

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI S-SNEDDS (*Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) MELOKSIKAM
MENGUNAKAN AEROSIL DAN CROSPVIDONE
SEBAGAI ADSORBEN DENGAN TEKNIK
*ADSORPTION TO SOLID CARRIER***



Oleh:

**Rifa Choirul Mala
20144040A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI S-SNEDDS (*Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) MELOKSIKAM
MENGUNAKAN AEROSIL DAN CROSPVIDONE
SEBAGAI ADSORBEN DENGAN TEKNIK
*ADSORPTION TO SOLID CARRIER***

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Rifa Choirul Mala
20144040A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

FORMULASI DAN KARAKTERISASI S-SNEDDS (*Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System*) MELOKSIKAM MENGGUNAKAN AEROSIL DAN CROSPVIDONE SEBAGAI ADSORBEN DENGAN TEKNIK ADSORPTION TO SOLID CARRIER

Oleh:

Rifa Choirul Mala
20144040A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 10 Maret 2018



Dekan,

Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Pembimbing,

Ilham Kuncahyo, S.Si., M.Sc., Apt
Pembimbing pendamping

Reslely Harjanti, M. Sc., Apt.
Penguji

1. Iswandi, S.Si., M.Farm., Apt.
2. Anita Nilawati, M.Farm., Apt.
3. Muhammad Dzakwan, M.Sc., Apt.
4. Ilham Kuncahyo, S.Si., M.Si., Apt.

1.
2.
3.
4.

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah dituliskan atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu oleh naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian atau karya ilmiah atau skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 10 Maret 2018



Rifa Choirul Mala

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Maka sesungguhnya Allah tidak akan mengubah nasib suatu kaum, sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri.”

(Q.S Ar-Rad: 11)

Tugas akhir ini saya persembahkan untuk :

Kedua orang tua tercinta, bapak Slamet dan ibu Sukarni yang memberikan doa, semangat serta dukungan baik moril maupun materiil.

Keluarga besar, sahabat dan teman-teman yang senantiasa memberikan dorongan semangat dan membantuku dalam menuntut ilmu.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah serta petunjuk-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan dan menyusun skripsi ini guna memenuhi persyaratan untuk mencapai gelar sarjana S1 farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta yang berjudul **“FORMULASI DAN KARAKTERISASI S-SNEDDS (*Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) MELOKSIKAM MENGGUNAKAN AEROSIL DAN CROSPVIDONE SEBAGAI ADSORBEN DENGAN TEKNIK ADSORPTION TO SOLID CARRIER”**. Penulis berharap dengan adanya skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada pembaca serta memberikan pengetahuan tentang farmasi dalam bidang industri khususnya formulasi.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan serta penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, dukungan, bimbingan serta doa dari berbagai pihak sehingga penulis menyampaikan terimakasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku Ketua Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, dukungan, nasihat serta ilmunya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi sesuai dengan waktunya.
4. Reslely Harjanti, M. Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan dan koreksi pada penulis.
5. Bapak Slamet dan Ibu Sukarni tercinta yang selalu memberikan dorongan semangat, motivasi, nasehat serta dukungan baik moril maupun materiil sehingga penulis dapat segera menyelesaikan skripsi ini.
6. Pina Vironika yang telah menjadi teman satu tim selama proses penelitian penulis.
7. Segenap dosen, staff, laboran dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan kepada penulis selama penelitian berlangsung.

8. Sulistiana, Apriyani Dwi Handayani, Devi Maya Anggraeni, Cindy Phalosa dan teman-teman FSTOA 2016 serta seluruh teman penulis yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang selalu mendukung dan bersedia membantu hingga skripsi ini selesai.
9. Teman-teman S-1 Farmasi angkatan 2014 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas dukungan dan kerja samanya
10. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan bantuan kepada penulis sampai selesainya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa tanpa dukungan dan bantuan dari pihak terkait maka skripsi ini tidak akan selesai dengan baik dan tepat waktu. Penulis juga menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran sehingga skripsi ini dapat menjadi lebih baik lagi. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi penulis khususnya dan bagi pembaca umumnya, amin.

Surakarta, 10 Maret 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Meloksikam	6
B. SNEDDS (<i>Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System</i>)	8
1. Pengertian SNEDDS	8
2. Keuntungan dan kerugian SNEDDS	8
3. Mekanisme Terbentuknya SNEDDS.....	9
4. Komposisi SNEDDS	10
4.1. Minyak.....	10
4.2. Surfaktan.....	11
4.3. Ko-surfaktan.....	12
5. Parameter SNEDDS	13
5.1. <i>Emulsification time</i>	13
5.2. Persen transmittan.....	14
5.3. <i>Drug loading</i>	14

5.4.	<i>Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR)</i> .	14
5.5.	<i>Scanning electron microscopy (SEM)</i> .	15
5.6.	<i>Partikel size analyzer (PSA)</i> .	15
C.	S-SNEDDS (<i>Solid Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System</i>)	16
1.	<i>Solidifying Agent</i>	17
1.1.	Aerosil.	17
1.2.	Crospovidone.	17
D.	Uji Disolusi.	18
E.	Validasi Metode Analisis	19
1.	Linearitas (<i>linearity</i>).	20
2.	Akurasi	20
3.	Presisi	20
4.	Limit deteksi (LOD) dan limit kuantitasi (LOQ)	21
F.	Landasan Teori	21
G.	Hipotesis	23
BAB III METODE PENELITIAN.		24
A.	Populasi dan Sampel.	24
B.	Variabel dalam Penelitian.	24
1.	Identifikasi variabel utama	24
2.	Klasifikasi variabel utama	24
1.1.	Variabel bebas.	24
1.2.	Variabel tergantung.	24
1.3.	Variabel terkendali.	25
3.	Definisi operasional variabel utama	25
C.	Bahan dan Alat	26
1.	Bahan.	26
2.	Alat	26
D.	Jalannya Penelitian	27
1.	Tempat penelitian	27
2.	Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis	27
2.1	Pembuatan kurva kalibrasi	27
2.2	Validasi metode analisis	28
3.	Formula optimum SNEDDS meloksikam	29
4.	Pembuatan SNEDDS meloksikam	29
5.	Uji karakterisasi SNEDDS	29
5.1.	<i>Emulsification time</i> .	29
5.2.	Persen transmittan	29
5.3.	Penentuan <i>drug loading</i> .	30
6.	Pembuatan <i>solid</i> SNEDDS meloksikam	30
7.	Uji karakterisasi <i>solid</i> SNEDDS	30
7.1.	<i>Emulsification time</i> .	30
7.2.	Penentuan <i>drug loading</i> .	30
7.3.	<i>Particle size analyzer (PSA)</i> .	31
7.4.	<i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i> .	31
7.5.	Studi FTIR.	31

7.6. Pengujian disolusi secara <i>in vitro</i>	31
E. Analisis Data	32
BAB VI HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	33
A. Pembuatan kurva kalibrasi	33
1. Penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam (λ_{maks} meloksikam)	33
2. Penentuan <i>operating time</i>	33
3. Kurva kalibrasi	33
B. Validasi Metode Analisis	34
1. Linieritas	35
2. Penentuan LOD dan LOQ	35
3. Penetapan presisi	36
4. Penetapan akurasi	36
C. Formula SNEDDS meloksikam	37
D. Uji karakterisasi SNEDDS	37
E. Pembuatan <i>solid</i> SNEDDS meloksikam	38
F. Karakterisasi <i>solid</i> SNEDDS meloksikam	39
1. <i>Emulsification time</i> , persen transmitan dan <i>drug load</i>	39
2. <i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i> (FT-IR)	40
2.1 Dengan adsorben aerosil	40
2.2 Dengan adsorben crospovidone	42
3. <i>Particle size analyzer</i> (PSA)	44
3.1 Dengan adsorben aerosil	44
3.2 Dengan adsorben crospovidone	45
4. <i>Scanning electron microscopy</i> (SEM)	45
5. Uji disolusi	46
5.1. Penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam dalam larutan dapar fosfat pH 6,8.	46
5.2. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut dapar fosfat pH 6,8.	46
5.3. Disolusi	47
G. Analisis parameter uji <i>solid</i> SNEDDS menggunakan <i>friedman test</i>	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	50
A. Kesimpulan	50
B. Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Kimia Meloksikam (Sweetman 2009)	6
Gambar 2. Mekanisme kerja SNEDDS di dalam tubuh (Zhao 2015)	9
Gambar 3. Struktur kimia Asam Oleat (Rowe <i>et al.</i> 2009)	11
Gambar 4. Struktur kimia Tween 80 (Rowe <i>et al.</i> 2009)	12
Gambar 5. Struktur kimia PEG 400 (Rowe <i>et al.</i> 2009).....	13
Gambar 6. Struktur kimia aerosil (Rowe <i>et al.</i> 2009).....	17
Gambar 7. Struktur kimia crospovidone (Rowe <i>et al.</i> 2009).....	18
Gambar 8. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut metanol.....	34
Gambar 9. Hasil spektrum FTIR (a) meloksikam (b) <i>solid</i> SNEDDS adsorben aerosil (c) aerosil murni.....	42
Gambar 10. Hasil spektrum FTIR (a) meloksikam (b) <i>solid</i> SNEDDS adsorben crospovidone (c) crospovidone murni.....	44
Gambar 11. Ukuran partikel <i>solid</i> SNEDDS meloksikam adsorben aerosil	44
Gambar 12. Ukuran partikel <i>solid</i> SNEDDS meloksikam adsorben crospovidone	45
Gambar 13. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut dapar fosfat pH 6,8	46
Gambar 14. Profil disolusi meloksikam murni dengan <i>solid</i> SNEDDS meloksikam.....	47

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Komposisi SNEDDS meloksikam	29
Tabel 2. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam.....	34
Tabel 3. Rancangan Formula SNEDDS meloksikam	37
Tabel 4. Hasil karakterisasi SNEDDS meloksikam.....	37
Tabel 5. Hasil randemen <i>solid</i> SNEDDS meloksikam	38
Tabel 6. Karakterisasi emulsification time, persen transmitan dan <i>drug loading solid</i> SNEDDS meloksikam	39
Tabel 7. Hasil pemeriksaan karakteristik <i>solid</i> SNEDDS meloksikam metode <i>Friedman test</i>	49

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema pembuatan SNEDDS meloksikam.....	59
Lampiran 2. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis	60
Lampiran 3. Bentuk sediaan SNEDDS meloksikam	65
Lampiran 4. Karakterisasi SNEDDS meloksikam.....	66
Lampiran 5. Formula <i>solid</i> SNEDDS meloksikam dengan metode <i>adsorption to solid carrier</i>	67
Lampiran 6. Emulsifikasi <i>solid</i> SNEDDS meloksikam	69
Lampiran 7. Panjang gelombang maksimum meloksikam dalam dapar fosfat pH 6,8	70
Lampiran 8. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut dapar fosfat pH 6,8	71
Lampiran 9. Karakterisasi <i>solid</i> SNEDDS meloksikam	72
Lampiran 10. Data SPSS metode <i>Friedman test</i>	92
Lampiran 11. Dokumentasi penelitian	93

DAFTAR SINGKATAN

AINS	Anti inflamasi non steroid
AUC	<i>Area Under Curve</i>
BCS	<i>Biopharmaceutical classification system</i>
COX	Siklooksigenase
DE	<i>Dissolution Efficiency</i>
FT-IR	<i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i>
MEL	Meloksikam
SNEDDS	<i>Self-nanoemulsifying Drug Delivery System</i>
s-SNEDDS	<i>solid Self-nanoemulsifying Drug Delivery System</i>
PEG	Polietilen glikol
PSA	<i>Particle size analyzer</i>
HLB	<i>Hydrophylic Lipophylic Balance</i>
SLD	<i>Simplex Lattice Design</i>
SEM	<i>Scanning electron microscope</i>
GIT	<i>Gastro Intestinal</i>
PDI	Polidispers indeks
LOD	<i>Limit of Detection</i>
LOQ	<i>Limit of Quantification</i>
g	gram
mg	miligram
µg	mikrogram
ml	mililiter
nm	nanometer
rpm	rotasi per menit
p.a	<i>pro analyst</i>
ppm	<i>part per million</i>

INTISARI

MALA, RC. 2018. FORMULASI DAN KARAKTERISASI S-SNEDDS (*Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) MELOKSIKAM MENGGUNAKAN AEROSIL DAN CROSPVIDONE SEBAGAI ADSORBEN DENGAN TEKNIK *ADSORPTION TO SOLID CARRIER*. SKRIPSI. FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI. SURAKARTA.

Meloksikam (MEL) merupakan obat golongan AINS yang memiliki kelarutan rendah dalam air serta memiliki aktivitas farmakologis sebagai analgesik dan antiinflamasi. Profil farmakokinetik meloksikam dapat diubah dalam bentuk sediaan *solid* SNEDDS dengan penambahan adsorben aerosil dan crospovidone untuk dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitasnya.

Formula optimum SNEDDS meloksikam berdasarkan penelitian sebelumnya dengan komposisi minyak zaitun sebesar 0,052 mg, tween 80 sebesar 1,826 mg dan PEG 400 sebesar 0,122 mg selanjutnya dibuat dalam bentuk padat dengan penambahan adsorben aerosil dan crospovidone dengan metode *adsorption to solid carrier* dan dikarakterisasi berdasarkan *emulsification time*, *drug loading*, persen transmitan, ukuran partikel, FT-IR, SEM dan uji disolusi.

Hasil karakterisasi *solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil dan crospovidone menunjukkan *emulsification time* sebesar $60,17 \pm 0,54$ detik dan $34,12 \pm 1,44$ detik, persen transmitan sebesar $52,30 \pm 1,51$ % dan $38,50 \pm 1,47$ %, *drug loading* sebesar $75,22 \pm 1,24$ ppm dan $49,69 \pm 0,12$ ppm, ukuran partikel $122,2$ nm dengan PDI 0,476 dan $168,1$ nm dengan PDI 0,776. Berdasarkan hasil karakterisasi tersebut, aerosil menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan crospovidone. Uji disolusi *solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil pada media dapar fosfat pH 6,8 mencapai 102,06% dalam waktu 30 menit lebih tinggi 68,06% dari meloksikam murni.

Kata kunci : meloksikam, *solid* SNEDDS, *adsorption to solid carrier*, aerosil, crospovidone

ABSTRACT

MALA, RC. 2018. FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF MELOXICAM S-SNEDDS (Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System) USING AEROSIL AND CROSPROVIDONE AS ADSORBEN WITH ADSORPTION TO SOLID CARRIER. UNDERGRADUATE THESIS. PHARMACY FACULTY, SETIA BUDI UNIVERSITY. SURAKARTA.

Meloxicam (MEL) is an enolate class of oxycam derivatives of which its solubility is low in the water and has pharmacological activity to reduce pain as well as inflammation symptoms, but it has lower toxicity than other Anti-Inflammation Medicine (OAINS). Meloxycam pharmacokinetics profile can be converted using SNEDDS formulation with the addition of aerosyl and cropovidone adsorbents to improve their solubility and stability.

The optimum formulatory of SNEEDS meloxicam based on previous research with olive oil composition of 0,052 mg, tween 80 equal to 1,826 mg and PEG 400 0,122 mg then made in solid form with additional of aerosil adsorbent and crospovidone by adsorption to solid carrier and characterized based on emulsification time, drug loading, percent transmittan, particle size, FT-IR, SEM and dissolution test.

The result of solid characterization of SNEDDS meloxicam with aerosil and crospovidone adsorbents showed emulsification time of 60.17 ± 0.54 second, transmitter percentage by 52.30 ± 1.51 %, and 38.50 ± 1.47 , drug loading by 75.22 ± 1.24 ppm and 49.69 ± 0.12 , particle size by 122.2 nm with a PDI of 0.476 and 168,1 nm with PDI 0,776. Based on the results of the characterization, aerosil showed better results than crospovidone. The solid dissolution test of SNEEDS meloxicam with aerosyl adsorbent on phosphate buffer with pH 6.8 attains 102.06% in 20 minutes, which it is higher the pure meloxycam by 68.06%.

Keywords : meloxycam, solid SNEDDS, adsorption to solid carrier, aerosil, crospovidone

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Meloksikam (MEL) adalah anti radang non steroid (AINS) yang merupakan golongan asam enolat turunan oksikam (Sukandar *et al.* 2008). Obat ini lebih selektif dalam menghambat siklooksigenase COX-2 sehingga efek samping pada gastrointestinal sangat rendah dibandingkan dengan OAINS lainnya (Aboelwafa *et al.* 2012). Telah dilaporkan bahwa meloksikam menunjukkan efikasi yang sama untuk mengurangi nyeri dan gejala inflamasi tetapi memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan OAINS lainnya seperti piroksikam, ketoprofen, ibuprofen dan diklofenak. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Dequeter *et al.* (1998) yang membandingkan keamanan, efektivitas dan toleransi terhadap gastrointestinal dari meloksikam dan piroksikam, diperoleh hasil efek gastrointestinal terjadi pada 10,3% pasien yang menggunakan meloksikam dan 15,4% pasien yang menggunakan piroksikam. Penelitian tersebut menunjukkan meloksikam mempunyai toleransi yang lebih baik daripada piroksikam.

Meloksikam digunakan pada terapi *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, *ankylosing spondylitis*, *arthritis idiopatik*, dan penyakit sendi lainnya. Dalam pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *ankylosing spondylitis*, meloksikam diberikan dalam dosis oral biasa 15 mg sehari sebagai dosis tunggal (Sweetman 2009).

Meloksikam diklasifikasikan sebagai senyawa kelas II dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) karena memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi (Lipka *et al.* 1999). Profil farmakokinetik meloksikam secara umum dapat diubah dengan teknik formulasi yang bertujuan meningkatkan kelarutan dalam air (Han *et al.* 2007) agar dapat mencapai aspek farmakodinamik yang memadai seperti efek terapi obat yang cepat dan peningkatan disolusi obat (Aboelwafa *et al.* 2012; Ambrus *et al.* 2007). Salah satu

langkah yang dapat dilakukan adalah dengan memperkecil ukuran partikel meloksikam ke dalam skala nano.

Metode yang paling banyak digunakan untuk mengatasi masalah kelarutan zat aktif yang rendah adalah formulasi berbasis lipid seperti minyak, dispersi surfaktan, formulasi *self-emulsifying*, emulsi, dan liposom. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa formulasi berbasis lipid sangat dapat meningkatkan kelarutan senyawa yang rendah. Salah satu strategi dalam mengatasi permasalahan kelarutan yang rendah yaitu *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) (Porter *et al.* 2008).

SNEDDS merupakan sediaan yang terdiri dari campuran minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan komposisi yang sesuai sehingga mampu menciptakan campuran isotropik stabil dan mampu membentuk emulsi spontan ketika berada di dalam saluran cerna (Patel *et al.* 2011). SNEDDS dapat menghasilkan ukuran tetesan berupa nanoemulsi. Ukuran tetesan yang dihasilkan sangat dipengaruhi oleh komposisi minyak, surfaktan dan kosurfaktan (Date *et al.* 2010). Kombinasi dari ketiga komposisinya menghasilkan nanoemulsi stabil yang mampu meningkatkan kelarutan serta melindungi obat untuk mempermudah dalam menembus saluran cerna (Nazzal *et al.* 2002). Beberapa keuntungan formulasi SNEDDS antara lain mampu meningkatkan bioavailabilitas zat aktif obat melalui penggunaan secara oral, mengurangi frekuensi pemberian obat karena memiliki sistem yang stabil, membawa dan menyampaikan zat aktif obat hingga ke sel targetnya tanpa mempengaruhi atau dipengaruhi oleh kondisi sekitarnya dan juga meningkatkan luas permukaan didalam saluran cerna (Makadia *et al.* 2013).

Berdasarkan penelitian Fitria (2017) yang memformulasikan meloksikam menjadi bentuk sediaan SNEDDS dengan komposisi formula optimum minyak zaitun sebesar 0,026 ml, tween 80 sebesar 0,913 ml dan variasi kosurfaktan yaitu PEG 400 dan propilenglikol menunjukkan bahwa variasi kosurfaktan yang mampu meningkatkan kelarutan paling optimal terhadap meloksikam adalah PEG 400 sebesar 0,061 ml. Hasil uji karakterisasi didapatkan waktu emulsifikasi sebesar

20,6 detik, *drug loading* sebesar 26,52 ppm dan persen transmittan sebesar 47,86%.

SNEDDS konvensional masih memiliki keterbatasan tertentu seperti rendahnya stabilitas, migrasi bahan yang mudah menguap ke dalam cangkang kapsul gelatin dan kadar obat yang relatif rendah dalam formulasi (Sherman 2001), oleh karena itu telah dikembangkan salah satu alternatif baru untuk mengatasi keterbatasan SNEEDS konvensional yaitu dibuat dalam bentuk *solid* SNEDDS. Sistem ini menggabungkan keuntungan dari SNEDDS bentuk cair yaitu meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas serta kelebihan dari sediaan oral bentuk padat misalnya biaya produksi rendah, proses produksi yang mudah dikontrol, stabilitas tinggi, reproduktifitas, dan menjaga kepatuhan pasien dalam pembagian dosis obat (Tarate *et al.* 2014).

Beberapa teknik yang digunakan dalam pembuatan SNEEDS cair menjadi SNEDDS dalam bentuk padat antara lain *adsorption to solid carrier* yang merupakan teknik paling sederhana karena hanya melibatkan penambahan *solidifying agent* ke dalam formulasi cair. Manfaat yang signifikan dari teknik adsorpsi adalah meningkatkan keseragaman ukuran serbuk dan obat dapat terabsorpsi pada tingkat tinggi hingga 70% w/w dengan pembawa yang sesuai (Katteboina *et al.* 2009).

Formula SNEDDS meloksikam yang digunakan berdasarkan penelitian Fitria (2017) meliputi minyak zaitun sebagai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan. Adsorben atau bahan pembawa padat yang digunakan dalam pembuatan *solid* SNEEDS meloksikam yaitu aerosil dan crospovidone. Aerosil bersifat hidrofobik, dapat digunakan sebagai bahan pengisi serta ukuran partikelnya kecil dan luas permukaan spesifik yang besar mampu memperbaiki sifat aliran serbuk kering. Aerosil digunakan sebagai pembawa padat dalam formulasi *solid* SNEDDS lutein dengan komposisi optimal 500 mg aerosil dalam 100 ml etanol yang menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran droplet sebesar 90 nm, memiliki morfologi partikel halus tanpa bentuk kristal yang menandakan adsorpsi yang sempurna dari SNEDDS lutein kedalam pori aerosil. Crospovidone memiliki bentuk struktur sangat berpori yang mampu

mengadsorpsi obat dan tidak membentuk gel saat kontak dengan air sehingga akan mempercepat waktu disintegrasi. Sunitha dan Sowjanya (2015) menggunakan crospovidone dalam formulasi S-SNEDDS simvastatin dengan rasio komposisi 1 : 2 menunjukkan hasil ukuran tetesan sebesar 16,27 nm.

Tahap penelitian yang akan dilakukan meliputi pembuatan SNEDDS meloksikam yang kemudian diformulasi menjadi *solid* SNEEDS meloksikam melalui teknik *adsorption to solid*. Formulasi *solid* SNEDDS yang baik ditentukan dari berbagai parameter diantaranya *emulsification time*, persen transmitan, *drug loading*, PSA (ukuran partikel, indeks polidispers dan zeta potensial) serta uji disolusi secara *in vitro*. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan solusi bagi farmasis dalam mengembangkan metode pembuatan sediaan yang bertujuan meningkatkan bioavailabilitas dan tingkat absorpsi meloksikam sehingga efek terapinya menjadi lebih cepat dibandingkan dengan meloksikam murni.

B. Perumusan Masalah

Perumusan masalah dari penelitian ini adalah :

Pertama, apakah penggunaan aerosil dan crospovidone sebagai adsorben dalam formulasi *solid* SNEDDS meloksikam melalui teknik *adsorption to solid carrier* dapat memenuhi syarat uji karakterisasi yang meliputi *emulsification time*, *drug loading*, persen transmitan, PSA (ukuran partikel dan indeks polidispers) menghasilkan serbuk yang homogen?

Kedua, manakah formulasi *solid* SNEEDS yang lebih baik antara adsorben aerosil dan crospovidone?

Ketiga, apakah formula *solid* SNEDDS meloksikam yang terbaik antara adsorben aerosil dan crospovidone mampu menghasilkan nilai uji disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan meloksikam murni?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

Pertama, untuk mengetahui penggunaan aerosil dan crospovidone sebagai adsorben dalam formulasi *solid* SNEDDS meloksikam melalui teknik *adsorption to solid carrier* dapat memenuhi syarat uji karakterisasi *emulsification time*, *drug loading*, persen transmittan, PSA (ukuran partikel dan indeks polidispers) menghasilkan serbuk yang homogen.

Kedua, untuk mengetahui formulasi *solid* SNEEDS yang lebih baik antara adsorben aerosil dan crospovidone.

Ketiga, untuk mengetahui formula *solid* SNEDDS meloksikam yang terbaik antara adsorben aerosil dan crospovidone mampu menghasilkan nilai uji disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan meloksikam murni.

D. Manfaat Penelitian

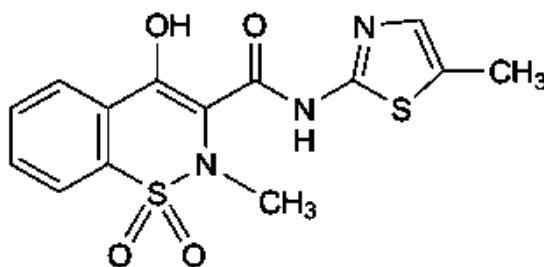
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang formulasi sediaan *solid* SNEDDS meloksikam dengan teknik *adsorption to solid carrier* menggunakan aerosil dan crospovidone sebagai adsorben. Data atau informasi dapat digunakan sebagai sumber informasi bagi tenaga kesehatan dalam pengembangan teknik pembuatan sediaan obat lain yang bertujuan untuk meningkatkan kelarutan, stabilitas dan bioavailabilitas zat aktif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Meloksikam

Meloksikam dengan nama kimia *4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide* (C₁₄H₁₃N₃O₄S₂), memiliki sifat fisika kimia berupa berat molekul sebesar 351,4 g/mol; koefisien partisi oktanol/air (log P oktanol/air) sebesar 3,43; pKa meloksikam sebesar 1,1 dan 4,2 yang termasuk golongan asam lemah (Sweetman 2009). Meloksikam merupakan serbuk berwarna kuning pucat, praktis tidak larut dalam air, sangat sedikit larut dalam alkohol dan dalam metil alkohol, sedikit larut dalam aseton, larut dalam *dimethylformamida* (British Pharmacopoeia 2008).



Gambar 1. Struktur Kimia Meloksikam (Sweetman 2009)

Meloksikam (MEL) adalah anti radang non steroid (*Non Steroid Anti Inflammatory Drugs*, NSAIDs) yang merupakan golongan asam enolat turunan oksikam (Sukandar *et al.* 2008). Obat ini lebih selektif dalam menghambat siklooksigenase COX-2 sehingga efek samping pada gastrointestinal sangat rendah dibandingkan dengan OAINS lainnya (Aboelwafa *et al.* 2012). Telah dilaporkan bahwa meloksikam menunjukkan efikasi yang sama untuk mengurangi nyeri dan gejala inflamasi tetapi memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan OAINS lainnya seperti piroksikam, ketoprofen, ibuprofen dan diklofenak.

Meloksikam diklasifikasikan sebagai senyawa kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi sesuai dengan *Biopharmaceutics Classification System* (Lipka *et al.* 1999). Kelarutan meloksikam yang rendah

menyebabkan formulasi bentuk sediaan oral dan parenteral menjadi lebih sulit (Awasthi *et al.* 2011).

Mekanisme kerja meloksikam yaitu menghambat biosintesis prostaglandin. Prostaglandin merupakan mediator inflamasi melalui penghambatan siklooksigenase 2 (COX-2). Pada penggunaan per oral, meloksikam dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal, dispepsia, diare, infeksi saluran cerna atas, mual dan kembung (Aronson 2005). Meskipun demikian, berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Dequeter *et al.* (1998) tentang keamanan, efektivitas dan toleransi obat antiinflamasi terhadap gastrointestinal dari meloksikam dibandingkan dengan piroksikam, efek gastrointestinal terjadi pada 10,3% pasien yang menggunakan meloksikam dan 15,4% pasien yang menggunakan piroksikam. Penelitian tersebut menunjukkan meloksikam mempunyai toleransi yang lebih baik daripada piroksikam.

Profil farmakokinetik meloksikam diabsorpsi dengan baik pada penggunaan dosis oral atau *rectal* yaitu saat konsentrasi plasma dalam darah dicapai setelah 6 jam, karena sejumlah 99% terikat pada protein plasma. MEL dimetabolisme secara ekstensif dengan metabolit primernya yaitu 5'-*carboxymeloxicam*. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa sitokrom P450 isoenzim CYP2C9 memiliki peran penting dalam metabolisme meloksikam dengan menghambat CYP3A4 menjadi lebih rendah. Meloksikam dalam bentuk metabolit diekskresikan dalam jumlah yang sama dalam urin dan feses yaitu < 5% dari dosis. Volume distribusinya akan meningkat jika pasien mengalami gagal ginjal (Sweetman 2009).

Meloksikam digunakan pada terapi *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, *ankylosing spondylitis*, *arthritis idiopatik* dan pengobatan sendi lainnya. Dalam pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *ankylosing spondylitis*, meloksikam diberikan dalam dosis oral biasa 15 mg sehari sebagai dosis tunggal. Dosis 7,5 mg setiap hari dianjurkan untuk perawatan jangka panjang pada orang tua. Dalam pengobatan eksaserbasi akut *osteoarthritis*, dosis meloksikam sehari-hari oral biasa adalah 7,5 mg, maksimum penggunaan 15 mg sehari diberikan sebagai dosis tunggal (Sweetman 2009).

B. SNEDDS (*Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System*)

1. Pengertian SNEDDS

Nanoemulsi adalah sistem emulsi yang transparan, tembus cahaya dan merupakan dispersi minyak air yang distabilkan oleh lapisan film dari surfaktan atau molekul surfaktan, yang memiliki ukuran droplet 50-500 nm (Shakeel *et al.* 2008). Ukuran droplet nanoemulsi yang kecil membuat nanoemulsi stabil secara kinetik sehingga mencegah terjadinya sedimentasi dan *creaming* selama penyimpanan (Solans *et al.* 2005).

SNEDDS merupakan sediaan yang terdiri dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan komposisi yang sesuai sehingga mampu menciptakan campuran isotropik stabil dan mampu membentuk emulsi spontan ketika berada di dalam saluran cerna (Patel *et al.* 2011). Penyebarannya terjadi secara langsung melalui saluran pencernaan gastrointestinal (GIT), cairan di dalam gastrointestinal dibantu oleh gerakan pada lambung dan usus akan mendispersikan nanoemulsi tersebut (Fatouros *et al.* 2007). Nanoemulsi yang terbentuk memiliki ukuran tetesan kurang dari 100 nm dan meningkatkan kelarutan obat yang tidak larut air sehingga dapat membantu absorpsi obat pada saluran cerna (Han *et al.* 2011).

2. Keuntungan dan kerugian SNEDDS

Keuntungan dari SNEDDS yaitu dapat meningkatkan bioavailabilitas sediaan oral sehingga dosis dapat dikurangi, tetesan minyak yang halus akan terdistribusi secara cepat dan merata di seluruh gastrointestinal sehingga meminimalkan terjadinya iritasi selama kontak yang panjang antara zat obat dengan dinding usus (Makadia *et al.* 2013). Selain itu, partikel zat aktif yang berukuran kecil akan meningkatkan luas permukaan secara signifikan sehingga mampu menambah kelarutan, laju disolusi dan absorpsi zat aktif di dalam tubuh (Lovelyn dan Attama 2011). Berbeda dengan emulsi, SNEDDS tidak berpengaruh dengan adanya garam empedu, enzim atau efek lain yang terkait pada kondisi di dalam perut (Charman *et al.* 1993).

SNEDDS cair memiliki beberapa keterbatasan seperti, biaya produksi yang tinggi, stabilitas rendah, pemuatan obat rendah dan bentuk sediaan yang

berbeda serta sejumlah besar dari surfaktan dalam formulasi dapat menginduksi iritasi gastrointestinal (Krstic *et al.* 2015).

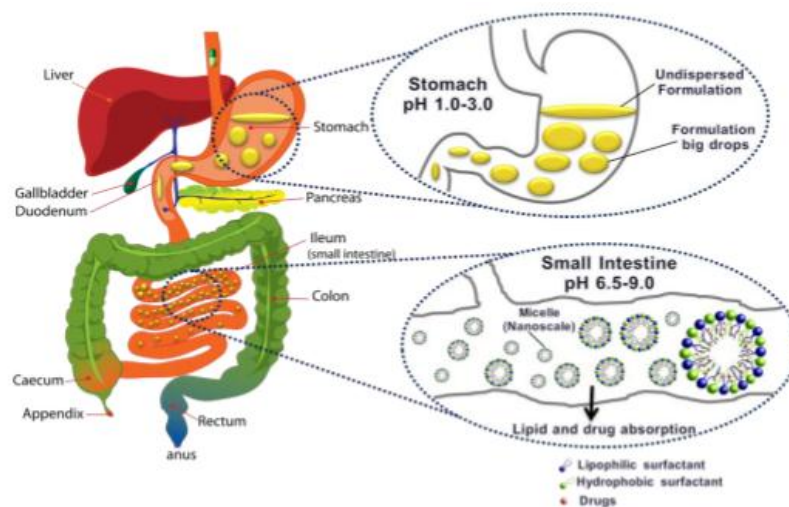
Formula SNEDDS yang optimal dipengaruhi oleh rasio komponen minyak, surfaktan, dan kosurfaktan, sifat fisikokimia obat serta pH dan suhu saat emulsifikasi terjadi. Minyak berfungsi sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai emulgator minyak dalam air melalui pembentukan dan menjaga stabilitas lapisan film antar muka, dan kosurfaktan untuk membantu surfaktan sebagai emulgator (Date *et al.* 2010).

3. Mekanisme Terbentuknya SNEDDS

SNEDDS terbentuk karena perubahan energi entropi fase dispersi lebih besar dari energi yang diperlukan untuk meningkatkan luas permukaan dispersi. Untuk membentuk lapisan antarmuka fase minyak dan air diperlukan energi bebas. Energi bebas (ΔG) dalam proses emulsifikasi ditunjukkan oleh persamaan:

$$\Delta G = \Sigma n_i \pi r_i \dots \dots \dots (1)$$

Dimana, N = Jumlah tetesan, r = jari-jari tetesan, i = energi antarmuka (Reiss 1995). Dalam kasus *self-emulsifying*, energi bebas yang diperlukan pada proses emulsifikasi secara spontan hanya sedikit untuk dapat membentuk emulsi yang baik (Karim *et al.* 1994)



Gambar 2. Mekanisme kerja SNEDDS di dalam tubuh (Zhao 2015)

Menurut Makadia *et al.* (2013), dua fase emulsi akan cenderung memisah pada waktu tertentu sehingga dapat mengurangi energi antarmuka dengan

demikian akan mengurangi energi bebas dari sistem emulsi. Surfaktan dalam emulsi konvensional bekerja mengurangi tegangan antarmuka dengan membentuk lapisan monolayer disekitar tetesan emulsi.

Di dalam tubuh, SNEDDS akan membentuk nanoemulsi saat kontak dengan cairan dalam saluran cerna, gerakan pada lambung dan usus akan membantu proses agitasi membentuk *self-emulsifying* dalam GIT (Itoh *et al.* 2002; Nazzal *et al.* 2002). Selain itu, dengan diformulasikan dalam bentuk SNEDDS dapat mengurangi risiko iritasi lambung karena tidak ada kontak langsung antara obat dengan dinding lambung (Pol *et al.* 2013).

4. Komposisi SNEDDS

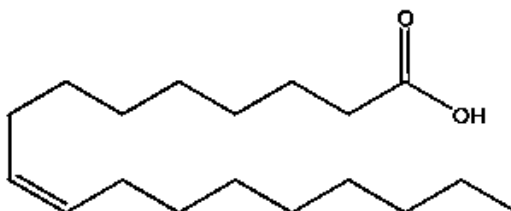
4.1. Minyak. Fase minyak memiliki peran penting dalam pembentukan SNEDDS seperti sifat fisikokimia minyak (misalnya volume molekul, polaritas dan viskositas) secara signifikan mengatur spontanitas proses nanoemulsifikasi, ukuran tetesan dari nanoemulsi, kelarutan obat serta nasib biologis nanoemulsi dan obat (Anton *et al.* 2008; Bouchemal *et al.* 2004; Anton dan Vadamme 2009; Gursoy *et al.* 2004; Pouton *et al.* 2008)

Minyak yang dipilih sebagai fase berminyak dalam pembentukan SNEDDS harus dapat menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran tetesan kecil. Oleh karena itu minyak yang paling cocok dapat dipilih dengan karakteristik yaitu kemampuannya untuk melarutkan obat dan kemampuannya untuk memfasilitasi pembentukan nanoemulsi. Campuran minyak juga dapat digunakan untuk mendapatkan kelarutan optimal obat (Anton dan Vadamme 2009).

Minyak yang digunakan dalam penelitian ini adalah minyak zaitun sebagai fase minyak dalam formulasi SNEDDS. Minyak zaitun adalah minyak lemak yang diperoleh dari buah masak *Olea europea Linne* (Familia Oleaceae). Pemerian minyak zaitun dalam Farmakope Indonesia Edisi IV (1995) diantaranya berupa minyak nabati, berwarna kuning pucat atau kuning kehijauan terang, bau dan rasa khas lemah diikuti rasa agak pedas (Anonim 1995).

Komposisi minyak zaitun terdiri dari asam lemak bebas atau asam lemak esterifikasi dengan gliserol sehingga terbentuk trigliserida, digliserida, dan monogliserida, mengandung asam oleat (omega-9) 55-83%, asam palmitoleat 0,3-

3,5%, asam linoleat (omega-6) 3,5-21,0% dan asam linolenat (omega-3) <1,5%. Serta mengandung nutrisi penting yaitu sterol, vitamin larut lemak, alkohol dan antioksidan. Kandungan tertinggi dari minyak zaitun yaitu asam oleat $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ (*cis-9octadece-noic acid*) (Puente 2012).



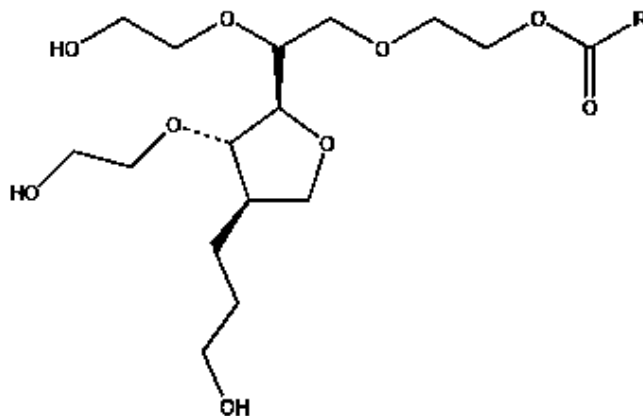
Gambar 3. Struktur kimia Asam Oleat (Rowe *et al.* 2009)

Asam oleat merupakan asam lemak yang pada suhu ruangan berupa cairan kental berwarna kuning pucat sampai kuning kecoklatan serta memiliki aroma yang khas. Asam oleat tidak larut dalam air, titik leburnya $15,3^\circ\text{C}$ dan titik didihnya 360°C (Rowe *et al.* 2009). Asam oleat banyak dipilih sebagai fase minyak dalam formulasi SNEDDS karena memiliki kemampuan *self-emulsifying* yang tinggi dan persentase *drug loading* yang besar (Kurakula dan Miryala 2013). Kurakula dan Miryala (2013) menggunakan asam oleat, tween 80 dan brij 30 untuk memformulasikan SNEDDS atorvastatin, dengan hasil *emulsification time* 70-120 detik dan ukuran tetesan sebesar 150-230 nm.

4.2. Surfaktan. Surfaktan atau *surface active agent* merupakan suatu molekul yang memiliki dua komponen dalam struktur kimianya, yaitu bagian hidrofilik dan hidrofobik (Attwood dan Florence 2008). Pemilihan surfaktan merupakan faktor penting dalam formulasi SNEDDS. Karakteristik surfaktan seperti HLB, viskositas dan afinitas terhadap fase minyak memiliki pengaruh yang besar pada proses nanoemulsifikasi, tempat terjadinya *self-emulsification* dan ukuran tetesan nanoemulsi (Makadia *et al.* 2013). Syarat nilai HLB surfaktan yang digunakan untuk formulasi SNEDDS adalah surfaktan dengan nilai lebih dari 10 (Kommuru *et al.* 2001).

Surfaktan non-ionik paling banyak digunakan karena tidak toksik sehingga aman digunakan untuk pemakaian oral, selain itu dapat menghasilkan emulsi yang stabil di hampir semua media serta memiliki kekuatan ion yang berbeda

dibandingkan surfaktan ionik. Surfaktan harus mampu menurunkan nilai tegangan antar muka dengan membentuk lapisan film yang tipis antarmuka minyak dan air untuk membantu proses dispersi nanoemulsi (Shafiq-un-Nabi *et al.* 2007). Penulis menggunakan tween 80 sebagai surfaktan terpilih.



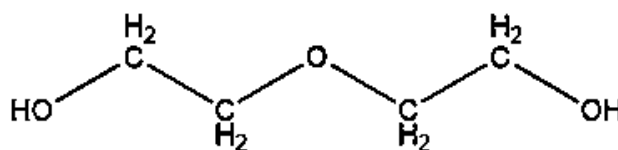
Gambar 4. Struktur kimia Tween 80 (Rowe *et al.* 2009)

Tween 80 atau yang disebut dengan *Polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate* ($C_{64}H_{124}O_{26}$) memiliki berat molekul sebesar 1310 g/mol dan nilai HLB 15 (Rowe *et al.* 2009) sehingga memenuhi persyaratan untuk digunakan dalam formulasi SNEDDS. Tween 80 merupakan salah satu surfaktan non-ionik yang secara umum digunakan dalam formulasi produk farmasi cair, kosmetik, serta makanan karena kemampuannya mensolubilisasi, menurunkan tegangan permukaan dan tegangan antar muka dari fase yang tidak saling bercampur. Batas aman penggunaan tween 80 adalah 25 mg/kg BB per hari (Rowe *et al.* 2009).

4.3. Ko-surfaktan. Tujuan penambahan kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS yaitu untuk meningkatkan *drug loading*, meningkatkan kelarutan surfaktan dalam minyak, membentuk sistem nanoemulsi secara spontan, serta meningkatkan stabilitas nanoemulsi dengan cara bekerja sebagai kosolvent. Kosurfaktan yang paling banyak digunakan pada formulasi SNEDDS adalah alkohol rantai pendek karena dapat menurunkan tegangan antarmuka (Patel *et al.* 2011; Benita 2006).

Pemilihan kosurfaktan didasarkan atas mudah tidaknya kosurfaktan menguap, tetapi hal ini dapat menimbulkan kerugian yaitu terjadi evaporasi dalam

cangkang kapsul sehingga akan menyebabkan terjadinya endapan obat (Solans *et al.* 2005). Pada penelitian ini kosurfaktan yang digunakan yaitu PEG 400.



Gambar 5. Struktur kimia PEG 400 (Rowe *et al.* 2009)

Poliethylen Glikol mempunyai beberapa nama lain yaitu carbowax, carbowax sentry, lipoxol, lutrol E, macrogola, PEG, pluriol E, polyoxyethylene glycol. PEG 400 atau polietilen glikol 400 merupakan polimer yang tergolong dalam etilen oksida, memiliki rumus struktur $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ dimana (m) adalah jumlah rata-rata gugus oksietilen dengan nilai 8,7. PEG 400 memiliki berat molekul sebesar 190-210 g/mol (Rowe *et al.* 2009).

PEG 400 berupa cairan kental jernih, tidak berwarna, bau khas lemah, agak higroskopik dan pahit. PEG 400 merupakan hasil kondensasi dari polimer etilen glikol. Keunggulan penggunaan PEG 400 adalah tidak mahal, mudah terdegradasi dalam tubuh, tidak mudah terbakar, toksisitasnya rendah, dan mudah larut bersama solven organik. PEG 400 banyak digunakan dalam berbagai formulasi obat, termasuk oral, parenteral, topikal, mata dan rektal. Sifat PEG 400 adalah non-toksik dan tidak mengiritasi lambung sehingga aman dikonsumsi peroral. Penggunaan aman PEG 400 dibatasi oleh WHO maksimal 10 mg/kgBB perhari. PEG 400 digunakan sebagai kosurfaktan pada formulasi SNEDDS karena memiliki nilai HLB yang tinggi (>10) yaitu sebesar 11,6 sehingga dapat membantu surfaktan dalam meningkatkan pembentukan nanoemulsi secara spontan (Rowe *et al.* 2009).

5. Parameter SNEDDS

5.1. Emulsification time. *Emulsification time* merupakan waktu yang dibutuhkan oleh SNEDDS untuk membentuk campuran homogen setelah dilakukan pengenceran dengan *aquadest*, stabilitasnya diamati secara visual. Dalam penentuan waktu emulsifikasi dilakukan terhadap formula nanoemulsi dalam media *aquadest* menggunakan alat *magnetic stirrer* yang dijaga konstan kecepatannya dan dalam suhu ruangan. Nanoemulsi yang baik dapat ditandai

dengan tampilan jernih seperti air karena terlarut secara sempurna kedalam media dimana waktu yang diperlukan terbentuk nanoemulsi kurang dari satu menit (Patel *et al.* 2011). Berdasarkan tampilan visual dan waktu yang dibutuhkan *emulsification time* terbagi kedalam 5 grade. Grade A memberikan tampilan visual jernih seperti air dengan waktu yang kurang dari 1 menit. Grade B memberikan tampilan visual sedikit jernih-kebiruan. Grade C memberikan tampilan visual putih susu (*fine milky*) dengan waktu yang dibutuhkan selama 2 menit. Grade D memberikan tampilan visual keruh (*grayishwhite*) dengan sedikit minyak pada permukaan media dan membutuhkan waktu selama lebih dari 2 menit. Grade E memberikan tampilan droplet minyak yang besar pada bagian permukaan media. Nanoemulsi yang baik memberikan tampilan visual yang dikategorikan pada grade A (Ahmad *et al.* 2011).

5.2. Persen transmittan. Pengujian persen transmittan merupakan parameter sifat fisik nanoemulsi yang penting. Persen transmittan bertujuan untuk mengukur tingkat kejernihan dan memastikan tidak terjadi pemisahan pada sistem nanoemulsi. Pengujian ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dimana sampel diencerkan 100 kali, dianalisis pada panjang gelombang 200-500 nm dan *aquadest* sebagai blanko. Sampel tersebut dinyatakan memiliki kejernihan seperti air apabila nilai persen transmittan yang didapat mendekati 100% (Rahman *et al.* 2012).

5.3. Drug loading. Penentuan *drug loading* bertujuan untuk mengetahui kemampuan SNEDDS dalam melarutkan obat hingga tepat jenuh serta menentukan kadar obat yang larut. Pengujian ini dilakukan dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* pada sampel yang telah dilarutkan dengan metanol. Penentuan serapan pada panjang gelombang maksimum pada spektrofotometer UV-Vis (Patel *et al.* 2010).

5.4. Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR). Analisis dengan spektrofotometri FTIR ditujukan untuk membedakan kandungan senyawa dalam sediaan obat yaitu antara bahan aktif dengan bahan excipien dimana bahan excipien yang dimaksud dalam penelitian ini adalah adanya *solidifying agent*. Pada spektroskopi IR, radiasi IR dilewatkan pada sampel. Sebagian dari radiasi IR

diserap oleh sampel dan sebagian lainnya diteruskan. Penentuan spektrum FTIR dilakukan dengan penambahan KBr ke dalam *solid* SNEDDS yang kemudian diinjeksi ke dalam spektrofotometer FTIR. Frekuensi dalam spektroskopi FTIR seringkali dinyatakan dalam bentuk bilangan gelombang dengan rentang antara 4000 cm^{-1} sampai 400 cm^{-1} (Sanka *et al.* 2014).

5.5. Scanning electron microscopy (SEM). *Scanning electron microscopy* (SEM) adalah metode yang kuat untuk mengetahui bentuk dan struktur permukaan. SEM memiliki keuntungan yaitu perbesaran yang relatif luas memungkinkan pengamatan mudah fokus pada daerah spesimen yang awalnya dilihat pada perbesaran yang lebih rendah. Langkah-langkah dalam persiapan spesimen untuk pengamatan SEM lebih sedikit, dengan demikian seluruh proses memakan waktu yang lebih singkat dari persiapan sampel. SEM memiliki kemampuan untuk menganalisis sampel tertentu dengan menggunakan sinyal yang dihasilkan elektron dan dipantulkan atau berkas sinar elektron sekunder. Aksesoris yang paling umum dilengkapi dengan SEM adalah dispersif energi detektor x-ray (EDX) (Flegler 1993).

5.6. Partikel size analyzer (PSA). Karakterisasi tetesan nanoemulsi umumnya meliputi ukuran droplet, distribusi ukuran partikel dan potensial zeta tetesan nanoemulsi. Penentuan ukuran droplet, distribusi ukuran partikel dan potensial zeta biasanya menggunakan *photon correlation spectroscopy* (PCS) atau *particle size analyzer* (PSA) (Diba *et al.* 2014).

5.6.1 Ukuran droplet. Pengujian ukuran partikel dilakukan untuk mengetahui ukuran partikel yang terbentuk memenuhi kriteria ukuran partikel nanoemulsi yaitu $<100\text{ nm}$ (Shakeel *et al.* 2008). Pengujian ukuran partikel menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) dengan tipe *Dynamic Light Scattering*. Prinsip dasar alat ini adalah sampel yang akan ditembak dengan sinar laser dan akan terjadi penghamburan cahaya. Penghamburan cahaya tersebut akan dideteksi pada sudut tertentu secara cepat. Hasil pengukuran droplet dinyatakan sebagai diameter dari droplet yang terdapat pada medium dispers (Volker 2009).

5.6.2 Distribusi ukuran partikel. Distribusi ukuran atau *polydispersity index* (PDI) merupakan nilai standar deviasi dari rata-rata ukuran partikel yang

menggambarkan keseragaman ukuran nanoemulsi. Apabila nanoemulsi yang dihasilkan mempunyai nilai PDI yang rendah (<1) maka bersifat monodisperse, sedangkan jika nilai PDI tinggi maka bersifat polidisperse (Anon 2005).

C. S-SNEDDS (*Solid Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System*)

Sistem SNEDDS dalam bentuk cair memiliki keterbatasan tertentu seperti kurangnya stabilitas, migrasi bahan yang mudah menguap ke dalam cangkang kapsul gelatin dan kadar obat yang relatif rendah dalam formulasi. Hal ini dapat membatasi pengembangan teknologi untuk meningkatkan bioavailabilitas obat oral (Sherman 2001; Patel *et al.* 2008). *Solid* SNEDDS merupakan alternatif baru yang telah dikembangkan untuk mengatasi masalah ini. Sistem ini menggabungkan keuntungan dari SNEDDS bentuk cair yaitu meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas serta kelebihan dari sediaan oral bentuk padat misalnya biaya produksi rendah, proses produksi yang mudah dikontrol, stabilitas tinggi, reproduktifitas dan menjaga kepatuhan pasien dalam pembagian dosis obat (Tarate *et al.* 2014).

Solid SNEDDS akan menghasilkan nanoemulsi minyak dalam air (*o/w nanoemulsion*) dengan ukuran tetesan di bawah 100 nm dengan agitasi ringan dalam media berair (seperti di dalam cairan gastrointestinal) (Wang *et al.* 2009; Tang *et al.* 2008). Tetesan nanoemulsi yang berukuran nanometer ini mempermudah dalam proses disolusi dan absorpsi obat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dan reproduktifitas obat (Rao *et al.* 2008).

Pengembangan teknik untuk mengubah SNEDDS bentuk cair menjadi padat antara lain *spray drying*, *freeze drying*, *melt granulation* dan *adsorption to solid carrier* (Date *et al.* 2010). Teknik *adsorption to solid carrier* merupakan teknik yang paling sederhana karena hanya melibatkan penambahan *solidifying agent* ke dalam formulasi cair. Serbuk yang dihasilkan dapat langsung diisikan ke cangkang kapsul atau dicampur dengan bahan pengisi yang sesuai sebelum dikompresi menjadi tablet. Manfaat yang signifikan dari teknik adsorpsi adalah meningkatkan keseragaman ukuran serbuk yang dapat terabsorpsi pada tingkat tinggi hingga 70% w/w dengan pembawa yang sesuai (Katteboina *et al.* 2009).

Dalam teknik adsorpsi, sistem *self-emulsification* cair dicampur dengan adsorben padat dalam blender untuk menghasilkan *solid* SNEDDS. Adsorben yang dipilih harus mampu menyerap formulasi *self-emulsification* dalam jumlah besar, dan serbuk yang dihasilkan harus memiliki sifat alir yang baik (Jannin *et al.* 2008). Pada penelitian ini, *solidifying agent* yang digunakan untuk pembuatan *solid* SNEDDS adalah aerosil dan crospovidone.

1. *Solidifying Agent*

1.1. Aerosil. Aerosil adalah senyawa silikon dioksida (SiO₂) murni yang dibuat dengan cara menguapkan silikon tetraklorida, kemudian mengoksidasi uap tersebut dengan H₂ dan O₂ pada suhu tinggi (Araujo *et al.* 2010). Aerosil atau yang disebut koloidal silikon dioksida berupa serbuk amorf dengan ukuran partikel lebih dari 15 nm, berwarna putih kebiruan, tidak berbau, tidak berasa, memiliki bobot molekul 60,08 g/mol dan titik lebur 1600°C. Koloid silikon dioksida banyak digunakan dalam farmasi, kosmetik, dan produk makanan karena ukuran partikelnya yang kecil dan luas permukaan spesifik yang besar memberikan karakteristik aliran yang diinginkan untuk memperbaiki sifat aliran serbuk kering dalam sejumlah proses seperti tableting dan pengisian kapsul. Selain itu aerosil juga digunakan untuk menstabilkan emulsi dan zat pensuspensi dalam gel (Rowe *et al.* 2009).

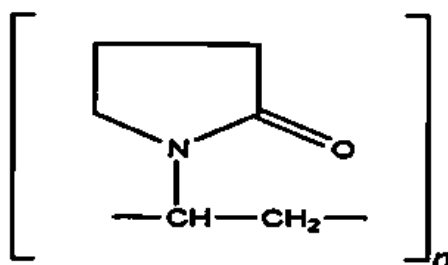
Penggunaan aerosil sebagai *solid carrier* dalam pembuatan *solid* SNEDDS karena aerosil termasuk adsorben yang tersusun dari minyak untuk membentuk serbuk yang *free flowing*. Penelitian Shanmugam *et al.* (2011) membuktikan bahwa *solid* SNEDDS lutein dengan menggunakan 500 mg aerosil dalam 100 ml etanol menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran droplet sebesar 90 nm.



Gambar 6. Struktur kimia aerosil (Rowe *et al.* 2009)

1.2. Crospovidone. Crospovidone atau polyvinylpolypyrrolidone memiliki nama kimia *1-Ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer* merupakan serbuk halus berwarna putih sampai krem, tidak berasa, tidak berbau atau hampir tidak berbau, dan higroskopis. Crospovidone sering digunakan sebagai bahan

penghancur tablet yang tidak larut dalam air pada metode kompresi langsung atau metode granulasi kering dan basah. Partikel yang besar dapat disintegrasi lebih cepat daripada partikel yang kecil. Selain itu crospovidone juga bisa digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang memiliki tingkat kelarutan rendah. Dalam teknik penguapan, obat diadsorpsi oleh crospovidone dengan adanya pelarut yang sesuai kemudian pelarutnya diuapkan. Teknik ini dapat meningkatkan laju disolusi (Rowe *et al.* 2009). Sunitha *et al.* (2015) membuat *solid* SNEDDS simvastatin dengan komposisi optimal crospovidone dalam rasio 1: 2 menunjukkan sifat alir yang baik serta menunjukkan emulsifikasi spontan yaitu dalam waktu kurang dari 1 menit dengan ukuran tetesan 16,27 nm.



Gambar 7. Struktur kimia crospovidone (Rowe *et al.* 2009)

D. Uji Disolusi

Suatu produk obat dalam bentuk padat mengalami suatu rangkaian proses didalam tubuh, dimulai dari proses disintegrasi, proses disolusi atau pelarutan. Proses absorpsi melewati membran sel di saluran pencernaan sampai menuju sirkulasi sistemik untuk selanjutnya diedarkan ke seluruh tubuh. Proses absorpsi yang terjadi sangat ditentukan oleh sifat fisikokimia dari suatu molekul obat, seperti kecepatan disolusi. Disolusi adalah proses dimana suatu zat padat terlarut dalam suatu pelarut. Disolusi obat dalam media disolusi merupakan suatu bagian penting sebelum terjadi absorpsi sistemik di dalam tubuh. Untuk obat yang memiliki kelarutan kecil didalam air menyebabkan jumlah obat yang diabsorpsi menjadi kecil (Shargel 1988). Beberapa faktor perlu dipertimbangkan dalam melakukan uji disolusi yaitu:

1. Ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju disolusi. Bentuk wadah dapat berupa alas bulat atau datar.

2. Jumlah pengadukan dan sifat pengadukan (pergerakan peristaltik saluran cerna) dipertahankan pada keadaan konstan. Kecepatan pengadukan dari media pelarut akan mengakibatkan disolusi lebih cepat.
3. Suhu media disolusi. Kenaikan suhu akan meningkatkan energi kinetik molekul dan meningkatkan tetapan difusi, sehingga variasi suhu harus dihindarkan. Sebagian besar uji disolusi dilakukan pada suhu 37°C.
4. Sifat media disolusi. Media disolusi tidak boleh jenuh terhadap obat. Biasanya digunakan suatu volume media yang lebih besar daripada jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat secara sempurna. Media yang digunakan tergantung sifat produk obat dan tempat di dalam saluran cerna dimana diperkirakan obat akan melarut, misalnya dapat berupa cairan HCl 0,1N, cairan lambung buatan dan cairan usus buatan.

Pada tahun 1897 Noyes dan Whitney mengembangkan suatu persamaan untuk menerangkan hal-hal yang berkaitan dengan disolusi yaitu :

$$dc/dt = KS (C_s - C_t) \dots\dots\dots (2)$$

Dimana dc / dt adalah laju disolusi obat, K adalah tetapan disolusi, S adalah luas permukaan, C_s konsentrasi larutan jenuh, C_t adalah konsentrasi obat pada waktu t . Dalam penentuan laju disolusi obat dari sediaan padat maka harus dipertimbangkan beberapa proses fisikokimia. Proses ini termasuk proses pembasahan sediaan padat, penetrasi medium disolusi ke dalam sediaan, proses pengembangan, desintegrasi dan deagregasi (Abdou 1989).

E. Validasi Metode Analisis

Kegiatan analisis kimia bertujuan untuk menghasilkan data hasil uji yang valid. Data yang valid tersebut diperoleh dari metode yang valid. Validasi metode analisis merupakan suatu proses penilaian terhadap metode analisis tertentu berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa metode tersebut memenuhi persyaratan untuk digunakan (Harmita 2004). Selain itu, validasi metode memiliki beberapa manfaat lain yaitu untuk mengevaluasi kerja suatu metode analisis, menjamin prosedur analisis, menjamin keakuratan dan mengurangi risiko kesalahan yang mungkin terjadi (Wulandari 2007).

Dalam proses validasi metode, parameter-parameter ditentukan dengan menggunakan peralatan yang memenuhi spesifikasi, bekerja dengan baik dan terkalibrasi. Ada beberapa parameter validasi metode analisis yaitu linearitas, presisi, akurasi, limit deteksi serta limit kuantitasi.

1. Linearitas (*linearity*)

Linearitas adalah kemampuan metode analisis memberikan respon secara langsung atau dengan matematik, untuk mendapatkan hasil dari variabel data (absorbansi dan kurva kalibrasi) dimana secara langsung proporsional dengan konsentrasi, serta untuk mengetahui kemampuan standar dalam mendeteksi analit (Chan *et al.* 2004)

Penentuan uji linearitas dilakukan dengan larutan baku yang terdiri dari 5 konsentrasi yang naik dengan rentang 50-100% dari rentang komponen uji. Kemudian data diolah dengan regresi linear, sehingga dapat diperoleh respon linier terhadap konsentrasi larutan baku dengan nilai koefisien korelasi yang diharapkan mendekati angka 1 untuk suatu metode analisis yang baik. Sebagai parameter adanya hubungan linier, digunakan koefisien korelasi pada analisis regresi linear $y=bx + a$. Nilai a pada regresi linear menunjukkan kepekaan analisis terutama instrumen yang digunakan (Harmita 2004).

2. Akurasi

Akurasi merupakan kedekatan hasil uji antara hasil yang diperoleh dengan nilai sebenarnya atau dengan nilai referensinya (Chan *et al.* 2004). Akurasi menggambarkan kesalahan sistematik dari suatu hasil pengukuran. Berbagai macam kesalahan yang mungkin terjadi meliputi kelembaban, bahan referensi serta metode analisis. Akurasi dapat dinyatakan sebagai persen kembali analit yang ditambahkan sedangkan nilai akurasi dapat dinyatakan dengan persen perolehan kembali (persen *recovery*).

$$\% \text{ Perolehan kembali} = \frac{\text{Kadar hasil analisis}}{\text{Kadar sesungguhnya}} \times 100\% \dots \dots \dots (3)$$

3. Presisi

Presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji dengan cara memperoleh pengukuran dari penyebaran hasil uji jika prosedur

diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran homogen. Diukur sebagai simpanan baku atau simpangan relatif (koefisien variasi). Akurasi dapat dinyatakan sebagai keterulangan (*repeatability*) atau ketertiruan (*reproducibility*). Dikatakan seksama jika metode memberikan simpangan baku relatif yaitu $\leq 2\%$ (Chan *et al.* 2004).

4. **Limit deteksi (LOD) dan limit kuantitasi (LOQ)**

Batas deteksi merupakan jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi dan masih memberikan respon signifikan dibanding dengan blangko (Harmita 2004). Batas deteksi dinyatakan dalam konsentrasi analit dalam sampel dan dapat dihitung secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi dengan rumus :

$$\text{LOD} = \frac{3,3 \text{ Sy/x}}{b} \dots\dots\dots (4)$$

Batas kuantitasi merupakan kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama serta dapat dikuantifikasi dengan penentuan kuantitatif senyawa yang terdapat dalam konsentrasi rendah dalam matriks (Harmita 2004). Limit ini dapat diukur secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi dengan rumus :

$$\text{LOQ} = \frac{10 \text{ Sy/x}}{b} \dots\dots\dots (5)$$

Keterangan :

Sy/x : simpangan baku residual dari serapan

b : slope persamaan regresi linear kurva kalibrasi

F. Landasan Teori

Meloksikam (MEL) merupakan anti radang non steroid termasuk golongan asam enolat turunan oksikam yang bekerja menghambat COX-2. Meloksikam terbukti memiliki khasiat sebagai anti inflamasi yang biasa digunakan untuk pengobatan *arthritis rheumatoid*. Namun karena memiliki sifat kelarutan yang rendah, sehingga hal ini menjadi masalah dalam formulasi meloksikam menjadi sediaan oral dan parenteral. Untuk mengatasi masalah tersebut, maka meloksikam diformulasikan menjadi bentuk SNEDDS. SNEDDS adalah sediaan yang terdiri

dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan komposisi yang sesuai sehingga mampu menciptakan campuran isotropik stabil dan mampu membentuk emulsi spontan ketika berada di dalam saluran cerna. Nanoemulsi yang terbentuk memiliki ukuran tetesan kurang dari 100 nm, sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat yang tidak larut air dan membantu absorpsi obat pada saluran cerna. SNEDDS cair memiliki beberapa kekurangan yang perlu diperbaiki, yaitu biaya produksi yang tinggi, stabilitas rendah, terlebih lagi sejumlah besar dari surfaktan dalam formulasi dapat menginduksi iritasi gastrointestinal. Oleh karena itu, untuk mengatasi masalah tersebut telah dikembangkan alternatif baru dalam bentuk *solid* SNEDDS.

Solid SNEDDS merupakan sediaan yang menjanjikan untuk obat-obat yang memiliki kelarutan rendah karena menggabungkan keuntungan dari SNEDDS bentuk cair serta kelebihan dari sediaan oral bentuk padat. *Solid* SNEDDS akan menghasilkan nanoemulsi minyak dalam air (*o/w nanoemulsion*) dengan ukuran tetesan di bawah 100 nm dengan agitasi ringan dalam cairan gastrointestinal.

Hasil penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Taha *et al.* (2013) yang berhasil memformulasikan meloksikam menjadi UF-SNEDDS dengan hasil ukuran droplet sebesar kurang dari 25,6 nm serta dapat meningkatkan laju disolusi dalam lambung. Sapra *et al.* (2013) pernah memformulasikan meloksikam menjadi bentuk sediaan SEDDS dan menghasilkan *emulsification time* antara 1-5 menit dan ukuran *droplet* sebesar 461,7 nm. Fitria (2017) memformulasikan meloksikam menjadi bentuk sediaan SNEDDS dengan komposisi formula optimum minyak zaitun sebesar 0,026 ml, tween 80 sebesar 0,913 ml dan variasi kosurfaktan yaitu PEG 400 dan propilenglikol menunjukkan bahwa variasi kosurfaktan yang mampu meningkatkan kelarutan paling optimal terhadap meloksikam adalah PEG 400 sebesar 0,061 ml. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil karakterisasi waktu emulsifikasi sebesar 20,6 detik, *drug loading* sebesar 26,52 ppm dan persen transmittan sebesar 47,86%. Campuran tween 80 dan PEG 400 juga pernah digunakan oleh Bhagwat dan D'souza (2012) untuk membuat S-SMEDDS telmisartan yang menghasilkan laju disolusi $99,45 \pm 0,02\%$

dan indeks polidispersitas 0,25. Shanmugam *et al.* (2011) membuat formulasi *solid* SNEDDS lutein dengan komposisi optimal 500 mg aerosil dalam 100 ml etanol menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran droplet sebesar 90 nm, yang memiliki morfologi partikel halus tanpa bentuk kristal yang menandakan adsorpsi yang sempurna dari SNEDDS lutein kedalam pori aerosil. Pada tahun yang sama, Sunitha dan Sowjanya (2015) menggunakan crospovidone dalam formulasi S-SNEDDS simvastatin dengan rasio komposisi 1 : 2 menunjukkan hasil ukuran tetesan sebesar 16,27 nm. Berdasarkan hasil dari beberapa penelitian tersebut, menunjukkan bahwa penggunaan minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 diperkirakan dapat digunakan untuk formulasi SNEDDS meloksikam karena menunjukkan hasil nanoemulsi yang baik. Sedangkan penggunaan aerosil dan crospovidone sebagai *solidifying agent* dari penelitian terdahulu juga menunjukkan hasil stabilitas nanoemulsi yang baik.

G. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah :

1. Penggunaan aerosil dan crospovidone sebagai adsorben dalam formulasi *solid* SNEDDS meloksikam melalui teknik *adsorption to solid carrier* dapat memenuhi syarat uji karakterisasi yang meliputi *emulsification time*, *drug loading*, persen transmitan, PSA (ukuran partikel dan indeks polidispers) akan menghasilkan nanoemulsi yang homogen dengan ukuran partikel < 200 nm.
2. Hasil uji karakterisasi menunjukkan penggunaan adsorben yang terbaik dalam formula *solid* SNEDDS adalah aerosil.
3. Formula *solid* SNEDDS meloksikam menggunakan aerosil dapat menghasilkan nilai uji disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan meloksikam murni.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi merupakan semua objek yang menjadi sasaran dalam penelitian. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *solid self-nanoemulsifying drug delivery system* (S-SNEDDS) meloksikam dengan teknik *adsorption to solid carrier*.

Sampel merupakan bagian dari populasi yang diteliti, yang ciri-ciri, sifat dan keberadaannya diharapkan mampu mewakili atau mendeskripsikan populasi yang sebenarnya. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *solid* SNEDDS meloksikam melalui teknik *adsorption to solid carrier* menggunakan aerosil dan crospovidone sebagai adsorben.

B. Variabel dalam Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama terdiri dari tiga variabel yaitu variabel bebas, variabel tergantung dan variabel terkendali. Variabel utama dalam penelitian ini adalah *solid self-nanoemulsifying drug delivery system* (S-SNEDDS) Meloksikam.

2. Klasifikasi variabel utama

1.1. Variabel bebas. Variabel bebas adalah variabel yang direncanakan untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah penggunaan adsorben yaitu aerosil dan crospovidone dalam formulasi *solid* SNEDDS meloksikam menggunakan teknik *adsorption to solid carrier*.

1.2. Variabel tergantung. Variabel tergantung adalah variabel yang merupakan faktor penting dalam penelitian ini dan memberikan respon jika berhubungan dengan variabel bebas. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah karakterisasi S-SNEDDS yaitu *emulsification time*, *drug loading*, persen transmitan, PSA (ukuran partikel, indeks polidispers dan zeta potensial) serta pengujian disolusi *in vitro*.

1.3. Variabel terkontrol. Variabel terkontrol adalah variabel yang dikendalikan dengan mempengaruhi variabel terikat, sehingga perlu ditetapkan kualitasnya agar hasil yang diperoleh dapat diulang oleh peneliti lain secara tepat. Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah jangka waktu pembuatan sediaan, kecepatan pengadukan, peralatan yang digunakan saat pembuatan dan analisis, metode analisis dengan spektrofotometer UV-Vis, kondisi pengujian yaitu suhu, kelembaban, panjang gelombang serta jumlah komposisi minyak, surfaktan, kosurfaktan dan adsorben dalam formulasi S-SNEDDS.

3. Definisi operasional variabel utama

Solid SNEDDS meloksikam merupakan alternatif baru yang telah dikembangkan untuk mengatasi masalah *liquid* SNEDDS karena selain dapat meningkatkan kelarutan meloksikam yang rendah juga dapat meningkatkan stabilitas obat oral dengan penggunaan aerosil dan crospovidone sebagai adsorben yang diharapkan mampu membentuk nanoemulsi yang terabsorpsi optimal dalam tubuh.

Nanoemulsi adalah sistem emulsi yang transparan, tembus cahaya dan merupakan dispersi minyak air yang distabilkan oleh lapisan film dari surfaktan atau molekul surfaktan, yang memiliki ukuran droplet kurang dari 100 nm.

SNEDDS merupakan sediaan yang terdiri dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan komposisi yang sesuai sehingga mampu menciptakan campuran isotropik stabil dan mampu membentuk emulsi spontan ketika berada di dalam saluran cerna. SNEDDS cair memiliki beberapa keterbatasan seperti, biaya produksi yang tinggi, stabilitas rendah, pemuatan obat rendah dan bentuk sediaan yang berbeda serta sejumlah besar dari surfaktan dalam formulasi dapat menginduksi iritasi gastrointestinal.

Solid SNEDDS merupakan pengembangan teknik dengan menggabungkan keuntungan dari SNEDDS bentuk cair yaitu meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas serta kelebihan dari sediaan oral bentuk padat misalnya biaya produksi rendah, proses produksi yang mudah dikontrol, stabilitas tinggi, reproduktifitas, dan menjaga kepatuhan pasien dalam pembagian dosis obat.

Sistem ini akan menghasilkan nanoemulsi minyak dalam air yang memiliki ukuran partikel kurang dari 100 nm dengan agitasi ringan dalam media berair.

Solidifying agent adalah adsorben yang mampu menyerap formulasi *liquid self-emulsification* dalam jumlah besar dan serbuk yang dihasilkan harus memiliki sifat alir yang baik. Dalam penelitian ini digunakan aerosil dan crospovidone.

Penggunaan aerosil sebagai *solid carrier* dalam pembuatan *solid SNEDDS* karena aerosil termasuk adsorben yang tersusun dari minyak untuk membentuk serbuk yang *free flowing*. Crospovidone digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang memiliki tingkat kelarutan rendah dalam air. Obat diadsorpsi oleh crospovidone dengan adanya pelarut yang sesuai kemudian pelarutnya diuapkan sehingga dapat meningkatkan laju disolusi.

Karakterisasi *solid SNEDDS* dalam penelitian ini meliputi *emulsification time*, persen transmittan, *drug loading* dan pengujian disolusi secara *in vitro* yang bertujuan untuk mengetahui kualitas sediaan nanoemulsi. Sifat fisik yang baik pada nanoemulsi ditandai dengan warna larutan jernih dan transparan, tidak terjadi pemisahan fase, tergolong nanoemulsi tipe o/w.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi obat meloksikam, minyak zaitun, tween 80, PEG 400, aerosil, crospovidone, kalium dihidrogenfosfat (KH_2PO_4), natrium hidroksida (NaOH), *aquadest* dan metanol p.a.

2. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi alat-alat gelas (Pyrex), vial, *magnetic stirrer*, neraca analitik (Ohaus PA213 ketelitian 1 mg dan Ohaus AV264 ketelitian 0,1 mg), spektrofotometer UV-Vis, FT-IR Spectrophotometer (IRPrestige-21 Shimadzu), disolusi dengan pengaduk dayung (Erweka type DT 700), sentrifugator, mortir, stamper dan peralatan pendukung lainnya.

D. Jalannya Penelitian

1. Tempat penelitian

Penelitian ilmiah dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi (Laboratorium 13), Laboratorium Kromatografi (Laboratorium 1) Universitas Setia Budi Surakarta dan Laboratorium Fisika FMIPA Institut Teknologi Sepuluh November (ITS).

2. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis

2.1 Pembuatan kurva kalibrasi.

2.1.1 Pembuatan dapar fosfat. Dapar fosfat pH 6,8 dibuat dengan mencampurkan 0,5 gram KH_2PO_4 untuk setiap 1 L larutan dapar dan diencerkan dengan aquadest sampai tanda batas 1000 ml. Larutan dapar fosfat pH 6,8 dibuat dengan menambahkan NaOH sampai pH yang ditentukan.

2.1.2 Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk meloksikam dengan menimbang secara seksama 50 mg, kemudian dilarutkan dalam metanol p.a dalam labu ukur 100 ml untuk memperoleh larutan dengan konsentrasi 500 ppm. Larutan tersebut dipipet 1 ml dan diencerkan dengan metanol dalam labu takar 25 ml sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 20 ppm.

2.1.3 Penentuan panjang gelombang maksimum (λ max). Penentuan panjang gelombang optimum dilakukan dengan mengukur absorbansi larutan induk pada panjang gelombang 300-400 nm dengan interval pengukuran 5 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis, sehingga dapat diperoleh panjang gelombang maksimum ditunjukkan dengan nilai serapan paling tinggi pada pelarut metanol.

2.1.4 Penetapan *operating time*. Larutan induk meloksikam dibaca pada panjang gelombang maksimum dimulai dari menit 0 sampai menit tertentu (30 menit) hingga didapatkan nilai absorbansi yang stabil.

2.1.5 Kurva baku. Kurva baku dengan nilai linearitas yang baik, diperlukan sedikitnya 5 seri konsentrasi. Larutan induk meloksikam dengan konsentrasi 20 ppm, dipipet masing-masing 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml dan 5 ml, kemudian diencerkan dalam metanol masing-masing dalam labu takar 10 ml sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10

ppm dan 12 ppm. Pengukuran serapan kurva baku pada spektrofotometer UV-Vis dilakukan dengan menggunakan panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh. Serapan yang diperoleh dibuat kurva regresi linear antara konsentrasi larutan induk meloksikam dan serapannya sehingga diperoleh persamaan regresi linear. Penentuan konsentrasi (x) untuk setiap pengukuran diperoleh dengan cara menghitung nilai x yang diperoleh pada persamaan regresi linear kurva standar yang diperoleh, di mana y adalah nilai absorbansi larutan.

2.2 Validasi metode analisis.

Validasi metode UV untuk metode validasi berdasarkan berbagai parameter seperti linearitas, akurasi, presisi, batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ).

2.2.1 Linearitas (*Linearity*). Penentuan linearitas dilakukan dengan mengukur absorbansi suatu seri konsentrasi larutan induk meloksikam dalam pelarut metanol yang terdiri 6 konsentrasi yaitu 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm dan 10 ppm pada panjang gelombang maksimum. Hasil absorbansi yang diperoleh kemudian dianalisis dengan membuat persamaan garis regresi linear antara absorbansi terhadap konsentrasi larutan induk meloksikam dan ditentukan koefisien korelasi (nilai r). Hasil ini selanjutnya digunakan untuk menentukan linearitas yaitu dengan membandingkan nilai r hitung dengan nilai r tabel pada taraf kepercayaan 95%. Nilai linearitas dikatakan baik dan dapat digunakan untuk menghitung akurasi serta presisi bila r hitung > r tabel (Harmita *et al.* 2004).

2.2.2 Uji akurasi. Pengujian akurasi dilakukan dengan membuat larutan meloksikam dalam metanol p.a dengan jumlah yang sesuai 80%, 100%, 120%, dimana jumlah jumlah 15 mg meloksikam konstan yaitu 15 mg/ml dan jumlah obat bervariasi yaitu 12 mg, 15 mg dan 18 mg. Diulang sebanyak 3 kali untuk masing-masing konsentrasi. Dihitung nilai % akurasi dan simpangan baku relatif (SBR) dari masing-masing larutan tersebut. Kemudian dihitung nilai % perolehan kembali (% *recovery*), nilai % perolehan kembali disyaratkan berada pada rentang 70-100% (Harmita *et al.* 2004).

2.2.3 Uji presisi. Penentuan uji presisi dilakukan dengan membuat larutan standar meloksikam dengan konsentrasi 80 %, 100 % dan 120 % dari dosis

meloksikam 15 mg dalam metanol p.a. Kemudian dibaca serapannya pada panjang gelombang 361,8 nm Diulang sebanyak 3 kali untuk masing-masing konsentrasi. Hal yang sama dilakukan pada hari yang berbeda, kemudian dihitung nilai SD dengan syarat < 2 (Harmita 2004).

2.2.4 Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Dibuat larutan baku meloksikam yang mengacu pada kurva kalibrasi dari larutan baku meloksikam, didapatkan kurva kalibrasi kemudian pengukuran dilakukan dari konsentrasi tertinggi sampai dengan konsentrasi yang terendah sampai didapatkan batas dimana alat spektrofotometri UV-Vis tidak memberikan respon lagi terhadap baku.

3. Formula optimum SNEDDS meloksikam

Berdasarkan penelitian Fitria (2017) didapatkan formula optimum SNEDDS meloksikam dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi SNEDDS meloksikam

Meloksikam	Minyak zaitun	Tween 80	PEG 400
15 mg	0,052 mg	1,826 mg	0,122 mg

4. Pembuatan SNEDDS meloksikam

Pembuatan SNEDDS meloksikam pada tahap pertama dilakukan dengan cara menimbang meloksikam sesuai dosisnya yaitu 15 mg. Kedua, mengukur dengan seksama minyak zaitun sebesar 0,052 mg, tween 80 sebesar 1,826 mg dan PEG 400 sebesar 0,122 mg. Ketiga, mencampurkan semua bahan dengan meloksikam, kemudian dimixing menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 400-500 rpm pada suhu ruang selama ± 30 menit sampai homogen.

5. Uji karakterisasi SNEDDS

5.1. Emulsification time. Penentuan waktu emulsifikasi dilakukan dengan cara melarutkan SNEDDS meloksikam sebanyak 0,1 ml dalam aquadest sebanyak 10 ml. Kemudian dilakukan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu kamar sambil menghitung waktu untuk mencapai emulsifikasi dengan *stopwatch*.

5.2. Persen transmittan. Penentuan persen transmittan dilakukan dengan analisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis dimana sampel yang digunakan

merupakan hasil *emulsification time* SNEDDS meloksikam dan blanko yang digunakan yaitu *aquadest*, persen transmitan dibaca pada panjang gelombang 650 nm. Apabila hasil yang didapat mendekati 100 % menunjukkan bahwa sampel memiliki kejernihan yang menyerupai air.

5.3. Penentuan *drug loading*. Uji penetapan *drug loading* ini dilakukan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Pertama, memipet dengan teliti 0,1 ml sampel SNEDDS meloksikam dimasukkan kedalam labu takar ukuran 10 ml, kemudian ditambah volumenya dengan metanol p.a hingga tanda batas, lalu digojog secara perlahan hingga homogen. Kedua, membaca absorbansi larutan tersebut pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 361,8 nm, dimana blanko yang digunakan yaitu metanol p.a. Ketiga, kadar obat meloksikam dihitung menggunakan persamaan regresi linier pada kurva standar kalibrasi.

6. Pembuatan *solid* SNEDDS meloksikam

Pertama, hasil formula optimum yang digunakan dari penelitian Fitria (2017) dengan komposisi SNEEDS meloksikam yang meliputi minyak zaitun, tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan. Kedua, pembuatan *solid* SNEDDS meloksikam dilakukan dengan teknik *adsorption to solid carrier* yaitu mencampurkan formula SNEDDS dengan bahan pembawa padat aerosil dan crospvidone. Ketiga, campuran bahan dihomogenkan.

7. Uji karakterisasi *solid* SNEDDS

7.1. *Emulsification time*. Penentuan waktu emulsifikasi dilakukan dengan cara melarutkan *solid* SNEDDS meloksikam sebanyak 0,1 gram dalam 10 ml *aquadest* menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm pada suhu kamar sambil menghitung waktu untuk mencapai emulsifikasi dengan *stopwatch*.

7.2. Penentuan *drug loading*. Uji penetapan *drug loading* ini dilakukan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Pertama, menimbang 0,1 gram sampel *solid* SNEDDS meloksikam dimasukkan kedalam labu takar ukuran 10 ml, kemudian ditambah volumenya dengan metanol p.a hingga tanda batas, lalu digojog secara perlahan hingga homogen. Kedua, membaca absorbansi larutan tersebut pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 361,8 nm,

dimana blanko yang digunakan yaitu metanol p.a. Ketiga, kadar obat meloksikam dihitung menggunakan persamaan regresi linier pada kurva standar kalibrasi.

7.3. Particle size analyzer (PSA). Penentuan ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel (*Polydisperse Index*) *solid* SNEDDS meloksikam dilakukan dengan cara pengenceran 0,1 gram dari formulasi S-SNEDDS diencerkan dengan 10 ml *aquadest* dalam gelas dengan pengadukan konstan pada suhu 25°C selama 30 menit. Rata-rata ukuran partikel dan PDI dilakukan dengan analisis difraksi laser menggunakan Zetasizer (Malvern Instrumen Ltd Malvern, UK).

7.4. Scanning Electron Microscope (SEM). Morfologi partikel *solid* SNEDDS meloksikam diamati secara kualitatif menggunakan SEM. Serbuk *solid* SNEDDS hasil dari pembuatan dengan teknik *absorption to solid carrier* sebanyak 100 mg, dianalisis dengan menempatkan sampel pada tempat sampel yang berukuran sekitar 4x6 mm, kemudian di-*coating* menggunakan platina. Sampel dimasukkan dalam alat SEM, kemudian diatur besaran volt dan perbesaran hasil ukuran partikel.

7.5. Studi FTIR. *Solid* SNEDDS meloksikam sebesar 2 mg didispersikan dengan senyawa KBr sebesar 300 mg, kemudian dibuat pellet inframerah (IR) dan dianalisis dengan spektrofotometer IR dengan jangkauan bilangan gelombang 4000-400 cm⁻¹.

7.6. Pengujian disolusi secara *in vitro*. Uji disolusi dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pelepasan obat. Pengujian *solid* SNEDDS meloksikam dilakukan dengan cara sediaan dimasukan ke dalam cangkang kapsul gelatin. Sediaan yang digunakan untuk uji disolusi yaitu serbuk meloksikam murni dalam cangkang (dosis 15 mg) dan sediaan *solid* SNEDDS meloksikam (dosis 15 mg). Cangkang diuji menggunakan *dissolution tester* model USP XXII dengan pengaduk tipe II yang diatur kecepatan putarnya sebesar 100 rpm, suhu medium dipertahankan 37 ± 0,5°C. Labu disolusi diisi dengan medium dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 ml. Larutan disolusi dipipet 5 ml pada menit ke 1, 5, 10, 25, 20, 25 dan 30 menit. Setiap pengambilan 5 ml sampel diganti dengan 5 ml medium disolusi. Sampel sebanyak 5 ml dimasukkan ke dalam tabung reaksi melalui

corong yang sudah diberi kertas saring. Kadar meloksikam dalam sampel diperiksa dengan spektrofotometer UV-Vis pada λ maksimum dengan dapar phosphat 6,8 yaitu 362 nm.

E. Analisis Data

Data hasil pengujian karakterisasi *solid* SNEDDS meloksikam yang dibuat dengan teknik *adsorption to solid carrier* menggunakan aerosil dan crospovidone sebagai adsorben meliputi *emulsification time*, persen transmitan, *drug loading* masing-masing dibandingkan dengan persyaratan yang sesuai pada pustaka untuk didapatkan formula yang terbaik dari kedua sampel tersebut dan dianalisis menggunakan uji statistik dengan metode *Friedman test* menggunakan program SPSS dengan taraf kepercayaan 95% dan taraf kesalahan 5%.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Pembuatan kurva kalibrasi

1. Penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam (λ_{maks} meloksikam).

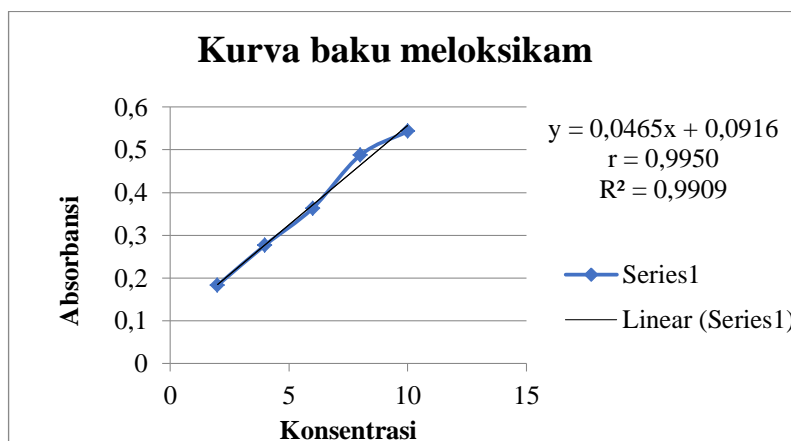
Panjang gelombang maksimum meloksikam dilakukan dengan *scanning* larutan induk meloksikam dengan konsentrasi 10 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum diperoleh dari panjang gelombang yang memiliki serapan terbesar. Hasil panjang gelombang maksimum meloksikam diperoleh pada panjang gelombang 361,8 nm dengan nilai serapan sebesar 0,497. Hasil panjang gelombang maksimum meloksikam pada lampiran 2.a.

2. Penentuan *operating time*

Penentuan *operating time* bertujuan untuk memudahkan dalam melihat kestabilan reaksi larutan dari suatu senyawa yang dianalisis. Kestabilan dari larutan yang dianalisis ditunjukkan dengan serapan yang tidak berubah selama waktu tertentu. *Operating time* ditentukan dengan menggunakan meloksikam dengan konsentrasi 10 ppm selama 30 menit, karena pada konsentrasi tersebut panjang gelombang maksimum obat meloksikam dapat terbaca. Hasil penentuan *operating time* selama 30 menit menunjukkan bahwa larutan meloksikam stabil pada menit ke 16-28 dapat dilihat pada lampiran 2.b.

3. Kurva kalibrasi.

Hasil serapan yang diperoleh dibuat plot antara konsentrasi (ppm) dengan serapan yang dihasilkan. Grafik antara konsentrasi meloksikam (ppm) dan serapan ditunjukkan pada gambar 8.



Gambar 8. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut metanol

Persamaan regresi linier antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh persamaan regresi linier yaitu $y = 0,0916 + 0,0465x$. x adalah konsentrasi (ppm) dan y adalah serapan, dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,9950. Nilai koefisien korelasi yang lebih besar dari nilai r tabel maka persamaan regresi linier tersebut memiliki hubungan yang kuat.

B. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis bertujuan untuk melakukan penilaian terhadap metode analisis tertentu berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa metode tersebut memenuhi persyaratan untuk digunakan (Harmita 2004). Validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduisibel dan tahan pada kisaran analit yang dianalisis (Gandjar dan Rohman 2012). Hasil verifikasi analisis dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam

Parameter	Hasil
Koefisien determinasi (R^2)	0,9909
Koefisien relasi (R)	0,9950
Perolehan kembali (<i>Recovery</i>)	97,18%±0,79
Simpangan Baku Relatif (RSD)	0,81%
Batas deteksi (LOD)	0,5160 µg/ml
Batas kuantifikasi (LOQ)	1,5636 µg/ml

1. Linieritas

Linearitas merupakan kemampuan metode analisis memberikan respon secara langsung atau dengan matematik, untuk mendapatkan hasil dari variabel data (absorbansi dan kurva kalibrasi) dimana secara langsung proporsional dengan konsentrasi, serta untuk mengetahui kemampuan standar dalam mendeteksi analit (Chan *et al.* 2004).

Nilai koefisien relasi merupakan indikator kualitas dari parameter linieritas yang menggambarkan respon analitik (luas area) terhadap konsentrasi yang diukur (Anonim, 1994). Hasil validasi metode analisis menunjukkan bahwa nilai koefisien determinasi (R^2) sebesar 0,9909. Nilai koefisien relasi yang dipersyaratkan oleh USP adalah $> 0,999$. Berdasarkan nilai koefisien korelasi kurva kalibrasi meloksikam pada metanol sebesar 0,9950. Hal ini menunjukkan bahwa hasil koefisien relasi tidak memenuhi persyaratan standar USP. Kesalahan (*error*) didefinisikan sebagai perbedaan antara hasil individu. Kesalahan-kesalahan dalam validasi metode analisis dapat disebabkan karena kesalahan dalam kalibrasi alat yang digunakan (tidak dikalibrasi sebagaimana mestinya), kesalahan sampling, kesalahan pengenceran atau menghitung faktor pengenceran serta kesalahan dalam pembuatan kurva kalibrasi.

2. Penentuan LOD dan LOQ

Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) menggunakan metode perhitungan berdasarkan simpangan baku respon dan kemiringan (*slope*) kurva baku. Batas deteksi (LOD) merupakan jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi serta memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blanko, sedangkan batas kuantifikasi (LOQ) merupakan parameter yang diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi cermat dan seksama (Harmita 2004).

Penentuan LOD dihitung berdasarkan standar deviasi (SD) respon dan kemiringan (*slope*, S) kurva baku pada level yang mendekati LOD sesuai dengan rumus, standar deviasi dapat ditentukan berdasarkan intersep y pada garis regresi (Gandjar & Rohman 2012). Berdasarkan nilai LOD dan LOQ yang dihasilkan tertera pada (tabel) diketahui bahwa keberadaan meloksikam dalam metanol dapat

dideteksi apabila kadar yang terkandung lebih dari atau sama dengan 0,5160 $\mu\text{g/ml}$ dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0916 + 0,0465x$ diperoleh nilai serapan 0,0858 yang berarti bahwa nilai respon dibawah batas deteksi tidak dapat diterima dalam analisis analit, sedangkan meloksikam terendah dalam metanol yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode ini adalah 1,5636 $\mu\text{g/ml}$ dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0916 + 0,0465x$ diperoleh nilai serapan 0,1346 yang menunjukkan nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisis analit.

3. Penetapan presisi

Presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji dengan cara memperoleh pengukuran dari penyebaran hasil uji jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran homogen. Hasil perhitungan nilai simpangan baku relatif (RSD) untuk validasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam dalam metanol sebesar 0,81% , nilai tersebut menunjukkan bahwa metode analisis yang digunakan memiliki presisi yang baik karena nilai yang didapat $\leq 2\%$ (Chan *et al.* 2004).

4. Penetapan akurasi

Akurasi merupakan kedekatan hasil uji antara hasil yang diperoleh dengan nilai sebenarnya atau dengan nilai referensinya, selain itu akurasi juga dapat menggambarkan kesalahan sistematik dari suatu hasil pengukuran (Chan *et al.* 2004). Nilai *recovery* yang diperoleh pada rentang % *recovery* berdasarkan USP yaitu antara 98-100% untuk menyatakan bahwa metode analisis yang digunakan memiliki akurasi yang baik. Berdasarkan hasil yang diperoleh, nilai *recovery* meloksikam dalam metanol sebesar 97,18% yang berarti tidak memenuhi standar % *recovery* USP. Penentuan akurasi suatu metode biasanya terdapat kesalahan-kesalahan yang menyebabkan nilai akurasi yang diperoleh kecil. Kesalahan ini disebabkan karena adanya kesalahan personal seperti pemipetan dan kesalahan sistematis seperti peralatan atau pereaksi yang digunakan.

C. Formula SNEDDS meloksikam

Tabel 3. Rancangan Formula SNEDDS meloksikam

Meloksikam	Komposisi SNEDDS (mg)		
	Minyak Zaitun	Tween 80	PEG 400
30 mg	0,052	1,826	0,122

D. Uji karakterisasi SNEDDS

Pengujian karakterisasi SNEDDS meloksikam bertujuan untuk mengetahui sediaan nanoemulsi memenuhi syarat stabilitas. Parameter uji karakteristik nanoemulsi antara lain *emulsification time*, *drug loading* dan persen transmitan. Beberapa syarat sediaan nanoemulsi yang stabil yaitu memiliki pengamatan visual yang jernih, tidak terjadi pemisahan antar fase, memiliki tipe nanoemulsi O/W, nilai persen transmitan mendekati 100%, nilai *drug loading* atau kadar obat yang semakin tinggi, waktu terbentuknya nanoemulsi yang kurang dari satu menit. Hasil karakteristik nanoemulsi tertera pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil karakterisasi SNEDDS meloksikam

Formula SNEEDS	Komponen SNEDDS (mg)			Karakterisasi SNEDDS meloksikam		
	Minyak zaitun	Tween 80	PEG 400	<i>Emulsification time</i> (detik)	<i>Drug loading</i> (ppm)	Transmitan (%)
1	0,052	1,826	0,122	21,23±1,85	60,80±0,13	89,10±1,13

Parameter SNEDDS berupa *emulsification time*, *drug loading*, dan persen transmitan ketiganya saling berkaitan. Hasil dari ketiga parameter tersebut tidak selalu berbanding lurus, hal ini dapat dikarenakan komposisi masing-masing bahan dalam formula. Minyak zaitun berperan dalam proses melarutkan meloksikam sehingga *drug loading* yang dihasilkan tinggi, akan tetapi penambahan minyak zaitun dalam jumlah besar akan menyebabkan emulsi yang terbentuk tidak transparan sehingga *emulsification time* yang dihasilkan lama dan % transmitan yang dihasilkan kecil. Penambahan tween 80 dan PEG 400 dalam SNEDDS meloksikam dapat membantu minyak zaitun dalam melarutkan meloksikam sehingga minyak zaitun yang dibutuhkan sedikit, hal ini dikarenakan

surfaktan dan kosurfaktan memiliki bagian struktur kimia yang bersifat hidrofobik.

E. Pembuatan *solid* SNEDDS meloksikam

SNEDDS konvensional diubah menjadi *solid* SNEDDS menggunakan metode *adsorption to solid carrier* dengan cara mencampurkan *solidifying agent* ke dalam SNEDDS kemudian diaduk sampai homogen. Metode tersebut merupakan metode paling sederhana dan memiliki kelebihan antara lain keseragaman ukuran serbuk yang baik dan obat dapat teradsorpsi hingga 70% ^{w/w} dengan pembawa yang sesuai (Katteboina 2009).

Pembuatan *solid* SNEDDS meloksikam dilakukan dengan menggunakan teknik *adsorption to solid carrier* dengan adsorben aerosil dan crospovidone yang memiliki sifat mampu menyerap formulasi *self-emulsification* dalam jumlah besar dan serbuk yang dihasilkan harus memiliki sifat alir yang baik (Jannin *et al.* 2008). Penambahan adsorben aerosil dan crospovidone ditambahkan sedikit demi sedikit sampai didapatkan serbuk homogen dengan serbuk alir yang baik. Serbuk yang dihasilkan pada penambahan aerosil berwarna kuning pucat dan memiliki konsistensi padat sebanyak 2762 mg. Hasil tersebut memiliki randemen 92,07%, adanya bobot yang hilang tersebut diakibatkan karena serbuk aerosil memiliki bobot yang ringan sehingga bertebangan diudara yang tidak dapat dikendalikan. Sedangkan pada penambahan crospovidone dihasilkan serbuk berwarna kuning muda dan memiliki konsistensi padat sebanyak 6489 mg. Hasil tersebut memiliki randemen 99,83%, bobot crospovidone lebih besar daripada aerosil selain itu crospovidone bersifat higroskopis sehingga bobot yang hilang hanya sedikit.

Tabel 5. Hasil randemen *solid* SNEDDS meloksikam

Metode	Adsorben	Randemen (%)
<i>Adsorption to solid carrier</i>	Aerosil	92,07
	Crospovidone	99,83

F. Karakterisasi *solid* SNEDDS meloksikam

1. *Emulsification time*, persen transmitan dan *drug load*

Pengujian karakterisasi *solid* SNEDDS meloksikam antara lain *emulsification time*, *drug loading*, persen transmitan dan uji disolusi. Nanoemulsi yang baik dan stabil harus memenuhi syarat *emulsification time* kurang dari satu menit, persen transmitan nanoemulsi mendekati *transmitan* air yaitu 100% serta *drug loading* yang tinggi, uji disolusi dengan hasil lebih baik dari meloksikam murni, dan FTIR menunjukkan bahwa adsorben aerosil dan crospovidone bisa menjadi pembawa *solid* SNEDDS meloksikam. Hasil *emulsification time*, *drug load*, dan transmitan *solid* SNEDDS meloksikam tertera pada tabel 6.

Tabel 6. Karakterisasi *emulsification time*, persen transmitan dan *drug loading solid* SNEDDS meloksikam

Komposisi <i>solid</i> SNEDDS					Karakterisasi <i>solid</i> SNEDDS		
Adsorben (mg)	Meloksikam (mg)	Minyak Zaitun (mg)	Tween 80 (mg)	PEG 400 (mg)	<i>Emulsification time</i> (detik)	Transmitan (%)	<i>Drug loading</i> (ppm)
Aerosil (1000 mg)	30 mg	0,052	1,826	0,122	60,17±0,54	52,30±1,51	75,22±1,24
Crospovidone (4500 mg)	30 mg	0,052	1,826	0,122	34,12±1,44	38,50±1,47	49,69±0,12

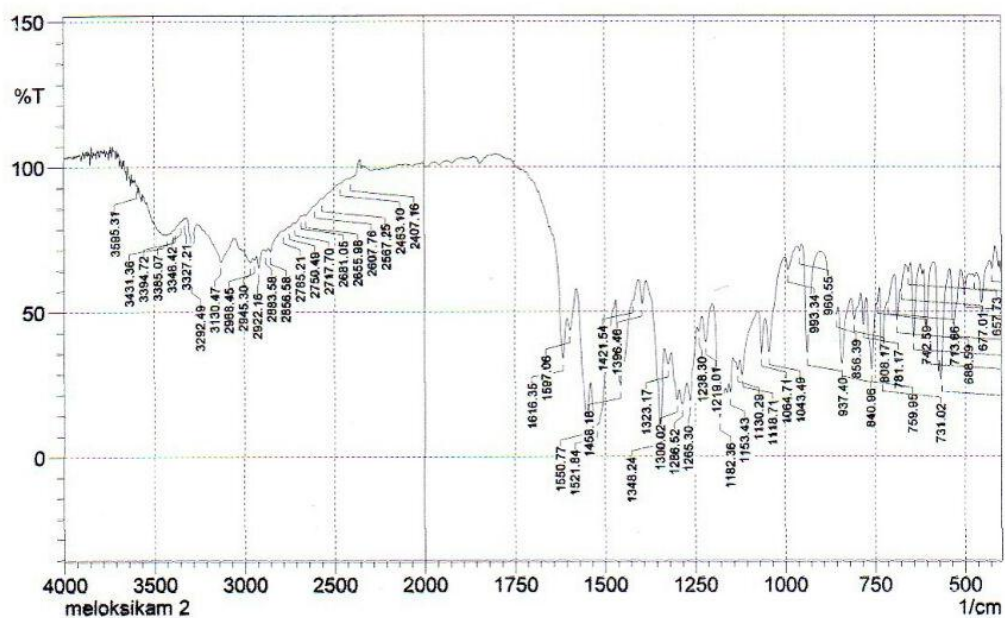
Hasil yang diperoleh parameter uji *emulsification time* pada sampel *solid* SNEDDS dengan adsorben aerosil sebesar 60,17 detik, *drug loading* sebesar 75,22 ppm dan persen transmitan sebesar 52,30%. Hasil dari masing-masing karakterisasi yang mengalami penurunan apabila dibandingkan dengan hasil sebelum dilakukan solidifikasi adalah *emulsification time* dan % transmitan. Nilai uji *emulsification time* sebesar 21,23 detik menjadi lebih lama yaitu 60,17 detik yang disebabkan karena sifat adsorben aerosil lebih hidrofobik sehingga kemampuan dalam berinteraksi dengan air rendah dan waktu yang dibutuhkan untuk terjadi emulsifikasi menjadi lebih lama. Persen transmitan sebesar 89,10% setelah disolidkan turun menjadi 52,30% disebabkan karena sulitnya aerosil menyerap air sehingga hasilnya lebih keruh. Nilai uji *drug loading* mengalami peningkatan yang awalnya sebesar 60,80 ppm meningkat menjadi 75,22 ppm. Hasil *drug loading* menunjukkan bahwa adsorben aerosil mampu digunakan sebagai pembawa obat meloksikam.

Pengujian *emulsification time* pada sampel *solid* SNEDDS dengan adsorben crospovidone diperoleh nilai sebesar 34,12 detik, *drug loading* sebesar 49,69 ppm dan persen transmitan sebesar 38,50%. Apabila dibandingkan dengan hasil sebelum disodilkan, hasil tersebut mengalami penurunan. Nilai uji *emulsification time* sebesar 21,23 detik menjadi lebih lama yaitu 34,12 detik yang disebabkan karena penambahan adsorben crospovidone yang dibutuhkan lebih banyak sehingga dibutuhkan waktu lama untuk terjadi emulsifikasi. Hal itu juga yang menyebabkan persen transmitan mengalami penurunan dari 89,10% menjadi 38,50% yang hasilnya terlihat keruh. Nilai uji *drug loading* yang awalnya sebesar 60,80 ppm menurun menjadi 49,69 ppm. *Drug loading* yang kecil akan mengakibatkan volume pemberian akan semakin besar. Penurunan nilai *drug loading* disebabkan karena kemampuan komponen minyak, surfaktan dan ko-surfaktan setelah penambahan adsorben crospovidone dalam melarutkan meloksikam kecil. Kedua hasil solidifikasi SNEDDS meloksikam dibandingkan antara adsorben aerosil dengan adsorben crospovidone, dari pengujian parameter titik kritis yang meliputi *emulsification time*, *drug loading* dan persen transmitan menunjukkan bahwa hasil uji adsorben aerosil lebih baik.

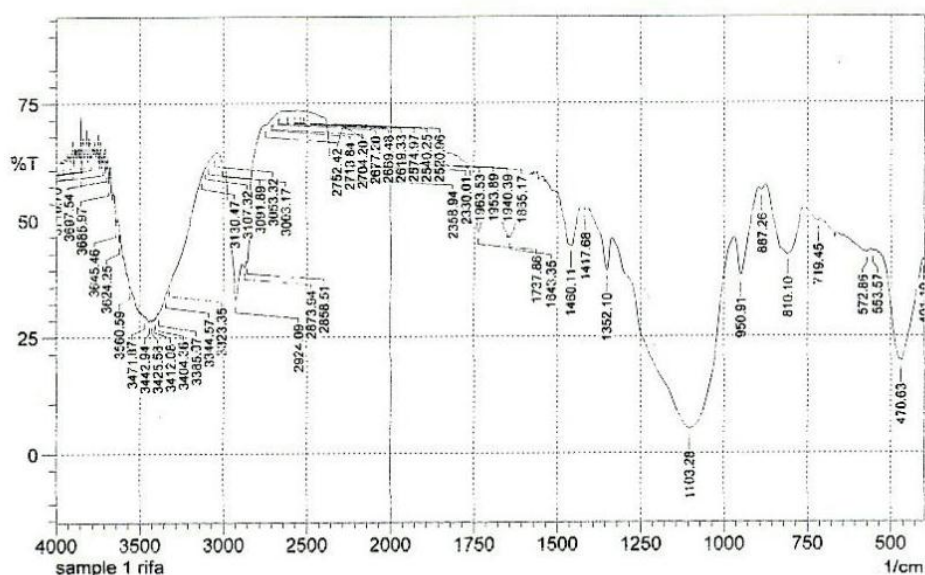
2. Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR)

2.1 Dengan adsorben aerosil. Spektroskopi FTIR mengidentifikasi gugus fungsi dalam sampel. Gugus-gugus fungsi yang teridentifikasi dari sampel dapat dilihat pada gambar 9. Pengujian FT-IR memperlihatkan adanya interaksi antara obat dengan adsorben didalam sampel. Hasil uji menunjukkan bahwa spektrum IR yang diberikan oleh *solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil sama dengan aerosil murni dan hanya terjadi pergeseran bilangan gelombang. Ikatan Si=O pada aerosil terdapat pada bilangan gelombang 1107,14 cm^{-1} dan pada *solid* SNEDDS meloksikam juga terdapat ikatan Si-O pada bilangan gelombang 1103,28 cm^{-1} . Teridentifikasinya gugus fungsi Si=O membuktikan bahwa telah berikatannya aerosil dengan meloksikam. Hasil karakterisasi spektrum inframerah serbuk meloksikam murni menunjukkan adanya gugus fungsional C=C aromatis pada bilangan gelombang 1458,18 cm^{-1} , regangan C=O amida meloksikam pada bilangan gelombang 1616,35 cm^{-1} dan

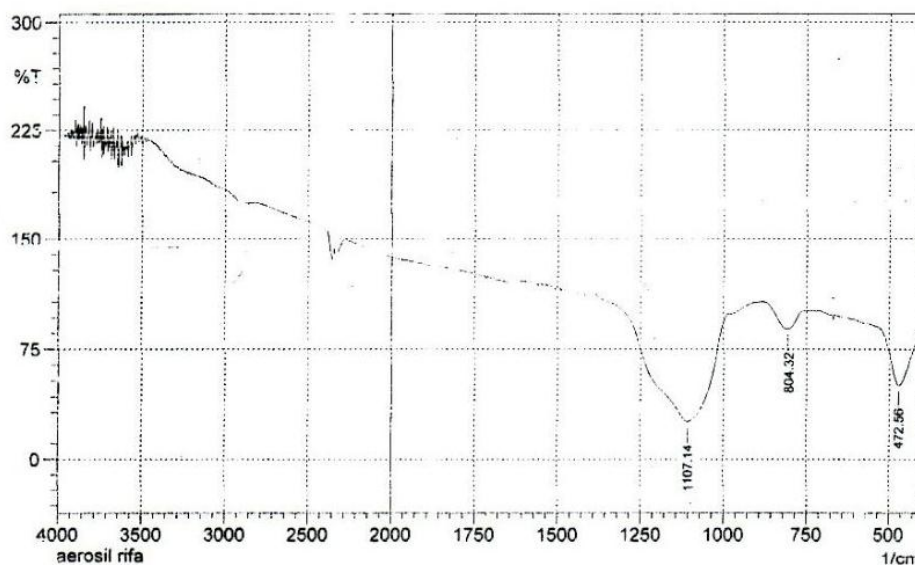
adanya gugus fungsional S=O meloksikam ditunjukkan pada daerah serapan 1348,24 cm^{-1} . Hasil identifikasi dari spektrum IR *solid* SNEDDS meloksikam menunjukkan adanya pergeseran dan hilangnya gugus fungsi meloksikam yaitu gugus C=O. Adanya ikatan C=C yang berinteraksi dengan gugus C=O menyebabkan delokalisasi elektron, sehingga ikatan C=O yang bersifat tunggal memiliki ikatan lebih lemah dan frekuensinya lebih rendah.



(a)



(b)

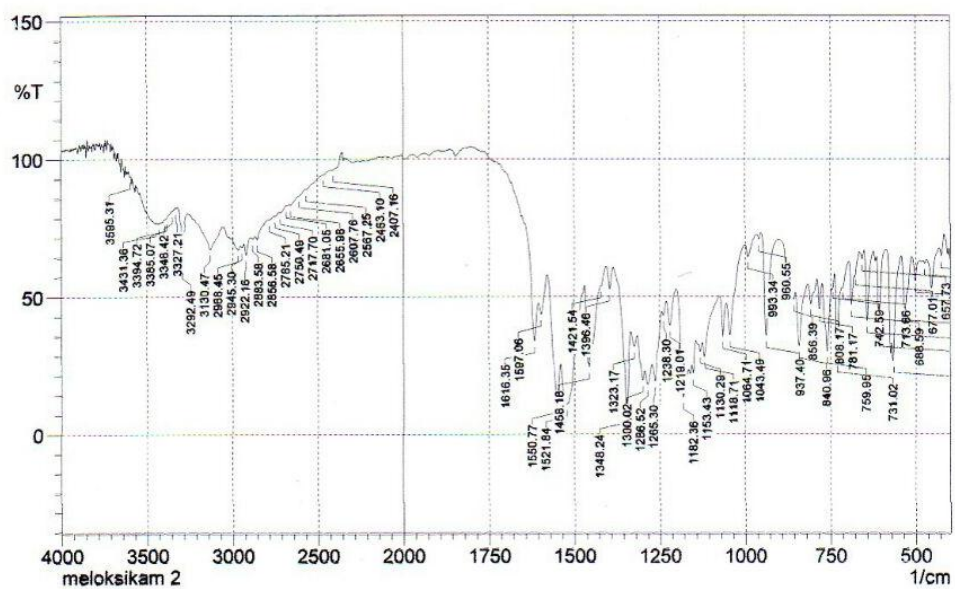


(c)

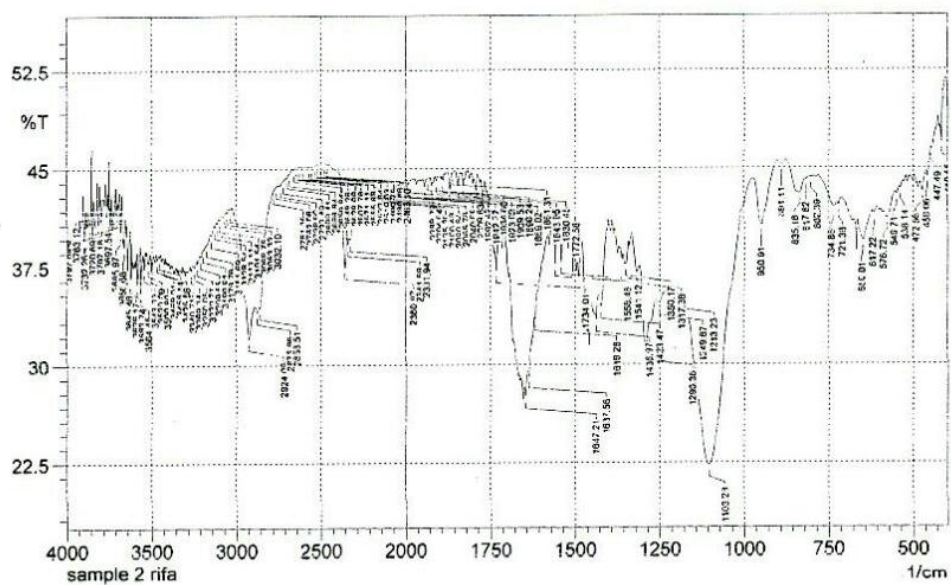
Gambar 9. Hasil spektrum FTIR (a) meloksikam murni (b) *solid* SNEDDS adsorben aerosil (c) aerosil murni

2.2 Dengan adsorben crosprovidone. Pengujian FT-IR bertujuan untuk mengetahui kemungkinan terjadinya interaksi antara meloksikam sebagai bahan aktif dengan adsorben crosprovidone. Hasil pengujian FT-IR dapat diketahui dengan mengidentifikasi karakteristik panjang gelombang dan melihat adanya pergeseran spektrum yang terbentuk dari *solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben crosprovidone karena adanya ikatan hidrogen atau ikatan *Van der Waals*. Hasil tersebut dapat dilihat pada gambar 10. Spektrum *solid* SNEDDS dengan adsorben crosprovidone yang diharapkan serupa dengan spektrum crosprovidone murni. Terdapat ikatan C-N pada *solid* SNEDDS meloksikam di daerah serapan $1103,28 \text{ cm}^{-1}$ dan juga crosprovidone terdapat ikatan C-N yaitu pada bilangan gelombang $1112,93 \text{ cm}^{-1}$. Hasil identifikasi dari spektrum IR serbuk meloksikam murni ditunjukkan adanya gugus fungsional C=C aromatis pada bilangan gelombang $1458,18 \text{ cm}^{-1}$, regangan C=O amida meloksikam pada bilangan gelombang $1616,35 \text{ cm}^{-1}$ dan adanya gugus fungsional S=O meloksikam ditunjukkan pada daerah serapan $1348,24 \text{ cm}^{-1}$. Hasil karakterisasi spektrum IR pada *solid* SNEDDS meloksikam menunjukkan adanya pergeseran dan hilangnya

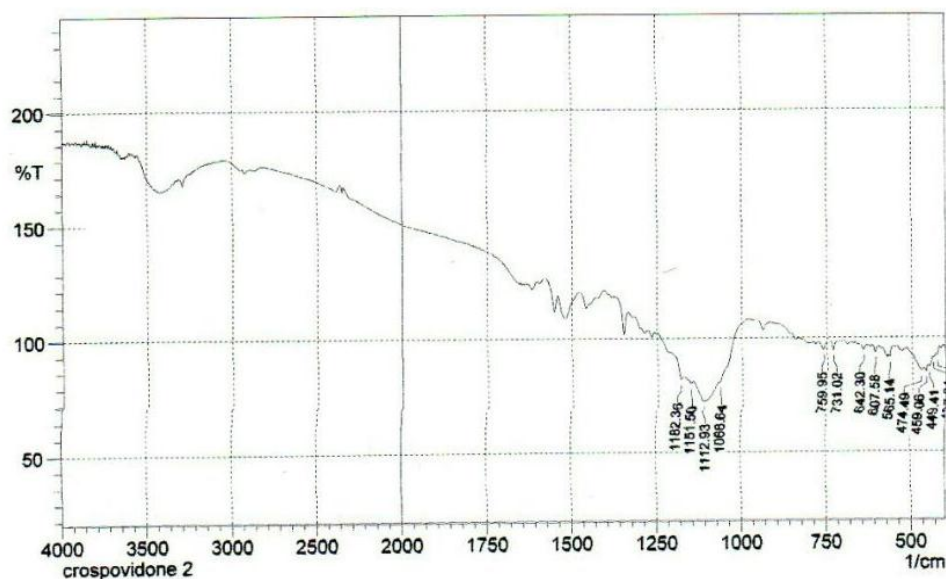
gugus fungsi yaitu gugus C=C. Bentuk stretching C=C alkena terjadi di daerah $1645-1670\text{ cm}^{-1}$, pita ini sangat jelas bila hanya satu gugus alkil menempel pada ikatan rangkap dua. Semakin banyak gugus alkil yang menempel, intensitas absorpsi berkurang karena vibrasi terjadi dengan perubahan momen dipol yang lebih kecil. C=C sering mempunyai intensitas yang rendah sehingga tidak teramati.



(a)



(b)

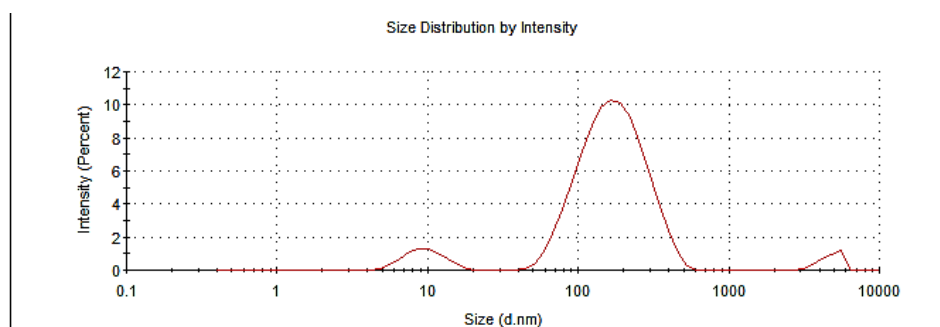


(c)

Gambar 10. Hasil spektrum FTIR (a) meloksikam (b) *solid* SNEDDS adsorben crospovidone (c) crospovidone murni

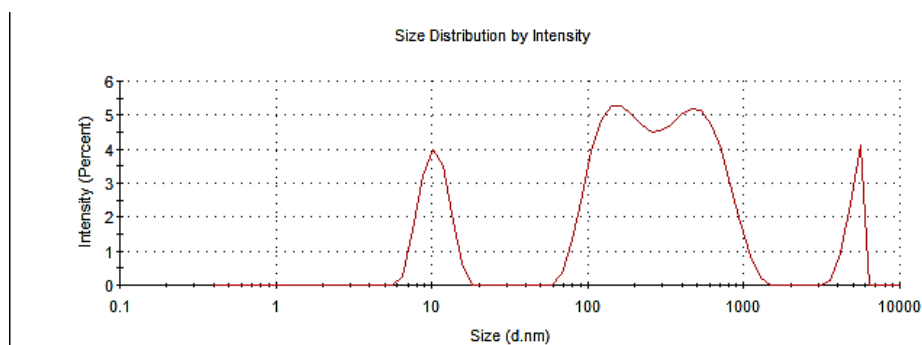
3. Particle size analyzer (PSA)

3.1 Dengan adsorben aerosil. Ukuran partikel yang kecil akan memperluas permukaan kontak partikel dengan cairan lambung sehingga pelepasan obat lebih cepat dibandingkan ukuran droplet yang besar (Nasim *et al.* 2013). Pengujian ukuran partikel *solid* SNEDDS meloksikam didapatkan hasil sebesar 122,2 nm dapat dilihat pada lampiran 9c. Sedangkan nilai distribusi ukuran atau *polydispersity index* (PDI) *solid* SNEDDS meloksikam diperoleh sebesar 0,476. Nilai PDI merupakan nilai standar deviasi dari rata-rata ukuran partikel yang menggambarkan keseragaman ukuran nanoemulsi. Apabila hasil yang didapatkan < 1 maka dapat diartikan keseragaman ukuran partikel yang baik.



Gambar 11. Ukuran partikel *solid* SNEDDS meloksikam adsorben aerosil

3.2 Dengan adsorben crospovidone. Nilai ukuran partikel pada solid SNEDDS dengan adsorben crospovidone sebesar 168,1. Hasil tersebut lebih besar dibandingkan dengan solid SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil. Semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar pula absorpsi dan kecepatan absorpsi obat. Nilai PDI pada solid SNEDDS meloksikam dengan adsorben crospovidone yang didapatkan sebesar 0,776.



Gambar 12. Ukuran partikel *solid* SNEDDS meloksikam adsorben crospovidone

Dilihat dari kedua hasil uji PSA, indeks polidispers dari masing-masing sampel sebesar 0,476 dan 0,776, akan tetapi masing-masing sampel terdapat lebih dari 1 puncak yang menunjukkan bahwa di dalam sampel memiliki ukuran partikel yang tidak seragam. Hal ini dapat disebabkan karena kurang lamanya waktu dalam proses pengadukan dengan *magnetic stirrer*. Sehingga, dapat dipilih formula terbaik dengan adsorben aerosil karena ukuran partikel yang didapatkan lebih kecil dibandingkan dengan adsorben crospovidone.

4. Scanning electron microscopy (SEM)

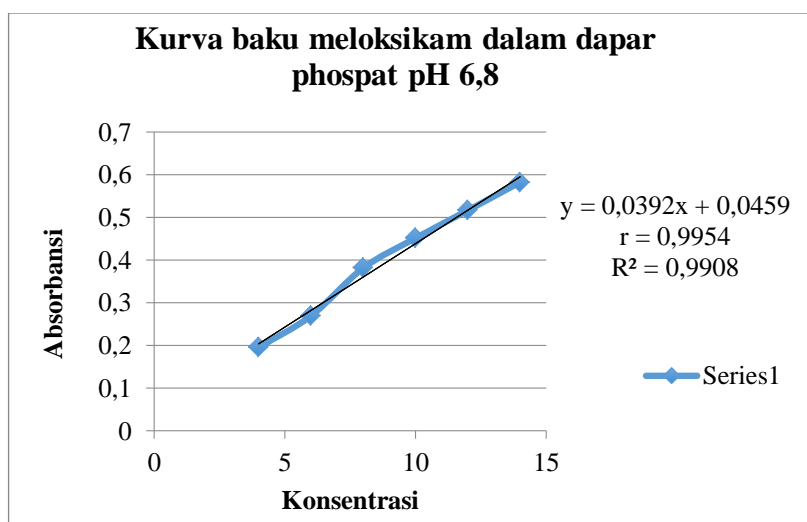
SEM digunakan untuk mengkarakterisasi morfologi permukaan dari partikel dengan mudah dan efisien. Pengujian SEM tidak dilakukan pada *solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben crospovidone yang menunjukkan ukuran partikel lebih besar dibandingkan dengan adsorben aerosil. Uji SEM memperlihatkan perbandingan morfologi permukaan meloksikam murni dengan *solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa bahan meloksikam murni memiliki bentuk seperti batang. Sedangkan hasil *solid* SNEEDS meloksikam memiliki bentuk bongkahan bulat berpori pada perbesaran 1000x yang memperlihatkan adsorben aerosil menyelimuti permukaan meloksikam. Hal ini menunjukkan bahwa meloksikam

terdispersi ke dalam adsorben aerosil sehingga partikel menyatu membentuk gumpalan besar dan bentuknya berubah dari batang menjadi bongkahan bulat berpori. Hasil SEM dari meloksikam murni, aerosil murni dan *solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil dapat dilihat pada lampiran 9d.

5. Uji disolusi

5.1. Penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam dalam larutan dapar fosfat pH 6,8. Penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam dilakukan dengan *scanning* larutan induk meloksikam dalam pelarut dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi 10 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum diperoleh dari panjang gelombang yang memiliki serapan terbesar. Hasil panjang gelombang maksimum meloksikam diperoleh pada panjang gelombang 362 nm dengan nilai serapan sebesar 0,447. Hasil panjang gelombang maksimum meloksikam pada lampiran 7.

5.2. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut dapar fosfat pH 6,8. Hasil serapan yang diperoleh dibuat plot antara konsentrasi (ppm) dengan serapan yang dihasilkan. Grafik antara konsentrasi meloksikam (ppm) dan serapan ditunjukkan pada gambar 13.



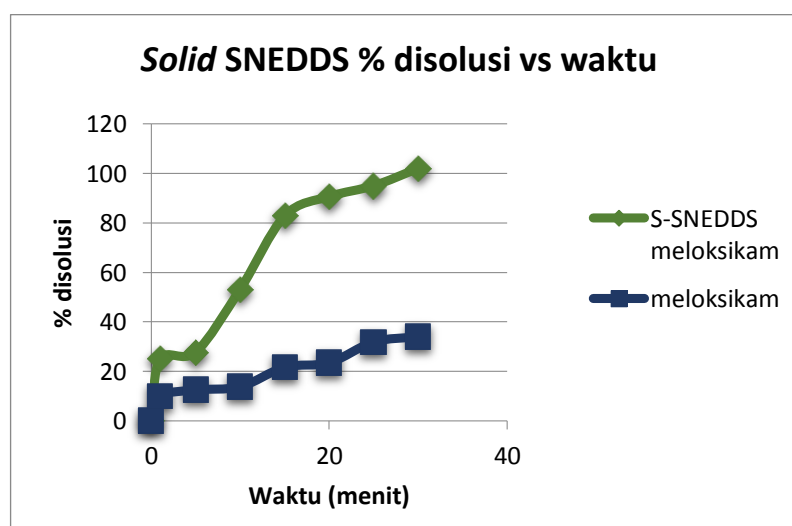
Gambar 13. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut dapar fosfat pH 6,8

Persamaan regresi linier antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh persamaan regresi linier yaitu $y = 0,0459 + 0,0392x$. x adalah konsentrasi (ppm)

dan y adalah serapan, dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,9954. Nilai koefisien korelasi yang lebih besar dari nilai r tabel maka persamaan regresi linier tersebut memiliki hubungan yang kuat.

5.3. Disolusi. Disolusi obat dalam media disolusi merupakan suatu bagian penting sebelum terjadi absorpsi sistemik di dalam tubuh. Obat yang kelarutannya kecil didalam air menyebabkan jumlah obat yang diabsorpsi pun menjadi kecil (Shargel 1988). Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui gambaran pelepasan obat meloksikam dalam suatu sediaan *solid* SNEDDS hingga mencapai efek terapi pada waktu tertentu. Hasil uji disolusi *solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil digambarkan dengan suatu grafik antara waktu dengan % disolusi obat yang terdisolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 yang menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*.

Dissolution efficiency (DE) merupakan salah satu parameter yang penting dalam uji disolusi. Tujuan metode DE adalah untuk menentukan jumlah pelepasan obat keseluruhan didalam tubuh selama waktu tertentu. Perbandingan profil pelepasan obat pada *solid* SNEDDS meloksikam dibandingkan dengan profil pelepasan obat meloksikam murni dapat dilihat dari presentase obat yang dilepaskan sampai menit ke-30 (DE_{30}). DE_{30} diperoleh dari perbandingan antara daerah dibawah kurva disolusi atau *area under curve* (AUC) dengan luas total persentase dari jumlah obat yang terdisolusi sampai menit ke-30. Profil pelepasan obat dapat dilihat pada gambar 14.



Gambar 14. Profil disolusi meloksikam murni dengan *solid* SNEDDS meloksikam

Berdasarkan hasil uji parameter titik kritis, *solid* SNEDDS dengan adsorben aerosil memiliki nilai uji *drug loading* dan persen transmitan yang cukup tinggi meskipun waktu emulsifikasinya sedikit lebih lama. Masalah tersebut masih dapat diterima karena dilihat dari *drug loading* kadar meloksikam yang terlarut lebih tinggi dibandingkan dengan *solid* SNEDDS dengan adsorben crospovidone. Oleh karena itu, pengujian disolusi hanya dilakukan pada sampel *solid* SNEDDS dengan adsorben aerosil.

Hasil pengujian disolusi menunjukkan bahwa formula *solid* SNEDDS meloksikam mengalami peningkatan jumlah obat terdisolusi tiap satuan waktu. Jumlah meloksikam yang terdisolusi antara meloksikam murni dengan *solid* SNEDDS meloksikam pada menit ke-30 berbeda secara signifikan. Pelepasan obat *solid* SNEDDS meloksikam pada menit ke-30 sudah mencapai 102,06% sedangkan pelepasan obat meloksikam murni hanya mencapai 34,00%. Laju disolusi obat secara *in vitro* dipengaruhi oleh peran dari masing-masing komponen dalam pembuatan *solid* SNEDDS yaitu minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Penambahan surfaktan pada senyawa hidrofob akan menaikkan kecepatan disolusi karena surfaktan akan menurunkan tegangan permukaan senyawa obat dengan medium disolusi, akibatnya kecepatan disolusi menjadi besar. Perubahan fisik juga mempengaruhi laju disolusi yaitu ukuran partikel, semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan kontak obat dengan media disolusi bertambah besar karenanya tingkat kelarutan meloksikam juga bertambah tinggi.

Menurut persamaan Kelvin Gibbs, menyatakan bahwa semakin besar nilai T (suhu) maka semakin kecil nilai ΔG (energi bebas), semakin kecil nilai ΔH (perubahan entalpi) maka semakin kecil nilai ΔG (energi bebas). Suhu berpengaruh pada kelarutan obat, semakin besar nilai T maka kelarutan obat akan semakin besar. Salah satu parameter percobaan yang harus dikendalikan selama uji disolusi adalah *sink condition*. Kondisi sink dapat dilihat pada persamaan Noyes Whitney, kecepatan pelarutan berbanding lurus dengan luas permukaan (S), koefisien difusi (K) serta dengan selisih antara konsentrasi larutan jenuh (Cs) dan konsentrasi obat yang larut pada waktu t (Ct). Laju disolusi berbanding

terbalik dengan tebal lapisan difusi, semakin besar laju disolusi maka tebal lapisan difusi akan semakin tipis. Kecepatan pengadukan juga mampu mempengaruhi tebal lapisan difusi, semakin cepat pengadukan maka lapisan difusi akan semakin kecil sehingga kecepatan disolusi meningkat.

G. Analisis parameter uji *solid* SNEDDS menggunakan *Friedman test*

Evaluasi hasil uji karakterisasi yang merupakan parameter titik kritis *solid* SNEDDS dilakukan dengan metode *Friedman test* untuk mengetahui perbedaan yang signifikan diantara kedua sampel. *Solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil didapatkan rata-rata nilai uji *emulsification time* 60,17 detik, *drug loading* 75,22 ppm dan persen transmittan sebesar 52,30%. Sedangkan, *solid* SNEDDS dengan adsorben crospovidone diperoleh nilai uji *emulsification time* sebesar 34,12 detik, *drug loading* 49,69 ppm dan persen transmittan sebesar 38,50%. Hasil uji statistik karakteristik dari ketiga parameter titik kritis antara *solid* SNEDDS dengan adsorben aerosil dan *solid* SNEDDS dengan adsorben crospovidone memperlihatkan adanya perbedaan yang signifikan dari kedua sampel ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa adsorben aerosil mampu digunakan sebagai pembawa meloksikam dalam sediaan *solid* SNEDDS, karena memperoleh hasil yang lebih baik dibandingkan dengan adsorben crospovidone meskipun hasil *emulsification time* terlihat lebih lama. Tetapi, hasil *emulsification time* masih dapat diterima untuk memperoleh hasil emulsifikasi yang baik.

Tabel 7. Hasil pemeriksaan karakteristik *solid* SNEDDS meloksikam metode *Friedman test*

Parameter	Aerosil			Crospovidone		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
<i>Transmittan</i>	52,80	53,30	50,60	39,80	38,80	36,90
<i>Drugloading</i> (ppm)	76,65	74,50	74,50	49,76	49,55	49,76
<i>Emulsification time</i> (detik)	59,82	60,79	59,90	33,35	33,23	35,78

* : ada perbedaan bermakna antara aerosil dan crospovidone dengan nilai $p < 0,05$

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pertama, hasil uji karakterisasi *solid* SNEDDS meloksikam dengan teknik *adsorption to solid carrier* adsorben aerosil *emulsification time* $60,17 \pm 0,54$ detik, persen transmitan sebesar $52,30 \pm 1,51$ %, *drug loading* sebesar $75,22 \pm 1,24$ ppm, ukuran partikel 122,2 nm dengan PDI 0,476. Sedangkan *solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben crospovidone *emulsification time* $34,12 \pm 1,44$ detik, persen transmitan sebesar $38,50 \pm 1,47$ %, *drug loading* $49,69 \pm 0,12$ ppm dan ukuran partikel 168,1 nm dengan PDI 0,776.

Kedua, berdasarkan hasil karakterisasi formula *solid* SNEDDS meloksikam menunjukkan bahwa solidifikasi dengan adsorben aerosil lebih baik dibandingkan dengan adsorben crospovidone.

Ketiga, pengujian disolusi *solid* SNEDDS meloksikam pada media dapar fosfat pH 6,8 mencapai 102,06% dalam waktu 30 menit lebih tinggi 68,06% dibandingkan dengan meloksikam murni. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pengembangan teknologi formulasi *solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil dapat meningkatkan secara signifikan jumlah meloksikam yang terdisolusi.

B. Saran

Pertama, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai optimasi penggunaan adsorben dalam formula *solid* SNEDDS meloksikam.

Kedua, perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan membuat sediaan seperti tablet untuk mengetahui peningkatan kelarutan *solid* SNEDDS pada sediaan tablet tetap signifikan atau tidak.

DAFTAR PUSTAKA

- [USP]. 2015. *The United State Pharmacopeia*. 38th Ed. Rockville : The United State Pharmacopeial Convention Inc
- Abdou, M.H. 1989. *Dissolution Bioavailability and Bioequivalence*. Easton, Pennsylvania (USA) : Mack Printing Company. hlm 115-116.
- Aboelwafa, AA, Fahmy RH. 2012. A pilot human pharmacokinetic study and influence of formulation factors on orodispersible tablet incorporating meloxicam solid dispersion using factorial design. *Pharm Dev Technol* 17:1.
- Ahmad J, Kohli K, Mir SR, Amin S. 2011. Formulation of self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan with improved dissolution and oral bioavailability. *Journal Of Dispersion Sci and Tech* 32:958-968.
- Ambrus R, Kocbek P, Kristl J, Sibanc R, Rajko R, Szabo-Revesz P. 2009. Investigation of preparation parameters to improve the dissolution of poorly water-soluble meloxicam. *Int J Pharm* 381:153.
- Amstrong NA and James KC. 1986. *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*. London: Taylor and Francis Ltd. Hlm 205-215.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Anon. 2005. *Instruction Manual Malvern Zeta sizer*. Germany: Biotech.
- Anton N, Benoit JP, Saulnier P. 2008. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates – a review. *J Control Release* 128:185–199.
- Anton N, Vandamme TF. 2009. The universality of low-energy nano-emulsification. Int. low-energy nano-emulsification. *Int J Pharm* 377:142–147.
- Araujo R, Teixeira C, Freitas L. 2010. The preparation of ternary solid dispersions of an herbal drug via spray drying of liquid feed. *Dry Technol* 28:412–421.
- Aronson JK. 2005. *Meyler's Side effects of Drug*, Fifteenth Edition. Oxford: Pharmaceutical Press.
- Attwood D dan Florence AT. 2008. *FASTtrack: Physical Pharmacy*. Ed ke-2. London: Pharmaceutical Press.

- Awasthi SS, Kumar TG, Manisha P, Yadav P, Kumar SS. 2011. Development of meloxicam formulations utilizing ternary complexation for solubility enhancement. *Pakistan Journal Pharmaceutical Science* 25:533-538.
- Ben ES, Suardi M, Yulianto T. 2013. Optimasi nanoemulsi minyak kelapa sawit (palm oil) menggunakan sukrosa monoester. *Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III*. Padang: Fakultas Farmasi, Universitas Andalas.
- Benita S, Martini MC, Orecchioni AM, Seiller M. Cosmetic applications of colloidal delivery systems: In Benita S editor. 2006. *Microencapsulation: Methods & Industrial Applications*. Ed ke-2. New York: CRC Press. Hlm 2-5.
- Bhagwat dan D'Souza. 2012. Formulation and evaluation of solid self micro emulsifying drug delivery system using aerosil 200 as solid carrier. *International Current Pharmaceutical Journal* 1:414-419.
- Bolton S. 1997. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Application*. 3rd Edition. New York: Marcell Dekker Inc. hlm 610-611.
- Bolton S and Bon C. 2004. *Pharmaceutical Statistics*. New York: Marcell Dekker Inc. hlm 265-281.
- Bouchemal K, Briancon S, Perrier E, Fessi H. 2004. Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimisation. Int. emulsification: solvent, oil and surfactant optimisation. *Int J Pharm* 280:241-251.
- Chan CC, Herman L, Lee YC, Zhang XM. 2004. *Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification*. New Jersey : Inc Publication.
- Charman WN, Rogge MC, Boddy AW, Berger BM. 1993. Effect of food and a monoglyceride emulsion formulation on danazol bioavailability. *J Clin Pharmacol* 33:381-386.
- Council of Pharmaceutical Society of Great Britain. 2008. *British Pharmacopoea* Volume I. London: The Pharmaceutical Press.
- Date A, Desai N, Dixit R, Nagarsenker M. 2010. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomedicine* 5:1595-1616.
- Dequeker J, Hawkey C and Kahan A. 1998. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 37:946-951.

- Diba, Rovie F, Sedarnawati Y, Sri Y. 2014. Nanoemulsifikasi spontan ekstrak jinten hitam dan karakteristik produk enkapsulasinya. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan* 25:134 – 139.
- Fatouros DG *et al.* 2007. Structural development of self nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) during in vitro lipid digestion monitored by small-angle X-ray scattering. *Pharm Res* 24:1844-1853.
- Fitria KG. 2017. Formulasi dan karakterisasi SNEDDS (*solid self nano-emulsifying drug delivery system*) meloksikam menggunakan variasi kosurfaktan (PEG 400 dan propilenglikol) [skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Flegler SL, Heckman JW and Klomprens KL.1993. *Scanning and transmission electron microscopy*. New York: W. H. Freeman and Company.
- Gandjar IG, Rohman A. 2012. *Analisa Obat secara Kromatografi dan Spektroskopi*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar Hlm 466-497.
- Gursoy RN, Benita S. 2004. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed Pharmacother* 58:173–182.
- Han HK, Choi HK. 2007. Improved absorption of meloxicam via salt formation with ethanolamines. *Eur J Pharm Sci* 65, 99.
- Han J, Sun M, Guo X, Li Z, Yang J, Zhang Y. 2011. Design, Preparation, and in vitro evaluation of paclitaxel-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system. *Asian J Pharm Sci* 6:18-25.
- Harmita. 2004. Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 1:117-135.
- Harmita, Umar M, Firnando. 2004. Metode penetapan kadar meloksikam dalam darah manusia in vitro secara kromatografi cair kinerja tinggi. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 1:2.
- Itoh K. 2002. Improvement of physicochemical properties of N-4472 part I: formulation design by using self-microemulsifying system. *Int J Pharm* 238: 153–160.
- Jannin V, Musakhanian J, Marchaud D. 2008. Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations. *Adv Drug Del Rev* 60:734-746.
- Karim A. 1994. HIV protease inhibitor SC52151: a novel method of optimizing bioavailability profile via a microemulsion drug delivery system. *Pharm Res* 11:368.

- Katteboina S, P VSR Chandrasekhar, S Balaji. 2009. Approaches for the development of solid self-emulsifying drug delivery systems and dosage forms. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 4:240-253.
- Kommuru TR, Gurley B, Khan MA, Reddy IK. 2001. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: fomulation development and bioavaibility assessment. *Int J Pharm* 212:233-246.
- Krstic M, Razic S, Djekic L, Dobricic V, Momcilovic M, Vasiljevic D, Ibric S. 2015. Application of a mixture experimental design in the optimization of the formulation of solid self-emulsifying drug delivery systems containing carbamazepine. *Lat Am J Pharm* 34:885–894.
- Kuntari, Aprianto T, Noor H, Baruji. 2017. Verifikasi metode penentuan asetosal dalam obat sakit kepala dengan metode spektrofotometer UV-Vis. Yogyakarta: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia.
- Kurakula M dan Miryala V. 2013. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral delivery of Atorvastatin formulation and bioavailability studies. *JDDT* 3:131-142.
- Lipka E and Amidon GL. 1999. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* 62:41–49.
- Lovelyn C, Attama AA. 2011. Current State of Nanoemulsions in Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutics* 330:155-163.
- Makadia HA, Bhatt AY, Parmar RB, Paun JS, Tank HM. 2013. Self – nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) : future aspects. *Asian journal of pharmacy Res* 3:21-27.
- Nazzal S, Nutan M, Palamakula A, Shah R, Zaghoul AA, Khan MA. 2002. Optimization of a self-nanoemulsified tablet dosage form of Ubiquinone using response surface methodology: effect of formulation ingredients. *Int J Pharm* 240:103-14.
- Parmar N, Singla N, Amin S, Kohli K. 2011. Colloids and surface B : biointerfaces. *Elsevier B V* 86:327-338.
- Patel J, Kevin G, Patel A, Raval M, Sheth N. 2011. Design and development of a self nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan for oral drug delivery. *Int J Pharm Investig* 1:112-118.
- Patel J, Patel A, Raval M, dan Sheth N. 2011. Formulation and development of a self-nanoemulsifying drug delivery system of Irbesartan. *J Adv Pharm Tech Res* 2:9-16.

- Patel PA, Chaulang GM, Akolkotkar A, Mutha SS, Hardikar SR, Bhosale AV. 2008. Self emulsifying drug delivery system: a review. *Res J Pharm Tech* 1:313-323.
- Patel PA dan Patravale VB. 2010. Commercial telmisartan tablets: a comparative evaluation with innovator brand micardis. *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)* 1:282-292.
- Pol A, Patel P, Hedge D. 2013. Peppermint oil based drug delivery system of Aceclofenac with improved anti-inflammatory activity and reduced ulcerogenicity. *Int J Pharm Biosci Technol* 1:89-101.
- Porter CJH, Colin WP, Jean FC, Charman WN. 2008. Enhancing intestinal drug solubilisation using lipid-based delivery systems. *Adv Drug Deliv Re* 60:673-691.
- Pouton CW, Porter CJ. 2008. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies. *Adv Drug Deliv Rev* 60:625-637.
- Puente, J. 2012. *Olive Oil Reference Book*. Manhattan: Perkin Elmer.
- Rachmawati AN. 2012. Optimasi tablet dispersibel ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava L.*) dengan kombinasi bahan penghancur croscarmellose sodium dan sodium starch glycolate [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.
- Rahman A, Iqbal Z dan Hussain A. 2012. Formulation optimization and in vitro characterization of sertraline loaded self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral administration. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 42:191-202
- Rao SVR, Shao J. 2008. Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of protein drugs: formulation development. *Int J Pharm* 362:2-9.
- Reiss H. 1995. Entropy induced dispersion of bulk liquids. *J Colloids interface Sci* 53: 61-70.
- Rowe RC, Sheskey PJ, dan Quinn ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. London: Pharmaceutical Press. hlm 517-520.
- Sanka K, Poienti S, Mohd AB, Diwan PV. 2014. Improved oral delivery of clonazepam through liquisolid powder compact formulations: In-vitro and ex-vivo characterization. *Powder Technol* 256:336-344.

- Sapra K, Singh SK. 2013. Formulation development and optimization of self emulsifying drug delivery system (SEDDS) of meloxicam. *Int J Pharm Sci* 5; 524-530.
- Shafiq-un-Nabi S *et al.* 2007. Formulation development and optimization using nanoemulsion technique: a technical note. *AAPS Pharm Sci Tech* 8:28.
- Shakeel F, Baboota S, Ahuja A, Ali J, Aqil M, Shafiq S. 2008. Stability evaluation of celecoxib nanoemulsion containing tween 80. *Thai Journal Pharm Sci* 32, 49.
- Shargel L dan Andrew. 1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi Kedua. Surabaya : Airlangga University Press. hlm 99-106,454-455
- Shanmugam S, Baskaran R, Balakrishnan P, Thapa P, Yong C, Yoo B. 2001. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) containing phosphatidylcholine for enhanced bioavailability of highly lipophilic bioactive carotenoid lutein. *Eur J Pharm Biopharm* 79:258-257.
- Sherman BC. 2001. Solid pharmaceutical compositions comprising a cyclosporine and an anionic surfactant. *United States Patent*.
- Singh J and Singh R. 2009. Optimization and formulation of orodispersible tablets of meloxicam. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 8:153-159.
- Solans C. 2005. Nanoemulsions. *Current Opinion in Colloid and Interface Science* 102-110.
- Solans C, Sadurni N, Azemar N, Garcia MJ. 2005. Studies on the formation of O/W nano-emulsions, by low energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci* 26:438-445.
- Sukandar EY, Andrajati, Retnosari. 2008. *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: ISFI.
- Sunitha MR, Ramya R, Fazalul Haq MD. 2015. Formulation and evaluation of solid self nano emulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of ritonavir drug. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research* 5(09).
- Sunitha MR dan Sowjanya N. 2015. Formulation and in-vitro characterization of solid self nanoemulsifying drug delivery system (s-SNEDDS) of Simvastatin. *J Pharm Sci & Res* 7:40-48.
- Sweetman SC, Martindale. 2009. *The Complete Drug Reference*, Thirty-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Taha EI, Al-Suwayeh SA, Tayel MM, Badran MM. 2015. Fast ultra-fine self-nanoemulsifying drug delivery system for improving in vitro gastric dissolution of poor water soluble drug. *Acta Poloniae Pharmaceuticae Drug Research* 72: 171-178.

- Tang B, Cheng G, Gu JC, Xu CH. 2008. Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms. *Drug Discov* 13:606-612.
- Tarate B, Chavan R, Bansal AK. 2014. Oral solid self-emulsifying formulations: a patent review. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 8:2.
- Volker A. 2009. Dynamic Light Scattering : Measuring the particle size distribution.
<http://www.lsinstruments.ch/technology/dynamiclightscatteringdls/>.
Diakses tanggal 8 september 2017.
- Wang LJ, Dong JF, Chen J, Eastoe JL, Li XF. 2009. Design and optimization of a new self-nanoemulsifying drug delivery system. *J Colloid Interface Sci* 330:443-448.
- Yilmaz E dan Borchert HH. 2005. Design of a phytosphingosine-containing, positively-charged nano-emulsion as a colloidal carrier system for dermal application of Ceramides. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 60:93.
- Zhao T. 2015. Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for the oral delivery of lipophilic drugs. Doctoral School in Material Science and Engineering. 28:1-120.

L

A

M

P

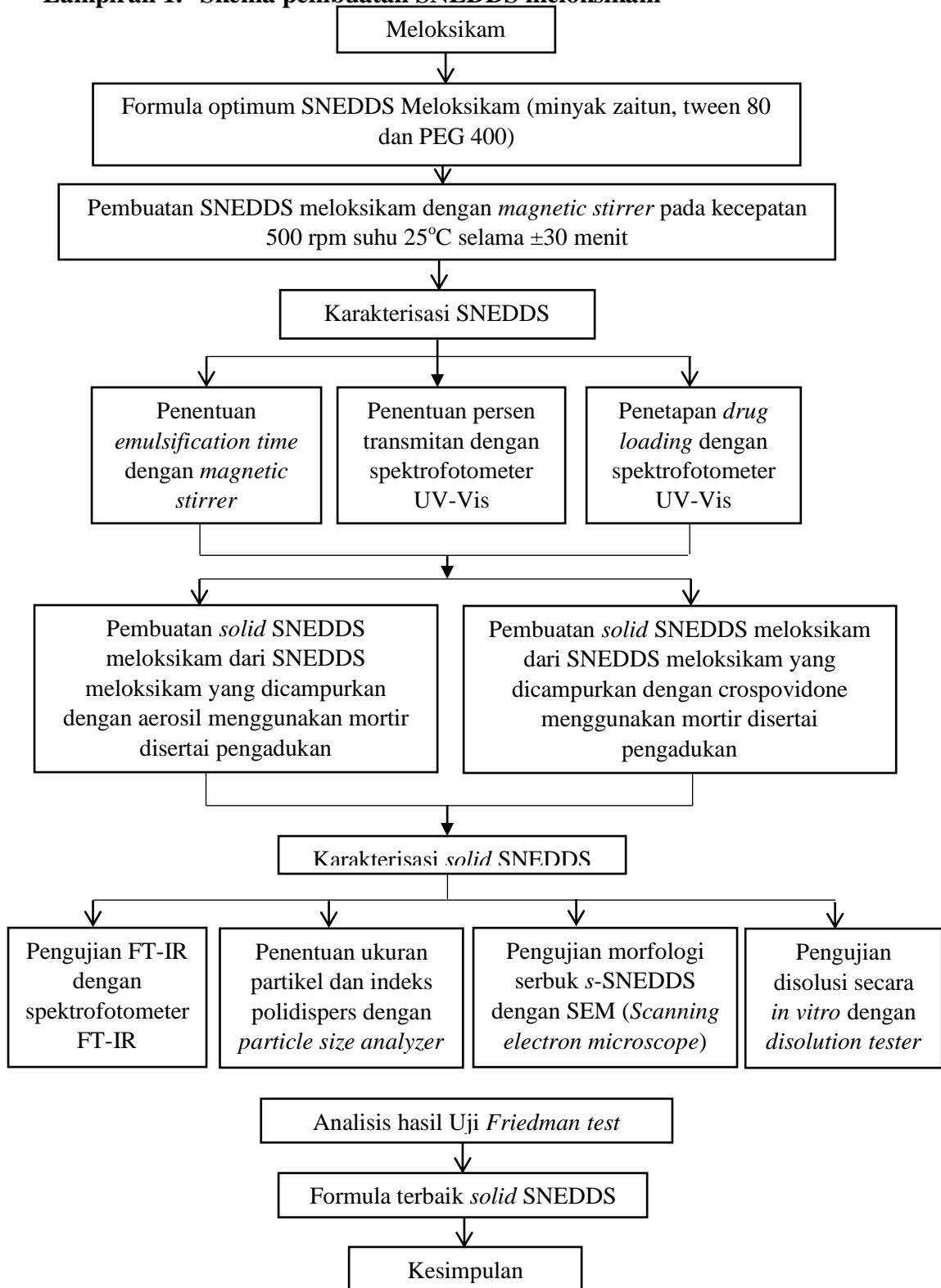
I

R

A

N

Lampiran 1. Skema pembuatan SNEDDS meloksikam



Lampiran 2. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis

- **Pembuatan larutan induk**

Berat meloksikam	= 50 mg
Volume metanol p.a	= 100 ml
Larutan stok	= 50 mg/ 100 ml
	= 500 mg/1000 ml
	= 500 ppm

Dari larutan induk 500 ppm dilakukan pengenceran dibuat dalam 25 ml, dengan memipet 1 ml dari larutan stok, diperoleh kadar meloksikam =

$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

$$1 \text{ ml} \times 500 \text{ ppm} = 25 \text{ ml} \times C_2$$

$$C_2 = 500 \text{ ppm} / 25 \text{ ml}$$

$$C_2 = 20 \text{ ppm (Larutan induk meloksikam)}$$

- **Perhitungan dalam kurva baku**

Larutan induk meloksikam dibuat seri konsentrasi 2, 4, 6, 8 dan 10 ppm dalam 10 ml.

1) 2 ppm

$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

$$10 \text{ ml} \times 2 \text{ ppm} = V_2 \times 20 \text{ ppm}$$

$$V_2 = 1 \text{ ml}$$

2) 4 ppm

$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

$$10 \text{ ml} \times 4 \text{ ppm} = V_2 \times 20 \text{ ppm}$$

$$V_2 = 2 \text{ ml}$$

3) 6 ppm

$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

$$10 \text{ ml} \times 6 \text{ ppm} = V_2 \times 20 \text{ ppm}$$

$$V_2 = 3 \text{ ml}$$

4) 8 ppm

$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

$$10 \text{ ml} \times 8 \text{ ppm} = V_2 \times 20 \text{ ppm}$$

$$V_2 = 4 \text{ ml}$$

5) 10 ppm

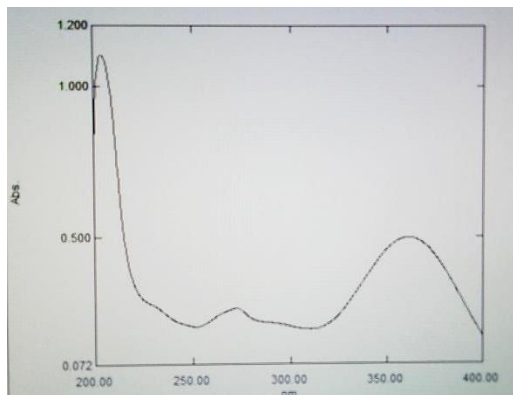
$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2$$

$$10 \text{ ml} \times 10 \text{ ppm} = V_2 \times 20 \text{ ppm}$$

$$V_2 = 5 \text{ ml}$$

a. Penetapan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum diperoleh dari *scanning* larutan baku meloksikam dalam konsentrasi 10 ppm yaitu panjang gelombang maksimum sebesar 361,8 nm serapan 0,497 dengan pelarut metanol p.a.

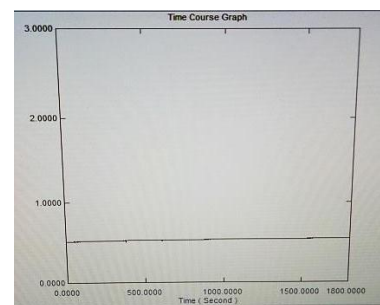


No.	P/V	Wavelength nm.	Abs.
1	⊕	361.80	0.497
2	⊕	272.00	0.259
3	⊕	204.00	1.106
4	⊕	310.40	0.188
5	⊕	251.20	0.198

b. Penetapan *operating time*

Time (Second)	RawData ...
0.0000	0.5185
60.0000	0.5212
120.0000	0.5233
180.0000	0.5251
240.0000	0.5267
300.0000	0.5285
360.0000	0.5297
420.0000	0.5321
480.0000	0.5343
540.0000	0.5346
600.0000	0.5346
660.0000	0.5377
720.0000	0.5385
780.0000	0.5370
840.0000	0.5380
900.0000	0.5392
960.0000	0.5400
1020.0000	0.5405
1080.0000	0.5415
1140.0000	0.5425
1200.0000	0.5432
1260.0000	0.5438
1320.0000	0.5449
1380.0000	0.5455

Time (Second)	RawData ...
420.0000	0.5321
480.0000	0.5343
540.0000	0.5346
600.0000	0.5346
660.0000	0.5377
720.0000	0.5385
780.0000	0.5370
840.0000	0.5380
900.0000	0.5392
960.0000	0.5400
1020.0000	0.5405
1080.0000	0.5415
1140.0000	0.5425
1200.0000	0.5432
1260.0000	0.5438
1320.0000	0.5449
1380.0000	0.5455
1440.0000	0.5469
1500.0000	0.5466
1560.0000	0.5475
1620.0000	0.5484
1680.0000	0.5494
1740.0000	0.5502
1800.0000	0.5513



Scanning operating time menunjukkan bahwa sampel larutan meloksikam pada seri konsentrasi 10 ppm stabil, ditunjukkan dengan nilai serapan yang stabil pada menit ke 16-28.

c. Kurva kalibrasi

konsentrasi (ppm)	serapan 1	serapan 2	serapan 3	rata-rata
2	0,178	0,183	0,189	0,183
4	0,278	0,275	0,277	0,277
6	0,365	0,361	0,363	0,363
8	0,487	0,487	0,487	0,487
10	0,542	0,544	0,544	0,543

Persamaan regresi linear kurva baku antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh nilai:

$$a = 0,0916$$

$$b = 0,0465$$

$$r = 0,9950$$

$$y = 0,0916 + 0,0465x$$

Keterangan : x = konsentrasi (ppm)

y = serapan

d. Validasi metode analisis

- Linearitas

konsentrasi (ppm)	serapan 1	serapan 2	serapan 3	rata-rata
2	0,178	0,183	0,189	0,183
4	0,278	0,275	0,277	0,277
6	0,365	0,361	0,363	0,363
8	0,487	0,487	0,487	0,487
10	0,542	0,544	0,544	0,543

$$a = 0,0916$$

$$b = 0,0465$$

$$r = 0,9950$$

Hasil linearitas diperoleh $R = 0,9950$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data linier.

- Penentuan perolehan kembali (*Recovery*)

Penimbangan (mg)	Serapan				Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah Terukur (mg)	Recovery (%)
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata			
12	0,522	0,522	0,521	0,522	9,255	11,569	96,41
	0,522	0,521	0,521	0,521	9,234	11,543	96,19
	0,522	0,522	0,522	0,522	9,255	11,569	96,41
15	0,635	0,635	0,633	0,634	11,665	14,581	97,21
	0,634	0,632	0,633	0,633	11,643	14,554	97,03
	0,633	0,633	0,633	0,633	11,643	14,554	97,03
18	0,751	0,751	0,749	0,750	14,159	17,699	98,33
	0,749	0,748	0,747	0,748	14,116	17,645	98,03
	0,747	0,749	0,749	0,748	14,116	17,645	98,03
Rata – rata %							97,18
Simpangan baku (SD)							0,79
Simpangan baku relatif (RSD)							0,81

Keterangan :

$$\text{Kadar} = (\text{rata-rata serapan} - 0,0916) / 0,0465$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah terukur} &= \frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= \frac{\text{kadar}}{1000} \times 50 \text{ mL} \times 25 \end{aligned}$$

$$\% \text{ recovery} = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{bobot penimbangan awal}} \times 100 \%$$

- Penetapan LOD dan LOQ

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi (y)	\hat{y}	$ y - \hat{y} $	$ y - \hat{y} ^2$
2	0,183	0,1846	-0,0016	0,0000026
4	0,277	0,2776	-0,0006	0,0000004
6	0,363	0,3706	-0,0076	0,0000578
8	0,487	0,4636	0,0234	0,0005476
10	0,543	0,5566	-0,0136	0,0001850
Jumlah total ($\sum y - \hat{y} ^2$)				0,0001586

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\sum |y - \hat{y}|^2}{n-2}}$$

$S_{x/y}$ = simpangan baku residual

n = jumlah data $\sum |y - \hat{y}|^2$

$\sum |y - \hat{y}|^2$ = jumlah kuadrat total residual

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,0001586}{5-2}} = \sqrt{0,00005287} = 0,00727095$$

$$\begin{aligned} \text{LOD} &= 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b} \\ &= 3,3 \times \frac{0,00727095}{0,0465} \\ &= 0,516003 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} y &= 0,0619 + 0,0465 (0,516003) \\ &= 0,0858 \end{aligned}$$

$$\text{serapan LOD} = 0,0858$$

$$\begin{aligned} \text{LOQ} &= 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \\ &= 10 \times \frac{0,00727095}{0,0465} \\ &= 1,563645 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} y &= 0,0619 + 0,0465 (1,563645) \\ &= 0,1346 \end{aligned}$$

$$\text{serapan LOQ} = 0,1346$$

Perhitungan \hat{y}

Nilai \hat{y} diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan $\hat{y} = 0,0916 + 0,0465x$ dengan x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y absorbansi (\hat{y}).

$$\begin{aligned} 1. \hat{y} &= 0,0916 + 0,0465x \\ &= 0,0916 + 0,0465 \times 2 \\ &= 0,1846 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 2. \hat{y} &= 0,0916 + 0,0465x \\ &= 0,0916 + 0,0465 \times 4 \\ &= 0,2776 \end{aligned}$$

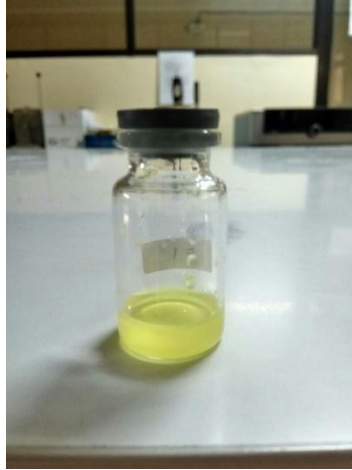
$$\begin{aligned} 3. \hat{y} &= 0,0916 + 0,0465x \\ &= 0,0916 + 0,0465 \times 6 \\ &= 0,3706 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 4. \hat{y} &= 0,0916 + 0,0465x \\ &= 0,0916 + 0,0465 \times 8 \\ &= 0,4636 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 5. \hat{y} &= 0,0916 + 0,0465x \\ &= 0,0916 + 0,0465 \times 10 \\ &= 0,5566 \end{aligned}$$

Lampiran 3. Bentuk sediaan SNEDDS meloksikam

- a. Formula SNEDDS meloksikam sebelum ditambah *aquadest*



- b. Formula SNEDDS meloksikam setelah ditambah *aquadest* (*emulsification*)



Lampiran 4. Karakterisasi SNEDDS meloksikam

Karakterisasi	Replikasi			Rata – rata	SD
	1	2	3		
<i>Emulsification time</i> (detik)	23,31	20,62	19,76	21,23	1,85
<i>Drug load</i> (ppm)	60,95	60,73	60,73	60,80	0,13
<i>Transmitan</i> (%)	89,70	89,80	87,80	89,10	1,13

Perhitungan *drug loading* formula SNEDDS meloksikam

Formula	Absorbansi			Rata - rata	SD
	1	2	3		
1	0,375	0,374	0,374	0,374	0,01

Dengan dilakukan pengenceran 10 kali

Perhitungan *drug load*

$$y = 0,0916 + 0,0465x$$

kadar x dikalikan faktor pengenceran 10 kali

$$1. \quad 0,374 = 0,0916 + 0,0465x$$

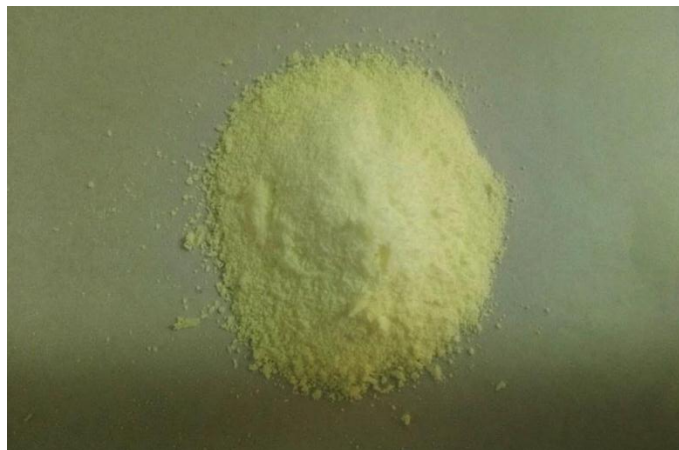
$$0,374 - 0,0916 = 0,0465x$$

$$x = 6,080$$

Faktor pengenceran 10 kali $6,080 \times 10 = 60,80$ ppm

Lampiran 5. Formula *solid* SNEDDS meloksikam dengan metode *adsorption to solid carrier*

- a. Formula *solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil



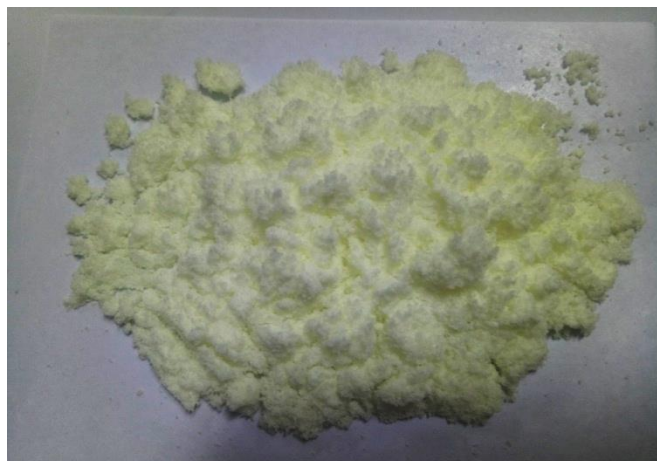
Bobot SNEDDS meloksikam yaitu 2000 mg dengan penambahan adsorben aerosil sebesar 1000 mg sehingga bobot awal berjumlah 3000 mg. Setelah mencampurkan SNEDDS meloksikam dan adsorben kemudian dilakukan penimbangan untuk dapat diketahui bobot akhir *solid* SNEDDS meloksikam. Bobot akhir berjumlah 2762 mg.

- Rendemen *solid* SNEDDS meloksikam

Rendemen = bobot akhir / bobot awal x 100 %

Rendemen = 2762 mg / 3000 mg x 100 % = 92,07 %

- b. Formula *solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben crospovidone



Bobot SNEDDS meloksikam yaitu 2000 mg dengan penambahan adsorben crospovidone sebesar 4500 mg sehingga bobot awal berjumlah 6500 mg. Setelah mencampurkan SNEDDS meloksikam dan adsorben kemudian dilakukan penimbangan untuk dapat diketahui bobot akhir solid SNEDDS meloksikam. Bobot akhir berjumlah 6489 mg.

- Rendemen *solid* SNEDDS meloksikam

Rendemen = bobot akhir / bobot awal x 100 %

Rendemen = 6489 mg / 6500 mg x 100 % = 99,83 %

Lampiran 6. Emulsifikasi *solid* SNEDDS meloksikam

1. Dengan adsorben aerosil

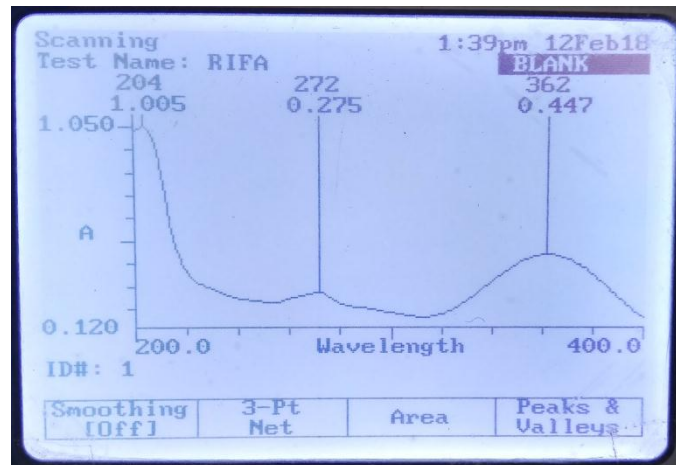


2. Dengan adsorben crospovidone



Lampiran 7. Panjang gelombang maksimum meloksikam dalam dapar fosfat pH 6,8

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh yang diperoleh dari *scanning* larutan meloksikam yaitu panjang gelombang maksimum sebesar 362 nm, serapan 0,447 ppm dengan pelarut dapar phospat pH 6,8.



Lampiran 8. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut dapar fosfat pH 6,8

Konsentrasi	Absorbansi			Rata-rata
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
4	0,198	0,192	0,194	0,195
6	0,265	0,270	0,272	0,269
8	0,378	0,383	0,381	0,381
10	0,446	0,452	0,455	0,451
12	0,513	0,517	0,518	0,516
14	0,581	0,583	0,581	0,582

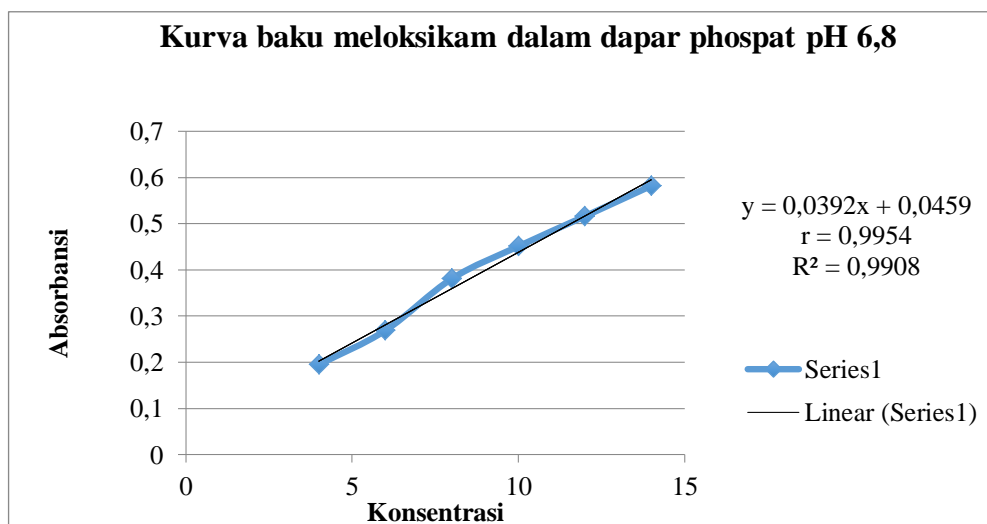
Persamaan regresi linear kurva baku antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh nilai:

$$a = 0,0459$$

$$b = 0,0392$$

$$r = 0,9954$$

$$y = 0,0459 + 0,0392x$$



Lampiran 9. Karakterisasi *solid* SNEDDS meloksikam

a. *Emulsification time*, persen transmitan, *drug loading*

1. Dengan adsorben aerosil

Karakterisasi	Replikasi			Rata-rata	SD
	1	2	3		
Emulsification time (Detik)	59.82	60.79	59.90	60.17	0.54
<i>Drug load</i> (ppm)	76.65	74.50	74.50	75.22	1.24
% transmitan	52.80	53.50	50.60	52.30	1.51

Perhitungan konsentrasi *drug load*

Formula	Absorbansi			Rata - rata	SD
	1	2	3		
1	0,448	0,438	0,438	0,441	0,01

Dengan dilakukan pengenceran 10 kali

Perhitungan *drug load*

$$y = 0,0916 + 0,0465x$$

$$0,441 = 0,0916 + 0,0465x$$

$$0,441 - 0,0916 = 0,0465x$$

$$0,3494 = 0,0465x$$

$$x = 7,522 \text{ ppm}$$

Faktor pengenceran 10 kali

$$7,522 \times 10 = 75,22 \text{ ppm}$$

2. Dengan adsorben crospovidone

Karakterisasi	Replikasi			Rata-rata	SD
	1	2	3		
Emulsification time (Detik)	33.35	33.23	35.78	34,12	1.44
<i>Drug load</i> (ppm)	49.76	49.55	49.76	49.69	0.12
% transmitan	39.80	38.80	36.90	38.50	1.47

Perhitungan konsentrasi *drug load*

Formula	Absorbansi			Rata - rata	SD
	1	2	3		
1	0,323	0,322	0,323	0,323	0,00

Dengan dilakukan pengenceran 10 kali

Perhitungan *drug load*

$$y = 0,0916 + 0,0465x$$

$$0,323 = 0,0916 + 0,0465x$$

$$0,323 - 0,0916 = 0,0465x$$

$$0,2314 = 0,0465x$$

$$x = 4,969 \text{ ppm}$$

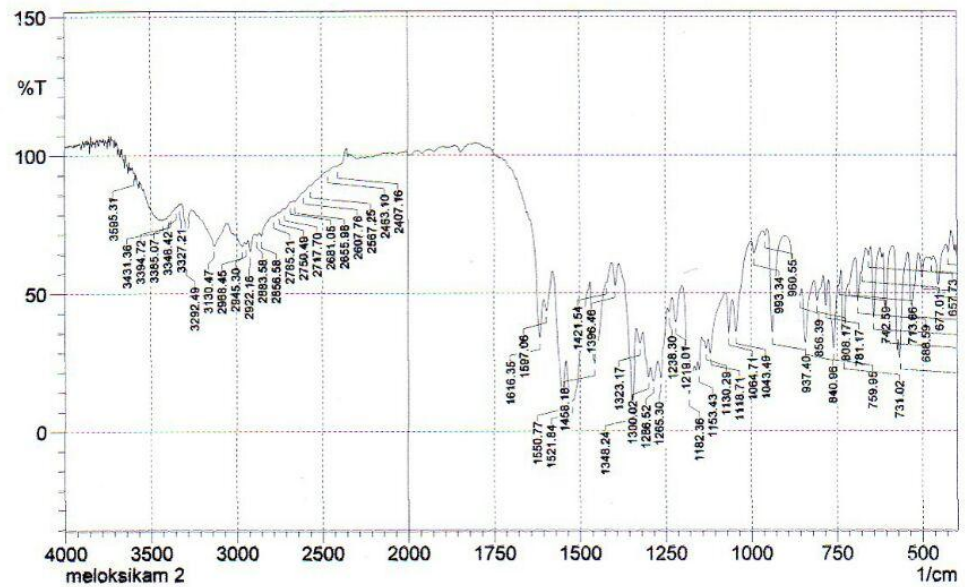
Faktor pengenceran 10 kali

$$4,969 \times 10 = 49,69 \text{ ppm}$$

b. FTIR

1. Meloksikam

SHIMADZU



	Peak	Intensity	Corr. intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	426.27	64.717	5.17	432.05	418.55	2.273	0.229
2	455.2	52.969	11.809	466.77	433.98	6.979	0.951
3	474.49	62.035	1.142	478.35	468.7	1.956	0.037
4	501.49	55.781	8.028	511.14	489.92	4.629	0.47
5	532.35	45.713	19.02	542	513.07	7.692	2.221
6	565.14	26.672	10.42	569	543.93	7.928	0.555
7	607.58	36.19	29.193	615.29	588.29	6.768	1.901
8	642.3	41.167	25.109	650.01	624.94	6.302	1.835
9	657.73	63.666	2.979	665.44	651.94	2.502	0.122
10	677.01	57.206	1.495	678.94	667.37	2.351	0.008
11	688.59	46.963	12.532	696.3	682.8	3.658	0.606
12	713.66	53.171	1.05	715.59	698.23	4.023	0.016
13	731.02	26.806	29.474	736.81	719.45	6.64	2.155
14	742.59	52.627	1.921	744.52	738.74	1.451	0.012
15	759.95	30.172	23.139	773.46	748.38	9.852	2.999
16	781.17	45.347	10.159	788.89	775.38	4.052	0.599
17	808.17	47.483	7.597	815.89	790.81	7.229	0.813
18	840.96	32.173	19.845	850.61	817.82	11.632	2.538
19	856.39	48.938	4.248	898.83	852.54	10.534	0.459
20	937.4	35.848	36.341	952.84	906.54	10.948	4.264
21	960.55	70.688	1.98	964.41	954.76	1.384	0.059
22	993.34	64.541	4.749	999.13	966.34	5.314	0.37
23	1043.49	36.051	15.251	1053.13	1001.06	14.031	1.825
24	1064.71	35.563	13.252	1072.42	1055.06	6.385	0.939
25	1118.71	28.251	7.131	1124.5	1074.35	19.375	0.697
26	1130.29	30.111	2.774	1136.07	1126.43	4.842	0.184
27	1153.43	22.051	5.746	1157.29	1143.79	7.633	0.588
28	1182.36	13.43	21.74	1201.65	1168.86	19.018	3.965
29	1219.01	39.541	10.346	1228.66	1203.58	8.584	1.147
30	1238.3	43.111	2.749	1242.16	1230.58	3.979	0.161
31	1265.3	19.242	11.032	1273.02	1244.09	15.589	2.066
32	1286.52	18.053	5.894	1294.24	1274.95	13.131	1.271
33	1300.02	19.694	5.79	1315.45	1296.16	11.69	1.052



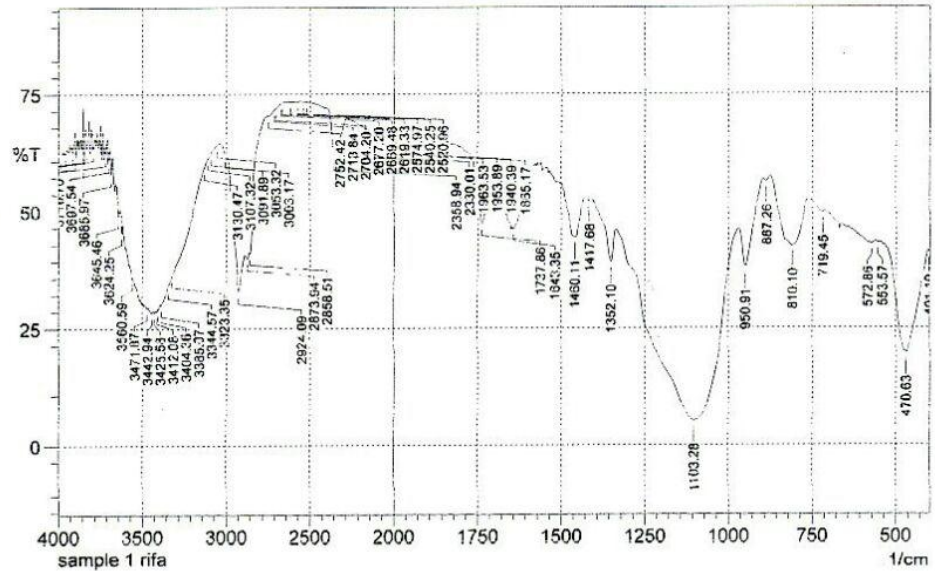
34	1323.17	31.9	4.179	1332.81	1317.38	7.292	0.476
35	1348.24	8.459	35.103	1384.89	1334.74	24.085	7.772
36	1396.46	52.673	8.129	1406.11	1386.82	4.686	0.518
37	1421.54	53.881	0.901	1423.47	1408.04	3.685	0.039
38	1458.18	24.337	29.701	1469.76	1423.47	19.582	7.19
39	1521.84	10.925	22.436	1541.12	1471.69	43.717	14.074
40	1550.77	12.23	19.399	1579.7	1543.05	20.424	4.769
41	1597.06	43.536	6.625	1602.85	1581.63	6.602	0.708
42	1616.35	33.97	21.72	1651.07	1604.77	12.279	2.568
43	2407.16	96.121	0.536	2411.02	2358.94	0.461	0.354
44	2463.1	94.394	0.124	2465.03	2418.74	0.95	0.004
45	2567.25	89.051	0.313	2571.11	2472.74	3.717	0.063
46	2607.76	86.787	0.282	2611.62	2573.04	2.174	0.037
47	2655.98	83.491	0.358	2659.84	2611.62	3.393	0.055
48	2681.05	83.145	0.098	2682.98	2667.55	1.219	0.004
49	2717.7	80.609	0.319	2721.56	2684.91	3.22	0.06
50	2750.49	79.365	0.248	2752.42	2729.27	2.262	0.035
51	2785.21	77.977	0.306	2791	2754.35	3.838	0.053
52	2856.58	70.911	2.037	2868.15	2792.93	9.467	0.156
53	2883.58	71.055	0.772	2893.22	2870.08	3.377	0.057
54	2922.16	65.227	4.842	2933.73	2897.08	5.995	0.445
55	2945.3	67.92	1.064	2954.95	2935.66	3.178	0.072
56	2968.45	67.146	0.906	2974.23	2956.87	2.944	0.061
57	3130.47	67.333	6.908	3174.83	3062.96	16.647	2.319
58	3292.49	61.028	20.556	3313.71	3261.63	6.683	2.014
59	3327.21	82.232	0.36	3332.99	3323.35	0.812	0.011
60	3348.42	81.132	0.379	3352.28	3342.64	0.863	0.011
61	3385.07	78.45	0.351	3388.93	3354.21	3.402	0.03
62	3394.72	77.93	0.14	3396.64	3388.93	0.821	0.001
63	3431.36	76.533	0.318	3441.01	3427.51	1.556	0.015
64	3595.31	93.711	0.694	3604.96	3593.38	0.305	0.038

Comment;
meloksikam 2

Date/Time; 2/24/2018 7:29:49 AM
No. of Scans; 10
Resolution; 4 [1/cm]
Apodization; Happ-Genzel
User; Lab 01

2. *Solid* SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil

SHIMADZU



Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area	
1	401.19	41.035	0.365	403.12	399.26	1.486	0.007
2	470.63	19.601	0.958	472.56	405.05	36.766	0.689
3	553.57	43.03	0.301	559.36	545.85	4.926	0.019
4	572.86	42.854	0.391	578.64	561.29	6.343	0.035
5	719.45	49.484	0.615	759.95	715.59	12.988	0.07
6	810.1	42.446	3.491	827.46	761.88	22.323	1.398
7	887.26	56.187	0.759	894.97	875.68	4.762	0.059
8	950.91	38.095	10.8	970.19	896.9	24.629	3.368
9	1103.28	5.198	40.784	1334.74	972.12	268.721	146.273
10	1352.1	39.084	8.235	1409.96	1336.67	24.505	1.852
11	1417.68	52.137	0.583	1425.4	1411.89	3.781	0.027
12	1460.11	44.42	9.782	1498.69	1427.32	22.073	3.126
13	1643.35	46.106	1.212	1647.21	1577.77	19.099	0.293
14	1737.86	47.137	12.605	1772.58	1707	17.347	2.686
15	1865.17	64.305	0.496	1869.02	1859.38	1.836	0.016
16	1940.39	64.634	0.21	1942.32	1926.89	2.896	0.004
17	1953.89	64.748	0.032	1955.82	1944.25	2.181	0.002
18	1963.53	64.661	0.168	1982.82	1957.75	4.72	0.012
19	2330.01	64.169	0.236	2331.94	2281.79	8.581	0.022
20	2358.94	61.125	6.118	2393.66	2347.37	8.255	0.704
21	2520.96	73.217	0.097	2526.75	2517.1	1.304	0.003
22	2540.25	73.269	0.148	2549.89	2536.39	1.818	0.006
23	2574.97	73.331	0.062	2578.83	2565.33	1.812	0.002
24	2619.33	73.223	0.128	2623.19	2613.55	1.302	0.003
25	2669.48	73.12	0.048	2671.41	2661.77	1.308	0.003
26	2677.2	72.916	0.111	2681.05	2671.41	1.317	0.003
27	2704.2	71.961	0.103	2706.13	2681.05	3.515	0.014
28	2713.84	71.662	0.085	2715.77	2706.13	1.386	0.003
29	2752.42	70.289	0.225	2756.28	2717.7	5.782	0.058
30	2858.51	41.054	1.332	2862.36	2758.21	22.286	0.106
31	2873.94	39.83	1.172	2889.37	2864.29	9.878	0.155
32	2924.09	32.689	14.648	2955.45	2891.3	37.746	6.438
33	3003.17	61.855	0.551	3032.1	2997.38	6.947	0.04



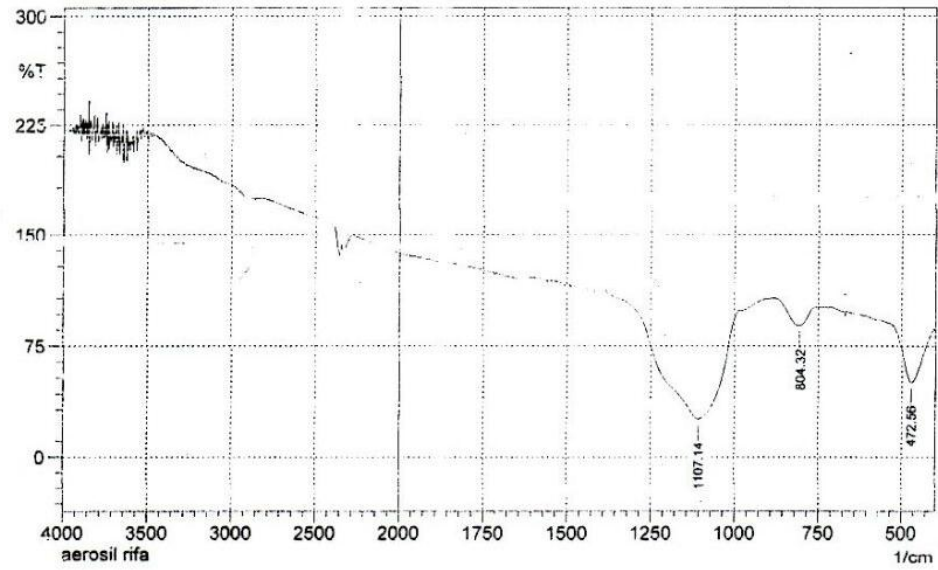
34	3053.32	64.016	0.15	3055.24	3045.6	1.853	0.004
35	3091.89	62.216	0.1	3093.82	3057.17	7.287	0.006
36	3107.32	61.318	0.161	3109.25	3097.68	2.427	0.01
37	3130.47	59.192	0.256	3132.4	3109.25	5.081	0.013
38	3323.35	36.25	0.237	3325.28	3132.4	64.674	0.655
39	3344.57	33.863	0.218	3346.5	3325.28	9.673	0.039
40	3385.07	30.002	0.627	3388.93	3348.42	20.256	0.255
41	3404.36	29.031	0.354	3406.29	3396.64	5.126	0.039
42	3412.08	28.595	0.436	3417.86	3408.22	5.217	0.037
43	3425.58	28.321	0.487	3429.43	3419.79	5.244	0.04
44	3442.94	28.319	0.565	3452.58	3437.15	8.394	0.072
45	3471.87	29.292	0.371	3475.73	3466.08	5.12	0.026
46	3560.59	35.689	0.678	3568.31	3558.67	4.276	0.088
47	3624.25	45.445	3.401	3630.03	3620.39	3.176	0.173
48	3645.46	49.021	4.373	3649.32	3639.68	2.899	0.189
49	3685.97	57.976	4.639	3689.83	3678.25	2.597	0.2
50	3697.54	60.931	2.459	3701.4	3691.75	2.008	0.102
51	3718.76	62.238	2.729	3724.54	3712.97	2.292	0.137
52	3793.98	63.327	1.105	3795.91	3786.27	1.835	0.042
53	3834.49	63.007	4.489	3838.34	3822.91	2.892	0.271
54	3849.92	59.703	11.196	3853.77	3840.27	2.569	0.444
55	3898.14	61.578	4.902	3903.92	3892.35	2.29	0.229
56	3913.57	62.564	2.222	3917.43	3905.85	2.24	0.109
57	3956	62.354	0.6	3961.79	3950.22	2.347	0.025
58	3984.93	61.743	0.543	3990.72	3971.43	3.972	0.036

Comment:
sample 1 rifa

Date/Time: 2/20/2018 9:27:36 AM
No. of Scans: 10
Resolution: 4 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel
User: Lab 01

3. Aerosil

SHIMADZU

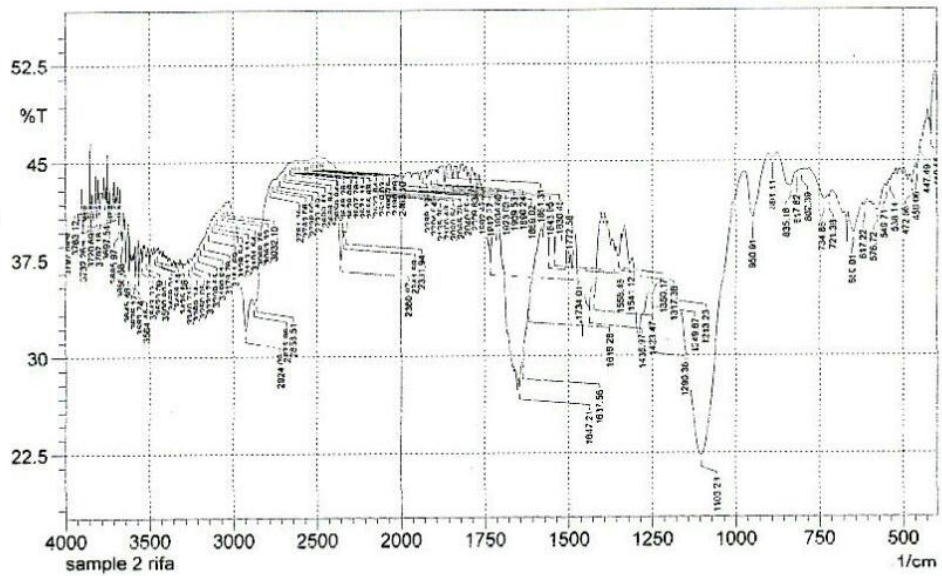


	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	472.56	50.62	38.12	563.21	405.05	22.3	14.39
2	804.32	88.57	14.58	885.33	758.02	1.7	3.84
3	1107.14	25.76	75.79	1332.81	983.7	90.24	94.04

Comment:
aerosil rifa

Date/Time: 2/20/2018 9:34:14 AM
No. of Scans: 10
Resolution: 4 [1/cm]
Apodization: Happ-Genzel

4. Solid SNEDDS meloksikam dengan adsorben crospovidone



	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	410.84	50.993	0.231	412.77	405.05	2.218	0.003
2	418.55	46.964	3.375	428.2	414.7	4.237	0.178
3	447.49	46.376	0.397	449.41	430.13	6.252	0.038
4	459.06	44.308	0.689	460.99	449.41	3.976	0.049
5	472.56	43.188	1.058	480.28	462.92	6.207	0.076
6	538.14	43.439	0.153	540.07	530.42	3.464	0.005
7	549.71	42.925	0.345	553.57	542	4.221	0.021
8	576.72	41.158	0.849	586.36	555.5	11.668	0.149
9	617.22	41.365	0.413	621.08	609.51	4.398	0.02
10	650.01	39.45	1.523	663.51	623.01	15.943	0.328
11	721.38	42.126	0.216	723.31	711.73	4.306	0.008
12	734.88	41.971	0.662	781.17	725.23	20.483	0.142
13	802.39	44.266	0.027	804.32	796.6	2.729	0.001
14	817.82	44.072	0.03	819.75	806.25	4.786	0
15	835.18	43.047	0.412	842.89	821.68	7.688	0.045
16	891.11	45.221	0.338	902.69	877.61	8.608	0.048
17	950.91	40.651	3.958	974.05	904.61	25.478	1.292
18	1103.28	22.299	16.939	1201.65	975.98	112.096	21.296
19	1213.23	35.22	0.274	1226.73	1203.58	10.451	0.041
20	1249.87	34.61	0.481	1259.52	1228.66	14.036	0.061
21	1290.38	31.22	5.235	1309.67	1261.45	22.81	1.48
22	1317.38	37.054	1.034	1332.81	1311.59	8.934	0.146
23	1350.17	37.63	1.073	1357.89	1344.38	5.673	0.107
24	1423.47	34.372	1.797	1427.32	1402.25	10.641	0.222
25	1436.97	33.383	1.67	1450.47	1433.11	8.121	0.199
26	1541.12	37.799	3.369	1546.91	1537.27	3.907	0.189
27	1558.48	37.636	2.815	1562.34	1552.7	3.907	0.125
28	1618.28	33.482	0.397	1620.21	1581.63	16.579	0.018
29	1637.56	29.109	0.813	1639.49	1620.21	9.721	0.094
30	1647.21	27.535	1.249	1651.07	1641.42	5.248	0.066
31	1734.01	37.138	4.299	1759.08	1722.43	14.65	0.78
32	1772.58	42.561	1.349	1776.44	1766.8	3.509	0.059
33	1830.45	43.758	0.997	1834.3	1820.8	4.774	0.063



34	1843.95	43.636	1.096	1851.66	1840.09	4.102	0.06
35	1861.31	44.64	0.068	1863.24	1855.52	2.697	0.004
36	1869.02	43.389	1.269	1872.88	1863.24	3.432	0.056
37	1890.24	44.085	0.362	1892.17	1880.6	4.074	0.012
38	1909.53	44.027	0.403	1913.39	1901.81	4.093	0.018
39	1923.03	43.684	0.632	1926.89	1915.31	4.128	0.038
40	1934.6	44.237	0.018	1936.53	1928.82	2.731	0.001
41	1942.32	43.607	0.601	1950.03	1938.46	4.13	0.027
42	1992.47	43.752	0.424	1996.32	1984.75	4.128	0.022
43	2009.83	44.063	0.015	2011.76	2004.04	2.744	0.001
44	2040.69	43.717	0.076	2044.54	2027.19	6.215	0.002
45	2065.76	43.454	0.132	2067.69	2052.26	5.56	0.007
46	2090.84	43.352	0.077	2092.77	2075.41	6.282	0.004
47	2100.48	43.393	0.006	2102.41	2094.69	2.796	0
48	2135.2	43.332	0.088	2148.7	2131.34	6.293	0.007
49	2204.64	43.728	0.078	2214.28	2196.92	6.228	0.006
50	2268.29	43.984	0.072	2279.86	2262.5	6.185	0.006
51	2331.94	39.582	0.246	2333.87	2281.79	19.705	0.094
52	2341.58	39.198	0.797	2347.37	2335.8	4.665	0.053
53	2360.87	37.47	3.86	2401.38	2349.3	20.033	0.75
54	2463.1	45.281	0.117	2470.81	2453.45	5.966	0.01
55	2480.46	45.341	0.053	2482.39	2472.74	3.308	0.002
56	2499.75	45.272	0.113	2505.53	2490.1	5.304	0.009
57	2519.03	45.275	0.087	2522.89	2507.46	5.302	0.008
58	2532.54	45.232	0.075	2536.39	2524.82	3.982	0.004
59	2555.68	45.112	0.122	2561.47	2546.04	5.326	0.008
60	2571.11	45.104	0.08	2574.97	2563.4	3.994	0.003
61	2607.76	45.087	0.092	2613.55	2603.9	3.332	0.004
62	2628.98	45.077	0.114	2632.83	2621.26	3.999	0.007
63	2648.26	45.055	0.066	2650.19	2634.76	5.336	0.007
64	2659.84	44.916	0.136	2667.55	2655.98	4.016	0.007
65	2686.84	44.569	0.111	2690.7	2679.13	4.049	0.006
66	2698.41	44.334	0.065	2700.34	2692.63	2.713	0
67	2723.49	44.02	0.055	2725.42	2715.77	3.426	0.003
68	2738.92	43.751	0.102	2744.71	2727.35	6.212	0.008
69	2762.06	43.64	0.065	2765.92	2756.28	3.468	0.003
70	2781.35	43.236	0.048	2783.28	2765.92	6.284	0.004
71	2858.51	34.408	0.286	2860.43	2785.21	29.875	0.029
72	2875.86	34.03	0.428	2889.37	2862.36	12.562	0.066
73	2924.09	32.02	4.49	2999.31	2891.3	48.393	2.511
74	3032.1	41.84	0.207	3041.74	3024.38	6.547	0.015
75	3053.32	41.64	0.133	3055.24	3043.67	4.379	0.006
76	3068.75	41.457	0.114	3072.6	3061.03	4.411	0.006
77	3101.54	41.109	0.157	3103.46	3091.89	4.459	0.016
78	3113.11	40.81	0.229	3116.97	3105.39	4.483	0.015
79	3128.54	40.554	0.17	3130.47	3118.9	4.512	0.011
80	3151.69	39.901	0.277	3157.47	3132.4	9.909	0.035
81	3176.76	39.211	0.117	3178.69	3159.4	7.772	0.026
82	3199.91	38.822	0.04	3201.83	3186.4	6.32	0.01
83	3209.55	38.298	0.217	3213.41	3201.83	4.796	0.015
84	3230.77	37.787	0.268	3232.7	3221.12	4.862	0.028
85	3250.05	37.472	0.349	3255.84	3234.62	8.982	0.048
86	3269.34	37.261	0.38	3275.13	3259.7	6.579	0.035
87	3340.71	37.004	0.355	3344.57	3334.02	4.143	0.02
88	3425.58	37.804	0.451	3433.29	3421.72	4.86	0.031
89	3456.44	38.297	0.177	3458.37	3448.72	4.011	0.015
90	3468.01	38.08	0.365	3471.87	3460.3	4.834	0.026
91	3500.8	37.276	0.966	3504.66	3495.01	4.076	0.051
92	3520.09	37.766	0.873	3529.73	3512.37	7.264	0.095
93	3543.23	37.367	1.126	3547.09	3537.45	4.054	0.065
94	3564.45	35.593	3.31	3568.31	3554.81	5.794	0.228
95	3583.74	36.21	2.225	3587.6	3576.02	4.974	0.147



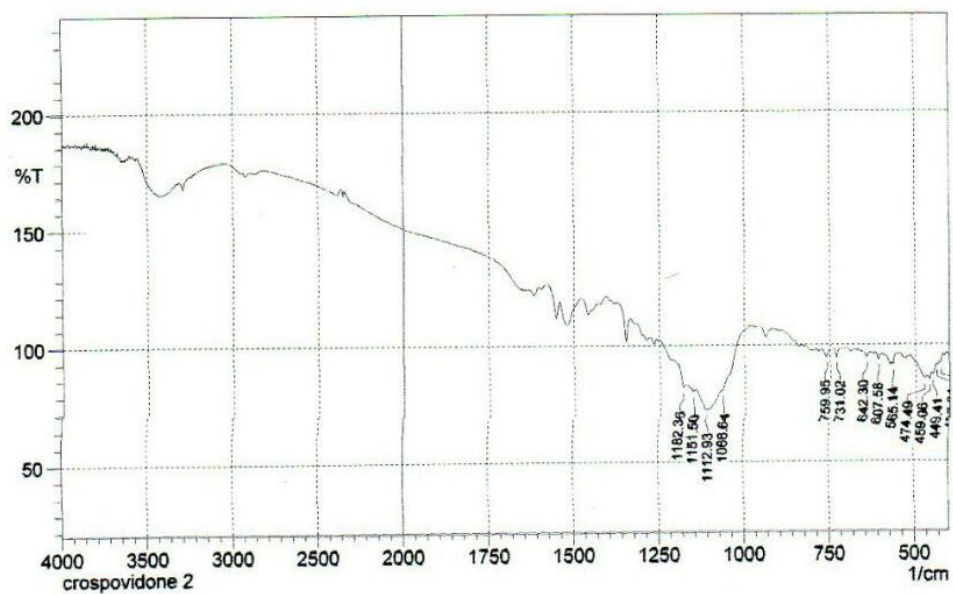
96	3626.17	36.66	3.348	3630.03	3620.39	4.04	0.183
97	3645.46	37.185	3.295	3649.32	3635.82	5.609	0.248
98	3666.68	39.052	2.746	3676.32	3658.96	6.917	0.338
99	3685.97	40.209	2.806	3689.83	3678.25	4.434	0.173
100	3697.54	42.034	0.744	3701.4	3691.75	3.592	0.046
101	3707.18	41.494	1.609	3711.04	3701.4	3.642	0.099
102	3720.69	41.442	0.994	3724.54	3712.97	4.331	0.075
103	3732.26	40.363	2.312	3736.12	3726.47	3.724	0.129
104	3763.12	42.414	0.635	3770.84	3761.19	3.568	0.061
105	3797.84	40.892	1.94	3801.7	3788.19	5.113	0.142
106	3817.13	40.833	3.159	3820.98	3807.48	5.133	0.309
107	3834.49	40.649	1.895	3842.2	3822.91	7.365	0.214
108	3849.92	39.433	5.637	3853.77	3844.13	3.745	0.328
109	3867.28	40.699	1.797	3873.06	3855.7	6.639	0.255
110	3898.14	39.59	2.904	3903.92	3892.35	4.535	0.221
111	3915.5	40.357	1.396	3923.21	3905.85	6.719	0.171
112	3965.65	39.444	0.426	3971.43	3954.07	6.974	0.04
113	3981.08	39.432	0.126	3983.01	3973.36	3.879	0.01
114	3990.72	39.194	0.377	3994.58	3984.93	3.907	0.021

Comment;
sample 2 rifa

Date/Time; 2/20/2018 10:32:47 AM
No. of Scans; 10
Resolution; 4 [1/cm]
Apodization; Happ-Genzel
User; Lab 01

5. Crospovidone

SHIMADZU



	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	426.27	92.06	1.32	428.2	418.55	0.25	0.03
2	437.84	91.07	0.48	439.77	430.13	0.36	0.02
3	449.41	87.04	1.82	453.27	441.7	0.6	0.06
4	459.06	84.87	2.19	466.77	455.2	0.76	0.05
5	474.49	85.41	1.99	497.63	468.7	1.65	0.18
6	565.14	91.54	1.88	569	555.5	0.36	0.04
7	607.58	93.57	2.8	615.29	597.93	0.37	0.09
8	642.3	94.62	2.12	650.01	634.58	0.3	0.07
9	731.02	94.42	3.94	736.81	719.45	0.24	0.12
10	759.95	94.69	3.5	773.46	746.45	0.4	0.18
11	1066.64	80.73	0.64	1068.56	985.62	1.44	0.02
12	1112.93	72.32	8.55	1145.72	1070.49	8.98	2.03
13	1151.5	80.22	0.91	1157.29	1147.65	0.9	0.03
14	1182.36	81.83	2.79	1249.87	1176.58	2.22	0.08

Comment;
crospovidone 2

Date/Time; 2/24/2018 7:36:44 AM
No. of Scans; 10
Resolution; 4 [1/cm]
Apodization; Happ-Genzel

c. Particle size analyzer (PSA)

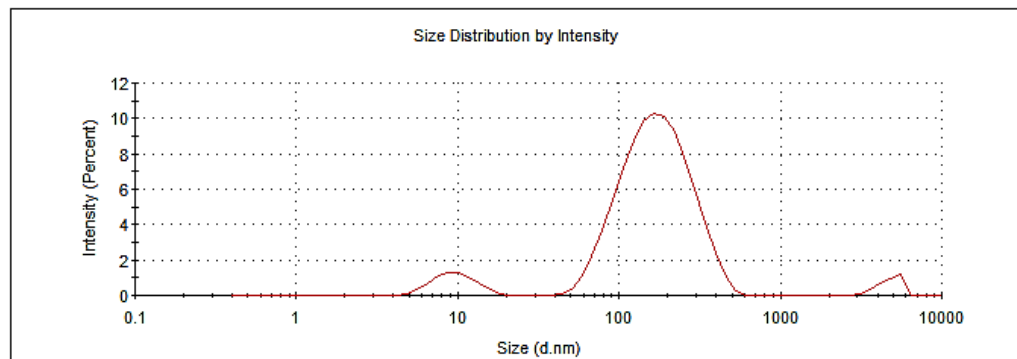
1. Dengan adsorben aerosil

Sample Name: nano emulsi R1 5	Dispersant Name: Water
SOP Name: mansettings.nano	Dispersant RI: 1,330
File Name: Rifa 2018.dts	Viscosity (cP): 1,0031
Record Number: 20	Measurement Date and Time: Kamis, 22 Februari 2018 1
Material RI: 1,55	
Material Absorbtion: 0,100	

Temperature (°C): 20,0	Duration Used (s): 80
Count Rate (kcps): 163,1	Measurement Position (mm): 1,25
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 122,2	Peak 1: 184,9	89,8	87,65
Pdl: 0,476	Peak 2: 9,818	6,9	2,792
Intercept: 0,956	Peak 3: 4757	3,2	745,4

Result quality : **Refer to quality report**



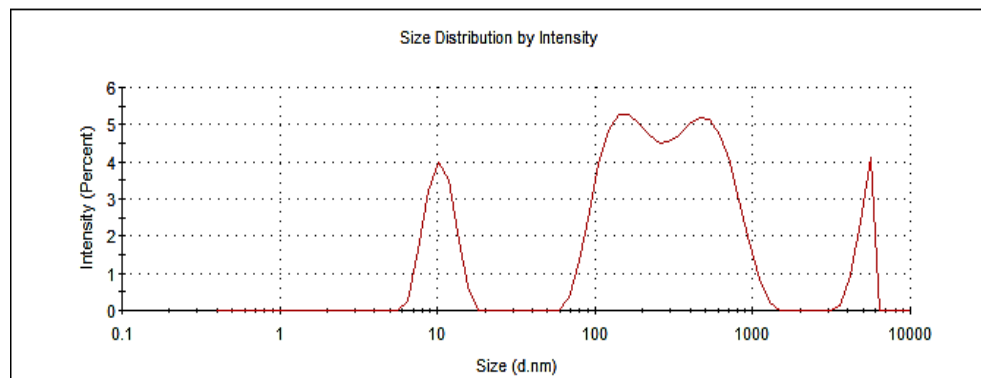
2. Dengan adsorben crosopvidone

Sample Name: nano emulsi R2 5
SOP Name: mansettings.nano
File Name: Rifa 2018.dts
Record Number: 25
Material RI: 1,55
Material Absorbtion: 0,100
Dispersant Name: Water
Dispersant RI: 1,330
Viscosity (cP): 1,0031
Measurement Date and Time: Kamis, 22 Februari 2018 14.34.53

Temperature (°C): 20,0
Count Rate (kcps): 338,2
Cell Description: Disposable sizing cuvette
Duration Used (s): 60
Measurement Position (mm): 4,65
Attenuator: 9

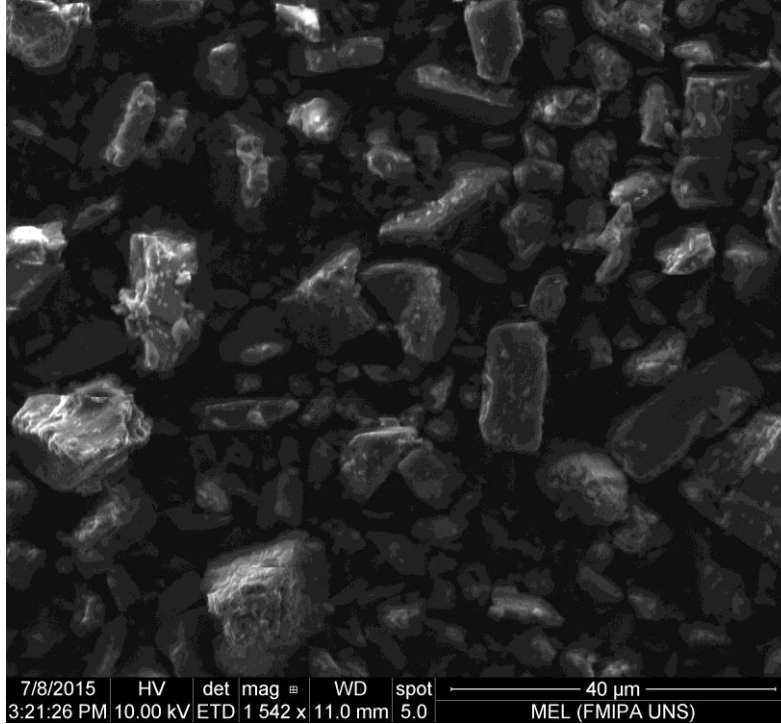
	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
Z-Average (d.nm): 168,1	Peak 1: 511,9	41,7	215,5
Pdl: 0,776	Peak 2: 161,7	36,3	53,09
Intercept: 0,933	Peak 3: 10,55	14,7	2,156

Result quality : Refer to quality report

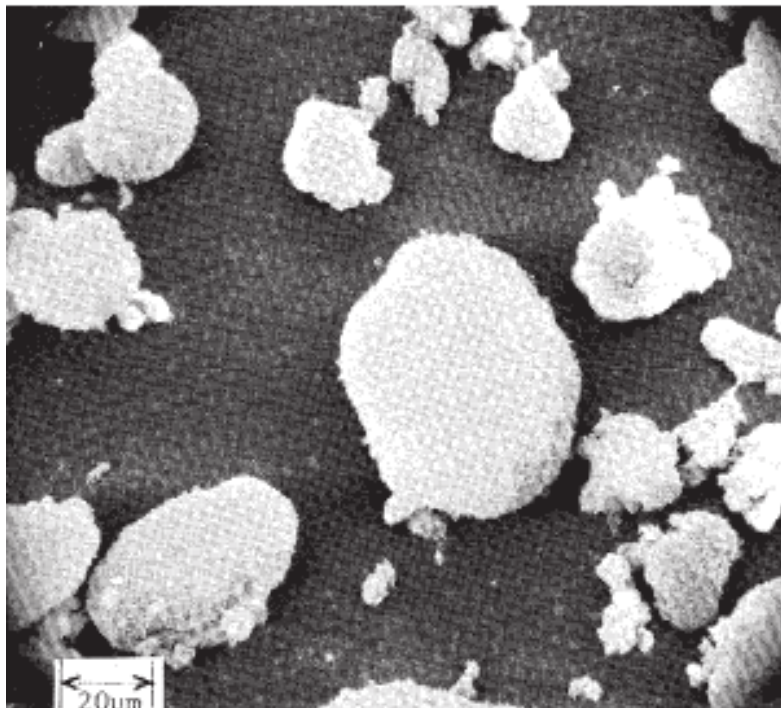


d. *Scanning electron microscopy (SEM)*

1. Meloksikam murni

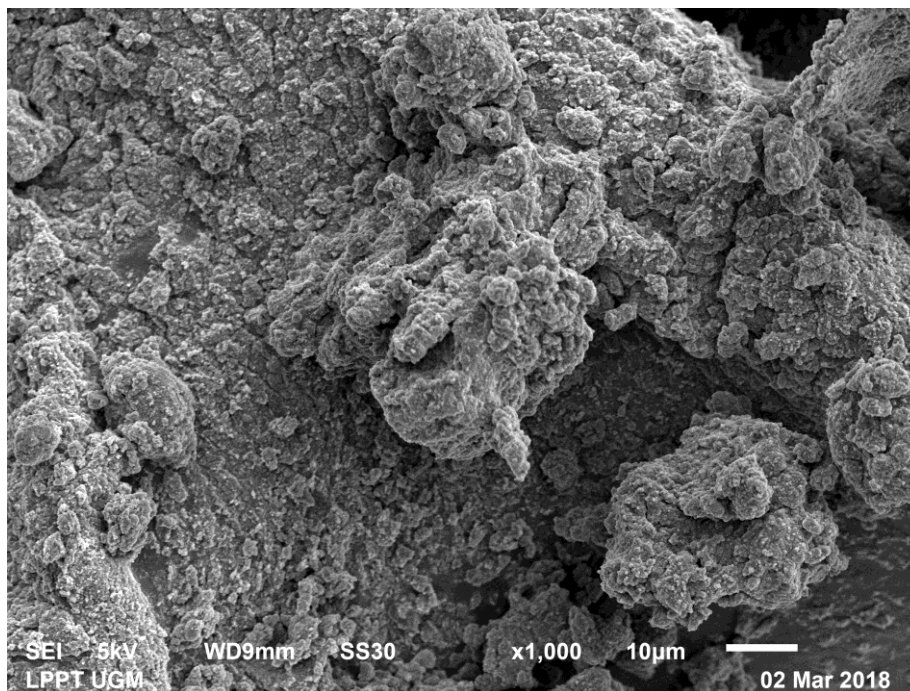


2. Aerosil murni



(Sumber : *Handbook of pharmaceutical excipient* 2009)

3. SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil



e. Uji disolusi

1. Meloksikam murni

1.1. Data disolusi

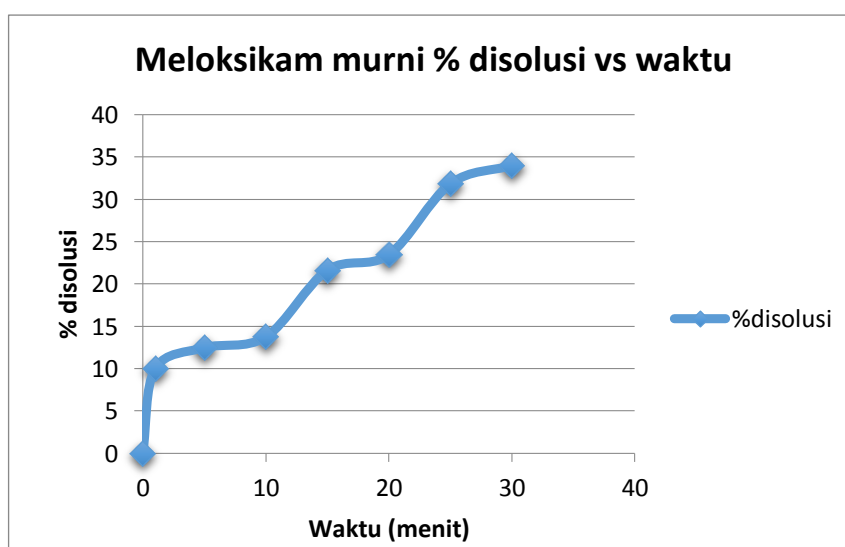
Menit ke -	Serapan	Kadar Sampel (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	% disolusi
0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,111	1,661	1,495	0,000	0,000	1,495	9,97
5	0,127	2,069	1,862	0,008	0,008	1,870	12,47
10	0,135	2,271	2,044	0,010	0,019	2,063	13,75
15	0,186	3,571	3,214	0,011	0,030	3,244	21,63
20	0,197	3,855	3,470	0,018	0,048	3,517	23,45
25	0,251	5,232	4,709	0,019	0,067	4,776	31,84
30	0,264	5,563	5,007	0,026	0,093	5,100	34,00

Kadar meloksikam = 5,007 mg

Kadar meloksikam dapat dihitung dengan mensubstitusikan serapan setiap waktu menggunakan persamaan kurva baku meloksikam dalam medium dapar fosfat pH 6,8 yaitu $y = 0,0459 + 0,0392x$ kemudian dikalikan dengan faktor pengenceran, dimana x (kadar disolusi) dan y (serapan)

Menit ke -	Serapan	% disolusi	AUC
0	0	0	0,00
1	0,111	9,97	4,98
5	0,127	12,47	44,87
10	0,135	13,75	65,55
15	0,186	21,63	88,44
20	0,197	23,45	112,69
25	0,251	31,84	138,22
30	0,264	34,00	164,60

1.2. Grafik disolusi meloksikam



2. Solid SNEDDS meloksikam

1.1. Data disolusi

Menit ke -	Serapan	Kadar Sampel (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	% disolusi
0	0	0	0	0	0	0	0,00
1	0,188	3,625	3,263	0,000	0,000	3,263	24,97
5	0,203	4,008	3,607	0,018	0,018	3,625	27,75
10	0,347	7,681	6,913	0,020	0,038	6,951	53,20
15	0,514	11,941	10,747	0,038	0,077	10,823	82,84
20	0,556	13,013	11,712	0,060	0,136	11,847	90,67
25	0,578	13,574	12,217	0,065	0,201	12,417	95,04
30	0,615	14,518	13,066	0,068	0,269	13,335	102,06

Kadar *solid* SNEDDS meloksikam = 13,066 mg

Kadar *solid* SNEDDS meloksikam dapat dihitung dengan mensubstitusikan serapan setiap waktu menggunakan persamaan kurva baku meloksikam dalam medium dapar fosfat pH 6,8 yaitu $y = 0,0459 + 0,0392x$ kemudian dikalikan dengan faktor pengenceran, dimana x (kadar disolusi) dan y (serapan)

- **Penimbangan *solid* SNEDDS meloksikam untuk uji disolusi**

Bobot akhir yang didapat dari solidifikasi SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil 2762 mg mengandung 30 mg meloksikam dengan randemen 92,07% dan secara FTIR meloksikam terikat sempurna dalam adsorben aerosil maka untuk mendapat *solid* SNEDDS meloksikam setara dengan dosis 15 mg ± 1381 mg.

Jadi, *solid* SNEDDS yang ditimbang untuk uji disolusi yang setara dengan dosis 15 mg adalah sebesar 1381 mg.

Menit ke -	Serapan	% disolusi	AUC
0	0	0,00	0,00
1	0,188	24,97	12,48
5	0,203	27,75	105,43
10	0,347	53,20	202,36
15	0,501	82,84	340,08
20	0,556	90,67	433,77
25	0,578	95,04	464,27
30	0,615	102,06	492,73

- **Rumus perhitungan disolusi**

$$X = \frac{(A-a)}{b} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$W = X \times \text{volume medium disolusi}$$

$$K = \frac{\text{volume sampling}}{\text{volume medium disolusi}} \times W_{n-1}$$

$$TKW = TKW_{n-1} + K$$

$$Q = W + TKW$$

$$\% W = \frac{Q}{\text{kandungan } \textit{solid} \textit{ SNEDDS meloksikam}} \times 100\%$$

Keterangan :

$$X = \text{kadar } \textit{solid} \textit{ SNEDDS meloksikam } (\mu\text{g/ml})$$

A	= serapan sampel
W	= jumlah obat yang terdisolusi (mg)
Medium disolusi	= 900 mL dapar fosfat pH 6,8
Volume sampling	= 5 mL
K	= koreksi (mg)
W_{n-1}	= jumlah obat terdisolusi pada pengambilan sampling sebelumnya (mg)
TKW	= total koreksi (mg)
TKW_{n-1}	= total koreksi pada sampling sebenarnya (mg)
Q	= jumlah obat yang terdisolusi total (mg)
% W	= persen disolusi (%)

Contoh perhitungan disolusi solid SNEDSS analog kurkumin

$$\begin{aligned}
 X_1 &= \frac{0,188-0,0459}{0,0362} \times 1 = 3,625 \mu\text{g/ml} & W_1 &= 3,625 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\
 & & &= 3263 \mu\text{g} = 3,263 \text{ mg} \\
 X_5 &= \frac{0,203-0,0459}{0,0362} \times 1 = 4,008 \mu\text{g/ml} & W_5 &= 4,008 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\
 & & &= 3607 \mu\text{g} = 3,607 \text{ mg} \\
 X_{10} &= \frac{0,347-0,0459}{0,0362} \times 1 = 7,681 \mu\text{g/ml} & W_{10} &= 7,681 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\
 & & &= 6912,9 \mu\text{g} = 6,9129 \text{ mg} \\
 X_{15} &= \frac{0,514-0,0459}{0,0362} \times 1 = 11,941 \mu\text{g/ml} & W_{15} &= 11,941 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\
 & & &= 10747 \mu\text{g} = 10,747 \text{ mg} \\
 X_{20} &= \frac{0,556-0,0459}{0,0362} \times 1 = 13,013 \mu\text{g/ml} & W_{20} &= 13,013 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\
 & & &= 11712 \mu\text{g} = 11,712 \text{ mg} \\
 X_{25} &= \frac{0,578-0,0459}{0,0362} \times 1 = 13,574 \mu\text{g/ml} & W_{25} &= 13,574 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\
 & & &= 12217 \mu\text{g} = 12,217 \text{ mg} \\
 X_{30} &= \frac{0,615-0,0459}{0,0362} \times 1 = 14,518 \mu\text{g/ml} & W_{30} &= 14,518 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\
 & & &= 13066 \mu\text{g} = 13,066 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

$$K_1 = \frac{5}{900} \times 0,00 = 0 \quad TKW_1 = 0,00 + 0,00 = 0,00$$

$$K_5 = \frac{5}{900} \times 3,263 = 0,018 \quad TKW_5 = 0,00 + 0,018 = 0,018$$

$$K_{10} = \frac{5}{900} \times 3,607 = 0,020 \quad \text{TKW}_{10} = 0,018 + 0,020 = 0,038$$

$$K_{15} = \frac{5}{900} \times 6,913 = 0,038 \quad \text{TKW}_{15} = 0,038 + 0,038 = 0,077$$

$$K_{20} = \frac{5}{900} \times 10,747 = 0,060 \quad \text{TKW}_{20} = 0,077 + 0,060 = 0,136$$

$$K_{25} = \frac{5}{900} \times 11,712 = 0,065 \quad \text{TKW}_{25} = 0,136 + 0,065 = 0,201$$

$$K_{30} = \frac{5}{900} \times 13,066 = 0,068 \quad \text{TKW}_{30} = 0,201 + 0,068 = 0,269$$

$$Q_1 = 3263 + 0,00 = 3263 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_1 = \frac{3,263}{13,066} \times 100\% = 24,97\%$$

$$Q_5 = 3,607 + 0,018 = 3,625 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_5 = \frac{3,625}{13,066} \times 100\% = 27,75\%$$

$$Q_{10} = 6,913 + 0,038 = 6,955 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{10} = \frac{6,955}{13,066} \times 100\% = 53,20\%$$

$$Q_{15} = 10,747 + 0,077 = 10,823 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{15} = \frac{10,823}{13,066} \times 100\% = 82,84\%$$

$$Q_{20} = 11,712 + 0,136 = 11,848 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{20} = \frac{11,848}{13,066} \times 100\% = 90,84\%$$

$$Q_{25} = 12,217 + 0,201 = 12,418 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{25} = \frac{12,418}{13,066} \times 100\% = 95,04\%$$

$$Q_{30} = 13,066 + 0,269 = 13,335 \text{ mg} \quad \rightarrow \% W_{30} = \frac{13,335}{13,066} \times 100\% = 102,06\%$$

Dissolution Efficiency (DE)

$$\text{Luas}_n(L) = \frac{1}{2} \text{ alas} \times (\% W_{n-1} + \% W_n)$$

$$\text{Luas}_1 = \frac{1}{2} \times (1-0) \times (0 + 24,97) = 12,48$$

$$\text{Luas}_5 = \frac{1}{2} \times (5-1) \times (24,97 + 27,75) = 105,43$$

$$\text{Luas}_{10} = \frac{1}{2} \times (10-5) \times (27,75 + 53,20) = 202,36$$

$$\text{Luas}_{15} = \frac{1}{2} \times (15-10) \times (53,20 + 82,83) = 340,08$$

$$\text{Luas}_{20} = \frac{1}{2} \times (20-15) \times (82,83 + 90,67) = 433,77$$

$$\text{Luas}_{25} = \frac{1}{2} \times (25-20) \times (90,67 + 95,07) = 464,27$$

$$\text{Luas}_{30} = \frac{1}{2} \times (30-25) \times (95,07 + 102,06) = 492,73$$

$$\text{Luas total} = 30 \times 100 = 3000$$

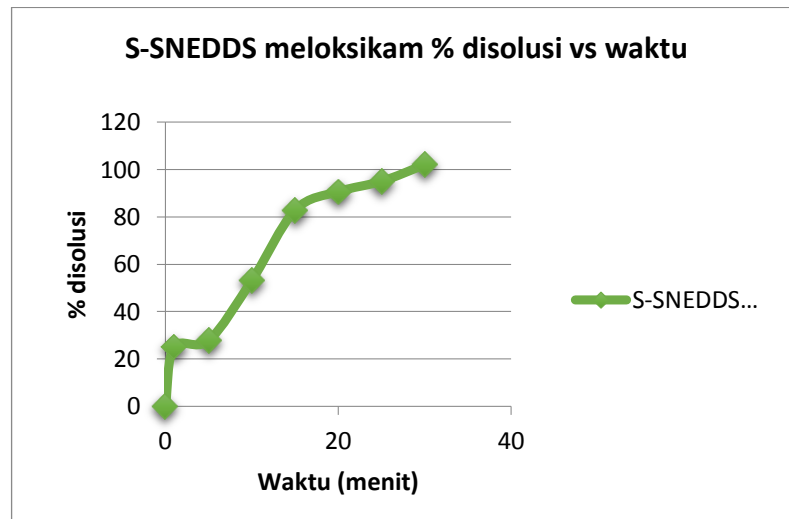
$$\text{Luas total AUC}_{1-30} = L_1 + L_5 + L_{10} + L_{15} + L_{20} + L_{25} + L_{30}$$

$$= 12,48 + 105,43 + 202,36 + 340,08 + 433,77 + 464,27 + 492,73$$

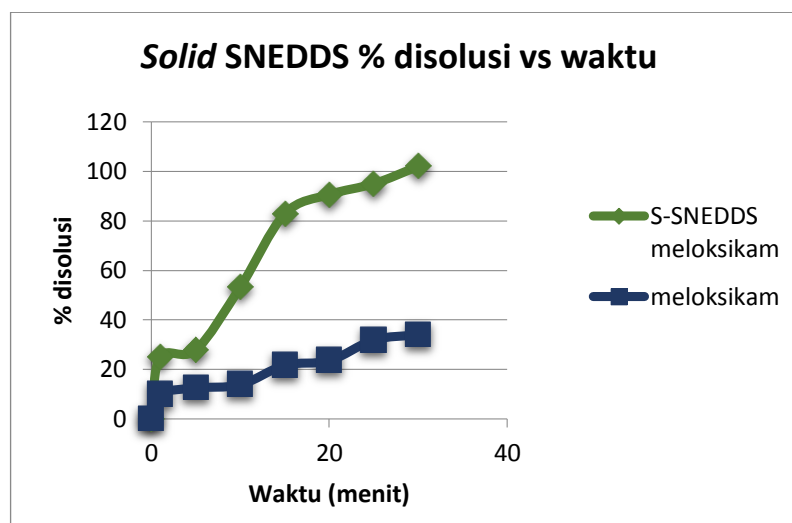
$$= 2051,13$$

$$DE_{30} = \frac{\text{Luas AUC}_{1-30}}{\text{Luas total}} \times 100\% = \frac{2051,13}{3000} \times 100\% = 68,371\%$$

1.2. Grafik disolusi *solid* SNEDDS meloksikam



1.3. Profil disolusi antara meloksikam murni dengan S-SNEDDS meloksikam



Lampiran 10. Data SPSS metode *Friedman test*

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
emulsification time	5,404	1	4	,081
drug loading	12,904	1	4	,023
persen transmitan	,016	1	4	,905

Nilai probabilitas *Lavene Statistic* dari *emulsification time* dan persen transmitan $p > 0,05$ (H_0 diterima). Sedangkan, *drug loading* $p < 0,05$ (H_0 ditolak) atau varians berbeda sehingga tidak dapat dilanjutkan analisis uji-T dan ANOVA.

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		emulsification time	drug loading	persen transmitan
N		6	6	6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	47,1450	62,4533	45,4000
	Std. Deviation	14,30122	14,00376	7,67568
Most Extreme Differences	Absolute	,312	,318	,267
	Positive	,287	,318	,267
	Negative	-,312	-,305	-,251
Kolmogorov-Smirnov Z		,765	,778	,654
Asymp. Sig. (2-tailed)		,602	,580	,785

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov-Smirnov* diperoleh signifikasi = $p > 0,05$ (H_0 diterima). Disimpulkan data tersebut terdistribusi normal.

Test Statistics^a

N	6
Chi-square	16,200
df	3
Asymp. Sig.	,001

a. Friedman Test

Hasil signifikasi = $0,001 < 0,05$ (H_0 ditolak), yang berarti rata-rata uji sampel *solid* SNEDDS dengan adsorben aerosil memiliki perbedaan yang signifikan dengan sampel *solid* SNEDDS dengan adsorben crospovidone.

Lampiran 11. Dokumentasi penelitian



Meloksikam murni



Neraca analitik



Stirrer



Sentrifugator



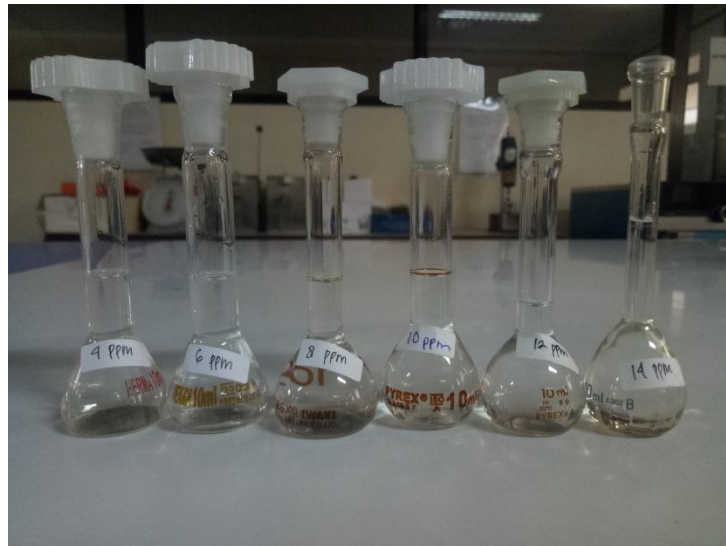
Spektrofotometer UV-Vis



Micropipet



Hasil emusification time



Kurva baku meloksikam dalam dapar fosfat pH 6,8