

**PENGEMBANGAN *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY*
SISTEM (SNEDDS) MELOKSIKAM MENGGUNAKAN
SURFAKTAN TWEEN 60 DAN TWEEN 80**



Oleh :

**Srimurni Widiastuti
19133801A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**PENGEMBANGAN *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY*
SISTEM (SNEDDS) MELOKSIKAM MENGGUNAKAN
*SURFAKTAN TWEEN 60 DAN TWEEN 80***

SKRIPSI

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

Oleh :

**Srimurni Widiastuti
19133801A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI
berjudul

**PENGEMBANGAN *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY*
SISTEM (SNEDDS) MELOKSIKAM MENGGUNAKAN
SURFAKTAN TWEEN 60 DAN TWEEN 80**

Oleh:

Srimurni Widiastuti
19133801A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 9 Juni 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,



Pembimbing,

Dr. P. Oetari, SU., M.M., M.Sc., Apt

Siti Aisyah, S.Farm., M.Sc., Apt

Pembimbing pendamping

Dewi Ekowati, S.Si., M.Sc., Apt

Penguji

1. Ilham Kuncahyo, S.Si., M.Sc., Apt
2. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc., Apt
3. Nur Aini Dewi, S.Farm., M.Sc., Apt
4. Siti Aisyah, S.Farm., M.Sc., Apt

1.
2.
3.
4.

PERNYATAAN

Dengan ini 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, Juni 2017



Srimurni Widiastuti

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada :
Kedua orang tuaku tercinta, Ibu Suharni dan Bapak
Sutarno
Adikku Ajeng Budi Rahayu
Adikku Aprilia Pramudianti
Adikku Restu Putra Wijaya
Teman - teman seperjuangan

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT. Yang telah melimpahkan rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan dan menyusun skripsi ini untuk memenuhi persyaratan guna mencapai derajat sarjana S-1 Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Skripsi berjudul **PENGEMBANGAN *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SISTEM* (SNEDDS) MELOKSIKAM MENGGUNAKAN SURFAKTAN TWEEN 60 DAN TWEEN 80**. Penulis berharap dapat bermanfaat bagi pembaca dan memberikan pengetahuan di bidang farmasi terutama dalam formulasi sediaan industri.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan laporan ini, banyak mendapat dorongan bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan studi dan skripsi ini.
3. Siti Aisyah, M.Sc., Apt., selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
4. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
5. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini
6. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku penguji pertama dan Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt. Selaku penguji kedua yang telah memberikan masukan demi kesempurnaan skripsi ini.
7. Bapak Sutarno dan Ibu tercinta serta adik – adikku (Ajeng, Dea, Restu) yang selalu memberikan dukungan moril maupun materiil serta doanya sehingga penulis dapat segera menyelesaikan skripsi ini.

8. Semua staf karyawan dan karyawan di Universitas Setia Budi Surakarta.
9. Teman – teman Teori 2 dan FST-OA, terima kasih atas doa dan dukungan serta kerja samanya selama empat tahun ini.
10. Sahabat – sahabat terdekatku (Arintya, Dewi, Galuh, Jovita, Novialvi, Aikta) yang selalu menemani dan memberikan semangat.
11. Penyemangatku Arintya Kumala Sagitafuri yang selalu menemani, membantu dan memberi semangat kepada penulis.
12. Teman – teman kerja ZOOM & WATCH (Dewi, Heni, Cece Afun, Koko Ferdy, Koko Leo, Koko Ricky, Koko Achian, Koko Yudhi dan Koko Afui) yang telah memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
13. Teman – teman S-1 Farmasi angkatan 2013 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas dukungan dan kerja samanya
14. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan bantuan kepada penulis sampai selesainya skripsi ini.

Penulis sadar, bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, maka dari itu saran dan kritik yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Penulis menerima dengan senang hati dan menjadikan bahan masukan serta perbaikan untuk masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi penulis khususnya dan bagi pembaca umumnya, amin.

Surakarta, Juni 2017



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN.....	ii
PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Meloksikam	4
B. SNEEDS	4
1. Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran	6
2. Sifat permukaan nanoemulsi	7
3. <i>Emulsification time</i>	7
4. Kelarutan	8
C. Minyak.....	8
D. Surfaktan.....	9
1. Tween 80	10
2. Tween 60	11
E. Kosurfaktan	11
F. <i>Simplex Lattice Design</i> (SLD).....	13
G. Landasan Teori	14
H. Hipotesa.....	15

BAB III	METODE PENELITIAN	16
A.	Populasi dan Sampel.....	16
B.	Variabel dalam Penelitian.....	16
1.	Identifikasi variabel utama	16
2.	Klasifikasi variabel utama	16
3.	Definisi operasional variabel utama	16
C.	Bahan dan Alat	17
1.	Bahan.....	17
2.	Alat	17
D.	Jalannya Penelitian	17
1.	Tempat penelitian	17
2.	Skrining surfaktan	17
3.	Verifikasi analisa	18
5.	Formula SNEDDS meloksikam	19
6.	Pembuatan SNEDDS meloksikam	19
7.	Uji karakteristik nanoemulsi	19
7.1.	<i>Transmitans</i>	19
7.2.	<i>Drugloading</i>	20
7.3.	<i>Emulsification time</i>	20
8.	Optimasi SNEDDS meloksikam	20
E.	Metode Analisa.....	20
F.	Skema jalan penelitian.....	21
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	22
A.	Verifikasi Analisis	22
B.	Pembuatan Kurva Kalibrasi.....	22
C.	Skrining Surfaktan.....	24
D.	Formulasi SNEDDS meloksikam.....	25
1.	% <i>Transmitan</i>	27
2.	<i>Drugloading</i>	29
3.	<i>Emulsification time</i>	30
BAB V	PENUTUP	35
A.	Kesimpulan.....	35
B.	Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	42

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia meloksikam (Sweetman 2009)	4
Gambar 2. Ilustrasi terbentuknya nanoemulsi (Kumar <i>et al</i> 2010)	5
Gambar 3. Struktur kimia asam oleat (Gooch 2007).....	9
Gambar 4. Ilustrasi struktur surfaktan (Murry 2008)	9
Gambar 5. Stuktur kimia tween 80 (Rowe <i>et al</i> 2013).....	10
Gambar 6. Stuktur kimia tween 60 (Rowe <i>et al</i> 2013).....	11
Gambar 7. Struktur kimia PEG 400 (Rowe <i>et al</i> 2009).....	13
Gambar 8. Skema jalanpenelitian	21
Gambar 9. Kurva kalibrasi meloksikam.	24
Gambar 10. <i>Counter plot % Transmitan</i>	28
Gambar 11. <i>Counter plot Drug loading</i>	30

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Parameter verifikasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam	22
Tabel 2. Hasil skrining dan kelarutan meloksikam dalam kosurfaktan	24
Tabel 3. Meloksikam dalam minyak, surfaktan dan kosurfaktan (Badran <i>et al</i> 2013).	25
Tabel 4. Formula SNEDDS meloksikam berdasarkan <i>Simplex Lattice Design</i>	26
Tabel 5. Hasil karakterisasi SNEDDS meloksikam.....	26
Tabel 6. Nilai parameter optimum SNEDDS meloksikam Progam <i>Design Expert 7.1.5</i>	32
Tabel 7. Formula optimum SNEDDS meloksikam progam <i>Design Expert 7.1.5</i>	33
Tabel 8. Hasil pemeriksaan karakteristik SNEDDS meloksikam metode <i>One Sample T-test</i>	34

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Bahan meloksikam	43
Lampiran 2. Alat-alat yang digunakan dalam praktikum	44
Lampiran 3. Skema jalan penelitian.....	45
Lampiran 4. Bentuk sediaan SNEDDS meloksikam	46
Lampiran 5. Pengujian karakteristik SNEDDS meloksikam	51
Lampiran 6. Pengujian karakteristik SNEDDS meloksikam	52
Lampiran 7. Penentuan panjang gelombang dan pembuatan kurva bakudengan metode UV-Visibel	55
Lampiran 8. Verifikasi analisa	57
Lampiran 9. Penentuan formula optimum SNEDDS meloksikam menggunakan <i>Design Expert</i>	59
Lampiran 10. Karakteristik Formula optimum SNEDDS meloksikam	66
Lampiran 11. Verifikasi formula optimum secara statistik.....	67

INTISARI

WIDIASTUTI S, 2017, PENGEMBANGAN *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SISTEM* (SNEDDS) MELOKSIKAM MENGGUNAKAN SURFAKTAN TWEEN 60 DAN TWEEN 80. SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA.

Meloksikam merupakan obat golongan antiinflamasi yang banyak digunakan dalam pengobatan arthritis, osteoarthritis dan penyakit sendi. Meloksikam sangat sukar larut air (0,009 mg/mL 25⁰C), pembuatan sediaan *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) untuk meningkatkan kelarutan. Tujuan dari penelitian ini mengetahui pengaruh jenis surfaktan tween 60 dan tween 80 terhadap kelarutan meloksikam, karakteristik formulasi SNEDDS meloksikam yang meliputi *emulsification time*, % *transmitan* serta *drug loading* dan mendapatkan formula optimum ditinjau dari karakteristik SNEDDS.

Skrining tween 60 dan tween 80 bertujuan untuk mengetahui surfaktan yang paling besar melarutkan meloksikam. Pembuatan emulsi menggunakan metode SNEDDS, perolehan formula SNEDDS meloksikam dengan *simplex lattice design*, perolehan formula optimum dengan program Design Expert 7.1.5. Parameter kritis dalam penelitian ini adalah *emulsification time*, % *transmitan* serta *drugloading*. Analisis data menggunakan *one sample t test*.

Tween 60 mampu melarutkan meloksikam paling besar dibandingkan dengan tween 80, hasil 14 formula SNEDDS meloksikam menggunakan *simplex lattice design* memiliki karakteristik parameter *drug loading* sebesar 2,16 ppm – 87,90 ppm, parameter % *transmitan* sebesar 20,81% - 78,55% dan parameter *emulsification time* 32,67 detik – 120,33 detik, optimasi SNEDDS meloksikam diperoleh proporsi minyak zaitun : tween 60 : PEG 400 (1,6 : 3,2 : 5,2).

Kata kunci : SNEDDS, meloksikam, tween 60, tween 80, *simplex lattice design*.

ABSTRACT

WIDIASTUTI S, 2017, THE DEVELOPMENT OF SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SISTEM (SNEDDS) MELOKSIKAM USING QUATERNARY TWEEN 60 AND TWEEN 80 .SKRIPSI , THE FACULTY PHARMACY , SETIA BUDI SURAKARTA UNIVERSITY.

Meloksikam a the antiinflamasi much used in the treatment of arthritis, osteoarthritis and joint disease. Meloksikam is very difficult water soluble (0,009 mg / ml 25⁰C), making self nano emulsifying drug delivery systems (SNEDDS) to improve solubility. The purpose of this research know the influence of quaternary tween 60 and tween 80 against solubility meloksikam, characteristic formulations SNEDDS meloksikam which includes emulsification time, % transmitan and drugloading and get a formula steady in terms of characteristic SNEDDS.

Screening tween 60 and tween 80 to understand quaternary greater dissolving meloksikam. Making use of SNEDDS emulsion, formula SNEEDS meloksikam with simplex lattice design, formula steady with the program experts 7.1.5 design. Critical parameters of the research is emulsification time, % transmitan and drug loading. Analysis of data using one sample t test.

Tween 60 unable to dissolve meloksikam greater than 80 tween, 14 formula SNEDDS meloksikam using simplex lattice design having characteristics drug loading parameters of 2,16 ppm - 87,90ppm, parameter % transmitan of 20,81 % - 78,55 % and parameter emulsification time 32,67 seconds - 120,33 seconds, optimize SNEDDS meloksikam the proportion of olive oil : tween 60 : PEG 400 (1,6: 3,2: 5,2).

Keyword : SNEDDS, meloksikam, tween 60, tween 80, simplex lattice design.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Meloksikam merupakan salah satu *non steroid anti inflammatory drug* (NSAID) yang bekerja sebagai inhibitor selektif siklooksigenase-2 (COX-2) yang memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi yang banyak digunakan dalam pengobatan arthritis, osteoarthritis dan penyakit sendi lainnya (Sweetman *et al* 2009).

Meloksikam di dalam *Biopharmaceutical Class System* (BCS) tergolong berada pada kelas II, dimana kelarutan dari meloksikam memiliki karakteristik kelarutan yang rendah tetapi permeabilitasnya yang tinggi. Meloksikam sangat sukar larut air (0,009 mg/mL 25⁰C) (Kim 2007). Rendahnya kelarutan dari meloksikam berpengaruh terhadap kemampuannya menembus membrane saluran cerna dan akan mempengaruhi kadar obat dalam plasma. Peningkatan kelarutan meloksikam salah satunya dengan membuat sediaan berupa sediaan berbasis minyak yang memudahkan untuk menembus membran saluran cerna. Peningkatan kelarutan meloksikam dilakukan dengan cara formulasi yang berbasis pada lipid. Penghantar obat dalam formulasi berbasis lipid merupakan solusi untuk jenis yang memiliki karakteristik kelarutan yang rendah dalam air. Sistem penghantaran obat yang berbasis lipid diantaranya *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) merupakan teknologi untuk meningkatkan kecepatan absorpsi dalam kategori *poorly water soluble drugs* (Singh *et al* 2010).

SNEDDS adalah suatu teknik penghantar obat yang terdiri atas campuran isotropik antara obat, minyak dan surfaktan, serta jika diperlukan dapat menambahkan kosurfaktan, sistem ini ketika bertemu dengan media air disertai agitasi yang ringan akan mampu membentuk suatu nanoemulsi (Rahul *et al* 2010), dengan ukuran di bawah 100 nm (Parmar *et al* 2011).

Formulai SNEDDS sangat dipengaruhi oleh komposisi minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Komposisi yang akan menentukan ukuran nanopartikel yang terbentuk dalam formulasi SNEDDS adalah minyak. Pemilihan jenis minyak

bergantung dengan kelarutan obat berdasarkan kemampuan melarut obat dalam minyak yang merupakan basis obat dalam SNEDDS. Minyak yang digunakan dalam penelitian adalah minyak zaitun, kandungan terbesar minyak zaitun adalah asam oleat (Gooch 2007). Minyak zaitun adalah minyak nabati yang memiliki rantai trigliserida yang tidak terlalu panjang sehingga akan mudah melarutkan obat yang lipofil, adanya minyak jenuh dengan konsentrasi kecil pada minyak zaitun akan memberikan stabilitas nanoemulsi yang baik (Singh *et al* 2009).

Surfaktan berperan untuk menurunkan tegangan permukaan, besarnya komposisi surfaktan akan memperkecil ukuran nanoemulsi yang dihasilkan. Surfaktan yang digunakan adalah tween 60 dan tween 80. Tween 80 merupakan surfaktan nonionik memiliki nilai HLB 15,0 yang sesuai dengan karakter surfaktan yang diperlukan dalam SNEDDS. Tween lebih stabil dan cocok digunakan sebagai surfaktan dalam formulasi SNEDDS karena memiliki nilai HLB yang cukup tinggi sehingga pembentukan nanoemulsi minyak dalam air lebih mudah. Kosurfaktan menentukan waktu emulsifikasi dalam media serta ukuran nanoemulsi, disebabkan molekul kosurfaktan akan menempatkan posisinya diantara surfaktan. Kosurfaktan yang digunakan adalah PEG 400 karena memiliki nilai HLB diatas 10 sehingga memenuhi persyaratan sebagai kosurfaktan pada formulasi SNEDDS, karena semakin tinggi nilai HLB maka pembentukan nanoemulsi minyak dalam air akan semakin mudah (Kommuru *et al* 2001).

SNEDDS yang baik ditentukan dari beberapa parameter meliputi *drug loading*, % *transmitand* dan *emulsification time*. Komposisi dari ketiga komponen yaitu minyak, surfaktan dan kosurfaktan harus dikaji lebih lanjut karena sangat mempengaruhi nilai optimum dari ketiga parameter tersebut.

Nanoemulsi yang dihasilkan harus stabil, karena mempengaruhi proses absorpsi. Sistem nanoemulsi yang stabil mampu melindungi obat untuk menembus membran plasma cerna dengan mudah. Komposisi surfaktan dan kosurfaktan sangat mempengaruhi kestabilan nanoemulsi untuk menjaga energi tegangan muka pada permukaan fase minyak. Penggunaan variasi surfaktan bertujuan untuk mengetahui surfaktan yang paling baik dalam formulasi SNEDDS melokalisasi.

Simplex lattice design (SLD) merupakan suatu metode untuk menentukan optimasi pada berbagai komposisi bahan yang berbeda. Metode ini akan menghasilkan formula optimum dengan jumlah total dari bahan berbeda yang konstan (Bolton 1997). Penelitian SNEDDS meloksikam ini menggunakan bantuan perangkat lunak *Design Expert* versi 7.1.5. Keuntungan penggunaan design penelitian ini adalah keefektifan penafsiran faktor dan interaksi, dapat memprediksi efek yang diinginkan ketika tidak terjadi interaksi sehingga memberikan efisiensi yang maksimal (Patel *et al* 2010).

B. Rumusan Masalah

Perumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Manakah pengaruh jenis surfaktan tween 60 dan tween 80 terhadap kelarutan meloksikam?
2. Bagaimanakah karakteristik formulasi SNEDDS meloksikam yang meliputi *emulsification time*, % *transmitan* serta *drug loading* yang dihasilkan?
3. Berapakah proporsi optimum minyak : surfaktan : kosurfaktan formulasi SNEDDS meloksikam menggunakan metode SLD?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

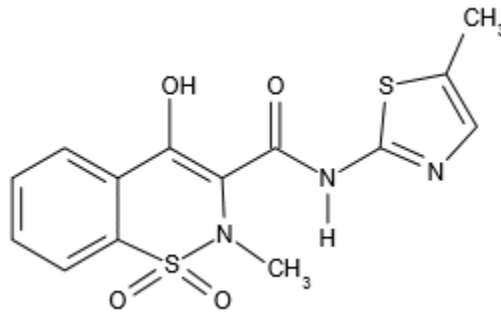
1. Mengetahui pengaruh jenis surfaktan tween 60 dan tween 80 terhadap kelarutan meloksikam.
2. Mengetahui karakteristik formulasi SNEDDS meloksikam yang meliputi *emulsification time*, % *transmitan* serta *drug loading*.
3. Mengetahui proporsi optimum minyak : surfaktan : kosurfaktan formulasi SNEDDS meloksikam menggunakan metode SLD.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pengembangan SNEEDS dan memberi informasi mengenai SNEEDS meloksikam sebagai alternatif baru dalam penggunaan secara oral.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Meloksikam



Gambar 1. Struktur kimia meloksikam (Sweetman 2009)

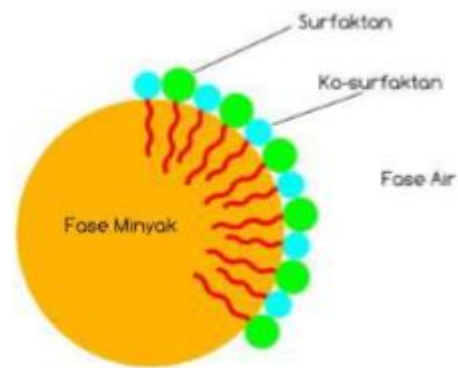
Meloksikam merupakan salah satu obat dari golongan obat NSAID yang termasuk dalam golongan derivat oksikam dan selektif menghambat enzim siklooksigenase 2 (COX-2). Meloksikam memiliki dosis efisien peroral paling kecil jika dibandingkan dengan obat AINS lain sebesar 7,5 – 15 mg/hari (Sweetman 2009). Bioavailabilitas meloksikam sekitar 89% tetapi lipofilitasnya tinggi sehingga absorpsi dan disolusinya terbatas akibatnya onset dari obat lambat (Singh 2009).

Meloksikam memiliki rumus kimia 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1dioxide, rumus kimia $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ sifat fisika kimia meloksikam yaitu memiliki koefisien partisi 3,43 oktanol/air ($\log P$ oktanol/air), berat molekul sebesar 351,4 g/mol. Meloksikam memiliki karakteristik berupa serbuk berwarna kuning pucat, kelarutan meloksikam tidak larut dalam air, sangat sedikit larut dalam alkohol dan metal alkohol, sedikit larut dalam aseton, larut dalam dimetilformamid (Sweetman 2009).

B. SNEEDS

SNEEDS adalah suatu teknik penghantar obat yang terdiri atas campuran isotropik antara obat, minyak dan surfaktan, serta jika diperlukan dapat menambahkan kosurfaktan, sistem ini ketika bertemu dengan media air disertai

agitasi yang ringan akan mampu membentuk suatu nanoemulsi (Rahul *et al* 2010), dengan ukuran di bawah 100 nm (Parmar *et al* 2011). Suasana lambung yang asam (asam lambung dan gerakan peristaltik) menyebabkan sistem ini teremulsifikasi secara spontan (Pateland 2007). SNEEDS mampu meningkatkan ketersediaan hayati obat dalam tubuh dengan meningkatkan solubilitas obat dan permeasi obat menembus membran intestinal akan lebih baik karena ukuran partikel yang kecil (Wang *et al* 2010). Nanoemulsi yang terbentuk bagian minyak terlindungi oleh bagian hidrofob dari surfaktan dan bagian hidrofil surfaktan berinteraksi dengan molekul air sehingga membentuk tetesan emulsi yang terdispersi dalam air.



Gambar 2. Ilustrasi terbentuknya nanoemulsi (Kumar *et al* 2010)

Formulasi SNEEDS dapat mengatasi permasalahan kecilnya absorpsi dan bioavailabilitas obat sehingga sangat baik dalam penerapan penghantar obat yang sukar larut dalam air karena kemampuannya untuk melarutkan obat yang bersifat lipofil (Kumar *et al* 2010).

SNEED memberi keuntungan berupa peningkatan ketersediaan hayati zat aktif dalam tubuh melalui penggunaan secara peroral, memberi luas permukaan yang besar dengan membran saluran cerna, stabilitas yang tinggi, menurunkan dosis pemberian obat ataupun frekuensi pemakaian (Shaji *et al* 2010), memberi profil absorpsi yang reproduibel, sangat efektif untuk obat yang memiliki target absorpsi di dalam lambung, melindungi obat sensitif terhadap pengaruh lingkungan lambung (Kumar *et al* 2010).

Self-emulsification terjadi ketika energi entropi fase terdispersi lebih besar daripada energi yang dibutuhkan untuk meningkatkan luas permukaan fase

terdispersi. Emulsi konvensional energi bebas sebanding dengan energi yang dibutuhkan untuk fase terdispersi memperluas permukaan antara fase minyak sebagai fase terdispersi terhadap media kontinu air sebagai fase dispers. Hal ini dirumuskan dengan persamaan (Singh *et al* 2009).

$$G = N_1 4 r^2 \dots\dots\dots(1)$$

Dimana nilai G sebagai nilai energi bebas (abaikan *free energy of mixing*), N sebagai jumlah droplet, r sebagai jari – jari droplet. Pada sistem emulsi tersebut, fenomena pemisahan antara 2 fase tidak terjadi disebabkan penurunan energi bebas dan energi antar muka yang dilakukan oleh surfaktan, berupa pembentukan monolayer pada permukaan droplet, yang mencegah terbentuknya *coalescence* (Raesuddin 2011). SNEDDS yang baik ditentukan dari campuran komposisi minyak, surfaktan dan kosurfaktan untuk memberikan nanoemulsi yang seragam, serta kemudahan droplet untuk melepaskan obat dari sistem (Douromis *et al* 2013).

SNEDDS dapat dikarakterisasi sebagai berikut:

1. Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran

Ukuran partikel merupakan faktor kritis dalam *self-emulsification* karena menentukan kecepatan dan kemudahan obat untuk terabsorpsi secara optimal (Benita *et al* 2004) serta stabilitas emulsi yang terbentuk (Rai *et al* 2010). Ukuran droplet yang kecil akan memperluas permukaan kontak droplet dengan cairan lambung sehingga pelepasan obat lebih cepat dibandingkan ukuran droplet yang besar (Nasimet *et al* 2013), semakin kecil ukuran partikel maka akan memudahkan obat untuk mencapai sel sasaran (Joseph *et al* 2013).

Distribusi ukuran atau *Polidispersity Index* merupakan nilai standar deviasi dari rata – rata ukuran partikel, yang mengindikasikan keseragaman ukuran nanoemulsi. Nilai PDI semakin dibawah 1 mengartikan keseragaman ukuran nanoemulsi yang terbentuk.

Determinasi ukuran partikel dan distribusi ukuran dapat dilakukan dengan menggunakan metode *light scattering* seperti PCS (*photon correlation spectroscopy*), menggunakan teknik mikroskop berupa *electron and atomic force microscopy* atau menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA).

2. Sifat permukaan nanoemulsi

Potensial zeta didefinisikan sebagai perbedaan potensial antara permukaan dari lapisan kontak antara fase terdispersi dengan fase dispers dan netral listrik pada larutan tersebut. Potensial zeta menunjukkan kestabilan sistem yang mengandung partikel – partikel terdispersi yang bermuatan sama dan saling berdekatan. Nilai potensial zeta akan menggambarkan keoptimalan antara gaya tolak – menolak dan gaya tarik – menarik antar partikel, bila gaya tolak – menolak lebih rendah daripada gaya tarik – menarik, maka partikel akan saling berdekatan dan bergabung. Fenomena ini dikenal sebagai flokulasi (Martin *et al* 1993).

Potensial zeta untuk emulsi o/w biasanya berharga negatif. Peningkatan nilai potensial zeta yang berharga negatif mengindikasikan stabilitas dari emulsi o/w yaitu gaya tolak – menolak antar partikel lebih besar daripada gaya tarik – menarik, sehingga mencegah terjadinya pembentukan agregat antar partikel dispers (Agrawal *et al* 2013).

3. *Emulsification time*

Emulsification time menggambarkan waktu yang dibutuhkan SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi ketika bertemu dengan cairan saluran cerna. *Self-emulsification time* mengacu pada *dispersibility test standard USP XXII dissolution apparatus 2* menggunakan media air pada suhu 37⁰C dengan putaran *paddle* 50 rpm.

Berdasarkan tampilan visual dan waktu yang dibutuhkan *emulsification time* terbagi kedalam 5 *grade*. *Grade A* memberikan tampilan visual jernih seperti air, dengan waktu yang dibutuhkan 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 1. *Grade D* memberikan memberi tampilan visual keruh (*grayish-white*), terlihat sedikit bagian minyak pada permukaan media, waktu yang dibutuhkan selama 2 menit lebih. *Grade E* memberikan tampilan droplet minyak yang besar pada bagian permukaan media. Nanoemulsi yang baik memberikan visual seperti yang dikategorikan pada *grade A* (Rahul *et al* 2012).

4. Kelarutan

Proses kelarutan (*solubility*) adalah transfer molekul minyak ke dalam inti surfaktan misel sehingga minyak yang tidak memiliki kelarutan terbatas dalam fase air menjadi larutan dalam air dalam bentuk tersolubilitas di dalam misel (Septianingrum 2013). Kelarutan dapat ditentukan dengan uji kelarutan yang bertujuan untuk mengidentifikasi larutan pembawa minyak, surfaktan dan kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS (Septianingrum 2013). Pemilihan larutan pembawa berupa minyak dapat meningkatkan kelarutan antibiotik lipofilik, memfasilitasi *self* emulsifikasi dan dapat meningkatkan fraksi obat yang diangkut melalui sistem limfatik usus serta meningkatkan absorpsi obat sepanjang saluran cerna (Wahyuningsih 2015).

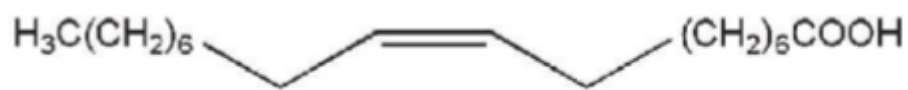
C. Minyak

Fase minyak merupakan media pembawa obat dalam formulasi SNEDDS. Minyak merupakan komponen penting dalam sediaan SNEDDS karena komponen ini yang memfasilitasi terjadinya emulsifikasi, selain itu minyak harus mampu menaikkan fraksi obat lipofil untuk tersirkulasi dalam sistem limfatik, sehingga mengurangi kemungkinan obat termetabolisme lintas pertama (Raesuddin 2011). Minyak nabati mengandung rantai trigliserida yang tidak terlalu panjang sehingga mudah untuk melarutkan obat yang bersifat lipofil. Modifikasi pada panjang dan pendeknya rantai trigliserida, beserta tingkat kejenuhan rantai trigliserida merupakan hal yang paling menentukan dan menjadi faktor penentu keberhasilan atau tidaknya suatu formulasi SNEDDS (Singh *et al* 2009). Minyak yang mengandung trigliserida rantai panjang sulit untuk teremulsi dibandingkan minyak yang rantai trigliserida lebih sedikit (Wulandari 2013).

Minyak termodifikasi akan memberikan produk degradasi yang mudah di ekskresi. Faktor terpenting untuk formulasi SNEDDS adalah minyak nabati yang mengandung asam lemak jenuh seperti kaproat, kaprilat, laurat dan asam miristat (Singh *et al* 2009). Minyak yang mengandung salah satu komponen tersebut sering menjadi pilihan untuk digunakan dalam formulasi SNEDDS karena memberi kegunaan yang potensial, stabilitas dan HLB yang optimal (Singh *et al*

2009). Pemilihan komposisi dan jenis minyak ditentukan berdasarkan mudah atau tidaknya dalam melarutkan obat.

Minyak yang digunakan dalam penelitian adalah minyak zaitun merupakan minyak yang mengandung asam lemak ekosanoleat (0,4%), palmitat (9%), palmitoleat (0,6%), stearat (3%), oleat (80%), linoleat (6%) dan linolenat (0,7%). Kandungan terbesar minyak zaitun adalah asam oleat $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ (Gooch 2007).



Gambar 3. Struktur kimia asam oleat (Gooch 2007)

D. Surfaktan

Surfaktan mempengaruhi terbentuknya emulsi dan terhadap karakteristik SNEDDS yang dihasilkan (Singh *et al* 2009). Surfaktan terbagi menjadi 2 bagian yaitu bagian hidrofil yang terdiri dari gugus karboksilat yang terionkan memudahkan untuk berinteraksi dengan air. Bagian hidrofob yang terdiri atas rantai hidrokarbon yang bersifat nonpolar sehingga mempermudah untuk berinteraksi dengan minyak, lipid, triasil gliserol dan golongan nonpolar lainnya (Murry 2008).



Gambar 4. Ilustrasi struktur surfaktan (Murry 2008)

Faktor yang dipertimbangkan dari pemilihan surfaktan adalah HLB dan keamanan (*safety*). Hasil droplet SNEDDS yang dihasilkan dipengaruhi oleh HLB

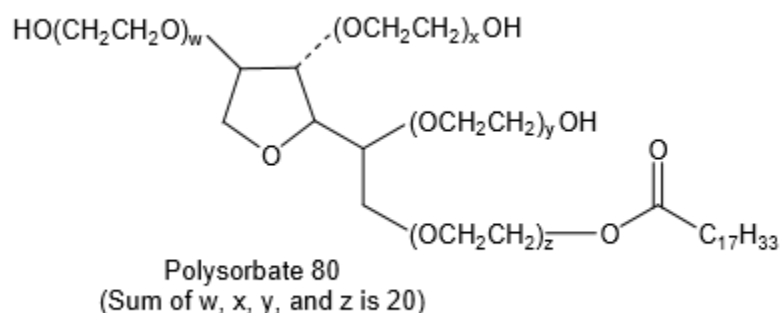
dari surfaktan. Komponen surfaktan harus memberi nilai HLB yang tinggi sehingga akan memberikan droplet emulsi bertipe o/w untuk memberikan karakteristik *self-emulsifying*, mendukung dispersi droplet yang cepat dalam kondisi pengadukan yang ringan pada media cairan cerna (Hyma *et al* 2014).

Surfaktan alami atau surfaktan non-ionik lebih sering digunakan dalam formulasi SNEDDS karena memberikan tingkat keamanan yang lebih baik daripada surfaktan sintesis. Surfaktan non-ionik memiliki toksisitas yang rendah dibandingkan jenis surfaktan ionik, tetapi surfaktan non-ionik dapat memberi perubahan permeabilitas dari lumen intestinal yang bersifat terbalikkan (*reversible*) (Rahul *et al* 2012).

Surfaktan non-ionik yang sering digunakan berupa surfaktan yang memberi nilai HLB tinggi yaitu *ethoxylated polyglycolyzed glycerides* dan *polooxyethylene (20) sorbitan monooleate* (tween 80) (Singh *et al* 2009). Berdasarkan penelitian Rao menunjukkan bahwa pemilihan surfaktan selain dari nilai HLB ditentukan pula dari struktur surfaktan, struktur rantai alkil surfaktan memiliki peranan agar minyak mudah terpenetrasi ke dalam lapisan surfaktan yang memungkinkan terjadi emulsifikasi seperti yang dimiliki oleh tween 80, suatu polioksi sorbitol dan asam oleat (Rao *et al* 2008).

Jenis surfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Tween 80



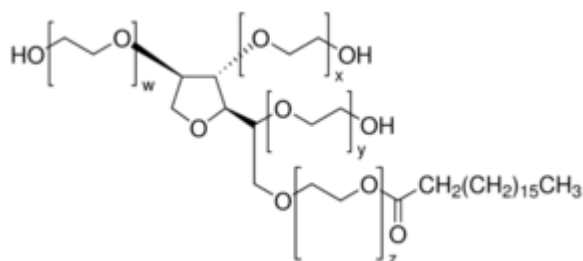
Gambar 5. Struktur kimia tween 80 (Rowe *et al* 2013)

Tween 80 (Polysorbate 80, Armotan PMO 20, Cremophor PS 80, Crillet 4, Crillet 50, drewpone 80K, Durfax 80K, E433, Emrite 6120, emulgin SMO, Glycosperse O-20, Liposorb O-20, Liposorb O-20K, Montanox 80,

Polyoxyethylene 20 oleate, protasorb O-20, Ritabate 80). Tween 80 memiliki nilai HLB 15,0 yang sesuai dengan karakter surfaktan yang diperlukan dalam SNEDDS. Tween 80 dapat larut di dalam etanol dan air. Tween 80 memiliki nilai tegangan permukaan 42,5 dan viskositas 425 (Rowe *et al* 2009).

Tween 80 merupakan salah satu surfaktan nonionik yang secara umum digunakan dalam produk cair farmasi, kosmetik dan makanan karena kemampuannya untuk mensolubilisasi, menurunkan tegangan permukaan dan tegangan antar muka serta mampu membasahi fase hidrofил/lipofil dari suatu fase yang tidak saling campur (Rui *et al* 2013).

2. Tween 60



Gambar 6. Struktur kimia tween 60 (Rowe *et al* 2013)

Polyoxyethylene 60 sorbitan monoleat lebih dikenal sebagai tween 60 merupakan cairan kental, buram, kuning, bau agak harum atau bau minyak. Polisorbat 60 adalah hasil kondensasi streatat dari sorbitol dan anhidratnya. Kelarutan tween 60 larut dalam air, minyak, praktis tidak larut dalam minyak mineral. Bilangan asam tween 60 tidak lebih dari 2,0 (Rowe *et al* 2009).

Tween 60 merupakan salah satu surfaktan nonionik yang secara umum digunakan dalam produk cair farmasi, kosmetik dan makanan karena kemampuannya untuk mensolubilisasi, menurunkan tegangan permukaan dan tegangan antar muka serta mampu membasahi fase hidrofил/lipofil dari suatu fase yang tidak saling campur (Rui *et al* 2013).

E. Kosurfaktan

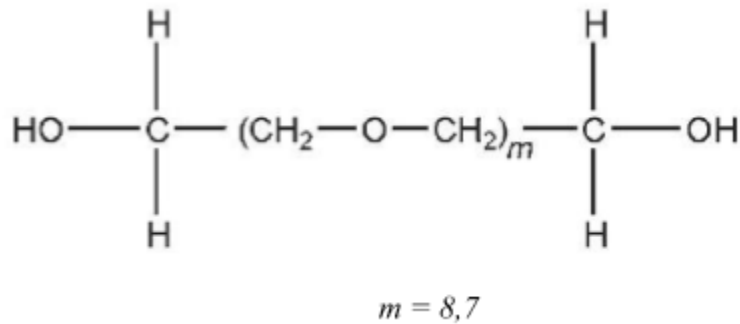
Kosurfaktan sebagai fasilitas proses dispers serta mempercepat terdispersinya emulsi ke dalam media (Serpal *et al* 2010). Kosurfaktan bertujuan meningkatkan *drug loading*, mempercepat *emulsification time* dan mengatur

emulsi. Kosurfaktan membantu surfaktan hidrofil beserta obat lipofil larut ke dalam basis minyak (Kumar *et al* 2010). Pemilihan kosurfaktan berdasarkan mudah atau tidaknya kosurfaktan menguap (derajat volatilitas). Kosurfaktan yang bersifat volatile akan memberi kerugian yaitu evaporasi dalam cangkang kapsul sehingga menyebabkan terjadinya endapan obat (Neslihan *et al* 2004). Kosurfaktan dengan struktur molekul berupa alkohol rantai pendek lebih sering digunakan karena kemampuannya mengurangi tegangan antar muka dan fluiditas antarmuka.

Kosurfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah polietilen glikol (PEG 400). PEG 400 memiliki rumus kimia $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ (n merupakan angka gugus oxyethylene dengan nilai 8,7) memiliki BM berkisar 190 – 210 (Rowe *et al* 2009). PEG 400 berupa cairan kental, tidak berwarna dan transparan, merupakan hasil kondensasi dari polimer etilen glikol. Keunggulan PEG 400 antara lain adalah tidak mahal, *recyclable*, mudah terdegradasi dalam tubuh, tidak mudah terbakar, toksisitas rendah dan mudah larut bersama solven organik (Gadden *et al* 2014).

PEG dalam bentuk larutan merupakan zat yang sangat higroskopis, tetapi tingkat higroskopitas menurun seiring dengan peningkatan berat molekul. PEG larut dalam air dan dapat dicampur dengan berbagai bagian. PEG larut dalam aseton, alkohol, benzene, gliserin dan glikol. PEG secara kimia stabil di udara dan tidak berbau tengik. PEG dalam bentuk larutan dapat disterilkan secara autoclave, filtration atau radiasi gamma. Sterilisasi dari bentuk serbuknya dapat dilakukan metode panas kering 150°C (Rowe *et al* 2009).

Struktur PEG atas 2 gugus hidroksil yang mana secara mudah dapat mengalami esterifikasi. Aktivitas oksidasi dapat terjadi karena pengaruh peroksida dan selanjutnya terjadi autooksidasi. Bentuk larutan maupun serbuk PEG sangat inkompatibel dengan *coloring agents* (Rowe *et al* 2009)



Gambar 7. Struktur kimia PEG 400 (Rowe *et al* 2009)

F. Simplex Lattice Design (SLD)

Simplex lattice design adalah campuran yang terdiri dari beberapa komponen yang apabila terdapat perubahan fraksi salah satu komponennya, maka akan mengubah satu atau lebih komponen lain (Rachmawati 2012). *Simplex lattice design* merupakan suatu metode untuk menentukan optimasi pada berbagai komposisi bahan yang berbeda. Metode ini akan menghasilkan formula optimum dengan jumlah total dari bahan berbeda yang konstan (Bolton 1997). Penerapan 2 komponen atau faktor perlu dilakukan minimal 3 percobaan yaitu percobaan yang menggunakan 100% variabel A, 100% variabel B serta campuran 50% variabel A dan 50% variabel B (Bolton *et al* 2004). Penerapan 2 komponen atau faktor persamaan digunakan persamaan sebagai berikut:

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B) \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan:

Y = respon (hasil percobaan)

A,B = kadar komponen dimana (A) + (B) = 1

a,b,ab = koefisien yang dapat dihitung dari hasil percobaan (Bolton *et al* 2004)

Design Expert adalah perangkat lunak untuk melakukan optimasi dari sebuah proses atau formula suatu produk. Perangkat lunak ini dapat mengolah 4 rancangan penelitian, yaitu : *factorisl design*, *combined design*, *mixture design* dan *respon surface method design*. *Mixture design* dipilih ntuk mendapatkan optimasi formula SNEEDS dari serangkaian campuran homogen. Terdapat 2 persyaratan dalam penggunaan *mixture design*, syarat pertama adalah komponen – komponen di dalam formula merupakan bagian total dari formulasi, syarat kedua adalah respon harus merupakan fungsi dari komponen – komponennya.

Penentuan formula optimum terdiri dari 4 tahap, yaitu : perencanaan formula, tahap formulasi, tahap analisis dan tahap optimasi. Tahap pertama harus menentukan variabel – variabel yang akan dikombinasikan beserta konsentrasinya, kemudian menentukan respon yang akan diukur yang merupakan fungsi dari komponen – komponen penyusun formula. Tiap variabel respon akan dianalisis dengan menggunakan bantuan *Design Expert versi 7.1.5* mendapatkan persamaan polynomial dengan model yang cocok. Keuntungan penggunaan desain penelitian ini adalah keefektifan penafsiran faktor dan interaksi, dapat memprediksi efek yang diinginkan ketika tidak terjadi interaksi sehingga memberikan efisiensi yang maksimal (Patel *et al* 2010).

G. Landasan Teori

SNEEDS adalah suatu teknik penghantar obat yang terdiri atas campuran isotropik antara obat, minyak dan surfaktan, serta jika diperlukan dapat menambahkan kosurfaktan, sistem ini ketika bertemu dengan media air disertai agitasi yang ringan akan mampu membentuk suatu nanoemulsi. SNEDDS yang baik ditentukan dari campuran komposisi minyak, surfaktan dan kosurfaktan untuk memberikan nanoemulsi yang seragam, serta kemudahan droplet untuk melepaskan obat dari sistem.

Minyak merupakan komponen penting dalam sediaan SNEDDS karena komponen ini yang memfasilitasi terjadinya emulsifikasi. Minyak nabati mengandung rantai trigliserida yang tidak terlalu panjang sehingga mudah untuk melarutkan obat yang bersifat lipofil. Minyak yang sering digunakan adalah minyak nabati yang mengandung asam lemak jenuh seperti kaproat, kaprilat, laurat dan asam miristat. Minyak yang digunakan adalah minyak zaitun.

Penelitian ini jenis surfaktan yang digunakan adalah tween 60 dan tween 80. Surfaktan terbagi menjadi 2 bagian yaitu bagian hidrofil yang terdiri dari gugus karboksilat yang terionkan memudahkan untuk berinteraksi dengan air. Bagian hidrofob yang terdiri atas rantai hidrokarbon yang bersifat nonpolar sehingga mempermudah untuk berinteraksi dengan minyak, lipid, triasil gliserol dan golongan nonpolar lainnya. Jenis kosurfaktan yang digunakan adalah PEG

400. Keunggulan PEG 400 antara lain adalah tidak mahal, *recyclable*, mudah terdegradasi dalam tubuh, tidak mudah terbakar, toksisitas rendah dan mudah larut bersama solven organik. Kosurfaktan membantu surfaktan hidrofil beserta obat lipofil larut ke dalam basis minyak.

Berdasarkan hasil penelitian Erna Wulandari (2013) optimasi komposisi minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 dapat disimpulkan bahwa komponen minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 memperoleh hasil emulsi yang tidak terjadi pemisahan dengan beberapa karakteristik komposisi. Berdasarkan hasil tersebut diharapkan SNEDDS meloksikam dapat menggunakan sistem SNEDDS dengan menggunakan komponen minyak zaitun, variasi surfaktan dan PEG 400.

Nanoemulsi yang dikatakan berhasil dalam penelitian memenuhi karakteristik dari parameter *emulsification time*, % *transmitan* serta *drug loading*. *Emulsification time* dengan waktu yang kurang dari 1 menit pada media aquadest.

H. Hipotesa

1. Meloksikam mampu larut ke dalam surfaktan tween 60 dan tween 80.
2. SNEDDS meloksikam memiliki karakteristik *drug loading* yang besar, parameter *emulsification time* kurang dari 1 menit dan parameter % *transmitan* mendekati 100%.
3. Pada proporsi tertentu minyak : surfaktan : kosurfaktan membentuk formulasi SNEDDS meloksikam yang optimum.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah SNEDDS meloksikam.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini SNEDDS meloksikam dengan menggunakan variasi surfaktan tween 60 dan tween 80.

B. Variabel dalam Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini dibagi menjadi tiga yaitu variabel bebas, variabel tergantung, variabel terkontrol.

2. Klasifikasi variabel utama

Klasifikasi variabel diperlukan untuk menentukan alat pengambil data dan metode analisa yang sesuai. Fungsi variabel dalam penelitian dapat diklasifikasikan berdasarkan pola hubungan sebab akibat menjadi variabel bebas, tergantung dan terkontrol. Variabel bebas adalah variabel yang dirancang untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi surfaktan yang digunakan dalam formulasi SNEEDS meloksikam.

Variabel tergantung adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel dalam penelitian ini adalah *emulsification time*, *% transmittan* serta *drug loading*.

Variabel terkontrol adalah variabel yang di kendalikan yang mempengaruhi variabel tergantung selain variabel bebas. Variabel terkontrol dari penelitian ini adalah suhu dan kecepatan *magnetic stirrer* serta waktu pencampuran metode SNEDDS.

3. Definisi operasional variabel utama

SNEEDS meloksikam adalah suatu nanoemulsi mampu membentuk agitasi yang ringan bertemu dengan media air, dengan ukuran 50 nm - 100 nm.

Teknik penghantar obat ini terdiri atas campuran isotropik antara obat, minyak dan surfaktan, serta jika diperlukan dapat menambahkan kosurfaktan.

Pengujian % *transmitan* dilakukan untuk mengukur kejernihan nanoemulsi yang terbentuk.

Drug loading menggambarkan kadar obat yang berada dalam sediaan nanoemulsi.

Emulsification time menggambarkan waktu yang dibutuhkan SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi ketika bertemu dengan cairan saluran cerna.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Meloksikam, minyak zaitun, PEG 400, tween 60, tween 80, methanol dan aquadest semua bahan ini kualitas farmasi.

2. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat gelas (Pyrex), timbangan analitik (Ohaus PA213 ketelitian 1 mg dan Ohaus AV264 ketelitian 0,1 mg), *magnetic stirrer*, spektrofotometer UV-VIS, serta peralatan lain yang mendukung.

D. Jalanya Penelitian

1. Tempat penelitian

Penelitian Tugas Akhir ini dilakukan di Laboratrium Teknologi Farmasi Universitas Setia Budi di Surakarta serta Balai Alat Mesin dan Pengujian Mutu Hasil Perkebunan Mojosongo.

2. Skrining surfaktan

Surfaktan yang digunakan adalah tween 60 dan tween 80. Tujuan dilakukan skrining adalah untuk mengetahui surfaktan yang digunakan sesuai sebagai surfaktan pada SNEDDS meloksikam, serta kelarutan meloksikam dalam surfaktan.

Tahap pertama, dalam 2 Erlenmeyer masing – masing berisi 10 mL surfaktan (tween 60 dan tween 80) ditambahkan meloksikam berlebih ± 30 mg

(larutan jenuh meloksikam). Tahap kedua, masing – masing *magnetic stirrer* suhu 25°C dengan kecepatan putaran 700 rpm, kemudian pada interval waktu 2 jam pertama cuplikan disetimbangkan dan disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit bagian yang jernih, dilarutkan menggunakan metanol dan ditentukan absorbansinya menggunakan UV- spektrofotometer untuk menentukan *Drug Loading* (DL). Larutan dianggap jenuh dapat dilihat secara visual jika terdapat endapan meloksikam yang tidak dapat terlarut menunjukkan bahwa larutan surfaktan sudah tidak dapat melarutkan meloksikam.

3. Verifikasi analisa

Verifikasi metode UV berdasarkan berbagai parameter seperti linearitas, batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ).

3.1. Linearitas. Uji linearitas dilakukan dengan cara menentukan linear atau tidaknya kurva baku yang dibuat dengan membandingkan nilai koefisien korelasi r_{table} dengan r_{hitung} . Linearitas dapat diukur dengan melakukan pengukuran tunggal pada konsentrasi yang berbeda – beda (Ganjar 2010).

3.2. Limit of Detection (LOD). Metode yang digunakan menentukan batas terendah dimana dengan metode analisa spektro UV-VIS masih dapat mendeteksi respon dari sampel, namun tidak perlu untuk dapat diukur. Definisi yang umum dipakai dalam tulisan mengenai analisis adalah batas deteksi, merupakan kadar analit yang memberikan respon sebesar respon blanko y_B ditambah tiga simpangan baku blanko S_B (Ermer *et al* 2005).

3.3. Limit of Qualification (LOQ). LOQ didasarkan nilai *signal-to-noise* (S/N) = 10. Batas kuantitas sering digunakan sebagai batas bawah untuk pengukuran kuantitas yang tepat (Ermer *et al* 2005).

4. Persiapan kurva standar

4.1. Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk meloksikam dengan cara menimbang 50 mg meloksikam, kemudian dilarutkan dengan larutan metanol 25 mL. Sebanyak 2 mL larutan stok diambil dan diencerkan sampai 50 mL sehingga diperoleh larutan induk dengan kadar 80 ppm.

4.2. Penentuan panjang gelombang maksimum. Larutan induk meloksikam dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 400 – 200 nm,

sehingga akan diperoleh panjang gelombang maksimal yang memiliki nilai serapan paling tinggi pada pelarut methanol.

4.3. Pembuatan kurva baku. Larutan induk meloksikam dibuat seri konsentrasi 2 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm dan 14 ppm. Seri konsentrasi tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum meloksikam. Serapan yang diperoleh dibuat kurva regresi linier antara kadar meloksikam dan serapannya sehingga diperoleh persamaan regresi linear.

5. Formula SNEDDS meloksikam

Penelitian ini dibuat dengan 2 variasi surfaktan yang berbeda. Hasil skrining surfaktan diperoleh surfaktan yang sesuai untuk SNEDDS meloksikam. Formulasi SNEDDS meloksikam dengan jumlah total dari bahan yang berbeda menggunakan *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan memasukan batas atas dan batas bawah bahan yang digunakan, sehingga akan memperoleh beberapa formulasi yang disarankan.

6. Pembuatan SNEDDS meloksikam

Nano-emulsifying meloksikam dibuat dengan metode SNEDDS, tahap pertama dalam pembuatan ini adalah di timbang semua bahan. Konsentrasi meloksikam dijaga konstan (15 mg) dalam semua formulasi. Campuran surfaktan dan kosurfaktan dibuat dengan mencampurkan sesuai dengan proporsi. Meloksikam ditimbang secara akurat dan dilarutkan dalam minyak zaitun hingga larut, kemudian campuran surfaktan dan kosurfaktan ditambahkan ke dalam campuran obat-minyak. Tahap kedua, campuran bahan dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer*.

7. Uji karakteristik nanoemulsi

Uji karakteristik nanoemulsi yang harus dilakukan adalah *drug loading*, % *transmitan* dan *emulsification time*.

7.1. Transmitans. Pengujian % *transmitan* dilakukan untuk mengukur kejernihan nanoemulsi yang terbentuk. Pengukuran % *transmitan* merupakan salah satu faktor penting melihat sifat fisik nanoemulsi yang terbentuk. Pengukuran dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang

gelombang 363 nm menggunakan aquadest sebagai blankonya. Jika hasil transmittan mendekati 100% maka sampel mendekati transmittan aquadest maka sampel memiliki kejernihan yang menyerupai air.

7.2. Drug loading. Sebanyak 0,1 mL dipipet dimasukkan ke dalam lubu ukur 10 mL, kemudian diencerkan dengan metanol hingga tanda batas. Larutan sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS dengan blanko metanol pada panjang gelombang maksimum meloksikam.

7.3. Emulsification time. *Emulsification time* menggambarkan waktu yang dibutuhkan SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi ketika bertemu dengan cairan saluran cerna. Timbang dengan seksama 15 mg sampel SNEDDS meloksikam. Sebanyak 10 ml aquadest dimasukkan dalam erlenmeyer kemudian di stirrer dengan kecepatan 500 rpm, kemudian tambahkan sampel yang sudah ditimbang, kemudian catat waktu yang diperlukan untuk menjadi emulsi.

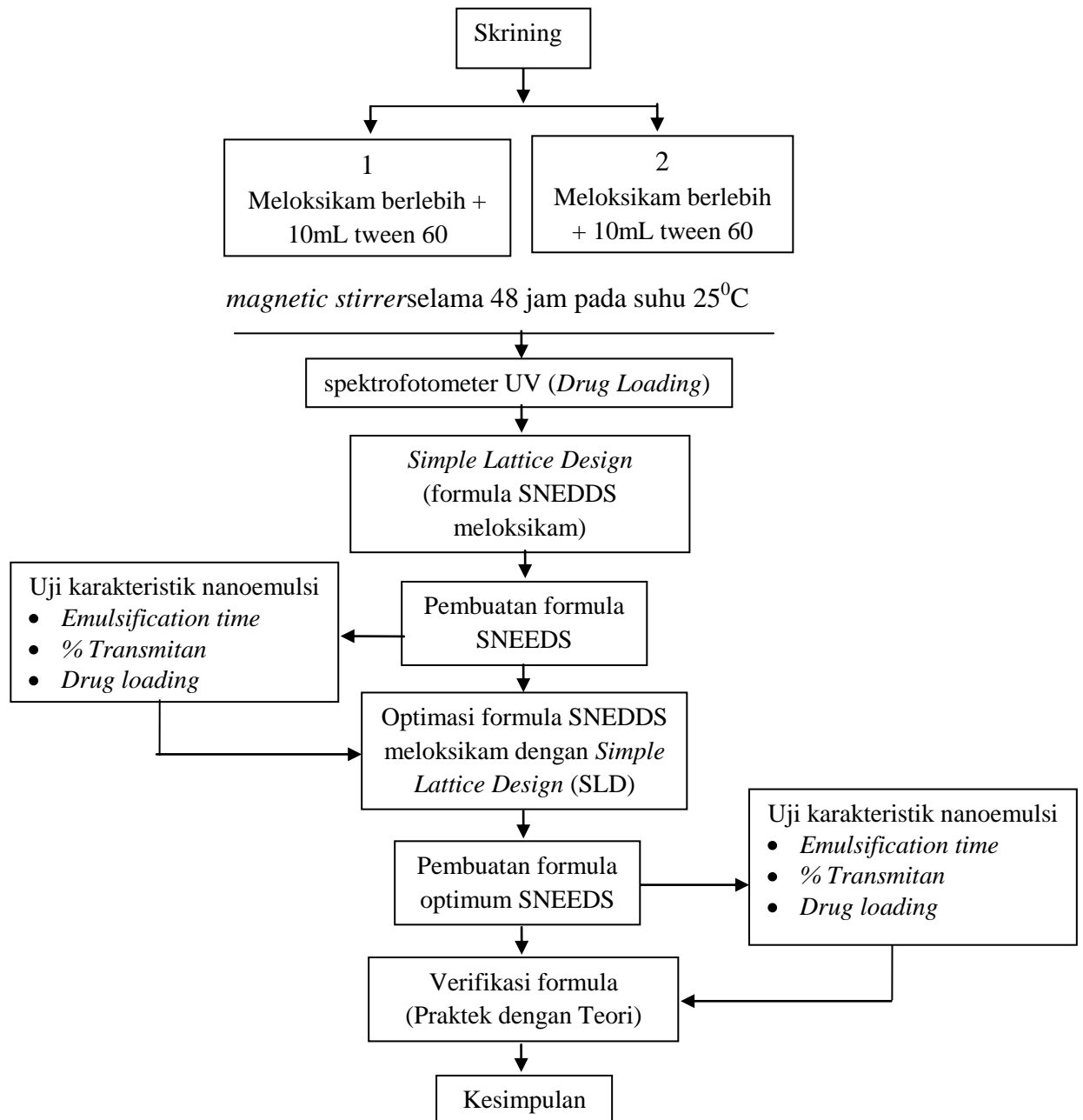
8. Optimasi SNEDDS meloksikam

Penelitian ini setelah di dapat beberapa formulasi kemudian diuji karakteristik nanoemulsi masing – masing formula, kemudian data dari hasil karakteristik nanoemulsi dimasukkan dalam program *Simplex Lattice Design* (SLD) sehingga memperoleh formula optimum untuk SNEEDS meloksikam.

E. Metode Analisa

Data hasil uji karakteristik SNEDDS meloksikamdengan variasi surfaktan (tween 60 dan tween 80) meliputi *emulsification time*, % *transmittan* serta *drug loading* masing–masing dibandingkan dengan persyaratan yang terdapat pada pustaka serta dianalisis menggunakan uji statistik dengan metode *One Sample T-Test* (Uji-t) menggunakan program SPSS 20 dengan taraf kepercayaan 95%.

F. Skema jalan penelitian



Gambar 8. Skema jalanpenelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Verifikasi Analisis

Verifikasi menurut *United States Pharmacopeia* (USP) dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduibel, dan tahan pada kisaran analit yang akan dianalisis (Gandjar & Rohman 2012). Hasil linearitas diperoleh $R = 0,9952$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data linear. Hasil verifikasi analisis dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Parameter verifikasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam

Parameter	Hasil
Linearitas (R^2)	0,9952
Batas deteksi (LOD)	1,104 ppm
Batas kuantifikasi (LOQ)	3,346 ppm

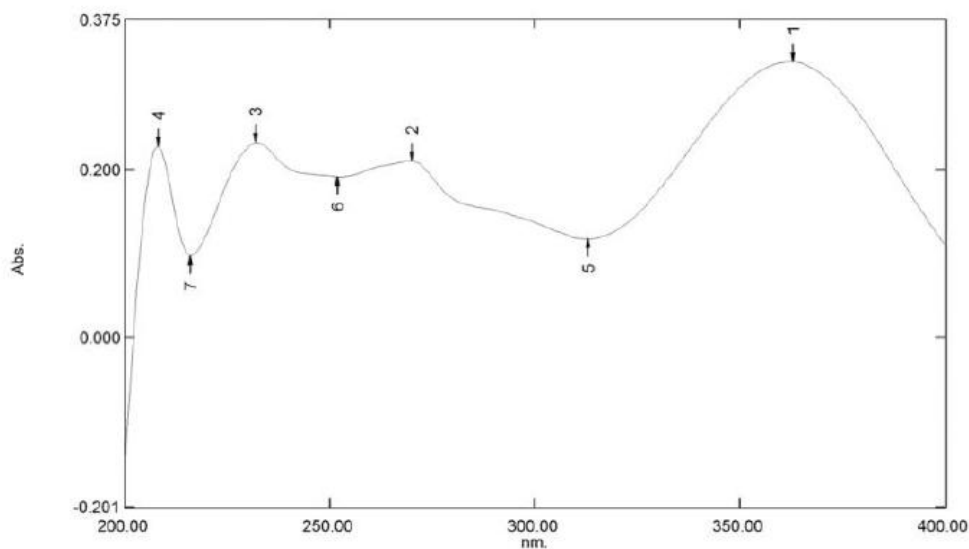
Verifikasi metode analisis yang dilakukan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Penentuan batas deteksi (LOD) didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi, meskipun tidak selalu dapat dikuantifikasi. LOD dihitung berdasarkan standar deviasi (SD) 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). Hasil hitungan LOD yaitu 1,104 ppm dan LOQ 3,346 ppm.

B. Pembuatan Kurva Kalibrasi

1. Penentuan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum dari obat meloksikam dilakukan dengan *scanning* larutan induk meloksikam dengan konsentrasi 80 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 menggunakan spektrofotometer UV-VIS menunjukkan panjang gelombang 363 nm dengan nilai

serapannya sebesar 0,327. Hasil panjang gelombang maksimum meloksikam dapat dilihat pada gambar 8.



Gambar 8. Hasil pemeriksaan panjang gelombang maksimum meloksikam.

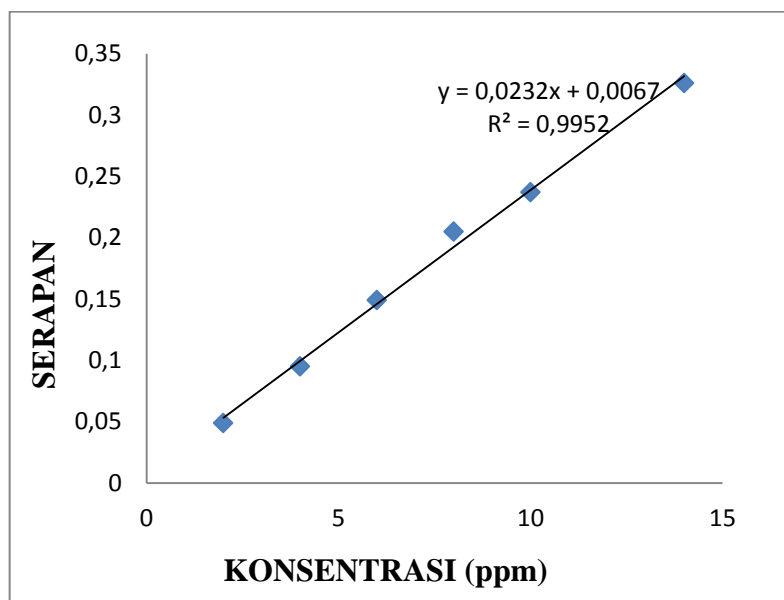
2. Penentuan *operating time*

Operating time ditentukan dengan menggunakan seri konsentrasi meloksikam yang paling besar yaitu 14 ppm selama 30 menit. Penentuan *operating time* bertujuan untuk memudahkan dalam melihat kestabilan reaksi larutan dari suatu senyawa yang dianalisis. Reaksi larutan yang stabil ditunjukkan dengan tidak berubahnya nilai serapan selama waktu tertentu. Hasil *operating time* selama 30 menit menunjukkan bahwa larutan meloksikam stabil dapat dilihat pada Lampiran 7.

3. Kurva kalibrasi

Pembuatan enam seri konsentrasi meloksikam yaitu 2, 4, 6, 8, 10 dan 14 ppm dari larutan baku 80 ppm, pengukuran serapan menggunakan spektrofotometer UV-VIS sebanyak tiga kali replikasi. Penentuan persamaan regresi linear dengan nilai x yaitu konsentrasi, y adalah absorbansi. Hasil persamaan regresi linear yang diperoleh yaitu $y = 0,0067 + 0,0232x$, dimana nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,9952. Persamaan regresi linear yang diperoleh telah memenuhi standar parameter linearitas yaitu memiliki nilai koefisien

korelasi mendekati 0,999 dengan enam seri konsentrasi yang berbeda (Miller 1993).



Gambar 9. Kurva kalibrasi meloksikam.

C. Skrining Surfaktan

Tabel 2. Hasil skrining dan kelarutan meloksikam dalam kosurfaktan

Sampel	Serapan	Kadar obat (ppm)
Tween 60	4,000	172,25
Tween 80	3,005	131,39

Skrining merupakan tahap untuk mengetahui surfaktan yang mampu melarutkan meloksikam paling besar dari beberapa jenis surfaktan yang digunakan. Surfaktan yang digunakan adalah tween 60 dan tween 80, pemilihan tween untuk surfaktan karena lebih stabil dan cocok digunakan dalam formulasi SNEDDS karena memiliki nilai HLB yang cukup tinggi sehingga pembentukan nanoemulsi minyak dalam air lebih mudah. Pemilihan jenis surfaktan bergantung dengan kelarutan obat berdasarkan kemampuan melarut obat dalam surfaktan yang merupakan salah satu komponen dalam SNEDDS. Kemampuan melarutnya obat dalam surfaktan sangatlah penting mempengaruhi konsentrasi obat dalam

sediaan. Berdasarkan penelitian M.Badran (2013) mengatakan bahwa meloksikam dapat terlarut dalam komponen minyak, surfaktan dan kosurfaktan seperti yang tertera pada Tabel 3.

Tabel 3. Meloksikam dalam minyak, surfaktan dan kosurfaktan (Badran *et al*2013).

The solubility of MLX in different oils, surfactants and co-surfactants.

Type	Name	Solubility (mg/g)
Oils	Water	0.01 ± 0.002
	Oleic acid	0.528 ± 0.023
	Ethyl oleate	0.178 ± 0.004
	Castor oil	0.213 ± 0.003
	Peanut oil	0.113 ± 0.002
	Olive oil	0.065 ± 0.001
	Sesame oil	0.072 ± 0.000
	Linseed oil	0.224 ± 0.011
Surfactants	Tween 40	5.068 ± 0.045
	Tween 60	6.111 ± 0.044
	Tween 80	4.923 ± 0.012
	Tween 85	2.770 ± 0.011
	Cremophor® RH 40	9.783 ± 0.121
	Capmul GMO-50	0.322 ± 0.003
	Capmul MCM EP	1.774 ± 0.023
	Capmul MCM	1.770 ± 0.009
Cosurfactants	Capmul MCM L	1.703 ± 0.034
	PEG 400	5.186 ± 0.222
	Propylene glycol	0.289 ± 0.006

Uji skrining dilakukan dengan melarutkan meloksikam dengan dosis berlebih ke dalam 10 mL larutan tween 60 dan tween 80 kemudian distirer dengan kecepatan putaran 500 rpm. Pengujian *drug loading* dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum 363 nm untuk membandingkan konsentrasi meloksikam yang terlarut dalam surfaktan. Hasil skrining menunjukkan bahwa nilai absorbansi tween 60 lebih tinggi dibandingkan tween 80. Hal ini menunjukkan bahwa kemampuan tween 60 dalam melarutkan meloksikam lebih tinggi dibandingkan tween 80. Berdasarkan penelitian M.Badran (2013) menunjukkan bahwa kelarutan meloksikam lebih besar pada tween 60 dibandingkan dengan jenis surfaktan yang lain sebesar 6,111 ± 0,044.

D. Formulasi SNEDDS Meloksikam

Formula SNEDDS Meloksikam diperoleh menggunakan *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan memasukan batas atas dan batas bawah bahan yang digunakan, sehingga akan memperoleh beberapa formulasi yang disarankan. Formula yang diperoleh sebanyak 14 formula seperti tertera pada Tabel 4.

Tabel 4. Formula SNEDDS meloksikam berdasarkan *Simplex Lattice Design*

Formula	Komposisi SNEDDS		
	Minyak zaitun	Tween 60	PEG 400
1	1,000	0,000	0,000
2	0,500	0,500	0,000
3	0,500	0,000	0,500
4	0,000	1,000	0,000
5	0,000	0,500	0,500
6	0,000	0,000	1,000
7	0,667	0,167	0,167
8	0,167	0,667	0,167
9	0,167	0,167	0,667
10	0,333	0,333	0,333
11	1,000	0,000	0,000
12	0,000	1,000	0,000
13	0,000	0,000	1,000
14	0,500	0,500	0,000

E. Uji Karakteristik Nanoemulsi

Pengujian karakterterisasi SNEDDS Meloksikam bertujuan untuk mengetahui bahwa sediaan nanoemulsi memenuhi syarat dan stabil. Parameter uji karakteristik nanoemulsi antara lain *emulsification time*, *drug loading* dan % *transmitan*. *Emulsification time* terbentuknya nanoemulsi kurang dari satu menit, % *transmitan* nanoemulsi mendekati *transmitan* air 100% serta *drug loading* yang tinggi. Hasil karakteristik nanoemulsi tertera pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil karakterisasi SNEDDS meloksikam

Formula SNEDDS	Komponen SNEDDS			Karakterisasi SNEDDS meloksikam		
	Minyak zaitun	Tween 60	PEG 400	<i>Emulsification time</i> (detik)	<i>Drug loading</i> (ppm)	<i>Transmitan</i> (%)
1	1,000	0,000	0,000	120,33±0,58	5,99±0,01	78,55±0,50
2	0,500	0,500	0,000	62,00±2,00	87,90±0,01	31,70±0,31
3	0,500	0,000	0,500	60,33±0,58	2,16±0,01	63,99±0,59
4	0,000	1,000	0,000	42,00±1,00	32,33±0,01	38,67±0,96
5	0,000	0,500	0,500	32,67±1,15	17,03±0,01	45,68±0,38
6	0,000	0,000	1,000	36,33±1,53	32,07±0,01	49,03±1,01
7	0,667	0,167	0,167	35,33±0,58	32,42±0,01	46,68±0,22
8	0,167	0,667	0,167	42,00±2,00	34,14±0,01	32,55±0,40
9	0,167	0,167	0,667	39,33±1,53	31,34±0,01	20,81±0,37
10	0,333	0,333	0,333	41,00±1,00	37,46±0,01	30,64±0,40
11	1,000	0,000	0,000	102,33±1,53	6,51±0,02	60,55±0,18
12	0,000	1,000	0,000	53,67±1,53	29,10±0,02	35,55±0,35
13	0,000	0,000	1,000	47,33±1,53	39,75±0,01	52,96±0,44
14	0,500	0,500	0,000	51,67±1,53	51,21±0,01	34,56±0,23

1. % *Transmitan*

Pengujian % *transmitan* dilakukan untuk mengukur kejernihan nanoemulsi yang terbentuk. Pengukuran % *transmitan* merupakan salah satu faktor penting melihat sifat fisik nanoemulsi yang terbentuk. Pengukuran dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 363 nm menggunakan *aquadest* sebagai blankonya. Jika hasil % *transmitan* mendekati 100% maka sampel mendekati % *transmitan aquadest* maka sampel memiliki kejernihan yang menyerupai air.

Media yang digunakan untuk uji % *transmitan* adalah air, karena air netral terhadap komponen SNEDDS sehingga tidak akan mempengaruhi komposisi didalamnya. Tubuh manusia sebagian besar terdiri dari air, sehingga air dianggap sebagai cairan dalam tubuh, apabila kontak dengan SNEDDS disertai dengan agitasi yang ringan maka SNEDDS akan secara spontan melakukan emulsifikasi diri, melepaskan zat aktif obat ke sel tubuh secara cepat dan tepat menuju targetnya tanpa dipengaruhi kondisi disekitarnya.

Penentuan % *transmitan* dilakukan menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS. Sampel hasil *emulsifikasi* dimasukan ke dalam kuvet kemudian dibaca % *transmitan* menggunakan spektrofotometer UV-VIS dengan blanko *aquadest*. % *Transmitan* menggambarkan kejernihan sampel. Hasil yang tertera pada Tabel 5 menunjukkan bahwa nilai % *transmitan* sudah mendekati angka 100%, hal ini membuktikan bahwa sediaan SNEDDS yang dibuat memiliki karakteristik jernih sehingga ukuran partikel tersebut tergolong nanoemulsi.

Hasil pengujian % *transmitan* nanoemulsi meloksidam dilakukan pendekatan dengan metode SLD dan diperoleh persamaan

$$Y = 68,95 (A) + 38,04 (B) + 49,26 (C) - 77,48 (AB) - 3,82 (AC) - 1,32 (BC) - 540 (ABC) \dots\dots\dots (5)$$

Keterangan :

Y = % *Transmitan*(%)

A = Minyak zaitun

B= Tween 60

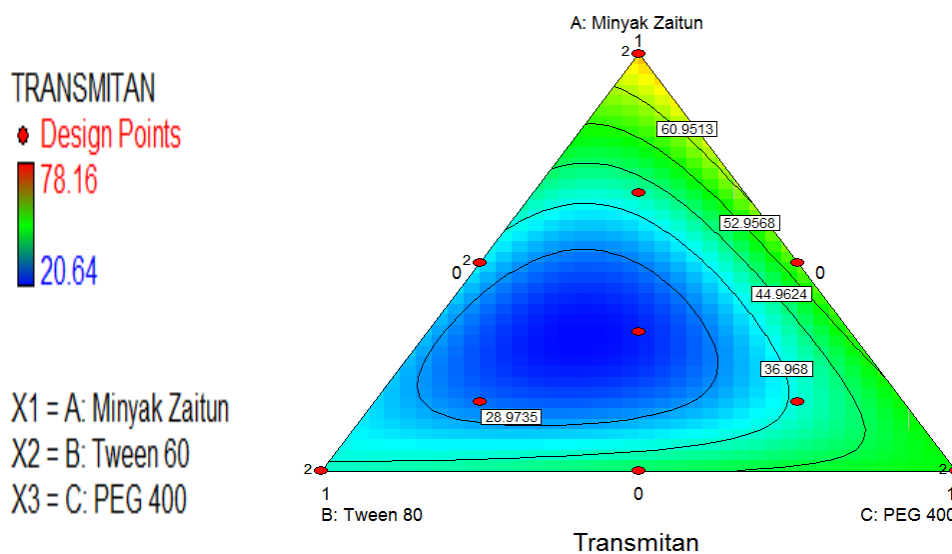
C = PEG 400

Berdasarkan persamaan SLD, persamaan menjelaskan bahwa komponen A yaitu minyak zaitun menaikkan % *transmitan* SNEDDS sebesar 68,95, komponen

B yaitu tween 60 meningkatkan % *transmitan* sebesar 38,04 dan komponen C yaitu PEG 400 meningkatkan % *transmitan* sebesar 49,26. Hasil tersebut disimpulkan bahwa minyak zaitun lebih dominan dalam meningkatkan % *transmitan* SNEDDS.

Persamaan diatas menunjukkan bahwa peningkatan jumlah minyak zaitun berpengaruh terhadap % *transmitan* serta mempengaruhi fungsi dari komponen SNEDDS yang lainnya. Jumlah komposisi minyak yang besar dalam SNEDDS akan menyebabkan kemampuan bahan surfaktan dan kosurfaktan untuk membentuk emulsi yang transparan akan semakin sulit sehingga % *transmitan* semakin meningkat, demikian juga sebaliknya.

Minyak zaitun dalam SNEDDS berperan sebagai pembawa obat, karena tipe emulsi SNEDDS adalah minyak dalam air (*O/W*), komposisi minyak sedikit dalam SNEDDS saat bertemu dengan air dapat bercampur secara cepat sehingga memperoleh tingkat kejernihan yang mendekati air dengan nilai persen transmitan sebesar 100% dan membentuk ukuran globul yang kurang dari 100 nm. Minyak zaitun memiliki kandungan asam oleat yang tinggi, dimana asam oleat tersebut mampu melakukan *self-emulsifying* serta kemampuan melarutkan obat yang tinggi, sehingga SNEDDS akan lebih cepat mencapai kejernihan karena obat dapat larut kedalam larutan pembawanya (Kurakula 2013).



Gambar 10. Counter plot % Transmitan

Contour plot % transmittan menunjukkan bahwa interaksi antara minyak zaitun, tween 60 dan PEG 400 sebagai komponen SNEEDS. Hasil *contour plot* menunjukkan bahwa semakin mendekati titik berwarna kuning maka nilai % *transmittan* semakin besar dengan jumlah komponen minyak zaitun besar, sedangkan pada titik yang berwarna biru nilai % *transmittan* paling kecil dengan jumlah komponen tween 60 besar.

2. *Drug loading*

Drug loading menggambarkan konsentrasi meloksikam yang terdapat dalam sediaan SNEDDS. Sebanyak 0,1 mL dipipet dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, kemudian diencerkan dengan metanol hingga tanda batas. Larutan sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 363 nm dengan blanko metanol. Penentuan kadar tersebut dilakukan replikasi pembacaan serapan secara *triplo*, kadar obat meloksikam diperoleh dari persamaan regresi linear $y = 0,0067 + 0,0232x$, dimana nilai y sebagai serapan rata-rata sampel formula dan x sebagai nilai kadar obat (ppm). Hasil uji *drug loading* seperti yang tertera pada Tabel 5.

Hasil pengujian *drug loading* nanoemulsi meloksikam dilakukan pendekatan dengan metode SLD dan diperoleh persamaan

$$Y = 6,07 (A) + 28,51 (B) + 36,88 (C) + 215 (AB) - 61 (AC) - 64,98 (BC) \dots \dots \dots (5)$$

Keterangan :

Y = *Drug loading* (ppm)

A = Minyak zaitun

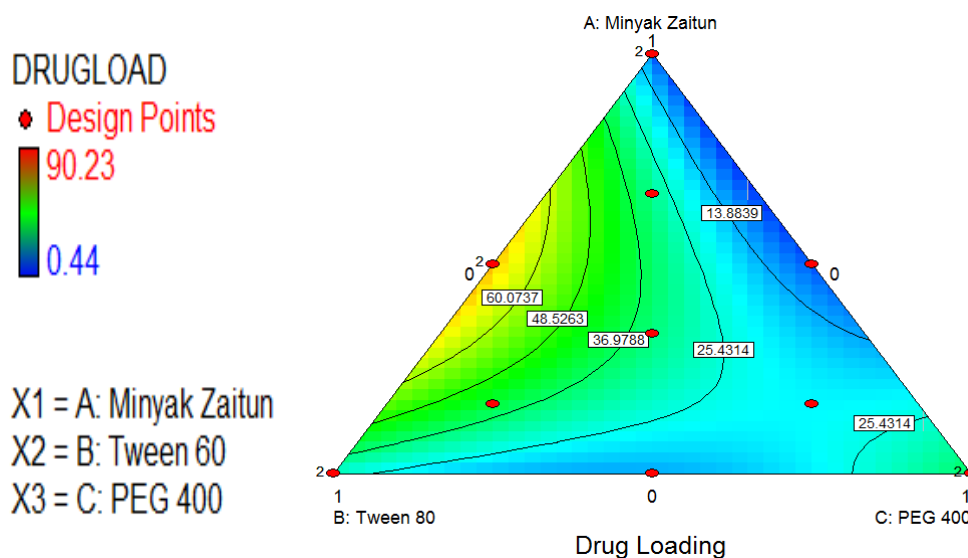
B = Tween 60

C = PEG 400

Berdasarkan persamaan SLD, persamaan menjelaskan bahwa komponen A yaitu minyak zaitun meningkatkan *drug loading* SNEDDS sebesar 6,07, komponen B yaitu tween 60 meningkatkan *drug loading* sebesar 28,51 dan komponen C yaitu PEG 400 meningkatkan *drug loading* sebesar 36,88. Hasil tersebut disimpulkan bahwa PEG 400 lebih dominan dalam meningkatkan *drug loading* SNEDDS.

Persamaan diatas menunjukkan bahwa peningkatan jumlah PEG 400 berpengaruh terhadap *drug loading* serta mempengaruhi fungsi dari komponen

SNEDDS yang lainnya. Peran PEG 400 sebagai kosurfaktan terhadap nilai *drug loading* yaitu membantu fungsi surfaktan menurunkan tegangan permukaan dalam minyak. Kosurfaktan berfungsi untuk membantu fleksibilitas surfaktan masuk kedalam fase minyak sehingga meningkatkan kelarutan meloksikam dalam menghasilkan *drug loading* yang besar karena molekul kosurfaktan akan menempatkan posisinya diantara surfaktan.



Gambar 11. Counter plot Drug loading

Contour plot drug loading menunjukkan bahwa interaksi antara minyak zaitun, tween 60 dan PEG 400 sebagai komponen SNEEDS. Hasil *contour plot* menunjukkan bahwa semakin mendekati titik berwarna kuning maka nilai *drug loading* semakin besar, sedangkan pada titik yang berwarna biru nilai *drug loading* paling kecil dengan jumlah komponen minyak zaitun.

3. Emulsification time

Emulsification time menggambarkan waktu yang dibutuhkan SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi ketika bertemu dengan cairan saluran cerna. Emulsi dikatakan baik ketika emulsifikasi terjadi dengan cepat dalam waktu kurang dari 1 menit dengan visual jelas atau transparan. Hasil menunjukkan bahwa *emulsification time* dalam 30 – 42 detik yaitu kinerja formulasi dikatakan baik.

Hasil yang diperoleh pada Tabel 5 tersebut yang menunjukkan waktu emulsifikasi 14 formula SNEDDS meloksikam mampu membentuk nanoemulsi 32,67 detik – 120,33 detik pada media *aquadest* 10 mL dengan rata-rata waktu

yang dibutuhkan kurang dari satu menit, kecuali formula 1 dan formula 11 yang berisi komponen minyak zaitun, dimana minyak zaitun tidak dapat bercampur dengan air sehingga membentuk globul minyak yang berukuran besar.

Hasil pengujian *emulsification time* nanoemulsi meloksikam dilakukan pendekatan dengan metode SLD dan diperoleh persamaan

$$Y = 106,91 (A) + 48,48 (B) + 42,60 (C) - 109,01 (AB) - 94,52 (AC) - 49,09 (BC) \dots\dots\dots (5)$$

Keterangan :

Y = *Emulsification time*(detik)

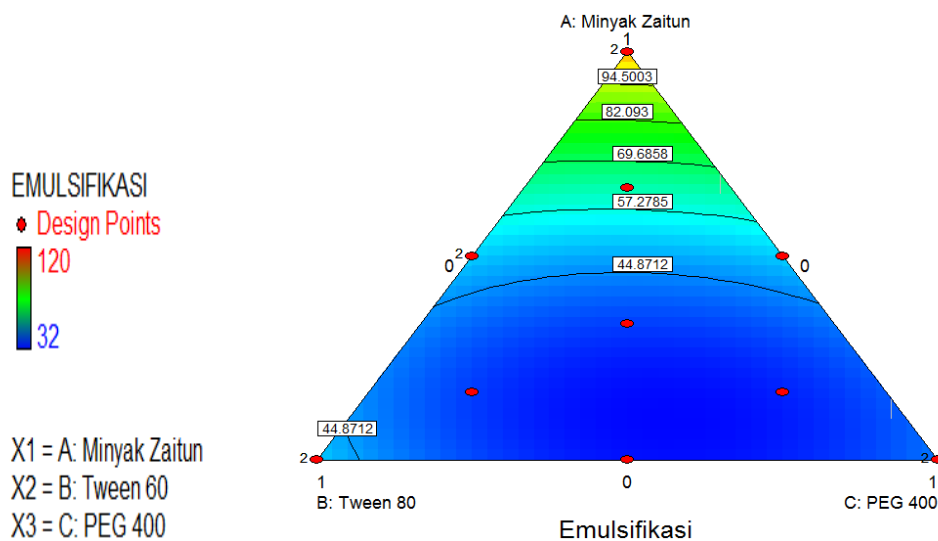
A = Minyak zaitun

B= Tween 60

C = PEG 400

Berdasarkan persamaan SLD, persamaan menjelaskan bahwa komponen A yaitu minyak zaitun meningkatkan *emulsification time* SNEDDS sebesar 106,91, komponen B yaitu tween 60 meningkatkan *emulsification time* sebesar 48,48 dan komponen C yaitu PEG 400 meningkatkan *emulsification time* sebesar 42,60. Hasil tersebut disimpulkan bahwa minyak zaitun lebih dominan dalam meningkatkan *emulsification time* SNEDDS.

Persamaan diatas menunjukkan bahwa peningkatan jumlah minyak zaitun berpengaruh terhadap *emulsification time* serta mempengaruhi fungsi dari komponen SNEDDS yang lainnya. Minyak zaitun dalam SNEDDS berperan sebagai pembawa obat. Jumlah komposisi minyak yang besar dalam SNEDDS akan menyebabkan kemampuan bahan surfaktan dan kosurfaktan untuk membentuk emulsi yang transparan akan semakin lama sehingga waktu emulsifikasinya semakin meningkat, demikian juga sebaliknya. Minyak zaitun memiliki kandungan asam oleat yang tinggi, dimana asam oleat tersebut mampu melakukan *self-emulsifying* serta kemampuan melarutkan obat yang tinggi, ketika obat cepat larut maka waktu emulsifikasi juga semakin cepat (Kurakula 2013).



Gambar 12. Counter plot Emulsification time

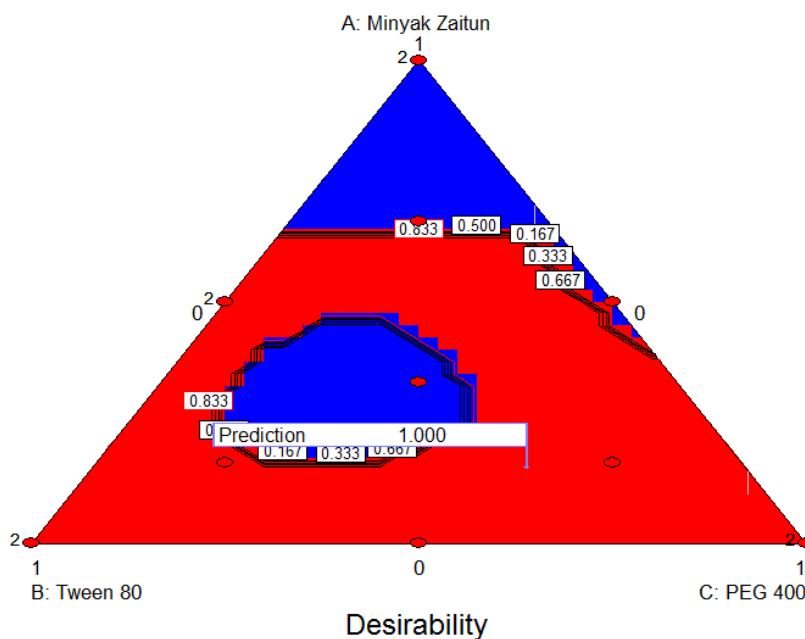
Contour plot emulsification menunjukkan bahwa interaksi antara minyak zaitun, tween 60 dan PEG 400 sebagai komponen SNEEDS. Hasil *contour plot* menunjukkan bahwa semakin mendekati titik berwarna kuning maka nilai *emulsification time* semakin lama dengan menaikkan jumlah minyak zaitun, sedangkan pada titik yang berwarna biru nilai *emulsification time* paling cepat.

F. Penentuan Formula Optimum

Tabel 6. Nilai parameter optimum SNEDDS meloksikam Program *Design Expert 7.1.5*

Parameter	Importance	Target	Batas	
			Min	Max
Emulsifikasi	+++	In range	32	60
% Transmitan	+++	In range	25	78
Drugloading	+++	In range	10	87

Formula optimum SNEDDS meloksikam dengan menggunakan minyak zaitun, tween 60 dan PEG 400 sebagai komponen SNEDDS berdasarkan karakteristik SNEDDS % *transmitan*, *drug loading* dan *emulsification time* yang diperoleh berdasarkan SLD. Penentuan titik optimum menggunakan program *Design Expert 7.1.5*. Hasil penentuan formula optimum dengan model SLD menggunakan bobot dan *goal* dari parameter – parameter dapat dilihat pada Tabel 6.



Gambar 13. Counter plot Desirability

Contour plot dari parameter – parameter uji digabung sehingga diperoleh *desirability* yang menunjukkan titik optimum dengan karakteristik SNEDDS meliputi % *transmitan*, *drug loading* dan *emulsification*. Hasil *superimposed contour plot* menunjukkan bahwa daerah optimum secara prediksi akan menghasilkan nilai *emulsication time* 33,1181 detik, % *transmitan* 30,1327 % dan *drug loading* 24,2829 ppm.

G. Formula Optimum

Tabel 7. Formula optimum SNEDDS meloksikam progam *Design Expert 7.1.5*

Bahan	Formula Optimum
Minyak Zaitun	1,6
Tween 60	3,2
PEG 400	5,2
Volume sediaan	10

Komposisi formula optimum SNEDDS meloksikam yang dibuat menggunakan progam *Design Expert 7.1.5* secara prediksi memperoleh proporsi komponen SNEDDS minyak zaitun : tween 60 : PEG 400 (1,6 : 3,2 : 5,2).

H. Verifikasi Persamaan Formula Optimum

Formula optimum SNEDDS Meloksikam yang terpilih dibuat dan dilakukan evaluasi karakteristik SNEDDS. Hasil percobaan memperoleh nilai karakteristik % *transmitan* sebesar 31,4833%, karakteristik *drug loading* sebesar 25,6967 ppm dan *emulsification time* 31 detik. Hasil prediksi memperoleh nilai karakteristik % *transmitan* sebesar 33,1181 %, karakteristik *drug loading* sebesar 30,1327 ppm dan *emulsification time* 24,2829 detik. Hasil uji statistik karakteristik % *transmitan*, *drug loading* dan *emulsification time* antara hasil percobaan dengan hasil prediksi menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$), sehingga menunjukkan bahwa % *transmitan*, *drug loading* dan *emulsification time* terverifikasi. Hasil verifikasi dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil pemeriksaan karakteristik SNEDDS meloksikam metode *One Sample T-test*

Parameter	Prediksi	Hasil percobaan
<i>Transmitan</i> (%)	33,1181	31,4833±0,162*
<i>Drugloading</i> (ppm)	30,1327	25,6967±0,316*
<i>Emulsification time</i> (detik)	24,2829	31±0,168*

* : tidak berbeda bermakna antara prediksi dan hasil percobaan dengan nilai $p > 0,05$

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Pertama, jenis surfaktan yang mampu melarutkan meloksikam paling besar adalah tween 60 dengan serapan sebesar 4,000 dibandingkan dengan tween 80 serapan sebesar 3,555.

Kedua, berdasarkan 14 formula SNEDDS meloksikam diperoleh menggunakan SLD dengan proporsi komponen yang berbeda – beda memiliki karakteristik parameter *drug loading* sebesar 2,16 ppm – 87,90 ppm, parameter % *transmitan* sebesar 20,81% - 78,55% dan parameter *emulsification time* 32,67 detik – 120,33 detik.

Ketiga, formula optimum SNEDDS meloksikam diperoleh menggunakan *Design Expert 7.1.5* menghasilkan proporsi proporsi minyak zaitun : tween 60 : PEG 400 (1,6 : 3,2 : 5,2).

B. Saran

Pertama, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam optimasi SNEDDS Meloksikam dengan menggunakan surfaktan jenis lain untuk meningkatkan kelarutan obat.

Kedua, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pembuatan sediaan berbasis nanoemulsi SNEDDS dengan memperhatikan karakter serta uji fisiknya.

DAFTAR PUSTAKA

- Amalia A, Jufri M, Anwar E. 2015. Preparasi dan karakterisasi sediaan solid lipid nanoparticle (SLN) glikazid. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*.108-114.
- Anisa Amalia, Mahdi Jufri, Effionora Anwar, Preparasi dan Karakterisasi Sediaan Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Gliklazid, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Kampus Baru UI, Depok, Indonesia, 16424
- Aglawe KV, Kharat PU, Dongaonkar CC, Chavan VA. 2016. Development and validation of stability indicating UV spectrophotometric method for the determination of pitavastatin calcium. *World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 5(7):1773-1787.
- Astika DN. 2015. Pengaruh penambahan surfaktan tween 80 terhadap sifat mutu fisik stabilitas mikroemulsi ketoprofen [Skripsi]. Jember: Fakultas Farmasi, Universitas Jember.
- Babu A. 2012. Formulation and evaluation of self nanoemulsion drug delivery system of low solubility drug simvastatin for improved solubility and bioavailability. *International Journal of Biological and Pharmaceutical Research*. 2012. 3(6): 767-774.
- Bolton S. 1997.*Pharmaceutical Statistics, Practical and Clinical Applications*.Ed ke-3. New York: Marcel Dekker. hlm 326-352.
- Bouchemal K, Briancon S, Perrier E, Fessi H. 2004. Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimization. *International Journal of Pharmaceutics*280: 241-251.
- Chowdhury IN, Gortler D. 2009.Pitavastatin (Livalo). *Center For Drug Evaluation And Research*. NDA 1:22-363.
- Clarke 2015. Clarke's Analysis of Drug and Poisons.*Pharmaceutical Press*.
- Date AA, Desai N, Dixit R, Nagarsenker M. 2010. Self-nanoemulsifying drug delivery systems formulations insight, applications and advances.*Nanomedicine* 5:1595-1616.
- Delmas T *et al.* 2010. How to prepare and stabilize very small nanoemulsions.*Langmuir article*.5:1683-1692.
- Depkes Republik Indonesia.1979. *Materia Medika Indonesia*. Jilid III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Ernacasia DA. 2016. Formulasi snedds (self-nanoemulsifying drug delivery system) betakaroten dengan menggunakan minyak jagung (corn oil) [Skripsi]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.

- Fatharoni A. 2014. Formulasi snedds simvastatin menggunakan surfaktan tween 80 dan ko-surfaktan peg 400 [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.
- Fulekar MH. 2010. *Nanotechnology Importance & Applications*. New Delhi: I.K. International Publishing House Pvt. Ltd.
- Ganjar IG, Rohman A 2012. *Analisa Obat secara Kromatografi dan Spektroskopi*. Yogyakarta. Pustaka Pelajar. Hlm 466 – 497.
- Gupta S, Chavhan S, Krutika KS. 2011. Self-nanoemulsifying drug delivery system for adefovirdipivoxil: design, characterization, in vitro and ex vivo evaluation. *Colloids and Surface A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 392:145-155.
- Gooch JW. 2007. *Encyclopedic Dictionary of Polymers*. Springer, Atlanta.
- Hariram B, Kumar RS, Shree AJ, Rao DV, Kalyanaraman L, Srinivas K. 2015. Ultra-high performance method on superficially porous stationary phase for the determination of related substances in pitavastatin calcium by HPLC. *Chromatographia*. 1-13.
- Iis Wahyuningsih, Sugiyanto, Ag. Yuswanto dan Ronny Martien, Uji Kelarutan Untuk Seleksi Fase Minyak, Surfaktan Dan Kosurfaktan Dalam Preparasi Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (Snedds) Furosemid, Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim, Tahun 2015
- Katherine A. Lyseng-Williamson, Adis, 41 Centorian Drive, Private Bag 65901, Mairangi Bay, North Shore 0754, Auckland, New Zealand.
- Katherine A. Lyseng-Williamson, and Sean T. Duggan, Pitavastatin: a guide to its use in hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia,
- Konica Vijay Aglawe, 1Umesh Pralhad Kharat, 1Chaitali C. Dongaonkar, 2Vijayalaxmi A. Chavan World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences, Volume 5, Issue 7, 1773-1787
- Konica VA et al. 2016. Development and validation of stability indicating UV spectrophotometric method for the determination of pitavastatin calcium. *World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 5(7):1773-1787.
- Kumar RS, Syamala US, Revathi P, Devaki S, Raghuvver P, Gowthamarjan K. 2013. Self nano-emulsifying drug delivery system of olanzapine for enhanced oral bioavailability: in vitro, in vivo characterization and in vitro-in vivo correlation. *Journal of Bioequivalence and Bioavailability*. 5:201-208.

- Kumar S, Gupta SK, Sharma PK. 2012. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for oral delivery of lipid based formulation-a review. *African Journal of Basic & Applied Sciences* 4:1-5.
- Liu P et al. 2011. Nanosuspensions of poorly soluble drugs: preparation and development by wet milling. *International Journal of Pharmaceutics*. 411:215-222.
- Livalo. 2013. Livalo (pitavastatin) tablet 1 mg, 2 mg, and 4 mg. *Kowa Pharmaceuticals America*.8:1-18.
- Luis Masana, Pitavastatin in cardiometabolic disease: therapeutic profile
- Makadia H. 2013. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS): future aspects. *Asian J. Pharm. Res.*3(1):21-27.
- MansorTST et al. 2012. Phycochemical properties of virgin coconut oil extracted from different processing methods. *Internasional Food Research Journal*. 3:837-845.
- Mason TG, Wilking JN, Meleson K, Chang CB, Graves SM. 2006. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. *Journal of Physics: Condensed Matter* 18 R635-R666. 1-32.
- McMurry J. 2008. *Organic Chemistry*. Physical Sciences: London.
- Nagajyothi N, Dhanalakshmi M, Thenmozhi S, Natarajan R, Rajendra NN. 2014. Formulation and evaluation of pitavastatinnanosuspension. *International Journal of Pharmacy & Life Science*. 2:3318-3324.
- Nazzal S, Khan MA. 2006. Controlled release of a self-emulsifying formulation from a tablet dosage form: stability assessment and optimization of some processing parameters. *International of Pharmaceutics*.315:110-121.
- Nazzal S, Smalyukh II, Lavrentovich OD, Khan MA. 2002. Preparation and in vitro characterization of a eutectic based semisolid self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of ubiquinone: mechanism and progress of emulsion formation. *International Journal of Pharmaceutics*.235:247-265.
- Nigade P, Patil S, Tiwari S. 2012. Self emulsifying drug delivery system. *IJPBS* 2:42-52
- Patil P, Patil V, Paradkar A. 2007. Formulation of self-nanoemulsifying for oral delivery of simvastatin: in vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*.111-122.
- Patel J, Shah A. 2008. Self emulsifying delivery systems for poorly absorbed drugs. *Int J Pharm Sci and Nano Tech* 1(2): 123-128.

- Patel J, Kevin G, Patel A, Raval M, Sheth N. 2011^a. Design and development of a Self-nanoemulsifying Drug Delivery System for Telmisartan of Oral Drug Delivery. *Int J Pharm Investig* 1: 112-118.
- Patel J, Patel A, Raval m, Sheth N. 2011^b. Formulation and development of a Self-nanoemulsifying Drug Delivery System of Irbesartan. *J Adv Pharm Technol Res* 2:9-16.
- Porter CJ, Kaukonen AM, Taillardat BA, Boyd BJ, O’Cornor JM, Edward GD, Charman WN. 2014. Use of in vitro lipid digestion data to explain the in vivo performance of tryglyceride-based oral lipid formulations of poorly water-soluble drug: studies with halofantrine. *Journal of Pharmaceutical Science* 93:1110-1121.
- Priyadi SM. 2012. Stability analysis of corn oil-lime extract salad dressings with eggolk as emulsifier [TugasAkhir]. Semarang: Fakultas Teknik, Universitas Diponegoro.
- Raesuddin SR. 2011. Formulation and evaluation of self emulsifying drug delivery system of simvastatin [Tesis]. Bungalow: Health Sciences, Rajiv Gandhi University
- Rajendra Messa, Srinivas Ampati *International Journal of Medicine and Nanotechnology*, Volume 3(1), 2016, 311-315
- Rao SVR, Shao J. 2008. Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of protein drugs: 1. formulation development. *International Journal of Pharmaceutics*. 362:2-9.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Quinn ME. 2009. *Handbook of pharmaceutical excipients-6th edition*. Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association. 1-917.
- Septianingrum SN. 2013. Optimasi formula mikroemulsi testosterone undekanoat (TU) dengan kekuatan sediaan yang optimum pada penggunaan injeksi intramuscular [Skripsi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran & Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah.
- Shigemasa Tani, Atsuhiko Takahashi, Ken Nagao, Atsushi Hirayama. Contribution of apolipoprotein A-I to the reduction in high-sensitivity C-reactive protein levels by different statins: comparative study of pitavastatin and atorvastatin,
- Singh B, Bandopadhyay S, Kapil R, Singh R, Katare OP. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): formulation development, characterization, and applications. *Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 26:427-451.

- Singh R, Liliard JW. 2009. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *ExpMolPathol*.86:215-223.
- Sunitha Reddy; N. Sowjanya, Formulation and in-vitro Characterization of Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (s-SNEDDS) Of Simvastatin, Centre for Pharmaceutical Sciences, Institute of Science and Technology, JNTU Hyderabad, Kukatpally , Hyderabad, Telangana state, India
- Surya ER. 2014. Pembuatan S-SNEDDS (solid self nano-emulsifying drug delivery system) ketoprofen dengan asam oleat sebagai fase minyak, tween 20 sebagai surfaktan dan propilenglikol sebagai ko-surfaktan serta aerosol sebagai solidifying agent [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.
- Sweetman SC, Martindale. 2009. The Complete Drug Reference. Thirty-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. 2009. Effects of pitavastatin (livalo tablet) on high density lipoprotein cholesterol (hdl-c) in hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*.16:654-661.
- Urvashi Goyal, Ankit Gupta, Avtar Chand Rana, Geeta Aggarwal. Self micro emulsifying drug delivery system : A method for enhancement of bioavailability. *International journal of pharmaceutical sciences and research* , 2012 ; Vol.3(1): 66 – 79.
- Venkatesh Miryala, Mallesh Kurakula, Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (Snedds) For Oral Delivery Of Atorvastatin- Formulation And Bioavailability Studies, Department of Pharmaceutics, Lalitha college of Pharmacy, Venkatapur, Ghatkesar, R.R district, Andhra Pradesh, INDIA *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*; 2013, 3(3), 131-142
- Wahyuningsih I, Sugiyanto, Yuswanto A, Martien R. 2015. Uji kelarutan untuk seleksi fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan dalam preparasi self-nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) furosemide. *Prosiding Seminar Nasional Peluang Herbal Sebagai Alternatif Medicine*. 1-6.
- Wang I, Dong J, Chen J, Eastoe J, Li X. 2009. Design and optimization of a new Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System. *J. Colloid Interface Sci* 330: 443-448.
- Zein KAY.2014. Pembuatan S-SNEDDS (solid-self nanoemulsifying drug delivery system) ketoprofen menggunakan minyak nabati [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.

- 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.
- Zhen J, Gong RR, Qiu L, Wang Q, Su M, Liu XJ, Hu MS, Lin J, Fang DZ. 2014. Efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug investic.* 34:599-608.
- Zhen Jiang, Ren Rong Gong, Li Qiu, Qian Wang, Mi Su, Xiao Juan Liu, Min Shan Hu, Jia Lin, Ding Zhi Fang. Efficacy and Safety of Pitavastatin Versus Simvastatin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, 2014 : 34:599–608

L

A

M

P

I

R





A

N

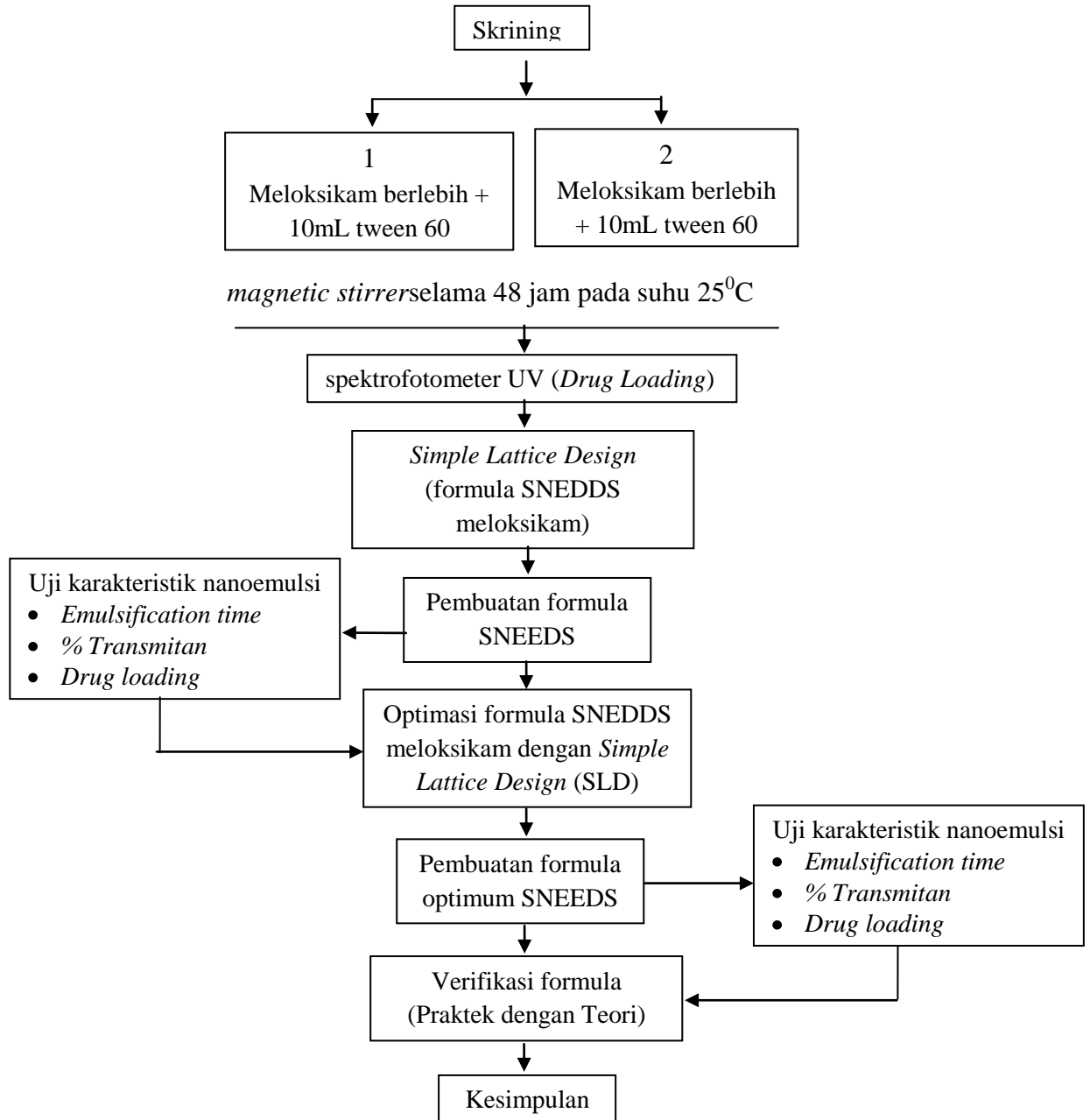
Lampiran 1. Bahan meloksikam



Lampiran 2. Alat-alat yang digunakan dalam praktikum

Alat	Nama Alat	Kegunaan
	Neraca analitik	Menimbang bahan, baik bahan baku maupun <i>eksipien</i>
	<i>Magnetic Stirrer</i>	Mencampur dan menghomogenkan komponen
	<i>Spektrofotometer UV-Vis</i>	Membaca serapan bahan aktif dan pembacaan <i>transmitan</i>
	<i>Stopwatch</i>	Mengukur waktu yang ada

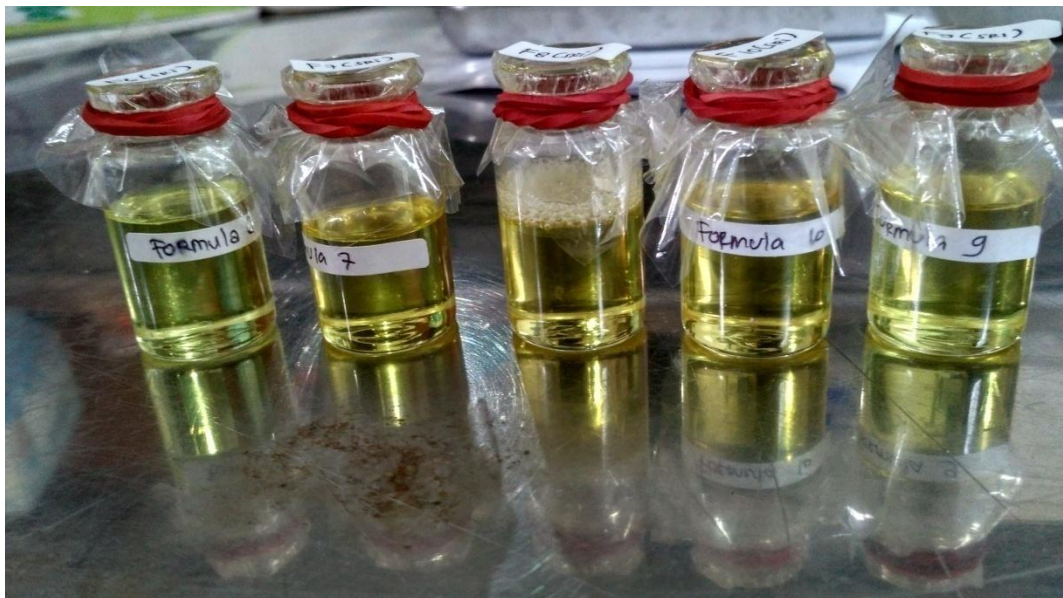
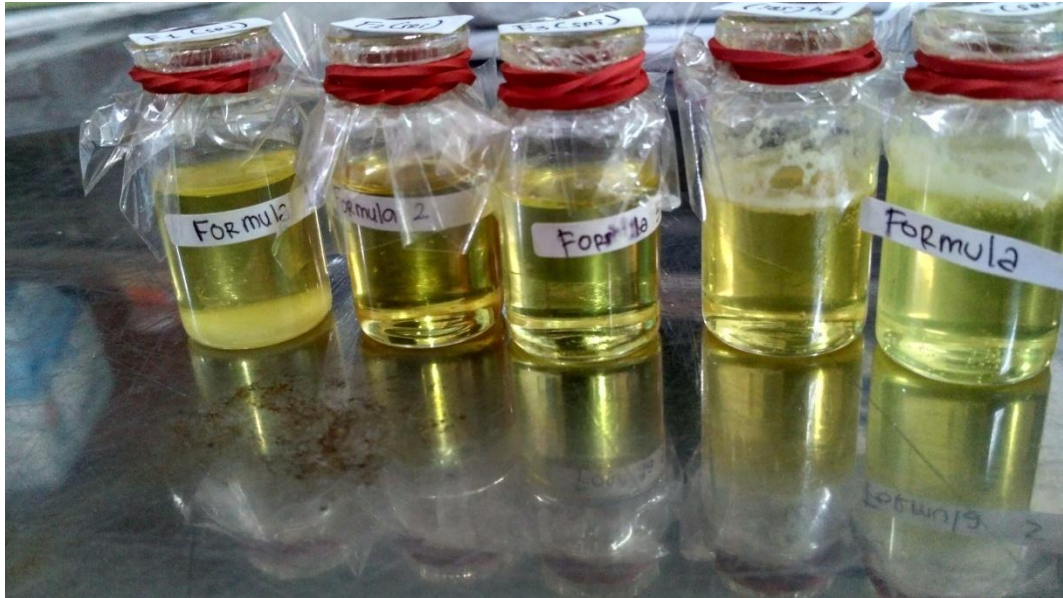
Lampiran 3. Skema jalan penelitian



Skema jalan peneliian

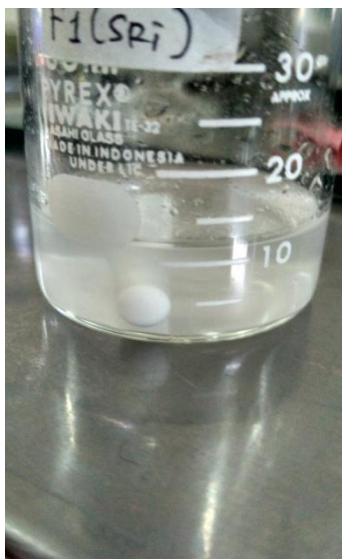
Lampiran 4. Bentuk sediaan SNEDDS meloksikam

Formula SNEEDS meloksikam

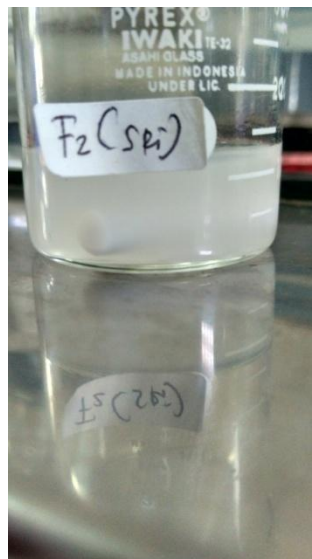




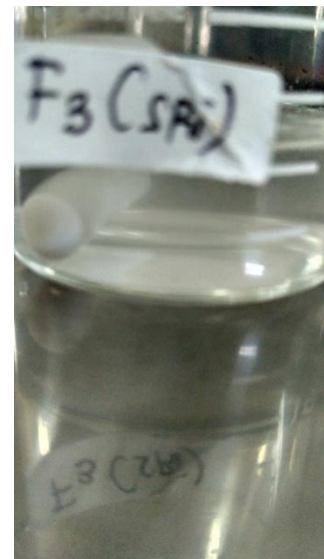
Pengamatan visual



Formula 1



Formula 2



Formula 3



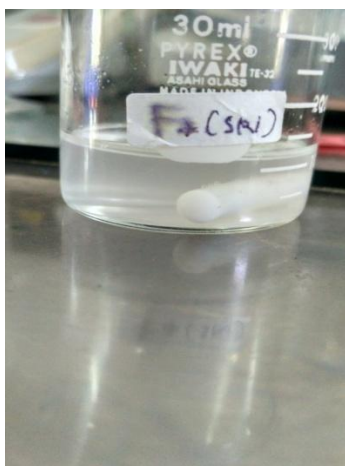
Formula 4



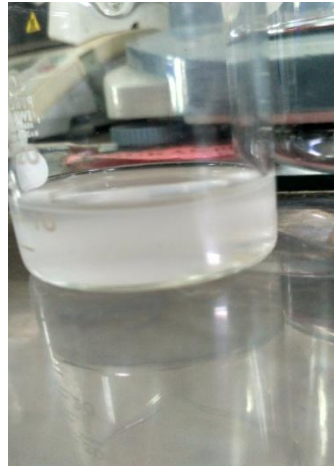
Formula 5



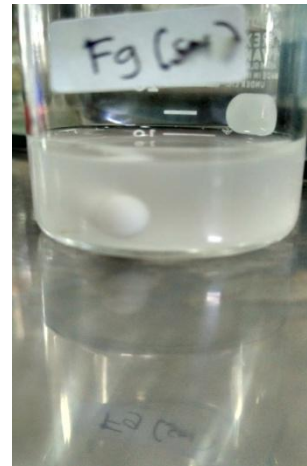
Formula 6



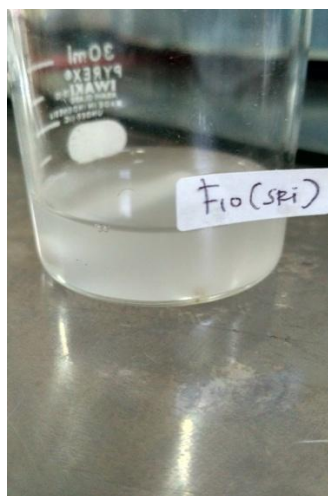
Formula 7



Formula 8



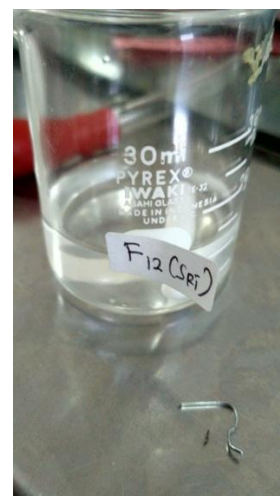
Formula 9



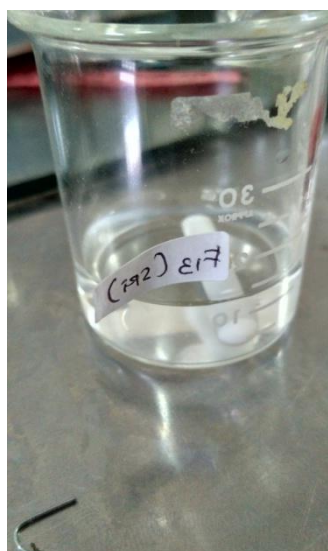
Formula 10



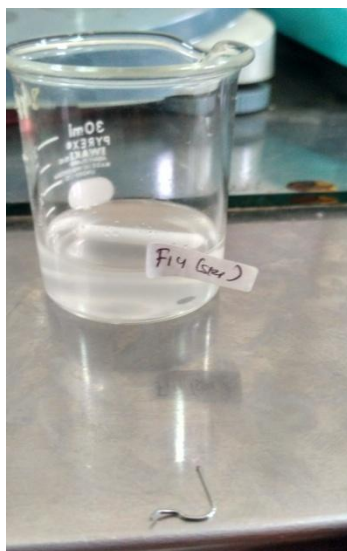
Formula 11



Formula 12



Formula 13



Formula 14

Formula optimum SNEDDS meloksikam



Pengamatan visual formula optimum SNEDDS meloksikam



Lampiran 5. Pengujian karakteristik SNEDDS meloksikam

Sampel	Serapan	Kadar obat (ppm)
Tween 60	4,000	172,25
Tween 80	3,005	131,39

Perhitungan kadar sebagai berikut dengan persamaan $y = 0.0069 + 0.0232x$

$$\begin{aligned} 1. \quad y &= 0,0069 + 0,0232x \\ 4,000 &= 0,0069 + 0,0232x \end{aligned}$$

$$x = 172,25 \text{ ppm}$$

$$2. \quad y = 0,0069 + 0,0232x$$

$$3,055 = 0,0069 + 0,0232x$$

$$x = 131,39 \text{ ppm}$$

Lampiran 6. Pengujian karakteristik SNEDDS meloksikam

1. Emulsification time

Formula	Waktu (detik)			Rata – rata	SD	Keterangan
	1	2	3			
1	120	121	120	120,33	0,58	Keruh
2	60	64	62	62,00	2,00	Keruh
3	60	61	60	60,33	0,58	Keruh
4	42	43	41	42,00	1,00	Jernih
5	32	34	32	32,67	1,15	Jernih
6	35	38	36	36,33	1,53	Jernih
7	35	36	35	35,33	0,58	Keruh
8	40	42	44	42,00	2,00	Keruh
9	39	41	38	39,33	1,53	Keruh
10	41	42	40	41,00	1,00	Keruh
11	101	104	102	102,33	1,53	Keruh
12	52	54	55	53,67	1,53	Jernih
13	47	49	46	47,33	1,53	Jernih
14	50	52	53	51,67	1,53	Keruh

2. % Transmittan

Formula	% Transmittan			Rata - rata	SD
	1	2	3		
1	78,16	78,38	79,11	78,55	0,50
2	31,62	32,04	31,44	31,70	0,31
3	63,7	63,59	64,67	63,99	0,59
4	37,99	38,25	39,76	38,67	0,96
5	45,31	46,07	45,67	45,68	0,38
6	49,97	47,96	49,17	49,03	1,01
7	46,77	46,84	46,43	46,68	0,22
8	32,2	32,98	32,48	32,55	0,40
9	20,64	20,56	21,24	20,81	0,37
10	30,86	30,17	30,88	30,64	0,40
11	60,4	60,75	60,49	60,55	0,18
12	35,19	35,59	35,88	35,55	0,35
13	53,44	52,87	52,57	52,96	0,44
14	34,4	34,46	34,83	34,56	0,23

3. Drug loading

Formula	Replikasi (Absorbansi)			Rata-rata	SD
	1	2	3		
1	0,139	0,152	0,146	0,146	0,01
2	2,10	1,996	2,005	2,000	0,01
3	0,017	0,065	0,049	0,057	0,01
4	0,752	0,763	0,75	0,757	0,01
5	0,320	0,406	0,398	0,402	0,01
6	0,751	0,749	0,752	0,751	0,01
7	0,749	0,75	0,769	0,759	0,01
8	0,805	0,791	0,806	0,799	0,01
9	0,730	0,738	0,73	0,734	0,01
10	0,884	0,883	0,869	0,876	0,01
11	0,163	0,169	0,147	0,158	0,02
12	0,657	0,666	0,698	0,682	0,02
13	0,926	0,934	0,923	0,929	0,01
14	1,194	1,194	1,196	1,195	0,00

Perhitungan kadar sebagai berikut dengan persamaan $y = 0,0069 + 0,0232x$

$$1. y = 0,0069 + 0,0232x$$

$$0,146 = 0,0069 + 0,0232x$$

$$x = 5,99 \text{ ppm}$$

$$2. y = 0,0069 + 0,0232x$$

$$2,000 = 0,0069 + 0,0232x$$

$$x = 85,90 \text{ ppm}$$

$$3. y = 0,0069 + 0,0232x$$

$$0,057 = 0,0069 + 0,0232x$$

$$x = 2,16 \text{ ppm}$$

$$4. y = 0,0069 + 0,0232x$$

$$0,757 = 0,0069 + 0,0232x$$

$$x = 32,33 \text{ ppm}$$

$$5. y = 0,0069 + 0,0232x$$

$$0,402 = 0,0069 + 0,0232x$$

$$x = 17,03 \text{ ppm}$$








$$6. y = 0,0069 + 0,0232x$$

$$0,751 = 0,0069 + 0,0232x$$

$$\begin{aligned}x &= 32,07 \text{ ppm} \\7. y &= 0,0069 + 0,0232x \\0,759 &= 0,0069 + 0,0232x \\x &= 32,42 \text{ ppm} \\8. y &= 0,0069 + 0,0232x \\0,799 &= 0,0069 + 0,0232x \\x &= 34,14 \text{ ppm} \\9. y &= 0,0069 + 0,0232x \\0,734 &= 0,0069 + 0,0232x \\x &= 31,34 \text{ ppm} \\10. y &= 0,0069 + 0,0232x \\0,876 &= 0,0069 + 0,0232x \\x &= 37,46 \text{ ppm} \\11. y &= 0,0069 + 0,0232x \\0,158 &= 0,0069 + 0,0232x \\x &= 6,51 \text{ ppm} \\12. y &= 0,0069 + 0,0232x \\0,682 &= 0,0069 + 0,0232x \\x &= 29,10 \text{ ppm} \\13. y &= 0,0069 + 0,0232x \\0,929 &= 0,0069 + 0,0232x \\x &= 39,75 \text{ ppm} \\14. y &= 0,0069 + 0,0232x \\1,195 &= 0,0069 + 0,0232x \\x &= 51,21 \text{ ppm}\end{aligned}$$

Lampiran 7. Penentuan panjang gelombang dan pembuatan kurva baku dengan metode UV-Visibel

a. Penentuan panjang gelombang

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1		363.00	0.327	
2		270.00	0.210	
3		232.00	0.231	
4		208.00	0.228	
5		313.00	0.117	
6		252.00	0.191	
7		216.00	0.098	

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari scanning larutan Meloksikam dalam metanol, diperoleh panjang gelombang maksimum sebesar 363 nm dengan serapan 0,327

b. Penentuan operating time

Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL363.0	Comments
1	meloksikam 14 ppm	Unk-Repeat			0.327	
2	meloksikam 14 ppm-2	Unk-Repeat			0.327	
3	meloksikam 14 ppm-3	Unk-Repeat			0.327	
4	meloksikam 14 ppm-4	Unk-Repeat			0.327	
5	meloksikam 14 ppm-5	Unk-Repeat			0.327	
6	meloksikam 14 ppm-6	Unk-Repeat			0.327	
7	meloksikam 14 ppm-7	Unk-Repeat			0.327	
8	meloksikam 14 ppm-8	Unk-Repeat			0.327	
9	meloksikam 14 ppm-9	Unk-Repeat			0.327	
10	meloksikam 14 ppm-10	Unk-Repeat			0.327	
11	meloksikam 14 ppm-11	Unk-Repeat			0.327	
12	meloksikam 14 ppm-12	Unk-Repeat			0.327	
13	meloksikam 14 ppm-13	Unk-Repeat			0.327	
14	meloksikam 14 ppm-14	Unk-Repeat			0.326	
15	meloksikam 14 ppm-15	Unk-Repeat			0.327	
16	meloksikam 14 ppm-16	Unk-Repeat			0.327	
17	meloksikam 14 ppm-17	Unk-Repeat			0.327	
18	meloksikam 14 ppm-18	Unk-Repeat			0.327	

Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL363.0	Comments
19	meloksikam 14 ppm-19	Unk-Repeat			0.327	
20	meloksikam 14 ppm-20	Unk-Repeat			0.327	
21	meloksikam 14 ppm-21	Unk-Repeat			0.327	
22	meloksikam 14 ppm-22	Unk-Repeat			0.327	
23	meloksikam 14 ppm-23	Unk-Repeat			0.327	
24	meloksikam 14 ppm-24	Unk-Repeat			0.327	
25	meloksikam 14 ppm-25	Unk-Repeat			0.326	
26	meloksikam 14 ppm-26	Unk-Repeat			0.327	
27	meloksikam 14 ppm-27	Unk-Repeat			0.327	
28	meloksikam 14 ppm-28	Unk-Repeat			0.327	
29	meloksikam 14 ppm-29	Unk-Repeat			0.327	
30	meloksikam 14 ppm-30	Unk-Repeat			0.327	
31	meloksikam 14 ppm-Avg	Average		13.790	0.327	Avg of preceding 30 Samples

c. Penentuan kurva baku

Konsentrasi (ppm)	pembacaan 1	pembacaan 2	pembacaan 3	rata rata
2	0,049	0,049	0,049	0,049
4	0,095	0,095	0,095	0,095
6	0,149	0,149	0,149	0,149
8	0,205	0,205	0,204	0,205
10	0,237	0,237	0,238	0,237
14	0,326	0,326	0,326	0,326

$$a = 0,0069$$

$$b = 0,0232$$

$$r = 0,9976$$

Persamaan

$$y = a + bx$$

$$y = 0,0069 + 0,0232x$$

keterangan :

x = konsentrasi (ppm)

y = serapan

Lampiran 8. Verifikasi analisa

1. Linieritas

Konsentrasi (ppm)	pembacaan 1	pembacaan 2	pembacaan 3	rata rata
2	0,049	0,049	0,049	0,049
4	0,095	0,095	0,095	0,095
6	0,149	0,149	0,149	0,149
8	0,205	0,205	0,204	0,205
10	0,237	0,237	0,238	0,237
14	0,326	0,326	0,326	0,326

$$a = 0,0069$$

$$b = 0,0232$$

$$r = 0,9952$$

Hasil linearitas diperoleh $R = 0,995$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data linear

2. LOD dan LOQ

konsentrasi (ppm)	serapan (y)	y □	y-y □	y-y [□] ²
2	0,049	0,0531	-0,0041	0,00001681
4	0,095	0,0995	-0,0045	0,00002025
6	0,149	0,1459	0,0031	0,00000961
8	0,205	0,1923	0,0127	0,00016129
10	0,237	0,2387	-0,0017	0,00000289
14	0,326	0,3315	-0,0055	0,00003025
Jumlah y-y [□] ²				0,0002411
Jumlah y-y [□] ² / 4				0,000060275
$S_{x/y}$				0,007763698
LOD				0,0323
LOQ				0,0843

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{jml [y - \hat{y}]^2}{N - 2}}$$

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

N = jumlah data

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

$$LOD = 3,3S_{x/y} \quad LOQ = 10s_{x/y}$$

$$= 1,104319051 \text{ ppm}$$

$$= 3,346421368 \text{ ppm}$$

$$y = a + bx$$

$$y = a + bx$$

$$y = 0,0067 + 0,0232 \times 1,104319051$$

$$y = 0,0067 + 0,0232 \times 3,346421368$$

$$= 0,032320202 \text{ ppm}$$

$$= 0,084336976 \text{ ppm}$$

$$\text{serapan LOD} = 0,0323 \text{ ppm}$$

$$\text{serapan LOQ} = 0,0843 \text{ ppm}$$

Nilai \hat{y} diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan $\hat{y} = 0,01578 + 0,01993008$ dengan x adalah konsentrasi (ppm) dan y adalah serapan (\hat{y}).

y^{\wedge} Transform	Fit Summary	f(x) Model	ANOVA	Diagnostics	Model Graphs
Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:					
Emulsifikasi =					
+106.91 * A					
+48.48 * B					
+42.60 * C					
-109.01 * A * B					
-94.52 * A * C					
-49.09 * B * C					
Final Equation in Terms of Real Components:					
Emulsifikasi =					
+106.90761 * Minyak Zaitun					
+48.47904 * Tween 80					
+42.60096 * PEG 400					
-109.01400 * Minyak Zaitun * Tween 80					
-94.52322 * Minyak Zaitun * PEG 400					
-49.09465 * Tween 80 * PEG 400					

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned}
 \text{Emulsifikasi} = & \\
 & +106.90761 * \text{Minyak Zaitun} \\
 & +48.47904 * \text{Tween 80} \\
 & +42.60096 * \text{PEG 400} \\
 & -109.01400 * \text{Minyak Zaitun} * \text{Tween 80} \\
 & -94.52322 * \text{Minyak Zaitun} * \text{PEG 400} \\
 & -49.09465 * \text{Tween 80} * \text{PEG 400}
 \end{aligned}$$

Parameter *Transmitan*

Transform
 Fit Summary
 Model
 ANOVA
 Diagnostics
 Model Graphs

Use your mouse to right click on individual cells for definitions.

Response 2 Transmitan

ANOVA for Mixture Special Cubic Model

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	2571.51	6	428.58	4.64	0.0320	significant
Linear Mixture	1192.66	2	596.33	6.46	0.0257	
AB	503.89	1	503.89	5.46	0.0521	
AC	0.76	1	0.76	8.206E-003	0.9304	
BC	0.091	1	0.091	9.819E-004	0.9759	
ABC	316.18	1	316.18	3.43	0.1066	
Residual	645.90	7	92.27			
Lack of Fit	474.39	3	158.13	3.69	0.1199	not significant
Pure Error	171.51	4	42.88			
Cor Total	3217.40	13				

Transform
 Fit Summary
 Model
 ANOVA
 Diagnostics
 Model Graphs

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned}
 \text{Transmitan} = & \\
 & +68.95 * A \\
 & +38.04 * B \\
 & +49.26 * C \\
 & -77.48 * A * B \\
 & -3.82 * A * C \\
 & -1.32 * B * C \\
 & -540.51 * A * B * C
 \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Real Components:







$$\begin{aligned}
 \text{Transmitan} = & \\
 & +68.94568 * \text{Minyak Zaitun} \\
 & +38.03520 * \text{Tween 80} \\
 & +49.26469 * \text{PEG 400} \\
 & -77.47823 * \text{Minyak Zaitun} * \text{Tween 80} \\
 & -3.81781 * \text{Minyak Zaitun} * \text{PEG 400} \\
 & -1.32067 * \text{Tween 80} * \text{PEG 400} \\
 & -540.50787 * \text{Minyak Zaitun} * \text{Tween 80} * \text{PEG 400}
 \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned}
 \text{Transmitan} = & \\
 & +68.94568 * \text{Minyak Zaitun} \\
 & +38.03520 * \text{Tween 80} \\
 & +49.26469 * \text{PEG 400} \\
 & -77.47823 * \text{Minyak Zaitun} * \text{Tween 80} \\
 & -3.81781 * \text{Minyak Zaitun} * \text{PEG 400} \\
 & -1.32067 * \text{Tween 80} * \text{PEG 400} \\
 & -540.50787 * \text{Minyak Zaitun} * \text{Tween 80} * \text{PEG 400}
 \end{aligned}$$

Parameter *Drugloading*

y^A Transform	Fit Summary	f(x) Model	ANOVA	Diagnostics	Model Graphs	
Use your mouse to right click on individual cells for definitions.						
Response	3	Drug Loading				
ANOVA for Mixture Quadratic Model						
*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***						
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]						
	Sum of		Mean	F	p-value	
Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F	
Model	5541.80	5	1108.36	8.97	0.0039	significant
Linear Mixture	689.75	2	344.87	2.79	0.1204	
AB	4287.09	1	4287.09	34.69	0.0004	
AC	240.18	1	240.18	1.94	0.2008	
BC	272.60	1	272.60	2.21	0.1758	
Residual	988.77	8	123.60			
Lack of Fit	192.76	4	48.19	0.24	0.9008	not significant
Pure Error	796.01	4	199.00			
Cor Total	6530.56	13				

 Transform	 Fit Summary	 f(x) Model	 ANOVA	 Diagnostics	 Model Graphs
---	---	--	---	--	--

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{Drug Loading} = & \\ & +6.07 * A \\ & +28.51 * B \\ & +36.88 * C \\ & +215.00 * A * B \\ & -61.00 * A * C \\ & -64.98 * B * C \end{aligned}$$

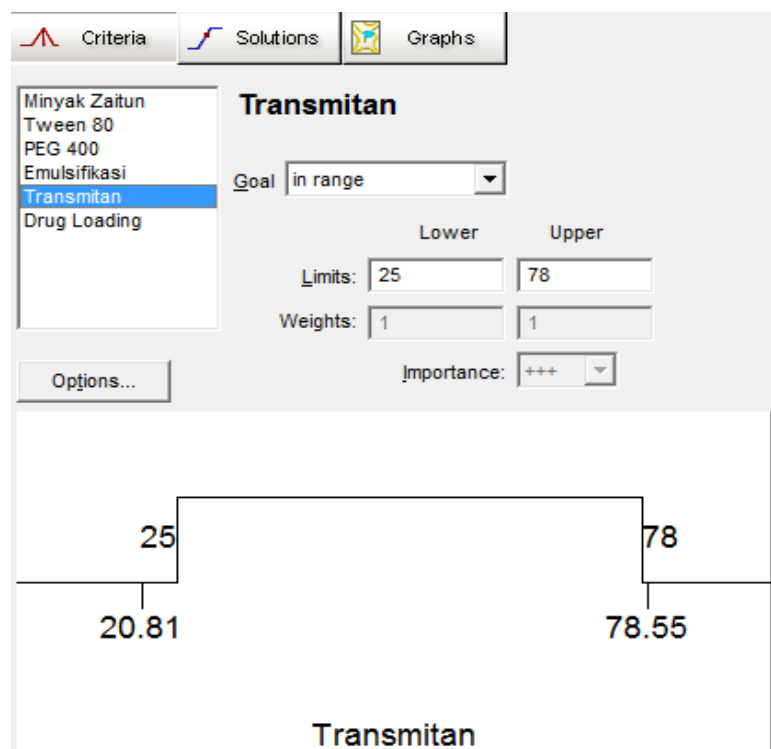
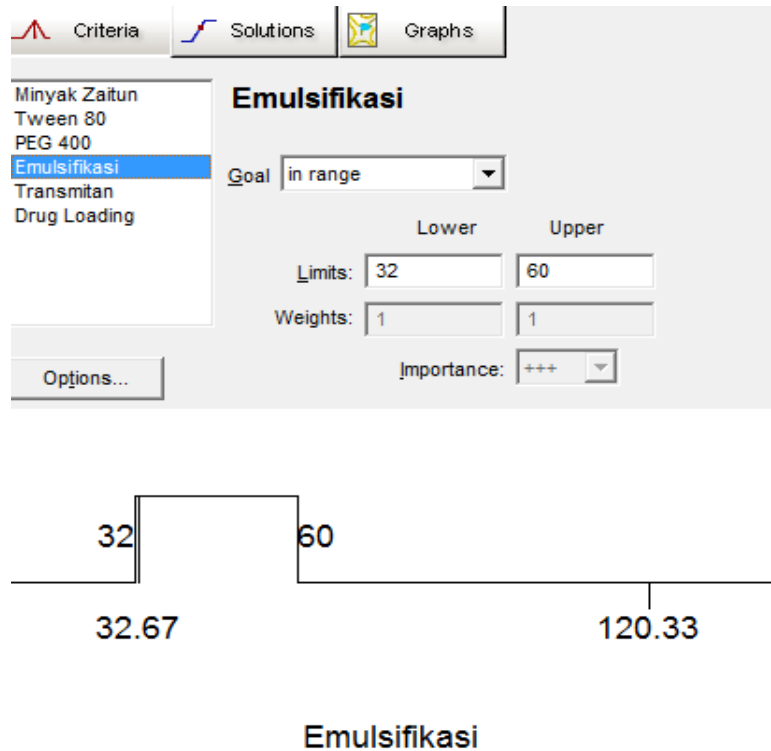
Final Equation in Terms of Real Components:

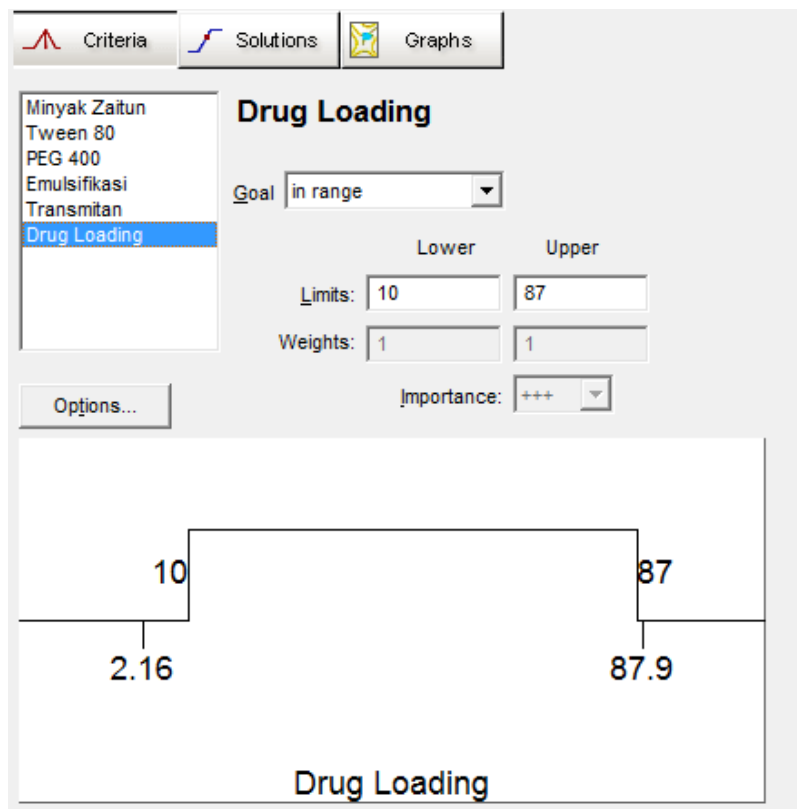
$$\begin{aligned} \text{Drug Loading} = & \\ & +6.07005 * \text{Minyak Zaitun} \\ & +28.50577 * \text{Tween 80} \\ & +36.88258 * \text{PEG 400} \\ & +214.99579 * \text{Minyak Zaitun} * \text{Tween 80} \\ & -60.99588 * \text{Minyak Zaitun} * \text{PEG 400} \\ & -64.98159 * \text{Tween 80} * \text{PEG 400} \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned} \text{Drug Loading} = & \\ & +6.07005 * \text{Minyak Zaitun} \\ & +28.50577 * \text{Tween 80} \\ & +36.88258 * \text{PEG 400} \\ & +214.99579 * \text{Minyak Zaitun} * \text{Tween 80} \\ & -60.99588 * \text{Minyak Zaitun} * \text{PEG 400} \\ & -64.98159 * \text{Tween 80} * \text{PEG 400} \end{aligned}$$

Parameter Optimasi





Criteria Solutions Graphs

Solutions 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

Constraints		Lower	Upper	Lower	Upper	Importance
Name	Goal	Limit	Limit	Weight	Weight	
Minyak Zaitun	is in range	0	1	1	1	3
Tween 80	is in range	0	1	1	1	3
PEG 400	is in range	0	1	1	1	3
Emulsifikasi	is in range	32	60	1	1	3
Transmitan	is in range	25	78	1	1	3
Drug Loading	is in range	10	87	1	1	3

Lampiran 10. Karakteristik formula optimum SNEDDS meloksikam

Karakterisasi	Replikasi			Rata – rata	SD
	1	2	3		
<i>Emulsificatin</i> (detik)	30.69	32.71	31.05	31.48	1.08
<i>Transmitan</i> (%)	27.81	24.4	24.88	25.70	1.85
<i>Drugloading</i> (ppm)	30	33	30	31.00	1.73

Lampiran 11. Verifikasi formula optimum secara statistik

1. Emulsification time

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Emulsifikasi is normal with mean 31.000 and standard deviation 1.73.	One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test	.766	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of Percobaan is normal with mean 2.000 and standard deviation 1.00.	One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test	1.000	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Sig > 0,05 data terdistribusi normal

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Emulsifikasi	3	31.00	1.732	1.000

One-Sample Test

	Test Value = 33.1181					
	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Emulsifikasi	-2.118	2	.168	-2.118	-6.42	2.18

Sign > 0,05 sehingga hasil percobaan tidak berbeda bermakna dengan data prediksi.

2. Transmitan

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Percobaan is normal with mean 2.000 and standard deviation 1.00.	One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test	1.000	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of Transmitan is normal with mean 31.483 and standard deviation 1.08.	One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test	.913	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Sig > 0,05 data terdistribusi normal

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Transmitan	3	31.4833	1.07747	.62208

One-Sample Test

	Test Value = 30.1327					
	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Transmitan	2.171	2	.162	1.35063	-1.3259	4.0272

Sign > 0,05 sehingga hasil percobaan tidak berbeda bermakna dengan data prediksi.

3. Drug loading

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Percobaan is normal with mean 2.000 and standard deviation 1.00.	One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test	1.000	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of Drugload is normal with mean 25.697 and standard deviation 1.85.	One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test	.884	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Drugload	3	25.6967	1.84587	1.06571

One-Sample Test

	Test Value = 24.2829					
	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Drugload	1.327	2	.316	1.41377	-3.1716	5.9992

Sign > 0,05 sehingga hasil percobaan tidak berbeda bermakna dengan data prediksi.