsangan kimia asam asetat 0,5% v/v sebagai penyebab timbulnya rasa nyeri. Mekanisme analgetik dalam metode ini berupa penghambatan mediator nyeri yang dapat dilihat dalam bentuk geliat. Geliat merupakan suatu tanda bahwa hewan uji mengalami nyeri akibat pemberian asam asetat yang ditandai dengan kaki belakang ditarik ke belakang dan perut mengempis.

Penentuan dosis asam asetat pada penelitian ini dilakukan langsung pada dosis 50 mg/kg BB asam asetat 0,5% v/v diberikan secara i.p dengan mengacu pada penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa dosis yang cukup baik

adalah 50mg/kg BB karena pada dosis ini diperoleh jumlah geliat yang cukup baik dengan karakteristik yaitu geliat yang tidak terlalu cepat dan tidak terlalu lambat (Indriani, 2006).

Tabel I menunjukkan campuran fisik dispersi padat dapat menurunkan jumlah geliat secara signifikan bila dibandingkan dengan kontrol. Terlihat pula daya analgetik campuran fisik piroksikam-PEG 6000 memiliki perbedaan yang bermakna dengan dispersi padat piroksikam-PEG 6000 pada dosis yang sama. Artinya dengan pembentukan dispersi padat daya analgetik piroksikam lebih besar daripada daya analgetik campuran fisik piroksikam. Peningkatan daya analgetik piroksikam yang dibuat dispersi padat jika dibandingkan dengan campuran fisik piroksikam-PEG 6000 adalah 0,4 kali lebih besar daripada daya analgetik campuran fisik piroksikam. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Sahin dan Librowski (2003) serta Kumar dan Mishra (2006).

Data tabel II menunjukkan bahwa campuran fisik dan dispersi padat dapat menurunkan volume udem (terlihat dari harga AUC (0-6 jam)) secara signifikan bila dibandingkan dengan kontrol. Terlihat pula daya anti-inflamasi campuran fisik piroksikam-PEG 6000 memiliki perbedaan yang bermakna dengan dispersi padat piroksikam-PEG 6000 pada pemberian dosis yang sama. Artinya dengan pembentukan dispersi padat daya anti-inflamasi piroksikam lebih kecil daripada daya anti-inflamasi campuran fisik piroksikam. Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil

Tabel II. Harga AUC 0-6 jam dan persen daya anti-inflamasi pada tiap kelompok perlakuan

Kelompok	Harga AUC 0-6 jam (Mean SD)	Persentase daya anti-inflamasi (Mean SD)
Kontrol (-) PEG 6000	64,13 0,34	-
Campuran fisik piroksikam-PEG 6000	11,55 5,96*	0,82 0,09
Dispersi padat 2,6 mg/kg BB	23,10 4,18*#	0,64 0,07#

* p< 0,05 dibandingkan dengan kontrol

p< 0,05 dibandingkan dengan campuran fisik pada dosis yang sama

penelitian Kumar dan Mishra (2006) yang menyatakan dispersi padat meloksikam dengan PEG-PVP mempunyai daya anti-inflamasi lebih besar dibanding campuran fisiknya. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan perbedaan stabilitas kompleks yang terjadi.

KESIMPULAN

Dispersi padat piroksikam-PEG 6000 dengan perbandingan 1:1 secara signifikan mempunyai daya analgetik yang lebih baik daripada campuran fisiknya, tetapi mempunyai daya anti-inflamasi lebih rendah daripada campuran fisiknya.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Ed. IV, 683, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Fardiyannoor, M., Wahyuningsih, I., Yuwono, T., 2007, Peningkatan Kecepatan Disolusi Intrinsik Piroksikam Melalui Pembentukan Dispersi Padat dengan Poliethylenglikol 6000, *Media Farmasi*, Vol. 6. No.2, 23-32.
- Indriani, 2006, Uji Analgetik Ekstrak Etanol Buah Ceplukan (*Physalis angula L.*) pada Mencit Putih Jantan, *Media Farmasi*, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.
- Kumar, S.V., dan Mishra, D.N., 2006, Analgetic, Antiinflamasi and Ulcerogenic Studies of Meloxicam Solid Dispersion in Rodents, *J.Pharm. Sci.*, 5 (1),70-79.
- Leuner C, Dresman J, 2000, Improving Drug Solubility for Oral Delivery using Solid Dispersion, *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 50 : 47-60.
- Newa, M., Bhandari, K.H., Kim, J.O., Im, J.S., dan Kim, J.A., 2008, Enhancement of Solubility, Dissolution and Bioavailability of Ibuprofen in Solid Dispersion System, *Chem. Pharm. Bull.*, 56(4) , 569-574.
- Sahin, N.O., Librowski, T., 2003, Investigation of Anti-inflammatory and Analgesic Activities of Prednisolone Solid Dispersion Prepared with Skimmed Milk, *Pol. J. Pharmacol*, 55 ; 261-5.
- Seo A., Holm P., Kristensen H.G., Schaefer T., 2003, The Preparation of Agglomerats Containing Solid Dispersion of Diazepam by Melt Agglomeration in a High Shear Mixer, *Int. J. Pharm*, 259, 161-171.
- Shah, T.J., Amin, A.F., Parikh J.R. dan Parikh R.H., 2007, Proses Optimazation and Characteristic of Polaxamer Solid Dispersion of A Poorly Water Soluble Drug, *AAPS Pharm Sci. Tech*, 8(2), E1-E7.
- Siswandono dan Soekardjo, B., 2000, *Kimia Medisinal*, Ed II 283-291, Airlangga University Press, Surabaya.
- Turner, R.A., 1965, *Screening Methods in Pharmacology*, 100-109, Academic Press, New York.

Prosiding Seminar Nasional "Home Care"

Vilhelmsen T., Eliassen H., Schaefer T., 2005,
Effect of Melt Agglomeration Process on
Agglomerates Containing Solid
Dispersion, *Int. J. Pharm*, 303, 132-142.

