

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SELF-NANOEMULSIFYING*
DRUG DELIVERY SYSTEM MELOKSIKAM DENGAN
VARIASI MINYAK ZAITUN DAN VCO**



Oleh :
Yesika Dwiastuti Kurniawan
19133822A

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SELF-NANOEMULSIFYING*
DRUG DELIVERY SYSTEM MELOKSIKAM DENGAN
VARIASI MINYAK ZAITUN DAN VCO**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai

derajat Sarjana Farmasi (S.F)

Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi



Oleh:

Yesika Dwiastuti Kurniawan

19133822A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

Dengan judul :

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SELF-NANOEMULSIFYING*
DRUG DELIVERY SYSTEM MELOKSIKAM DENGAN
VARIASIMINYAK ZAITUN DAN VCO**

Oleh :

**Yesika Dwiastuti Kurniawan
19133822A**

Dipertahankan di hadapan panitia penguji skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal :6 Juni 2017



Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,

Prof. Dr. RA. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping

Fransiska Leviana, M.Sc., Apt.

Penguji :

1. Ilham Kuncalhyo, S.Si., M.Sc., Apt.
2. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.
3. NurAini Dewi, S.Farm., M.Sc., Apt.
4. Siti Aisyah, S.Farm., M.Sc., Apt.

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 ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

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

Surakarta, 5 Juni 2017



Yesika Dwiastuti Kurniawan

PERSEMBAHAN

“FOR I KNOW THE PLANS I HAVE FOR YOU,”
SAYS THE LORD. “THEY ARE PLANS FOR
GOOD AND NOT FOR **DISASTER**, TO GIVE YOU

a future and a hope.

JEREMIAH 29:11

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas kemurahan dan cinta kasih-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* MELOKSIKAM DENGAN VARIASI MINYAK ZAITUN DAN VCO”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.

Penulis menyadari dalam menyelesaikan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan berbagai pihak, maka dengan kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. Djoni Tarigan, MBA selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. RA. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Siti Aisyah, M.Sc., Apt selaku pembimbing utama yang dengan sabar, tegas dan bijaksana memberikan bimbingan, pengarahan, nasehat dan masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Fransiska Leviana, M.Sc., Apt selaku pembimbing yang telah memberikan nasehat, dorongan, bimbingan, petunjuk dan masukan kepada penulis demi kesempurnaan skripsi ini.
5. Ilham Kunchahyo, M.Sc., Apt selaku dosen yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, nasehat, dan masukan kepada penulis demi kesempurnaan skripsi ini.
6. Segenap dosen, Asisten dan Staf Laboratorium Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah membantu sehingga penelitian ini berjalan lancar.
7. Segenap staf Balai Alat Mesin dan Pengujian Mutu Hasil Perkebunan Mojosongo yang banyak membantu selama penelitian skripsi ini.
8. Mommy (Dina L. S.Pd) dan abang (Yafet S.E) serta keluarga besarku yang selalu memberi dukungan doa, semangat dan motivasi.

9. Saudaraku PMK Katharos (Tim Doa, Star Generation, Badan Pengurus, Tim Kerja, Alumni, dan lain-lain) yang selalu mendukung dalam doa, semangat, dan motivasi. Keep Spirit of Excellent!
10. Tim skripsi SNEDDS Kharisma Gusti Noor dan Sri Murni Widiastuti untuk semangat, bantuan, motivasi dan kerjasamanya dalam penyelesaian penulisan skripsi ini.
11. Sahabat-sahabatku (Kak Atalia, Kak Dian, Stefani, Feronika, Yati, Ambu, Melani, Widya, anak-anak Jepara, Star Generation, Teori II, FSTOA 2013, dan Sri Ami Boarding House) untuk doa dan dukungannya.
12. My Father (Alm. Pdt. Kornelius S S.Si) yang telah memberikan nasehat dan mendukung untuk terus berjuang.
13. Segenap pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan dan masih jauh dari kata sempurna. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Kiranya skripsi ini bermanfaat bagi pembaca dan dapat mengembangkan ilmu farmasi serta pengobatan.

Surakarta, 5 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN.....	iii
PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Meloksikam.....	4
B. <i>Self-nano emulsifying drug delivery system</i>	5
1. Pengertian SNEDDS	5
2. Nanoemulsi	5
3. Mekanisme SNEDDS	6
4. Keuntungan SNEDDS.....	7
5. Parameter SNEDDS	8
5.1. <i>Emulsification time</i>	8
5.2. <i>Drug loading</i>	8
5.3. <i>Persen transmittan</i>	8

6. Komposisi SNEDDS	9
6.1. Minyak.....	9
6.2. Surfaktan	11
6.3. Kosurfaktan	13
7. Penelitian SNEDDS pada beberapa obat	14
C. <i>Simplex Lattice Design</i>	15
D. Landasan Teori.....	16
E. Hipotesis.....	18
BAB III METODE PENELITIAN.....	19
A. Populasi dan Sampel	19
B. Variabel Penelitian	19
1. Identifikasi variabel.....	19
2. Klasifikasi variabel.....	19
2.1. Variabel bebas	19
2.2. Variabel tergantung	19
2.3. Variabel terkendali	19
3. Definisi operasional variabel utama.....	20
C. Bahan dan Alat.....	20
1. Bahan.....	20
2. Alat.....	20
D. Jalannya Penelitian.....	21
1. Tempat penelitian.....	21
2. Skrining minyak	21
3. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis	22
3.1 Pembuatan kurva kalibrasi	22
3.2 Verifikasi metode analisis	22
4. Penentuan formula SNEDDS	23
5. Pembuatan SNEEDS Meloksikam.....	23
6. Penentuan parameter SNEDDS Meloksikam.....	23
6.1. <i>Emulsification time</i>	23
6.2. Penetapan <i>drug loading</i>	23
6.3. Persen transmitan	24
7. Optimasi SNEEDS Meloksikam	24
E. Analisis Data	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
A. Skrining Minyak	25
B. Hasil kurva kalibrasi dan verifikasi metode analisis.....	25
1. Hasil Kurva kalibrasi.....	25
C. Formula SNEDDS.....	27
D. Hasil parameter SNEDDS meloksikam	29
1. <i>Emulsification time</i>	29
2. <i>Drug loading</i>	32
3. Persen transmitan	34

E. Optimasi SNEDDS Meloksikam	38
1. Penentuan titik optimum berdasarkan pendekatan <i>simplex</i> <i>lattice design</i>	38
2. Verifikasi Formula Optimum.....	39
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
A. Kesimpulan	40
B. Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN.....	45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Struktur Kimia Meloksikam.....	4
2. Skema terbentuknya SNEDDS	6
3. Struktur kimia asam oleat	10
4. Struktur molekul asam laurat	10
5. Ilustrasi struktur molekul surfaktan	11
6. Struktur molekul Tween 80.....	12
7. Struktur kimia PEG 400	13
8. Diagram segitiga sama sisi sistem campuran tiga komponen.....	16
9. Kurva kalibrasi meloksikam dalam medium methanol.....	26
10. <i>Counter plot emulsification time</i>	32
11. <i>Counter plot drug loading</i>	34
12. <i>Counter plot drug loading</i>	37
13. Hasil penentuan titik optimum dengan <i>design expert</i>	39

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Hasil uji kelarutan furosemid	14
2. Hasil skrining meloksikam dalam minyak.....	25
3. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam.....	27
4. Hasil perbandingan formula SNEDDS menggunakan <i>simplex lattice design</i>	28
5. Hasil pembuatan formula SNEDDS dengan berbagai perbandingan	29
6. Hasil perhitungan waktu emulsifikasi menggunakan <i>stopwatch</i>	30
7. <i>Parameter Fitting Model emulsification time</i>	31
8. Hasil penentuan <i>drug loading</i> dengan blanko metanol p.a	33
9. <i>Parameter Fitting Model drug loading</i>	33
10. Hasil penentuan persen transmitan dengan blanko metanol p.a	35
11. <i>Parameter Fitting Model</i> persen transmitan	36
12. Nilai dan bobot parameter optimum SNEDDS	38
13. Hasil pembacaan <i>Design Expert 7.1.5</i> terhadap parameter SNEDDS optimum dari komposisi VCO, Tween 80 dan PEG 400.....	38
14. Hasil parameter SNEDDS formula optimu SNEDDS	39

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Alur penelitian.....	45
2. Skrining minyak	46
3. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis	47
4. Pembuatan formula SNEDDS meloksikam	50
5. Karakterisasi SNEDDS meloksikam.....	53
6. Penentuan Formula Optimum SNEDDS Meloksikam.....	57
7. Penentuan Formula Optimum SNEDDS Meloksikam.....	65
8. Verifikasi Formula Optimum SNEDDS Meloksikam	66
9. Dokumentasi penelitian.....	68

DAFTAR SINGKATAN

BCS	Biopharmaceutical class system
SNEDDS	Self-nanoemulsifying drug delivery system
VCO	Virgin coconut oil
PEG 400	Poli Etilen Glikol 400
SLD	Simplex lattice design
O/W	Oil in water
GI	Gastrointestinal
HLB	Hidrophylic-Lipophylic balance
LD50	Lethal dose

INTISARI

KURNIAWAN, YD. 2017. FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* MELOKSIKAM DENGAN VARIASI MINYAK ZAITUN DAN VCO. SKRIPSI. FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Meloksikam merupakan salah satu golongan anti inflamasi non steroid (NSAID) derivat asam enolat yang bertindak sebagai inhibitor biosintesis prostaglandin, yaitu enzim *cyclooxygenase 2* (COX-2). Karakteristik meloksikam termasuk dalam golongan obat *biopharmaceutical class system* (BCS) II yaitu obat memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitasnya tinggi. Salah satu strategi dalam mengatasi permasalahan kelarutan yang rendah yaitu *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS). SNEDDS merupakan suatu penghantaran obat yang terdiri atas campuran isotropik antara obat, minyak, dan surfaktan serta bila diperlukan satu atau lebih kosurfaktan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jenis minyak yang dapat memberikan *drug loading* yang paling baik serta formula optimum dari fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan dengan uji karakterisasi meliputi: *emulsification time*, *drug loading*, dan persen transmiteman. Penentuan formula optimum SNEDDS meloksikam dilihat menggunakan metode *Simplex Lattice Design* dengan *Design Expert 7.5.1*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa VCO lebih mudah melarutkan meloksikam dibanding minyak zaitun. Hasil optimasi diperoleh formula optimum VCO yaitu sebesar 2,67 mL, Tween 80 sebesar 5,67 mL, dan PEG 400 sebesar 1,67 mL dengan karakterisasinya *emulsification time* sebesar $14,60 \pm 0,111$ detik, *drug loading* sebesar $1,60 \pm 1,378$ ppm, dan persen transmiteman $29,10 \pm 0,361\%$.

Kata kunci : meloksikam, SNEDDS, VCO, Tween 80, PEG 400.

ABSTRACT

KURNIAWAN, YD. 2017. FORMULATION AND CHARACTERIZATION SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM MELOXICAM VARIATION WITH OLIVE OIL AND VCO. THESIS. FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITY OF SETIA BUDI, SURAKARTA.

Meloxicam is one of non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) enolate acid derivative which acts as an inhibitor of the biosynthesis of prostaglandins, the enzyme *cyclooxygenase 2* (COX-2). Characteristics of meloxicam is included indrug classification *class biopharmaceuticalsystem* (BCS) II is the drug has a low solubility and high permeability. One strategy to overcome the problems of low solubility that is *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS). SNEDDS is a drug consisting of a mixture of isotropic between drugs, oils and surfactants and if required one or more cosurfactants.

This study aims to determine the type of oil that can provide the best *drug loading* and the optimum formula of the oil phase, surfactant and cosurfactant with characterization tests include: *emulsification time*, *drug loading* and percent transmittance. The determination of the optimum formula SNEDDS meloxicam viewed using *Simplex Lattice Design* method with *Design Expert 7.5.1*.

The results showed that the VCO is easier to dissolve meloxicam than olive oil. Optimization results obtained optimum formula VCO is equal to 2.67 mL, Tween 80 of 5.67 mL and 1.67 mL of PEG 400 with its characterization *emulsification time* of $14,60 \pm 0,111$ seconds, *a drug loading* of $1,60 \pm 1,378$ ppm, and the percent transmittance $29,10 \pm 0,361\%$.

Keywords: meloxicam, SNEDDS, VCO, Tween 80, PEG 400.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Meloksikam merupakan salah satu golongan anti inflamasi non steroid (NSAID) derivat asam enolat yang bertindak sebagai inhibitor biosintesis prostaglandin, yaitu enzim *cyclooxygenase 2* (COX-2) (Sunarti *et al.* 2013). Mekanisme penghambatan pada enzim tersebut adalah dengan mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin G₂ yang merupakan prekursor untuk mediator inflamasi berikutnya yaitu PGE₂ dan menyebabkan kurangnya rasa nyeri serta pembengkakan sehingga fungsi otot dan sendi membaik (Wolfe *et al.* 1999). Karakteristik meloksikam termasuk dalam golongan obat *biopharmaceutical class system* (BCS) II yaitu obat memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitasnya tinggi (Wagh *et al.* 2010).

Berbagai strategi telah dilakukan untuk memecahkan masalah bioavailabilitas dan kelarutan yang rendah. Salah satu strategi dalam mengatasi permasalahan kelarutan yang rendah yaitu *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS). SNEDDS merupakan suatu penghantaran obat yang terdiri atas campuran isotropik antara obat, minyak, dan surfaktan serta bila diperlukan satu atau lebih kosurfaktan (Makadia 2013). Formulasi SNEDDS berbasis minyak mampu meningkatkan kelarutan yang lipofil dan memudahkan untuk menembus saluran cerna (Singh & Liliard 2009).

SNEDDS merupakan formulasi yang dapat menghasilkan *droplet* halus berupa nanoemulsi. *Droplet* halus yang dihasilkan sangat dipengaruhi oleh komposisi minyak, surfaktan dan kosurfaktan (Date *et al.* 2010). Kombinasi dari ketiganya dapat menghasilkan nanoemulsi yang bersifat stabil sehingga mampu melindungi obat untuk mempermudah menembus saluran cerna dan meningkatkan kelarutannya (Nazzal *et al.* 2002). Salah satu keuntungan SNEDDS yaitu sangat efektif untuk obat-obat yang memiliki target absorpsi di dalam lambung dan melindungi obat yang sensitif terhadap pengaruh lingkungan lambung (Kumar *et*

al. 2013). Keuntungan SNEDDS diharapkan mampu mengatasi kelarutan meloksikam.

Pemilihan fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan berdasarkan kemampuannya untuk dapat melarutkan zat aktif sehingga didapatkan *drug loading* yang optimal. *Drug loading* bertujuan untuk mengetahui kemampuan campuran minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dalam melarutkan obat sampai jenuh. Fase minyak yang dipilih adalah minyak zaitun dan *virgin coconut oil* (VCO). Fase minyak zaitun mengandung asam oleat yang berperan sebagai pengganti lemak jenuh lain. Asam oleat mampu melarutkan obat yang bersifat lipofil sehingga dapat digunakan dalam sediaan SNEDDS (Rowe *et al.* 2009). Fase VCO memiliki aktivitas sebagai anti bakteri, *anti viral*, *anti nociceptive*, dan anti inflamasi. Fase surfaktan menggunakan Tween 80, merupakan surfaktan nonionik yang umumnya relatif aman digunakan dibandingkan surfaktan ionik, sehingga lebih diterima untuk konsumsi oral (Porter 2008, diacu dalam Wahyuningsih 2015). PEG 400 sebagai kosurfaktan termasuk dalam kategori *generally regarded as nontoxic and nonirritant material* (Rowe *et al.* 2009) Kosurfaktan berguna dalam menentukan waktu emulsifikasi didalam media serta ukuran nanoemulsi, hal ini disebabkan karena molekul kosurfaktan akan menempatkan posisinya diantara surfaktan (Makadia 2013).

Fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dioptimasi menggunakan *simplex lattice design* untuk mendapatkan konsentrasi optimum dari fase minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan air yang dapat menghasilkan nanoemulsi yang jernih, transparan dan tetap stabil (Septianingrum 2013). *Simplex lattice design* dibuat dengan variasi perbandingan antara minyak dan surfaktan/kosurfaktan untuk mendapatkan hasil komposisi formula optimum dari berbagai perbandingan. Keuntungan menggunakan SLD adalah lebih praktis dan cepat karena tidak menentukan formula secara *trial and error* (Bolton 1997, diacu dalam Ernacasmia 2016). Formula SNEDDS yang baik juga ditentukan dengan beberapa parameter, yaitu *emulsification time*, *drug loading*, dan persen transmitan sehingga didapatkan hasil yang optimum.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan diatas dapat dirumuskan beberapa masalah sebagai berikut :

1. Manakah jenis minyak (zaitun dan VCO) yang mampu memberikan *drug loading* yang paling baik terhadap meloksikam dengan pengujian kelarutan?
2. Berapakah komposisi atau proporsi optimum campuran minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dalam menghasilkan parameter SNEDDS yang baik dengan karakteristik meliputi *emulsification time*, *drug loading*, dan persen transmitan?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui jenis minyak (zaitun dan VCO) yang mampu memberikan *drug loading* yang paling baik terhadap meloksikam dengan uji kelarutan.
2. Mendapatkan formula optimum dari fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan serta mengetahui hasil karakteristik SNEDDS berupa *emulsification time*, *drug loading*, dan persen transmitan?

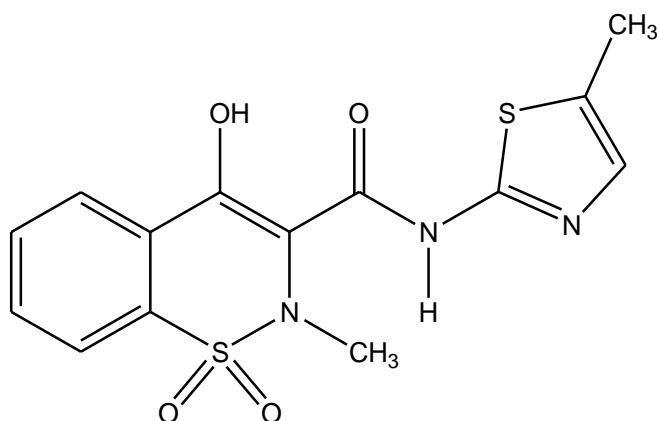
D. Kegunaan Penelitian

Dari penelitian ini pertama, diharapkan dapat memberikan informasi dan manfaat dalam bidang ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi yaitu dapat memberikan informasi baru terhadap pengembangan sediaan SNEDDS. Kedua, untuk mendapatkan sediaan obat Meloksikam sebagai alternatif baru dari penggunaan secara peroral.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Meloksikam



Gambar 1. Struktur Kimia Meloksikam (Sunarti 2013).

Meloksikam termasuk dalam golongan Oksikam. Nama kimia dari meloksikam yaitu *4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide* dengan rumus molekul $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ dan memiliki berat molekul 351,4 g/mol (Sweetman 2009).

Meloksikam merupakan serbuk berwarna kuning pucat serta tidak berbau. Meloksikam dapat terlarut didalam *dimethylformamide*, sedikit larut didalam aseton, sangat sedikit larut dalam etanol (96%) dan metanol, praktis tidak larut dalam air. Meloksikam juga bersifat sedikit tidak stabil sehingga harus disimpan dalam wadah yang tertutup dengan baik (Sweetman 2009).

Bentuk sediaan meloksikam berupa tablet dengan dosis 7,5 mg dan 15 mg satu hari sekali yang digunakan secara oral. Meloksikam dapat diberikan pada pasien yang menderita *osteoarthritis* dan *reumathic arthritis* (Ansel 2011). Meloksikam bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX-2) dan prostaglandin sehingga menyebabkan inflamasi dan dapat digunakan untuk terapi nyeri (Jayaprakash *et al.* 2011). Meloksikam memiliki efek yang lebih kecil pada lambung dan ginjal dibandingkan dengan golongan NSAID yang lain (Sweetman 2009).

B. Self-nano Emulsifying Drug Delivery System

1. Pengertian SNEDDS

Self-nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) merupakan suatu penghantaran obat yang terdiri atas campuran isotropik antara obat, minyak, dan surfaktan serta bila diperlukan satu atau lebih kosurfaktan. SNEDDS ketika bertemu dengan media air disertai agitasi yang ringan akan mampu membentuk suatu nanoemulsi dalam tubuh (Makadia 2013). Nanoemulsi yang di hasilkan dapat berukuran < 100 nm (Babu 2012).

2. Nanoemulsi

Nanoemulsi merupakan sistem penghantaran obat yang dapat menghasilkan partikel halus dari fase minyak dan air yang distabilkan oleh kombinasi surfaktan dan kosurfaktan. Ukuran partikel yang dihasilkan yaitu < 100 nm (Fulekar 2010). Tiga tipe nanoemulsi yaitu O/W atau minyak dalam air (dimana minyak didispersikan kedalam air sebagai fase kontinyu), nanoemulsi W/O atau air dalam minyak (air didispersikan dalam minyak sebagai fase kontinyu) dan *bicontinuous nanoemulsion* (Mason *et al.* 2006). Karakteristik nanoemulsi dapat diamati dari kejernihan sediaan serta stabilitas fisik sediaan yang cenderung bertahan dalam jangka waktu yang panjang (Bouchemal *et al.* 2004).

Nanoemulsi merupakan salah satu strategi alternatif dalam meningkatkan absorpsi obat yang diberikan secara oral (Surya 2014). Nanoemulsi dapat mengatasi permasalahan yang biasanya dijumpai pada makroemulsi berupa *creaming*, flokulasi, dan sedimentasi. Bentuk emulsi ini juga dapat diaplikasikan dalam berbagai formulasi yaitu *foam*, *spray*, cairan, dan krim untuk rute *transdermal* karena tidak menimbulkan iritasi pada kulit dan juga tidak toksik (Zein 2014).

Nanoemulsi dapat terbentuk secara spontan maupun tidak spontan bergantung pada energi yang diberikan saat proses pembentukan. Nanoemulsi yang terbentuk, baik secara spontan (emulsifikasi energi rendah atau *bottom-up*), nanoemulsi terbentuk dengan mencampurkan fase minyak dan fase air secara perlahan menggunakan *stirrer* (Bouchemal *et al.* 2004) sehingga membuat

partikel berukuran nano dari larutan molekuler. Nanoemulsi yang terbentuk secara tidak spontan (emulsikasi energi tinggi atau *top-down*) membutuhkan energi mekanik bertekanan tinggi dari luar untuk dapat memecah partikel makroskopik menjadi partikel berukuran nano (Date *et al.* 2010).

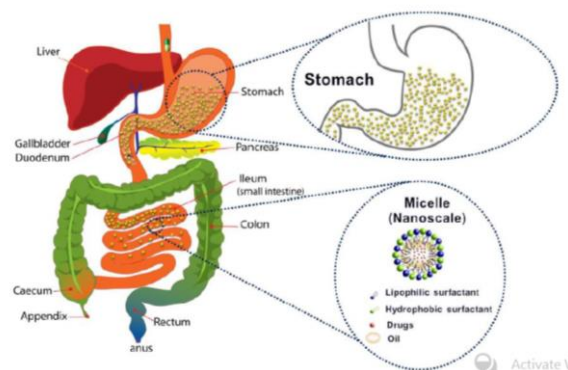
Keuntungan bentuk nanoemulsi yaitu dapat melekat pada mukosa *gastrointestinal*, memperpanjang waktu kontak obat sehingga meningkatkan penyerapan, meningkatkan kelarutan obat lipofilik, dapat membantu menutupi rasa yang tidak enak, mudah dibuat (Liu *et al.* 2011), dan meningkatkan stabilitas zat aktif, meningkatkan bioavailabilitas, serta dapat diberikan secara topikal, oral, maupun transdermal (Delmas *et al.* 2011).

3. Mekanisme SNEDDS

Mekanisme SNEDDS terjadi ketika energi entropi fase dispersi lebih besar daripada energi yang dibutuhkan untuk meningkatkan luas permukaan fase dispersi. Emulsi konvensional, energi bebas sebanding dengan energi yang dibutuhkan untuk fase terdispersi memperluas permukaan antara fase minyak terhadap media kontinyu air sebagai fase dispers. Hal ini dapat dirumuskan dengan :

$$DG = S N p r 2s \dots\dots\dots(1)$$

DG merupakan nilai energi bebas, N sebagai jumlah droplet, r sebagai jari-jari droplet, dan s sebagai energi antar muka (Makadia 2013).



Gambar 2. Skema terbentuknya SNEDDS (Zhao 2015).

Formulasi SNEDDS sangat baik dalam penerapan penghantaran obat yang sukar larut air karena kemampuannya untuk melarutkan obat yang bersifat lipofil

serta mampu mengatasi permasalahan rendahnya absorpsi dan bioavailabilitas obat (Kumar *et al.* 2103).

Formulasi SNEDDS mampu meningkatkan bioavailabilitas dari zat aktif atau obat yang termasuk kedalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II. BCS kelas II memiliki karakteristik yaitu rendahnya kelarutan dalam air, tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi (Nagajyothi *et al.* 2014). Sistem formulasi SNEDDS mampu meningkatkan beberapa parameter *in vivo* seperti susunan misel mampu mencegah terjadinya presipitasi obat karena adanya pengaruh cairan *gastrointestinal* sehingga merubah sistem menjadi emulsi dan meningkatkan absorpsi obat. Pengaruh fase minyak secara selektif akan memudahkan obat melalui sirkulasi limfatik sehingga menurunkan kemungkinan obat melalui *first-past effect* (Raesuddin 2011).

Pembentukan emulsi O/W terbentuk secara spontan ketika fase minyak menemui fase air di dalam lambung yang menyebabkan SNEDDS secara langsung akan menyebar di dalam saluran GI dan dengan adanya pengaruh motilitas dalam lambung, maka akan terjadi *self emulsification* sehingga obat yang terlarut memiliki ukuran *droplet* yang lebih kecil serta memiliki permukaan yang luas untuk bersentuhan dengan area absorpsi obat yang mengakibatkan proses absorpsi obat lebih cepat terjadi (Raesuddin 2011).

4. Keuntungan SNEDDS

Keuntungan yang didapat dari sediaan SNEDDS dibandingkan dengan sistem emulsi biasa yang sangat mudah terpengaruh kondisi pH dan kurang stabil (Raesuddin 2011), SNEDDS mampu untuk meningkatkan ketersediaan hayati zat aktif dalam tubuh melalui penggunaan secara peroral, meningkatkan kelarutan dan disolusi (Gupta *et al.* 2011), memberikan luas permukaan yang besar dengan membran saluran cerna, serta stabilitasnya yang tinggi dapat menurunkan dosis pemberian obat ataupun frekuensi pemakaian (Makadia 2013). SNEDDS juga sangat efektif untuk obat-obat yang memiliki target absorpsi di dalam lambung dan melindungi obat yang sensitif terhadap pengaruh lingkungan lambung (Kumar *et al.* 2013).

5. Parameter SNEDDS

Hasil akhir formulasi SNEDDS yang baik dapat diketahui dengan beberapa karakteristik antara lain *emulsification time*, *drug loading* dan persen transmitan.

5.1 *Emulsification time*. Penentuan *emulsification time* merupakan pengamatan waktu yang dibutuhkan oleh SNEDDS untuk membentuk campuran yang homogen dengan *aquadest* (Pratiwi 2016). Berdasarkan tampilan visual dan waktu yang dibutuhkan *emulsification time* terbagi kedalam 5 *grade*. *Grade A* memberikan tampilan visual jernih seperti air dengan waktu yang kurang dari 1 menit. *Grade B* memberikan tampilan visual sedikit jernih-kebiruan. *Grade C* memberikan tampilan visual putih susu (*fine milky*) dengan waktu yang dibutuhkan selama 2 menit. *Grade D* memberikan tampilan visual keruh (*grayish-white*) dengan sedikit minyak pada permukaan media dan membutuhkan waktu selama lebih dari 2 menit. *Grade E* memberikan tampilan droplet minyak yang besar pada bagian permukaan media. Nanoemulsi yang baik memberikan tampilan visual yang dikategorikan pada *grade A* (Ahmad *et al.* 2011).

5.2 *Drug loading*. *Drug loading* bertujuan untuk mengetahui kadar obat dan mengetahui kemampuan SNEDDS dalam melarutkan obat sampai jenuh. Penentuan *drug loading* dilakukan dengan cara pengadukan SNEDDS menggunakan stirrer kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotomeer UV-Vis (Pratiwi 2016).

5.3 Persen transmitan. Pengujian persen transmitan merupakan salah satu faktor yang penting dalam melihat sifat fisik nanoemulsi yang terbentuk. Uji persen transmitan bertujuan untuk mengukur kejernihan nanoemulsi yang terbentuk. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan menggunakan *aquadest* sebagai blanko. Jika hasil persen transmitan sampel mendekati persen transmitan *aquadest* yaitu 100%, maka sampel tersebut memiliki kejernihan atau transparansi yang mirip dengan air (Thakar *et al.* 2011)

6. Komposisi SNEDDS

6.1 Minyak. Fase minyak merupakan media pembawa obat dalam formulasi SNEDDS, minyak merupakan komponen penting dalam sediaan SNEDDS, karena sifat fisikokimia minyak (berat molekul, polaritas dan viskositas) secara signifikan mempengaruhi spontanitas proses nanoemulsifikasi, dan kelarutan obat (Surya 2014). Minyak yang dipilih untuk formulasi SNEDDS adalah minyak yang mampu melarutkan obat secara maksimal dan juga menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran tetesan yang diharapkan (Makadia 2013).

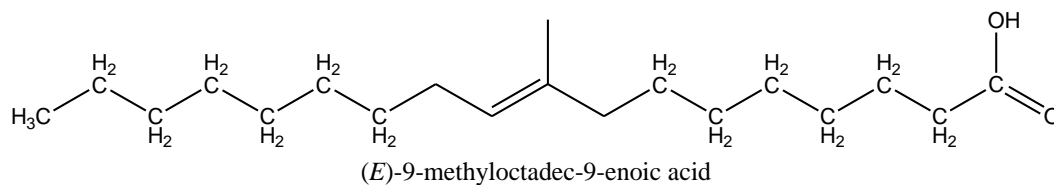
Minyak nabati mengandung rantai trigliserida sedang dan panjang yang sering digunakan dalam pengembangan formula SNEDDS karena aman untuk dikonsumsi (Patel 2011), selain itu minyak nabati mudah untuk melarutkan obat yang bersifat lipofil. Faktor penentu berhasil atau tidaknya suatu formulasi SNEDDS berdasarkan modifikasi pada panjang atau pendeknya rantai trigliserida, beserta tingkat kejenuhan rantai trigliserida (Singh & Liliard 2009).

Penggunaan satu jenis fase minyak jarang memberikan respon emulsifikasi dan penghantaran obat yang optimum (Makadia 2013) sehingga digunakan beberapa fase minyak yang termasuk dalam minyak nabati diantaranya adalah minyak zaitun dan *virgin coconut oil* (VCO).

6.1.1 Minyak zaitun. Minyak zaitun (*olive oil*) adalah minyak yang didapatkan dengan pemerasan secara langsung buah zaitun matang, baik menggunakan alat maupun tidak yang memiliki tingkat keasaman tinggi dibandingkan dengan jenis minyak zaitun yang lainnya. Minyak zaitun merupakan campuran dari asam lemak gliserida. Analisis minyak zaitun menunjukkan beberapa asam lemak tidak jenuh (Singh & Liliard 2009).

Minyak zaitun mengandung asam lemak tidak jenuh seperti asam lemak palmitat (20%), asam stearat (5%), asam oleat (55%), asam linoleat (21%) (Rowe *et al.* 2009), selain itu minyak zaitun mengandung palmitoleat (0,6%), ekosanoat (0,4%), dan linoleanat (0,7%) serta memiliki titik leleh -6°C (Singh & Liliard 2009).

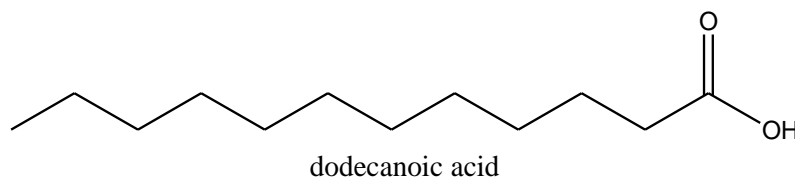
Kandungan tertinggi dari minyak zaitun adalah asam oleat $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ (*cis*-9octadece-noic acid) (Gooch 2007).



Gambar 3. Struktur kimia asam oleat (Rowe 2009).

Asam lemak ini pada suhu ruangan berupa cairan kental dengan warna kuning pucat atau kuning kecoklatan serta memiliki aroma yang khas. Asam oleat tidak larut dalam air, titik leburnya $15,3^\circ\text{C}$ dan titik didihnya 360°C . Asam lemak oleat mampu melarutkan obat yang bersifat lipofil, sehingga dapat digunakan dalam sediaan SNEDDS (Rowe *et al.* 2009). Asam oleat adalah salah satu yang lebih baik untuk dikonsumsi. Asam oleat bermanfaat sebagai pengganti lemak jenuh lain (Rowe *et al.* 2009).

6.1.2 Virgin coconut oil. *Virgin coconut oil* (VCO) atau minyak kelapa memiliki komposisi yang terdiri dari asam lemak, trigliserida, dan senyawa fenolik. VCO mengandung asam lemak seperti kaproat (0,5%), kaprilat (7%), kapriat (6%), laurat (47%), miristat (19%), palmitat (9%), stearat (3%), oleat (7%), linoleat (2%), linolenat (0,1%) dan ekosanot (0,1%). VCO memiliki titik leleh ($21\text{-}27^\circ\text{C}$) (Singh & Liliard 2009), sedangkan asam lemak utama dalam VCO adalah asam laurat sebanyak 43-53%. Asam laurat ($\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$) merupakan suatu asam lemak jenuh dengan 12 rantai karbon yang memiliki efek antimikroba, khususnya terhadap *Listeria monocytogenes*.



Gambar 4. Struktur molekul asam laurat (Rowe 2009).

Kandungan senyawa fenolik dalam VCO berupa asam protokatekuat, asam vanilat, asam kafeat, asam siringat, asam ferulat serta asam *p*-kumarat yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Mansor *et al.* 2012).

6.2 Surfaktan. Surfaktan komponen yang penting dalam formulasi SNEDDS (Makadia 2013). Surfaktan dapat mempengaruhi terbentuknya emulsi dan karakteristik SNEDDS yang dihasilkan (Singh & Liliard 2009). Surfaktan terdiri dari bagian hidrofil dan hidrofob yang mampu berinteraksi dengan dua media yang berbeda, bagian hidrofil mudah berinteraksi dengan air karena memiliki gugus karboksilat yang terionkan. Bagian hidrofob mudah berinteraksi dengan bagian nonpolar seperti minyak, lipid, triasil gliserol karena memiliki rantai hidrokarbon yang bersifat nonpolar (Mc Murry 2008).



Gambar 5. Ilustrasi struktur molekul surfaktan (McMurry 2008).

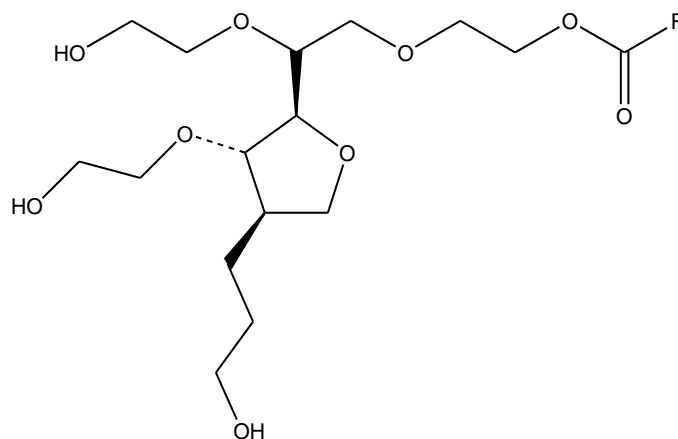
Penambahan surfaktan dapat meningkatkan kemampuan minyak dalam melarutkan obat (Patel 2010), tetapi jika komposisinya terlalu banyak akan mengakibatkan iritasi pada saluran cerna, sehingga aspek keamanan dari surfaktan perlu dipertimbangkan, serta nilai HLB yang dimiliki surfaktan menentukan hasil karakteristik (Fathoroni 2014). Penggunaan surfaktan yang berasal dari alam akan lebih aman dibandingkan surfaktan sintesis. Surfaktan alami mempunyai kemampuan *self-emulsification* yang lebih rendah sehingga jarang digunakan untuk formulasi SNEDDS (Singh & Liliard 2009).

Surfaktan alami atau surfaktan nonionik yang sering digunakan berupa surfaktan yang memberikan nilai HLB tinggi (Singh & Liliard 2009). Surfaktan nonionik dapat menyebabkan perubahan secara *reversible* terhadap permeabilitas membran *gastrointestinal* (Patel 2008). Pemilihan surfaktan dengan nilai HLB

tinggi yaitu lebih dari 10 merupakan surfaktan hidrofilik (suka air) yang dapat membentuk nanoemulsi minyak dalam air (O/W) dengan cara menurunkan tegangan permukaan antara fase minyak dan fase air sehingga zat akan berada dipermukaan cairan atau antar muka dua cairan dengan cara terabsorpsi. Gugus hidrofil akan berada pada bagian air sedangkan gugus lipofil akan berada pada bagian minyak (Raesuddin 2011).

Pembentukan tetesan berukuran nanometer dipengaruhi oleh konsentrasi surfaktan sehingga formulasi SNEDDS yang dilarutkan dengan obat hidrofobik dalam jumlah besar akan membutuhkan surfaktan dalam konsentrasi besar juga. Konsentrasi surfaktan sangat berperan dalam formulasi SNEDDS sehingga konsentrasinya harus disesuaikan agar tidak terlalu besar dan menimbulkan efek yang tidak baik pada kulit dan saluran cerna (Singh & Liliard 2009).

Pemilihan jenis surfaktan juga ditentukan dari struktur surfaktan, berdasarkan penelitian Rao (2008) menunjukkan bahwa struktur rantai alkil surfaktan dapat mempermudah minyak terpenetrasi ke dalam lapisan surfaktan yang memungkinkan terjadinya emulsifikasi. Salah satu surfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Tween 80 memiliki kriteria surfaktan yang baik (Rao & Shao 2008).



Gambar 6. Struktur molekul Tween 80 (Rowe 2009).

Umumnya Tween 80 berupa cairan berwarna kuning yang digunakan sebagai *emulsifying agent* untuk membentuk emulsi O/W yang stabil (Rowe *et al.* 2009). Tween 80 memiliki nama kimia *polyoxyethylene 20 oleat* dan memiliki rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$ memiliki nilai HLB 15 dan dikategorikan sebagai

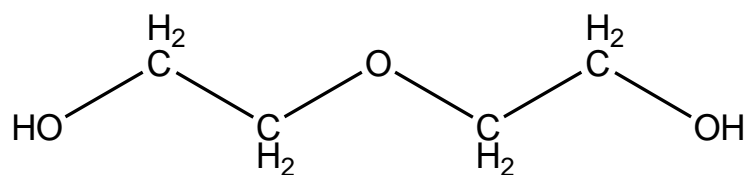
generally regarded as nontoxic and no irritant dengan LD50 bagi tikus sebesar 25 g/kgBB secara per oral (Rowe *et al.* 2009).

Tween 80 memiliki nama sinonim *polysorbate* 80, Armotan PMO 20, Cremophor PS 80, Crillet 4, Crillet 50, Drewpone 80K, E433, Emrite 6120, Emulgin SMO, Glycosperse O-20, Liposorb O-20K, montanox 80, Protasorb O-20, Ritabate 80, (Z)-sorbitan mono-9-octadecenoate poly (oxyll,2-ethanediyil) derivates, Tego SMO 80, Tego 80V serta memiliki berat molekul sebesar 1310 g/mol (Rowe *et al.* 2009).

6.3 Kosurfaktan. Kosurfaktan atau molekul rantai pendek dapat menurunkan tegangan antarmuka antara air dan minyak dan dapat meningkatkan mobillitas ekor hidrokarbon surfaktan sehingga lebih mudah terlarut dalam minyak (Zein 2014). Tujuan penambahan kosurfaktan pada formulasi SNEDDS agar dapat meningkatkan *drug loading*, mempercepat *self-emulsification time* dan mengatur ukuran tetesan pada nanoemulsi (Makadia 2013). Kosurfaktan berperan dalam *drug loading* yaitu dengan menurunkan koefisien partisi obat agar mudah larut dalam air (Rahul 2012).

Pemilihan kosurfaktan berdasarkan dengan mudah atau tidaknya kosurfaktan menguap (derajat volatilitas). Kosurfaktan alkohol memiliki keterbatasan yaitu dapat menguap keluar dalam sediaan dari *shell* atau sediaan *soft gelatin capsule* sehingga menyebabkan presipitasi obat (Singh & Liliard 2009). Kosurfaktan dengan struktur molekul berupa alkohol rantai pendek lebih sering digunakan karena kemampuannya mengurangi tegangan antarmuka dan fluiditas antarmuka sehingga dalam formula SNEDDS menggunakan kosurfaktan berupa solven organik dan alkohol rantai pendek seperti propilen glikol, alkohol rantai medium dan amida (Patel 2010).

Penggunaan kosurfaktan PEG 400 atau polietilen glikol berupa cairan kental yang tidak berwarna dan transparan. PEG 400 tergolong dalam *nontoxic and no irritant materials* yang dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi obat yang rendah dalam air (Rowe *et al.* 2009). PEG 400 larut dalam air, etanol 95%, aseton, glikon lain dan dalam hidrokarbon aromatik serta tidak larut dalam eter dan hidrokarbon alifatik (Depkes 1979).



Gambar 7. Struktur kimia PEG 400 (Rowe 2009).

Nama lain atau sinonim dari PEG 400 adalah Carbowax, Carbowax sentry, Lipoxol, Lutrol E, PEG, Pluriol E, poloxyethylene glycol dan memiliki nama kimia yaitu α -Hydro-o-hydroxy(oxy-1,2-ethanediyl). Rumus kimia dari PEG 400 adalah $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ dimana n merupakan angka gugus oxyethylene dengan nilai 8,7. PEG 400 memiliki berat molekul berkisar 190-210 (Rowe *et al.* 2009).

7. Penelitian SNEDDS pada beberapa obat

Berdasarkan penelitian dalam mengatasi permasalahan obat yang memiliki kelarutan rendah atau termasuk dalam BCS II dapat diatasi dengan metode SNEDDS.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Wahyuningsih (2015) mengenai uji kelarutan untuk seleksi fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan dalam preparasi SNEDDS furosemid yang memiliki kelarutan rendah diketahui bahwa ketiga komponen memiliki kemampuan paling tinggi dalam melarutkan furosemid berturut-turut adalah asam oleat, Tween 80, dan PEG 400.

Tabel I. Kelarutan Furosemid dalam Pembawa	
Pembawa	Kelarutan ($\mu\text{g/mL}$)
Asam Oleat	157,57
Minyak Sawit merah	80,09
Minyak Zaitun	32,69
Tween 80	278,889
Tween 20	202,527
Cremophor	237,250
Propilenglikol	92,000
PEG 400	1.374,867
Gliserol	225,044

Gambar 8. Hasil uji kelarutan furosemid (Wahyuningsih, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Zein (2014) dengan memformulasikan S-SNEDDS ketoprofen menggunakan VCO sebagai fase minyak, Tween 80 sebagai surfaktan, dan PEG 400 sebagai kosurfaktan diketahui *emulsification time* < 5 menit yaitu 44,33.

Penelitian oleh Ermacasia (2016) mengenai formulasi SNEDDS betakaroten dengan menggunakan minyak jagung, Tween 80, dan PEG 400 menghasilkan nilai kejernihan nanoemulsi sebesar $92,93 \pm 1,266\%$.

C. *Simplex Lattice Design*

Penggunaan bahan tambahan pada formulasi SNEDDS akan mempengaruhi stabilitas fisik sehingga besarnya proporsi dari bahan tambahan perlu dioptimasi. Model optimasi antara lain *factorial design of experiment*, *Simplex Lattice Design* (SLD) dan *sequential design*.

SLD merupakan salah satu metode untuk mengetahui profil efek campuran terhadap suatu parameter sehingga dapat menghasilkan formula yang paling baik dari bahan dengan bahan tambahan lain sesuai dengan kriteria yang ditentukan. Keuntungan menggunakan SLD adalah lebih praktis dan cepat karena tidak menentukan formula secara *trial and error* (Bolton 1997, diacu dalam Ernacasmia 2016).

Dasar menggunakan metode SLD adalah adanya dua variabel bebas A dan B yang penerapannya digunakan untuk menentukan formula optimal dari campuran bahan. Rancangan SLD dapat dibuat dengan memilih 3 kombinasi dan diamati respon yang didapat. Respon yang didapat haruslah mendekati tujuan yang telah ditetapkan sebelumnya, baik maksimum ataupun minimum (Bolton 1997, diacu dalam Ernacasmia 2016).

Hubungan antara respon dan komponen dapat diketahui dengan rumus:

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

Keterangan :

Y : respon yang diharapkan

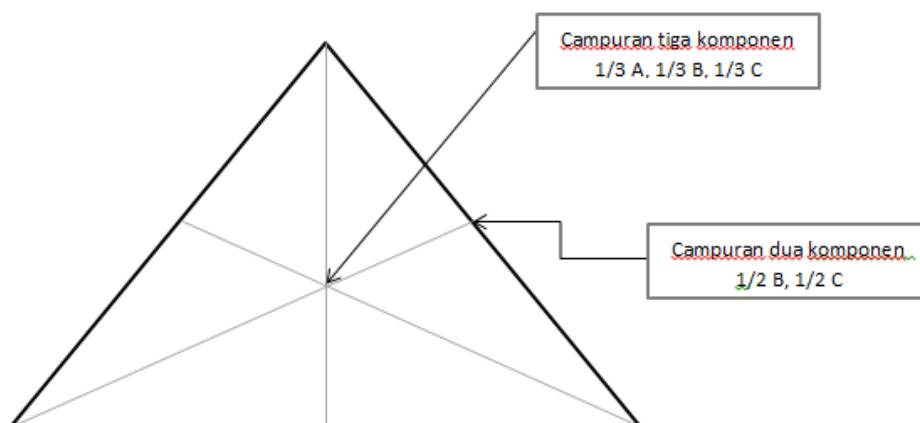
a, b, ab : koefisien yang didapat dari percobaan

[A] [B] : fraksi (bagian) komponen,

dengan persyaratan: $0 \leq [A] \leq 1$, $0 \leq [B] \leq 1$

Nilai koefisien akan didapat bila digunakan 2 faktor (komponen), diperlukan 3 macam percobaan yaitu menggunakan 100% A, 100% B, campuran 50% A dan 50% B.

Formula yang dioptimasi menggunakan tiga komponen dapat digambarkan secara dua dimensi yang membentuk segitiga sama sisi dan dapat disimbolkan dengan huruf A, B dan C dari ketiga komponen. Setiap sudut dari segitiga tersebut menggambarkan komponen murni.



Gambar 9. Diagram segitiga sama sisi sistem campuran tiga komponen

Titik B merupakan suatu formula yang hanya mengandung komponen B, komponen A dan C saling meniadakan. Pada batas segitiga yang berupa garis lurus menggambarkan sistem dua komponen dan dasar segitiga menggambarkan kemungkinan dari campuran komponen A dan komponen C.

D. Landasan Teori

Meloksikam termasuk dalam golongan obat *Biopharmaceutical Class System* (BCS) II. Obat golongan kelas II memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitasnya tinggi (Wagh *et al.* 2010). Kelarutan rendah suatu obat dapat diperbaiki dengan memformulasikan ke dalam bentuk nanoemulsi atau SNEDDS.

SNEDDS merupakan bentuk sediaan yang mengandung minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang dapat menghasilkan secara spontan di dalam cairan *gastrointestinal*. Nanoemulsi yang dihasilkan memiliki *droplet* berukuran sangat kecil sehingga dapat membantu meningkatkan absorpsi obat dan bioavailabilitas obat dalam tubuh. Nanoemulsi dapat menghindari permasalahan emulsi yaitu *creaming*, flokulasi dan sedimentasi yang biasanya dijumpai pada makroemulsi (Shah *et al.* 1994).

Komponen SNEDSS yang penting salah satunya adalah minyak. Minyak akan mempengaruhi formulasi SNEDDS dalam kemampuannya membentuk nanoemulsi secara spontan, ukuran tetesan nanoemulsi, dan kelarutan obat dalam tubuh (Makadia 2013). Penggunaan kombinasi minyak lebih banyak dipilih minyak nabati karena lebih mudah terdegradasi oleh mikroorganisme sehingga ramah lingkungan. Minyak nabati yang umum digunakan dalam formulasi SNEDDS yaitu *olive oil*, *corn oil*, *soya bean oil*, dan *virgin coconut oil* (VCO) (Patel 2010).

Keberhasilan SNEDDS juga ditentukan oleh penggunaan surfaktan dapat membentuk lapisan antarmuka antara air dan minyak sehingga minyak yang membawa obat mampu terdispersi dalam air. Surfaktan nonionik seperti Tween 80 sering digunakan dalam formulasi SNEDDS karena lebih aman, biokompatibel, dan tidak terpengaruh oleh pH jika dibandingkan dengan jenis surfaktan ionik (Singh & Liliard 2009).

Molekul rantai pendek atau kosurfaktan dapat membantu menurunkan tegangan antarmuka sehingga dapat mengecilkan ukuran partikel nanoemulsi. Kosurfaktan berfungsi untuk meningkatkan *drug loading*, mempercepat *self-emulsification time*, dan mengatur ukuran tetesan pada nanoemulsi (Singh & Liliard 2009).

Keberhasilan formula SNEDDS dapat diamati dari parameter *emulsification time*, *drug loading*, dan persen transmittan. *Emulsification time* dapat ditentukan dari lamanya waktu yang dibutuhkan untuk SNEDDS dengan *aquadest* tercampur homogen, dilihat waktu pencampuran SNEDDS dengan *aquadest*. Persen transmittan dapat diamati dari kejernihan SNEDDS. Jika hasil persen transmittan sampel mendekati persen transmittan *aquadest* yaitu 100%, maka sampel tersebut memiliki kejernihan atau transparansi yang mirip dengan air (Thakar *et al.* 2011).

E. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini berupa :

1. Formula SNEDDS dapat menghasilkan *drug loading* yang baik dari uji kelarutan antara minyak dengan Meloksikam.

2. Formula SNEDDS dapat menghasilkan komposisi atau proporsi formula optimum dari fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan sesuai dengan karakteristik SNEDDS berupa *emulsification time*, *drug loading* dan persen transmitan.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi adalah semua objek yang menjadi sasaran dalam penelitian. Populasi dalam penelitian ini yaitu *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) meloksikam.

Sampel adalah bagian dari populasi yang diteliti, yang ciri-ciri dan keberadaannya diharapkan mampu mewakili atau menggambarkan keberadaan populasi yang sebenarnya. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah formula SNEDDS meloksikam dengan variasi minyak zaitun dan VCO dengan penggunaan surfaktan yaitu Tween 80 dan kosurfaktan yaitu PEG 400.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari : variabel bebas, variabel terkontrol, variabel tergantung. Variabel utama dari penelitian ini yaitu formula SNEDDS meloksikam.

2. Klasifikasi variabel

2.1 Variabel bebas. Variabel bebas adalah variabel yang sengaja direncanakan untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jenis fase minyak yang digunakan yaitu minyak zaitun dan VCO.

2.2 Variabel tergantung. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah titik pusat permasalahan yang merupakan pilihan dalam penelitian ini dan memberikan respon jika dihubungkan dengan variabel bebas. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah stabilitas fisik sediaan nanoemulsi meloksikam meliputi *emulsification time*, *drug loading*, dan persen transmittan

2.3 Variabel terkontrol. Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar dapat diulang dalam penelitian lain dengan tepat. Variabel

terkendali dalam penelitian ini yaitu lama dan kecepatan pengadukan saat pembuatan, kondisi pengujian seperti panjang gelombang pada spektrofotometer, suhu dan kelembapan, jumlah minyak zaitun, VCO, Tween 80, PEG 400 yang digunakan dalam formula.

3. Definisi operasional variabel utama

Formula SNEDDS meloksikam adalah formula yang mengandung meloksikam dengan surfaktan Tween 80, kosurfaktan PEG 400 dan fase minyak zaitun, VCO.

Nanoemulsi adalah suatu sistem penghantaran obat dengan ukuran *droplet* < 100 nm yang terdiri dari fase minyak dan fase air yang distabilkan dengan kombinasi surfaktan dan kosurfaktan.

Surfaktan adalah molekul yang terdiri dari gugus hidrofilik dan hidrofobik yang dapat menyatukan campuran air dan minyak. Penelitian ini menggunakan Tween 80.

Kosurfaktan berperan dalam membantu surfaktan meningkatkan kelarutan zat terlarut dalam medium dispers dengan meningkatkan fleksibilitas lapisan di sekitar area *droplet*. Penelitian ini menggunakan PEG 400.

Parameter yang digunakan pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kualitas sediaan nanoemulsi secara fisik yang meliputi *emulsification time*, *drug loading*, dan persen transmittan. Sifat fisik yang baik pada nanoemulsi ditandai dengan warna larutan jernih dan transparan, tidak terjadi pemisahan fase, memiliki tipe nanoemulsi O/W.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini meliputi Meloksikam, *virgin coconut oil* (VCO), minyak zaitun, Tween 80, PEG 400, *aquadest*, metanol p.a, aquademineral.

2. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi alat-alat gelas (Pyrex), botol kaca, *magnetic stirrer*, *hotplate stirrer*, neraca analitik (Ohaus PA213

ketelitian 1 mg dan Ohaus AV264 ketelitian 0,1 mg), spektrofotometer UV-Vis (UV-1800 Series), kuvet semimikro 12,5x12,5x44 mm (Brand, Jerman), *hotplate stirrer* (Thermo Scientific, China), pH meter, sentrifugator (Table Top Centrifuge PLC-05 1601461), dan peralatan pendukung lainnya.

D. Jalannya Penelitian

1. Tempat penelitian

Penelitian ilmiah dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi (Laboratorium 13) Universitas Setia Budi Surakarta dan Balai Alat Mesin dan Pengujian Mutu Hasil Perkebunan Mojosongo.

2. Skrining minyak

Pemilihan minyak dilakukan dengan cara skrining minyak antara minyak zaitun dan VCO yang bertujuan untuk mengetahui bahwa minyak yang akan digunakan sesuai pada formula SNEDDS yang mampu melarutkan meloksikam. Tahap pertama, menyiapkan 2 *erlenmeyer* 50,0 mL yang masing –masing berisi 10,0 mL minyak (minyak zaitun dan VCO) ditambahkan meloksikam berlebih ((\pm 30-40 mg). Tahap kedua, masing–masing campuran (minyak dan meloksikam) di *mixing* menggunakan *magnetic stirrer* selama 10-15 menit pada suhu 25⁰C dibawah getaran konstan (500 rpm) sampai keadaan jenuh, Larutan dianggap jenuh bila terdapat endapan meloksikam yang tidak dapat larut dan bertujuan untuk menentukan jumlah meloksikam yang terlarut dalam minyak, kemudian disetimbangkan atau disimpan selama 24 jam. Tahap ketiga, hasil *mixing* disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit, bagian yang jernih (supernatan) diambil menggunakan kertas membran 0,45 μ m supaya sisa meloksikam yang tidak larut dapat dihilangkan. Tahap keempat, supernatan diencerkan dan dicukupkan volumenya dengan metanol p.a ke dalam labu ukur 100 ml hingga mencapai garis batas dan dihomogenkan (sebagai larutan stok standar meloksikam) untuk dianalisis kadar kelarutan meloksikam terhadap minyak menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

3. Kurva kalibrasi dan verifikasi metode analisis

3.1 Pembuatan kurva kalibrasi

3.1.1 Pembuatan larutan induk. Sebanyak 50 mg meloksikam dilarutkan dalam larutan metanol p.a 25 mL kemudian ditambahkan *aquademineral* ad 100 mL (larutan stok). Larutan diambil sebanyak 2,0 mL dan diencerkan dengan larutan metanol p.a dan *aquademineral* ad 50,0 mL konsentrasi 80 ppm.

3.1.2 Penetapan panjang gelombang maksimum meloksikam (λ_{\max} meloksikam). Larutan induk meloksikam dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum ditunjukkan dengan nilai serapan yang paling tinggi.

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

3.1.4 Pembuatan larutan seri kurva kalibrasi. Larutan induk meloksikam diambil 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,25; 1,75 mL, masing-masing diencerkan sampai 10,0 mL dengan metanol p.a. Seri larutan tersebut diukur serapannya yang diperoleh dibuat persamaan regresi linier antara kadar meloksikam dan serapannya.

3.2 Verifikasi metode analisis

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

3.2.1 Linearitas (*Linearity*). Penentuan linearitas dilakukan dengan mengukur absorbansi suatu seri konsentrasi larutan induk yang terdiri 6 konsentrasi. Hasil absorbansi yang diperoleh kemudian dianalisis dengan membuat persamaan garis regresi linier dan ditentukan koefisien korelasi (nilai r). Hasil ini selanjutnya digunakan untuk menentukan linearitas yaitu dengan membandingkan nilai r hitung dengan nilai r tabel pada taraf kepercayaan 95%. Nilai linearitas dikatakan baik dan dapat digunakan untuk menghitung akurasi serta presisi bila r hitung $>$ r tabel.

3.2.2 Penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan batas kuantifikasi (LOQ). Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) ditentukan dari hasil perhitungan persamaan kurva kalibrasi. LOD dan LOQ dapat ditentukan dengan persamaan :

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{Sx/y}{b} \dots\dots\dots(3)$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{Sx/y}{b} \dots\dots\dots(4)$$

Keterangan : Sx/y = Simpangan baku residu dari serapan

b = *slope* persamaan regresi linier kurva kalibrasi

4. Penentuan formula SNEDDS

Perolehan skrining minyak digunakan untuk membuat formula SNEDDS meloksikam menggunakan *simplex lattice design* (SLD) sehingga didapatkan berbagai perbandingan formula SNEDDS meloksikam menggunakan *Design Expert 7.5.1*.

5. Pembuatan SNEEDS Meloksikam

Pembuatan SNEDDS meloksikam 10,0 mL dilakukan dengan cara menimbang meloksikam sebanyak 15,0 mg yang ditambahkan dalam masing-masing formula SNEDDS (minyak terpilih, Tween 80, PEG 400) sesuai hasil perbandingan formula SLD. Formula SNEDDS dengan Meloksikam *dimixing* menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm pada suhu ruang selama 15 menit ad homogen, kemudian dimasukkan kedalam vial ukuran 10,0 mL.

6. Penentuan parameter SNEDDS Meloksikam

Parameter SNEDDS meloksikam ditentukan dengan beberapa karakteristik antara lain *emulsification time*, *drug loading* dan persen transmittan.

6.1 Emulsification time. Penentuan waktu emulsifikasi SNEDDS meloksikam dilakukan dengan cara mencampur *aquadest* dengan SNEDDS menggunakan *magnetic stirrer*. Sebanyak 15,0 mg SNEDDS atau 1 tetes formula SNEDDS di masukkan kedalam 10,0 mL *aquadest* lalu *dimixing* menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm sambil menghitung waktunya untuk mencapai emulsifikasi dengan *stopwatch*.

6.2 Penetapan *drug loading*. Uji penetapan *drug loading* bertujuan untuk mengetahui kadar obat dalam SNEDDS dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Diambil 100,0 μ l formula SNEDDS meloksikam dimasukkan kedalam labu takar 10,0 mL kemudian ditambah dengan metanol p.a ad tanda batas dan dihomogenkan. Larutan formula dibaca absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum meloksikam dan menggunakan blanko metanol p.a. Hasil serapan dihitung menggunakan persamaan regresi linier pada kurva standar kalibrasi.

6.3 Persen transmitan. Formula SNEDDS hasil *emulsification time* dibaca persen transmitannya menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan menggunakan blanko *aquadest*.

7. Optimasi SNEEDS Meloksikam

Hasil formula SNEDDS yang telah diuji parameternya meliputi *emulsification time*, *drug loading*, dan persen transmitan dimasukkan dalam program *Simplex Lattice Design* (SLD) sehingga diperoleh 1 formula optimum untuk SNEEDS meloksikam.

E. Analisis Data

Data hasil uji karakteristik nanoemulsi meloksikam dengan variasi minyak (Minyak zaitun dan VCO) meliputi *emulsification time*, *drug loading* dan persen transmitan, 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 19 dengan taraf kepercayaan 95% antara minyak, surfaktan dan kosurfaktan.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Skrining Minyak

Minyak yang digunakan dalam penelitian ini adalah minyak zaitun dan *virgin coconut oil* (VCO). Minyak zaitun dan VCO dilakukan proses skrining untuk mengetahui kemampuan minyak dalam melarutkan meloksikam dengan penambahan secara berlebih. Pemilihan minyak yang telah dibaca absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 363 nm menunjukkan bahwa nilai kadar obat VCO lebih tinggi dibandingkan dengan minyak zaitun sehingga VCO lebih mampu melarutkan meloksikam. Hasil uji skrining minyak tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil skrining dan kelarutan meloksikam dalam minyak

Sampel	Absorbansi	Kadar obat (ppm)
Minyak zaitun	1,680	72,13
VCO	2,185	93,89

Nilai kadar obat yang tinggi merupakan hal penting untuk menentukan *drug loading* yang paling baik sehingga dapat digunakan pada formula SNEDDS dalam melarutkan meloksikam. Semakin tinggi nilai kadar obat yang dihasilkan maka semakin besar kemampuan minyak dalam melarutkan obat dengan baik. Penambahan minyak dalam SNEDDS merupakan media pembawa obat karena sifat fisikokimia minyak (berat molekul, polaritas dan viskositas) secara signifikan mempengaruhi spontanitas proses nanoemulsifikasi, dan kelarutan obat.

B. Hasil Kurva Kalibrasi dan Verifikasi Metode Analisis

1. Hasil Kurva kalibrasi

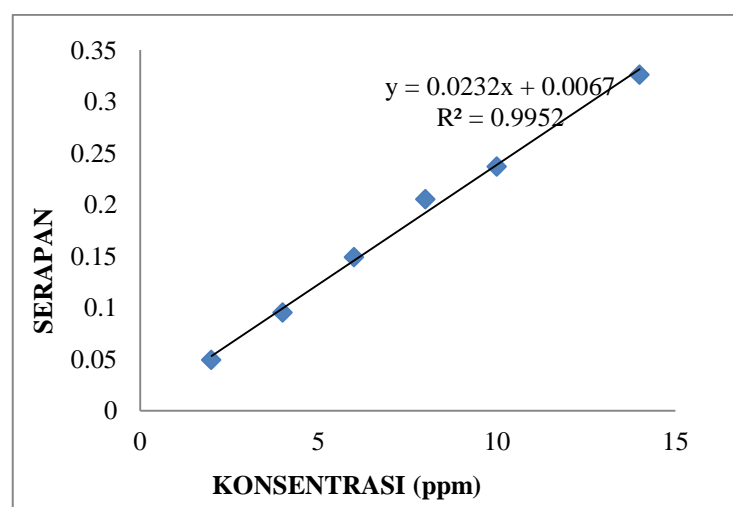
1.1 Penetapan panjang gelombang maksimum meloksikam meloksikam (λ_{\max} meloksikam). Penentuan panjang gelombang maksimum Meloksikam dilakukan *scanning* larutan induk meloksikam dengan konsentrasi 80 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum

diperoleh dengan panjang gelombang yang memiliki serapan terbesar yaitu pada 363 nm dengan serapan sebesar 0,327.

1.2 Penentuan *operating time*. Penentuan *operating time* bertujuan untuk memudahkan dalam melihat kestabilan reaksi larutan dari suatu senyawa yang dianalisis. Kestabilan dari larutan yang dianalisis menunjukkan dengan serapan yang tidak berubah selama waktu tertentu. Hasil penentuan *operating time* selama 30 menit menunjukkan bahwa larutan meloksikam stabil.

1.3 Kurva kalibrasi. Kurva kalibrasi meloksikam dalam medium metanol dibuat dengan konsentrasi meloksikam 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 14,0 ppm dengan 6 variasi konsentrasi dengan pembacaan *triplo*. Hasil serapan yang diperoleh dibuat *plot* antara konsentrasi (ppm) dengan serapan yang dihasilkan. Grafik antara konsentrasi meloksikam (ppm) dan serapan ditunjukkan pada Gambar 10.

Persamaan regresi linier antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh persamaan regresi linier yaitu $y = 0,0232 x - 0,0067$. x adalah konsentrasi (ppm) dan y adalah serapan, dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,9952 (r tabel = 0,990; $N = 6$; derajat bebas = 4; dan taraf kesalahan 1%) (Sugiono 2010). Nilai koefisien korelasi yang lebih besar dari nilai r tabel maka persamaan regresi linier tersebut memiliki hubungan yang kuat. Menurut Gandjar & Rohman (2012) persamaan linier regresi linear memenuhi linearitasnya dengan nilai koefisien determinasi (R^2) lebih dari 0,999 dengan 6 seri konsentrasi yang berbeda, sehingga persamaan regresi yang diperoleh telah memenuhi parameter linearitas.



Gambar 10. kurva kalibrasi meloksikam dalam medium metanol p.a

1.4 Verifikasi metode analisis. Verifikasi metode analisis yang dilakukan yaitu linearitas, penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan batas kuantifikasi (LOQ). Verifikasi metode analisis dilakukan untuk menjamin mutu analisis kuantitatif bahwa metode analisis bersifat akurat, spesifik, *respondusible*, dan tahan pada kisaran analit yang dianalisis (Gandjar & Rohman 2012). Hasil verifikasi metode analisis tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam

Parameter	Hasil
Linearitas (R^2)	0,9976
Batas deteksi (LOD)	1,104 ppm
Batas kuantifikasi (LOQ)	3,346 ppm

R^2 (koefisien determinasi) menjelaskan besarnya pengaruh variabel X (kadar) terhadap variabel Y (absorbansi). Hasil pemeriksaan parameter verifikasi metode analisis meloksikam menunjukkan bahwa serapan 99,76%. Hal ini menunjukkan bahwa kadar meloksikam mempengaruhi absorbansi sebanyak 99,76%. LOQ merupakan batas analisis yang menunjukkan hubungan linear antara konsentrasi dan serapan yang dapat dikuantifikasi. LOD merupakan batas analisis kadar terkecil yang masih dapat dianalisis (Gandjar & Rohman 2012).

Penentuan batas deteksi menunjukkan bahwa jumlah analit terkecil yang masih dapat dideteksi yaitu konsentrasi 1,104 ppm atau jika disubstitusi ke persamaan regresi linear $y = 0,0232x - 0,0067$ didapatkan nilai serapan 0,0323 yang berarti bahwa nilai respon dibawah batas deteksi tidak dapat diterima dalam analisis analit. Hasil data serapan menunjukkan bahwa nilai serapan lebih dari 0,0323 sehingga tidak dilakukan metode adisi.

C. Formula SNEDDS

Pembuatan formula SNEDDS dibuat menjadi 14 formula menggunakan *virgin coconut oil* (VCO), Tween 80, dan PEG 400 dengan penambahan meloksikam sebanyak 15 mg. Formula SNEDDS dilakukan untuk mengetahui kualitas SNEDDS dalam melarutkan meloksikam pada masing-masing perbandingan formula sesuai hasil perbandingan *simplex lattice design* (SLD).

Hasil perbandingan formula SNEDDS menggunakan *simplex lattice design* yaitu *Design Expert 7.5.1* dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil perbandingan formula SNEDDS menggunakan *simplex lattice design*

Formula	Komposisi SNEDDS		
	VCO	Tween 80	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

*masing-masing formula dibuat SNEDDS 10,0 mL sesuai perbandingan. VCO sebagai fase minyak, Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan

Formula SNEDDS dibuat dengan mencampurkan fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan variasi perbandingan formula. Formula SNEDDS diambahkan 15 mg meloksikam dan di *stirrer* menggunakan *magnetic stirrer* selama 15 menit pada suhu ruang dengan kecepatan 500 rpm. Tujuannya yaitu untuk meningkatkan homogenitas campuran dengan cara memperkecil ukuran partikelnya. Hasil pembuatan formula SNEDDS dengan berbagai perbandingan tersebut dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil pembuatan formula SNEDDS dengan berbagai perbandingan

Formula	Komposisi SNEDDS		
	VCO:Tween 80:PEG 400	Visualisasi SNEDDS	Keterangan
1	1:0:0	Jernih	Tidak memisah
2	0,5:0,5:0	Kuning jernih	Memisah
3	0,5:0:0,5	Kuning jernih	Memisah
4	0:1:0	Kuning jernih	Memisah
5	0:0,5:0,5	Kuning jernih	Tidak memisah
6	0:0:1	Kuning jernih	Tidak memisah
7	0,667:0,167:0,167	Kuning jernih	Memisah
8	0,167:0,667:0,167	Kuning jernih	Tidak memisah

9	0,167:0,167:0,167	Kuning jernih	Tidak memisah
10	0,333:0,333: 0,333	Kuning jernih	Tidak memisah
11	1:0:0	Jernih	Tidak memisah
12	0:1:0	Kuning jernih	Tidak memisah
13	0:0:1	Kuning jernih	Tidak memisah
14	0,5:0,5:0	Kuning jernih	Memisah

*masing-masing formula dibuat SNEDDS 10,0 mL sesuai perbandingan. VCO sebagai fase minyak, Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan

Hasil pembuatan SNEDDS terdapat beberapa formula yang memisah dengan jarak waktu tertentu yaitu formula 2, 3, 4, 7, dan 14 sehingga formula SNEDDS tidak mampu menghasilkan fase homogen. Formula SNEDDS yang diperoleh digunakan untuk mengetahui kemampuan SNEDDS melarutkan meloksikam sesuai parameter yaitu *emulsification time*, *drug loading* dan transmittan untuk memperoleh formula optimum SNEDDS.

D. Hasil parameter SNEDDS meloksikam

Beberapa syarat sediaan nanoemulsi yang stabil yaitu memiliki pengamatan visual yang jernih, tidak terjadi pemisahan antar fase, memiliki tipe nanoemulsi O/W, nilai persen transmittan mendekati 100%, nilai *drug loading* atau kadar obat yang semakin tinggi, waktu terbentuknya nanoemulsi yang kurang dari satu menit. Karakterisasi SNEDDS dilakukan dengan parameter *emulsification time*, *drug loading*, dan persen transmittan.

1. *Emulsification time*

Emulsification time bertujuan untuk mengetahui gambaran waktu yang dibutuhkan SNEDDS dalam membentuk nanoemulsi yang jernih saat berinteraksi dengan saluran cerna didalam tubuh. Hasil perhitungan *emulsification time* menggunakan *stopwach* dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil perhitungan waktu emulsifikasi menggunakan *stopwach*

Formula	Komposisi SNEDDS		
	VCO:Tween 80:PEG 400	<i>Emulsification time (detik)</i>	Visualisasi SNEDDS
1	1:0:0	23±0,577	Jernih
2	0,5:0,5:0	13±0,577	Jernih
3	0,5:0:0,5	19±0,360	Jernih
4	0:1:0	18±0,577	Jernih
5	0:0,5:0,5	12±0,577	Jernih

6	0:0:1	9±0,577	Jernih
7	0,667:0,167:0,167	10±0,763	Jernih
8	0,167:0,667:0,167	15±0,577	Jernih
9	0,167:0,167:0,167	11±0,519	Jernih
10	0,333:0,333: 0,333	21±0,577	Jernih
11	1:0:0	8±0,435	Jernih
12	0:1:0	12±0,208	Jernih
13	0:0:1	11±0,577	Jernih
14	0,5:0,5:0	10±0,305	Jernih

*masing-masing formula dibuat SNEDDS 10,0 mL sesuai perbandingan. VCO sebagai fase minyak, Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan

Emulsification time formula SNEDDS yang paling cepat untuk membentuk campuran yang homogen dengan *aquadest* adalah < 60 detik. Pemilihan *aquadest* sebagai media SNEDDS berdasarkan sifatnya yang netral dan kemampuannya disertai dengan agitasi ringan pada SNEDDS menyebabkan terjadinya *self-emulsification*, melepaskan obat ke sel tubuh secara cepat dan tepat menuju target tanpa dipengaruhi kondisi sekitarnya.

Formula 1 sampai 14 menunjukkan *emulsification time* yang kurang dari 60 detik sehingga menunjukkan *emulsification time* yang baik. Berdasarkan *emulsification time* dan tampilan visual formula 6 dan 11 termasuk ke dalam *Grade A* yaitu menunjukkan waktu emulsifikasi yang paling cepat sehingga semakin cepat *emulsification time* maka kemampuannya melarutkan obat akan lebih cepat dan menunjukkan tampilan visual yang jernih seperti air dengan waktu yang kurang dari 60 detik. Hasil pengujian *emulsification time* dilakukan pendekatan dengan metode *simplex lattice design*.

Hasil uji ANOVA model persamaan *emulsification time* dengan 3 faktor menunjukkan model yang not signifikan ($p > 0,05$), dengan faktor VCO, Tween 80 dan PEG 400 menunjukkan pengaruh yang tidak bermakna ($p > 0,05$). Hasil parameter *fitting model emulsification time* dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Parameter Fitting Model *emulsification time*

Parameter Fitting Model	Syarat	Nilai	Hasil
R ²	≥0,7	0,0600	Tidak memenuhi
Adj. R ²	-	-0,1109	-
Pred. R ²	-	-0,6380	-
(Adj. R ² - Pred. R ²)	≤0,2	-0,5271	memenuhi
<i>Adequate Precision</i>	≥4	1,502	Tidak Memenuhi

Fitting model emulsification time menunjukkan nilai koefisien determinasi (R^2) 0,0600 (Adj. R^2 -0,1109; *Pred.* R^2 -0,6380; dan adequate precision 1,502). Syarat *parameter fitting* adalah $R^2 \geq 0,7$ atau 70%. R^2 yang dihasilkan tidak memenuhi persyaratan ditunjukkan besarnya R^2 6 %. Hal ini menunjukkan bahwa variabel X (VCO, Tween 80 dan PEG 400) tidak mempengaruhi variabel Y (*emulsification time*) sebanyak 6 %. Faktor yang tidak dikehendaki (kelembapan, pengaruh kekerasan, metode pengujian, dll) mempengaruhi *emulsification time* sebanyak 94 %.

Hasil pengujian *emulsification time* dengan pendekatan *simplex lattice design* diperoleh persamaan (5)

$$Y = 15,06A + 14,26B + 11,60C \dots \dots \dots (5)$$

Keterangan : Y = *emulsification time* (detik)

A = VCO (aras/level)

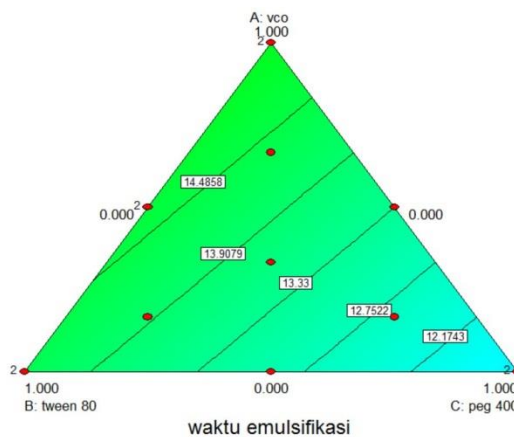
B = Tween 80 (aras/level)

C = PEG 400 (aras/level)

Persamaan (5) menunjukkan pengaruh masing-masing faktor maupun interaksi ketiga faktor terhadap *emulsification time*. Hasil koefisien regresi menunjukkan bahwa peningkatan *emulsification time* oleh VCO memiliki pengaruh lebih besar dalam meningkatkan kecepatan waktu emulsifikasi yaitu 15,06 dibandingkan Tween 80 (14,26) dan PEG 400 (11,60) sehingga semakin besar nilai VCO maka waktu *emulsification time* akan semakin lama.

Persamaan (5) menunjukkan bahwa penambahan VCO yang terlalu banyak akan menyebabkan *emulsification time* lebih lama dan dapat mempengaruhi fungsi dari komponen SNEDDS yang lain. VCO dalam formula SNEDDS berperan sebagai pembawa obat sehingga komposisi minyak yang besar akan menyebabkan kemampuan surfaktan dan kosurfaktan dalam membentuk nanoemulsi menjadi semakin lama dan membutuhkan *emulsification time* yang semakin meningkat.

Counter plot emulsification time ditunjukkan pada Gambar 11.



Gambar 11. Counter plot emulsification time

Counter plot emulsification time menunjukkan bahwa peningkatan Tween 80 dan PEG 400 memberikan pengaruh terhadap peningkatan *emulsification time* (ditunjukkan dengan perubahan warna). Hasil *counter plot* tersebut menunjukkan bahwa warna hijau adalah batas dari nilai yang paling tinggi sedangkan warna biru merupakan batas paling rendah. *Emulsification time* yang semakin lama maka *counter plot* semakin keatas mendekati warna hijau yaitu VCO, *Emulsification time* yang semakin cepat maka *counter plot* semakin kebawah mendekati warna biru yaitu PEG 400, sehingga semakin besar penambahan PEG 400 maka *emulsification time* yang dihasilkan akan semakin cepat.

2. Drug loading

Penentuan *drug loading* bertujuan untuk memperoleh nilai kadar obat dalam SNEDDS. Semakin tinggi nilai kadar obat maka kemampuan obat masuk ke dalam tubuh tidak dipengaruhi oleh kondisi dalam saluran cerna dan sampai ke sel target. Hasil penentuan *drug loading* dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Hasil penentuan drug loading dengan blanko metanol p.a

Formula	Serapan	Kadar obat (ppm)
1	0,011±2,123	0,185
2	0,627±0,001	26,737
3	0,643±0,001	27,398
4	0,497±0,001	21,148
5	0,312±0	13,16
6	0,560±0,001	23,834
7	0,514±0,001	21,852
8	0,423±0,197	17,934
9	0,143±0	5,875

10	0,619±0	26,392
11	0,008±0	0,056
12	0,614±0,001	26,177
13	0,195±3,399	8,116
14	0,617±0	26,306

Hasil penentuan *drug loading* pada 14 formula dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum 363 nm menunjukkan bahwa nilai kadar meloksikam berbeda-beda. Kadar meloksikam diperoleh dari persamaan regresi linear $y = 0,0232 x - 0,0067$. x adalah kadar obat (ppm) dan y adalah serapan.

Hasil uji ANOVA model persamaan *drug loading* dengan 3 faktor menunjukkan model yang signifikan ($p < 0,05$), dengan faktor VCO, Tween 80 dan PEG 400 menunjukkan pengaruh yang bermakna ($p < 0,05$) sedangkan interaksi/kombinasi ketiga faktor tidak memberikan pengaruh yang bermakna. Parameter *fitting model drug loading* dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Parameter Fitting Model drug loading

Parameter Fitting Model	Syarat	Nilai	Hasil
R ²	≥0,7	0,4410	Tidak memenuhi
Adj. R ²	-	0,3394	-
Pred. R ²	-	-0,0789	-
(Adj. R ² - Pred. R ²)	≤0,2	0,26605	Memenuhi
Adequate Precision	≥4	5,063	Memenuhi

Fitting model drug loading menunjukkan nilai koefisien determinasi (R²) 0,4410 (Adj. R² 0,3394; Pred. R² -0,0789; dan adequate precision 5,063). Syarat *parameter fitting* adalah $R^2 \geq 0,7$ atau 70%. R² yang dihasilkan tidak memenuhi persyaratan ditunjukkan besarnya R² 44,1 %. Hal ini menunjukkan bahwa variabel X (VCO, Tween 80 dan PEG 400) tidak mempengaruhi variabel Y (*drug loading*) sebanyak 44,1 %. Faktor yang tidak dikehendaki (kelembapan, pengaruh kekerasan, metode pengujian, dll) mempengaruhi *drug loading* sebanyak 55,9 %.

Hasil pengujian *drug loading* dengan pendekatan *simplex lattice design* diperoleh persamaan (6)

$$Y = 7,58A - 1,68B - 1,04C \dots \dots \dots (6)$$

Keterangan : Y = *drug loading* (ppm)

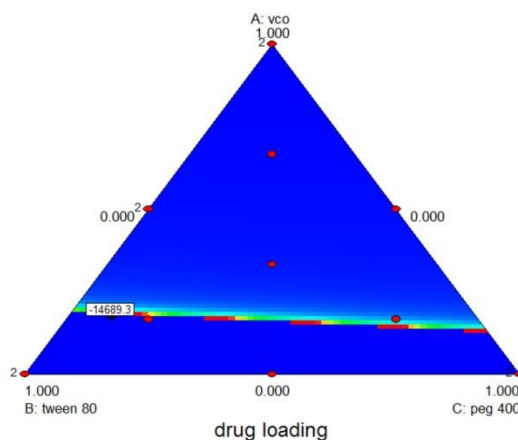
A = VCO (aras/level)

B = Tween 80 (aras/level)

C = PEG 400 (aras/level)

Persamaan (6) menunjukkan pengaruh masing-masing faktor maupun interaksi ketiga faktor terhadap *drug loading*. Hasil koefisien regresi menunjukkan bahwa peningkatan faktor VCO memiliki pengaruh lebih besar dalam meningkatkan *drug loading*. Peningkatan faktor komponen Tween 80 memiliki pengaruh lebih besar dalam menurunkan *drug loading* (-1,68) dibandingkan faktor PEG 400 (-1,04). 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.

Counter plot drug loading ditunjukkan pada Gambar 12.



Gambar 12. Counter plot drug loading

Counter plot drug loading menunjukkan bahwa tidak ada perubahan yang signifikan (tidak terjadi perubahan warna). Ketiga faktor mampu melarutkan meloksikam dengan baik sehingga menghasilkan *drug loading* yang baik.

3. Persen transmittan

Persen transmittan diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 363 nm. Pengukuran persen transmittan menunjukkan tingkat kejernihan sediaan nanoemulsi yang terbentuk dengan konsistensi

kejernihan mendekati 100%. Hasil penentuan persen transmittan dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Hasil penentuan persen transmittan dengan blanko metanol p.a

Formula	Panjang gelombang (nm)	Persen transmittan (%)
1	363	94,084±0,014
2	363	94,553±0,566
3	363	58,929±0,045
4	363	51,115±0,001
5	363	55,299±0,012
6	363	38,097±0,007
7	363	64,590±0,012
8	363	35,037±0,001
9	363	32,661±0,039
10	363	22,913±0,001
11	363	89,519±0,002
12	363	50,992±0,002
13	363	48,349±0,001
14	363	69,530±0,006

Hasil persen transmittan didefinisikan sebagai persen dari transmittan. Transmittan adalah perbandingan antara intensitas akhir dengan intensitas awal. Hubungan antara persen transmittan dengan absorbansi memiliki hubungan yang linier dengan konsentrasi analit sehingga semakin besar nilai absorbansi maka persen transmittan yang dihasilkan akan semakin kecil dan semakin kecil nilai absorbansi maka persen transmittan akan semakin besar.

Hasil penentuan transmittan pada formula 2 menunjukkan bahwa SNEDDS meloksikam memenuhi uji penentuan persen transmittan. Kandungan meloksikam pada formula 2 telah memenuhi persyaratan yaitu 94,55% dengan konsistensi kejernihan mendekati 100% (*aquadest*). Berdasarkan nilai transmittan tersebut, emulsi yang semakin jernih dan memiliki nilai transmittan yang semakin mendekati *aquadest* menandakan tetesan yang terbentuk semakin kecil sehingga diperkirakan memiliki ukuran tetesan berkisar antara 50-500 nm.

Hasil uji ANOVA model persamaan transmittan dengan 3 faktor menunjukkan model yang signifikan ($p < 0,05$), dengan faktor VCO, Tween 80 dan PEG 400 menunjukkan pengaruh yang bermakna ($p < 0,05$) sedangkan

interaksi/kombinasi ketiga faktor tidak memberikan pengaruh yang bermakna. Parameter *fitting model* transmitan dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Parameter *Fitting Model* persen transmitan

Parameter <i>Fitting Model</i>	Syarat	Nilai	Hasil
R ²	≥0,7	0,9309	memenuhi
Adj. R ²	-	0,8716	-
Pred. R ²	-	0,5840	-
(Adj. R ² - Pred. R ²)	≤0,2	0,2876	Tidak memenuhi
<i>Adequate Precision</i>	≥4	12.002	memenuhi

Fitting model transmitan menunjukkan nilai koefisien determinasi (R²) 0,9309 (Adj. R² 0,8716; Pred. R² 0,5840; dan adequate precision 12.002). Syarat parameter *fitting* adalah R² ≥ 0,7 atau 70%. R² yang dihasilkan memenuhi persyaratan ditunjukkan besarnya R² 93%. Hal ini menunjukkan bahwa variabel X (VCO, Tween 80 dan PEG 400) mempengaruhi variabel Y (transmitan) sebanyak 93 %. Faktor yang tidak dikehendaki (kelembapan, pengaruh kekerasan, metode pengujian, dll) mempengaruhi transmitan sebanyak 7 %.

Hasil pengujian transmitan dengan pendekatan *simplex lattice design* diperoleh persamaa (7)

$$Y = 92,85A + 49,99B + 43,30C + 42,44AB - 27,58AC + 26,74BC - 1170,78ABC \dots \dots \dots (7)$$

Keterangan : Y = transmitan (%)

A = VCO (aras/level)

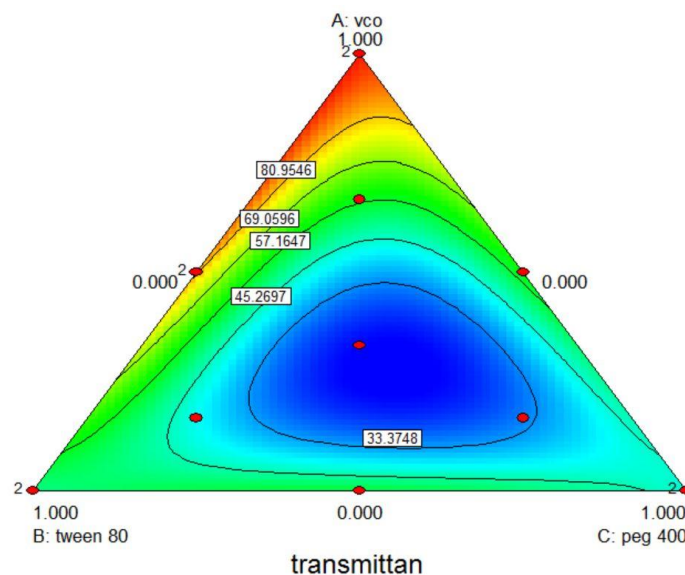
B = Tween 80 (aras/level)

C = PEG 400 (aras/level)

Persamaan (7) menunjukkan pengaruh masing-masing faktor maupun interaksi ketiga faktor terhadap transmitan. Hasil koefisien regresi menunjukkan bahwa peningkatan faktor komponen VCO memiliki pengaruh lebih besar dalam meningkatkan transmitan (92,85) dibanding Tween 80 (49,99) dan PEG 400 (43,30). Interaksi faktor VCO, Tween 80 memberikan pengaruh dalam meningkatkan transmitan, interaksi faktor VCO dan PEG memberikan pengaruh dalam menurunkan transmitan. Interaksi ketiga faktor VCO, Tween 80 dan PEG 400 paling memberikan pengaruh dalam menurunkan transmitan (-1170,78).

Persamaan diatas menunjukkan bahwa penambahan VCO yang terlalu banyak dapat mempengaruhi konsistensi kejernihan dan fungsi dari komponen SNEDDS yang lain. Jumlah komposisi minyak yang besar dalam SNEDDS akan menyebabkan kemampuan bahan surfaktan dan kosurfaktan untuk membentuk emulsi yang transparan akan semakin sulit sehingga persen transmittan semakin menurun, demikian juga sebaliknya. VCO 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 transmittan sebesar 100% dan membentuk ukuran globul yang kurang dari 100 nm. VCO termasuk dalam minyak nabati yang memiliki kemampuan mudah untuk melarutkan obat yang bersifat lipofil sehingga SNEDDS akan lebih cepat mencapai kejernihan karena obat dapat larut kedalam larutan pembawanya (Kurakula 2013).

Counter plot transmittan ditunjukkan pada Gambar 13.



Gambar 13. Counter plot persen transmittan

Counter plot transmittan menunjukkan interaksi antara VCO, Tween 80 dan PEG 400 bahwa semakin mendekati titik berwarna merah maka nilai persen transmittan semakin besar dengan jumlah komponen VCO besar sedangkan pada titik yang berwarna biru nilai persen transmittan paling kecil dengan jumlah

komponen PEG 400 besar, sehingga penambahan VCO akan mempengaruhi dalam meningkatkan nilai persen transmitan.

E. Optimasi SNEDDS Meloksikam

1. Penentuan titik optimum berdasarkan pendekatan *simplex lattice design*

Formula optimum SNEDDS meloksikam didapatkan berdasarkan karakteristik SNEDDS yang diperoleh berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* dengan melihat parameter *emulsification time*, *drug loading* dan transmitan. Optimasi berguna dalam penentuan komposisi SNEDDS yang mampu menghasilkan nanoemulsi yang stabil dan tidak terjadi pemisahan antar fase setelah pencampuran. Penentuan titik formula ini menggunakan program *Design Expert 7.1.5* formula optimum ditentukan berdasarkan *goal* dan bobot masing-masing parameter yang ditunjukkan pada Tabel 11.

Tabel 11. Nilai dan bobot parameter optimum SNEDDS

Respon parameter	Goal	Lower limit	Upper limit	Bobot
<i>Emulsification time</i> (detik)	in range	5	30	3
<i>Drug loading</i> (ppm)	in range	1	28	3
Transmitan (%)	in range	30	100	3

Hasil pengukuran parameter SNEDDS optimum dengan menggunakan *design expert* dapat dijelaskan melalui Tabel 12.

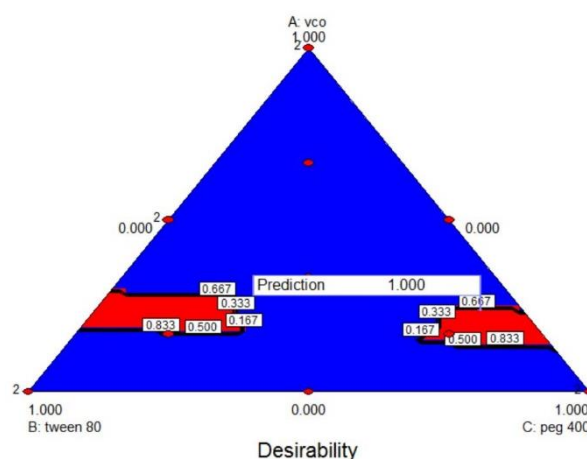
Tabel 12. Hasil pembacaan *Design Expert 7.1.5* terhadap parameter SNEDDS optimum dari komposisi VCO, Tween 80 dan PEG 400

Respon parameter	Hasil
<i>Emulsification time</i> (detik)	14,03
<i>Drug loading</i> (ppm)	1,113
Transmitan (%)	38,53

Hasil yang diberikan oleh *design expert* dapat dilihat pada Gambar 14, dengan menghubungkan *counter plot* dari parameter-parameter uji didapat *desirability* yang menunjukkan titik (formula) optimum. Titik optimum VCO sebesar 0,267%, Tween 80 sebesar 0,567%, PEG 400 sebesar 0,167% dan nilai *desirability* sebesar 1.

Desirability menyatakan besarnya nilai yang sesuai dengan yang dikehendaki yang menunjukkan kedekatan hasil uji formula dengan nilai yang

diharapkan untuk memenuhi persyaratan, *desirability* yang diperoleh telah memenuhi persyaratan. *Goal* dari *emulsification time*, *drug loading* dan *transmitan* adalah in range. Penyeimbangan *goal* parameter berdasarkan titik kritis yang dioptimasi menandakan bahwa pemilihan *goal* sudah tepat.



Gambar 14. Hasil penentuan titik optimum dengan *design expert*

2. Verifikasi Formula Optimum

Formula optimum yang dipilih yaitu formula SNEDDS meloksikam dengan faktor VCO sebesar 2,67 mL, Tween 80 sebesar 5,67 mL dan PEG 400 sebesar 1,67 mL. Hasil pemeriksaan parameter SNEDDS yang dibuat berdasarkan formula optimum tersebut dapat dilihat pada Tabel 13.

Tabel 13. Hasil parameter SNEDDS formula optimum SNEDDS

Parameter	Prediksi	Hasil Percobaan
<i>Emulsification time</i> (detik)	12,62	14,60±0,111*
<i>Drug loading</i> (ppm)	1,04	1,60±1,378*
Transmitan (%)	38,84	29,10±0,361*

* tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$), ** : terdapat perbedaan bermakna

Analisa statistik dengan uji *one-sample t-test* menunjukkan bahwa parameter *emulsification time*, *drug loading*, dan *transmitan* dari formula optimum tidak berbeda bermakna dengan hasil yang diprediksi sistem. Hasil analisa menunjukkan bahwa formula optimum telah terverifikasi.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pertama, jenis minyak yang mampu memberikan *drug loading* yang paling baik terhadap meloksikam dengan pengujian kelarutan adalah VCO.

Kedua, berdasarkan hasil optimasi diperoleh formula optimum yaitu VCO sebesar 2,67 mL, Tween 80 sebesar 5,67 mL, dan PEG 400 sebesar 1,67 mL. Hasil formula tersebut telah diverifikasi sesuai uji karakteristiknya yaitu *emulsification time* sebesar 14,60 detik, *drug loading* sebesar 1,60 ppm, dan persen transmitan 29,10%.

B. Saran

Pertama, perlu dilakukan uji disolusi SNEDDS untuk membandingkan profil kelarutan hasil SNEDDS meloksikam dengan meloksikam murni.

Kedua, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk modifikasi pembuatan SNEDDS dengan S-SNEDDS sehingga lebih mudah dalam pengembangan formulasi.

Ketiga, perlu dilakukan pengujian ukuran partikel dan polidispersinya.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad J, Kohli K, Mir SR, Amin S. 2011. Formulation of self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan with improved dissolution and oral bioavailability. *Journal Of Dispersion Sci. and Tech.* 32:958-968.
- Ansel HC, Popovich HG, Allen Jr Lv. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 9th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 236-238.
- 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. 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 Pharmaceutical* 280: 241-251.
- 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, Piraux H, Couffin AC, Texier I, Vinet F, Poulin P, Cates ME, Bibette J. 2010. How to prepare and stabilize very small nanoemulsions. *Langmuir article.* 5:1683-1692.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Materia Medika Indonesia*. Jilid III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Ernacasnia 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.
- Gooch JW. 2007. *Encyclopedic Dictionary of Polymers*. Springer, Atlanta.

- Gupta S, Chavhan S, Krutika KS. 2011. Self-nanoemulsifying drug delivery system for adefovir dipivoxil: design, characterization, in vitro and ex vivo evaluation. *Colloids and Surface A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 392:145-155.
- Jayaprakash S, Ramkanth S, Anitha P, Alagusundram M, Saleem MTS, Chetty MC. 2011. Design and evaluation of monolithic drug in adhesive transdermal patches of meloxicam. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences* 8 (2): 25-43.
- Khusna Y, Irawan ED, L.O Ruma K.S. 2015. Optimasi komposisi pelarut gliserin dan propilen glikol terhadap disolusi tablet meloksikam metode likuisolid menggunakan *Simplex Lattice Design*. *E-Journal Pustaka Kesehatan* 3(2).
- 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.
- Kurakula M, Miryala V. 2013. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral delivery of atorvastatin formulation and bioavailability Studies. *JDDT*. 3(3):131-142.
- Liu P, Rong X, Laru J, Veen BV, Kiesvaara J, Hirvonena J. 2011. Nanosuspensions of poorly soluble drugs: preparation and development by wet milling. *International Journal of Pharmaceutics*. 411:215-222.
- Makadia H. 2013. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS): future aspects. *Asian J. Pharm. Res.* 3(1):21-27.
- Mansor TST, Man CYB, Shuhaimi, Afiq MA, Nurul K.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 pitavastatin nanosuspension. *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.
- 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 MJ, Patel N, Patel M. 2010. A Self-microemulsifying drug delivery system (SNEDDS). *Int J Pharm Sci*. 4: 29–33.
- Patel MJ, Patel NM, Patel RB, Patel RP. 2010, Formulation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system of lovastatin. *Asian. J. Pharm. Sci*. 5: 266-267.
- 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.
- Pratiwi L, Fudholi A, Martien R, Pramono S. 2016. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of ethyl acetate fraction from mangosteen peel (*Garcinia mangostana*, L.). *International Journal of PharmTech Research*. 9:380-387.
- Raesuddin SR. 2011. Formulation and evaluation of self emulsifying drug delivery system of simvastatin [Tesis]. Bangalore: Health Sciences, Rajiv Gandhi University.
- 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.
- Sapra K, Sapra A, Singh SK, Kakkar S. 2012. Self-emulsifying drug delivery system: A tool in solubility enhancement of poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm. Sci*. 2(3): 314, 317-318, 320.
- 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.
- Shah NH, Carvajal MT, Patel MH, Infeld AW, Malick. 1994. Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) formulation development, characterization, and applications. *Crit Rev Ther Drug Carrier System*. 26(5):427-512
- Singh R, Liliard JW. 2009. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Exp Mol Pathol*. 86:215-223.
- Stephanie. 2015. Pengaruh variasi minyak virgin coconut oil dan medium-chain triglycerides oil terhadap stabilitas fisik nanoemulsi minyak biji delima dengan kombinasi surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 [Skripsi]. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma
- Sunarti T, Astuti IY, Rahayu WS. 2013. Uji disolusi dan penetapan kadar meloksikam supositoria x dan meloksikam supositoria y menggunakan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). *Journal of pharmacy*. 10: 81-88.
- 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 propilen glikol 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.
- Wagh MP, Patel JS. 2010. Biopharmaceutical classification system: scientific basis for biowaiver extensions. *IJPPS*. 1:12-19.
- 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.
- Wolfe MM, Lichenstein DR, Shingh G. 1999. Gastrointestinal Toxicity of nonsteroid antiinflammatory drugs. *The New England Journal of Medicine*. 340:1888-1889.
- 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.

L

A

M

P

I

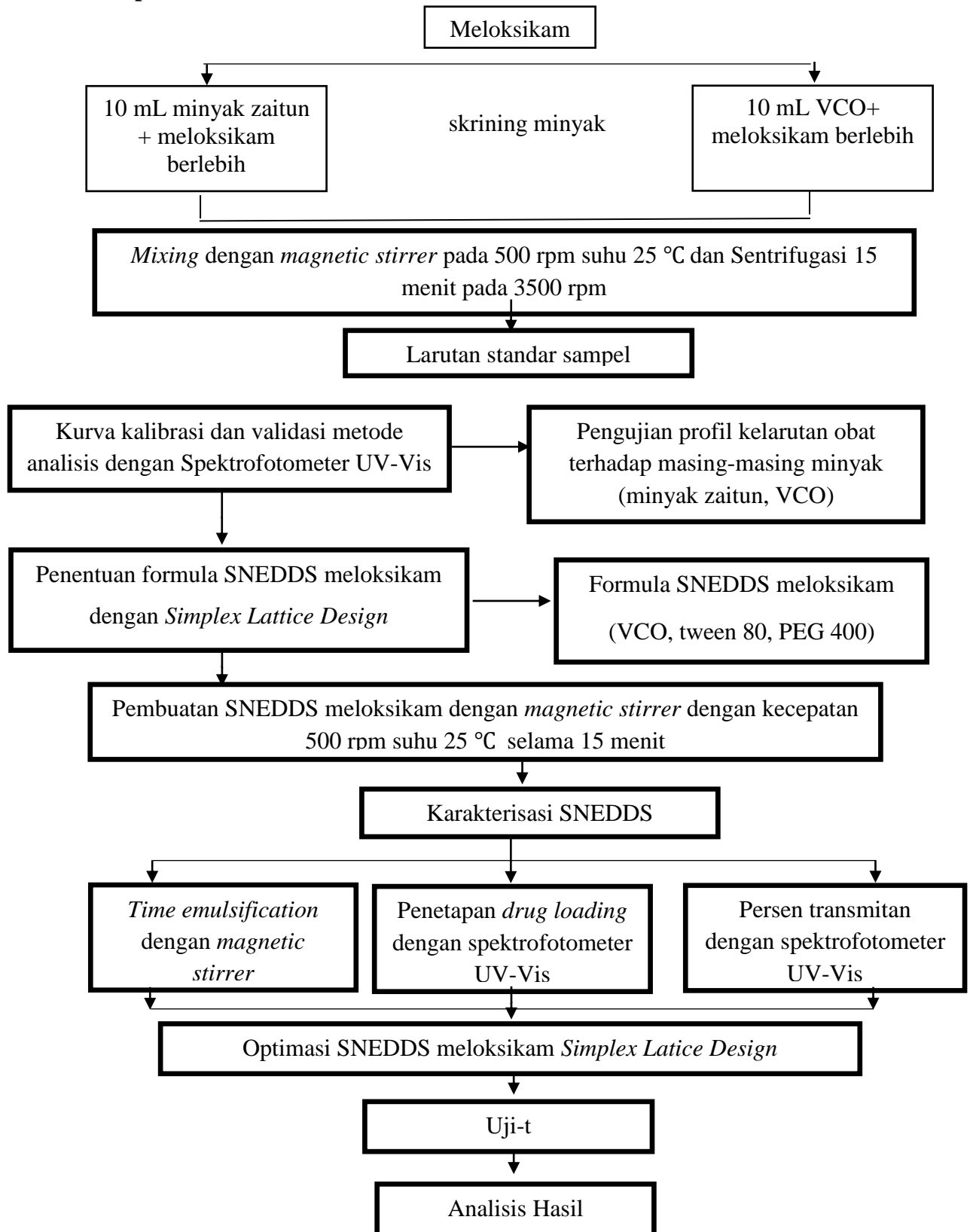
R

A

N

LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur Penelitian



Lampiran 2. Skrining minyak

Sampel	Absorbansi			
	Pembacaan 1	Pembacaan 2	Pembacaan 3	Rata-rata
Minyak zaitun	1,678	1,680	1,680	1,680
VCO	2,179	2,188	2,188	2,185

Perhitungan kadar obat dalam minyak

➤ Minyak Zaitun :

Nilai rata-rata absorbansi dimasukkan ke dalam persamaan $y = 0,0067 + 0,0232 x$ diperoleh hasil

$$y = 0,0067 + 0,232 x$$

$$1,680 = 0,0067 + 0,232 x$$

$$1,680 - 0,0067 = 0,232 x$$

$$x = 72,125 \text{ ppm}$$

➤ VCO :

Nilai rata-rata absorbansi dimasukkan ke dalam persamaan $y = 0,0067 + 0,0232 x$ diperoleh hasil

$$y = 0,0067 + 0,232 x$$

$$2,188 = 0,0067 + 0,232 x$$

$$2,188 - 0,0067 = 0,232 x$$

$$x = 93,89 \text{ ppm}$$

Lampiran 3. Kurva kalibrasi dan verifikasi metode analisis

➤ Pembuatan larutan induk

Berat meloksikam = 50 mg
 Volume metanol p.a = 25 ml
 Larutan stok = 50 mg/ 25 ml
 = 2000 mg/1000 ml
 = 2000 ppm

Larutan induk 2000 ppm → dibuat dalam 50 ml, memipet 2 ml dari larutan stok, diperoleh kadar meloksikam :

$$\begin{aligned} V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\ 2 \text{ ml} \times 2000 \text{ ppm} &= 50 \text{ ml} \times C_2 \\ C_2 &= 400 \text{ ppm}/5 \text{ ml} \\ C_2 &= 80 \text{ ppm (Larutan induk meloksikam)} \end{aligned}$$

➤ Perhitungan dalam kurva baku

Larutan induk meloksikam dibuat seri konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10 dan 14 ppm dalam 10 ml.

- 1) 2 ppm

$$\begin{aligned} V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\ 10 \text{ ml} \times 2 \text{ ppm} &= V_2 \times 80 \text{ ppm} \\ V_2 &= 0,25 \text{ ml} \end{aligned}$$
- 2) 4 ppm

$$\begin{aligned} V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\ 10 \text{ ml} \times 4 \text{ ppm} &= V_2 \times 80 \text{ ppm} \\ V_2 &= 0,5 \text{ ml} \end{aligned}$$
- 3) 6 ppm

$$\begin{aligned} V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\ 10 \text{ ml} \times 6 \text{ ppm} &= V_2 \times 80 \text{ ppm} \\ V_2 &= 0,75 \text{ ml} \end{aligned}$$
- 4) 8 ppm

$$\begin{aligned} V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\ 10 \text{ ml} \times 8 \text{ ppm} &= V_2 \times 80 \text{ ppm} \\ V_2 &= 1 \text{ ml} \end{aligned}$$
- 5) 10 ppm

$$\begin{aligned} V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\ 10 \text{ ml} \times 10 \text{ ppm} &= V_2 \times 80 \text{ ppm} \\ V_2 &= 1,25 \text{ ml} \end{aligned}$$
- 6) 14 ppm

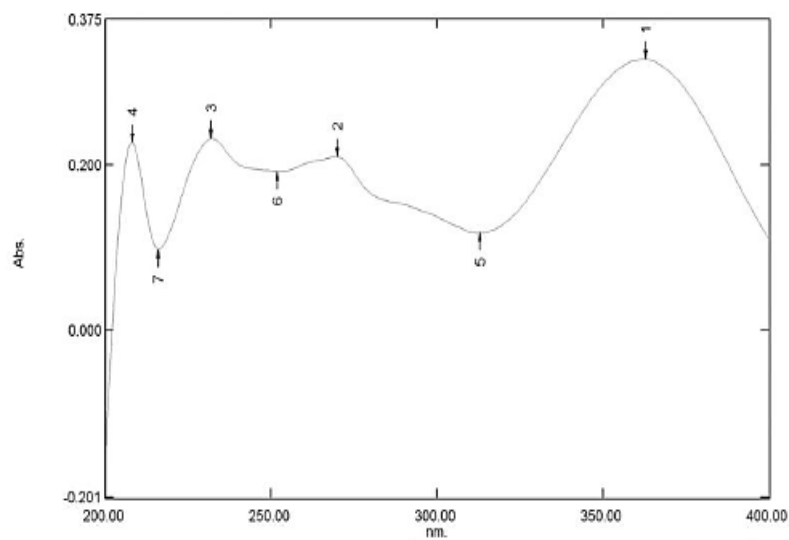
$$\begin{aligned} V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\ 10 \text{ ml} \times 14 \text{ ppm} &= V_2 \times 80 \text{ ppm} \\ V_2 &= 1,75 \text{ ml} \end{aligned}$$

a. Penetapan panjang gelombang maksimum

Spectrum Peak Pick Report

04-04-17 11:20:26 AM

Data Set: panjang gelombang maksimum meloksikam - RawData



Measurement Properties
 Wavelength Range (nm.): 200.00 to 400.00
 Scan Speed: Medium
 Sampling Interval: 1.0
 Auto Sampling Interval: Disabled
 Scan Mode: Auto

Instrument Properties
 Instrument Type: UV-1800 Series
 Measuring Mode: Absorbance
 Slit Width: 1.0 nm
 Light Source Change Wavelength: 340.8 nm
 S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
 Attachment: None

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	①	363.00	0.327	
2	②	270.00	0.210	
3	③	232.00	0.231	
4	④	208.00	0.228	
5	⑤	313.00	0.117	
6	⑥	252.00	0.191	
7	⑦	218.00	0.098	

Panjang gelombang maksimum larutan meloksikam sebesar 363 nm dengan nilai serapannya yaitu 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
32						

Scanning operating time menunjukkan bahwa sampel larutan meloksikam pada seri konsentrasi 14 ppm stabil, ditunjukkan dengan nilai serapan yang stabil selama 30 menit.

c. Kurva kalibrasi

Konsentrasi (ppm)	Serapan			
	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

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

$$\begin{aligned} a &= 0,0067 \\ b &= 0,0232 \\ r &= 0,9952 \\ y &= 0,0067 + 0,0232x \end{aligned}$$

Keterangan : x = konsentrasi (ppm); y = serapan

d. Verifikasi metode analisis

Konsentrasi (ppm)	Serapan (y)	\hat{y}	$y-\hat{y}$	$ y-\hat{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 total ($\Sigma y-\hat{y} ^2$)				0,0002411

Nilai \hat{y} diperoleh dari substitusi konsentrasi (x) dalam persamaan $y = a+bx$, yaitu $0,0067 + 0,0232x$, sehingga didapatkan nilai y .

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

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

N = jumlah data

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

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,0002411}{6-2}} = 0,007763698$$

$$\text{LOD} = 3,3 x \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOQ} = 10 x \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOD} = 3,3 x \frac{0,007763698}{0,0232}$$

$$\text{LOQ} = 10 x \frac{0,00004}{0,01099}$$

$$\begin{aligned} \text{LOD} &= 1,104 \text{ ppm} \\ y &= 0,0067 + (0,0232 \times 1,104) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{LOQ} &= 3,346 \text{ ppm} \\ y &= 0,0067 + (0,0232 \times 3,346) \end{aligned}$$

Serapan LOD = 0,0323

Serapan LOQ = 0,0843

Lampiran 4. Pembuatan formula SNEDDS meloksikam

Select	Std	Run	Component 1 A.vco	Component 2 B.tween 80	Component 3 C.pcg 400	Response 1 waktu emulsifikasi detik	Response 2 drug loading ppm	Response 3 transmittan %
1		7	1.000	0.000	0.000	23	0.185	94.084
	2	5	0.500	0.500	0.000	13	27.387	94.553
	3	11	0.500	0.000	0.500	19	27.387	58.929
	4	9	0.000	1.000	0.000	18	21.137	51.115
	5	8	0.000	0.500	0.500	12	13.16	55.299
	6	10	0.000	0.000	1.000	9	23.849	38.097
	7	13	0.667	0.167	0.167	10	21.866	64.59
	8	14	0.167	0.667	0.167	15	13.073	35.037
	9	1	0.167	0.167	0.667	11	5.875	32.661
	10	2	0.333	0.333	0.333	21	26.392	22.913
	11	6	1.000	0.000	0.000	8	0.056	89.516
	12	3	0.000	1.000	0.000	12	26.177	50.992
	13	12	0.000	0.000	1.000	11	8.116	48.349
	14	4	0.500	0.500	0.000	10	26.306	69.53

Visualisasi formula SNEDDS meloksikam :



14 formula SNEDDS dengan masing-masing perbandingan



1:0:0
(Jernih, Tidak memisah)



0,5:0,5:0
(Kuning jernih, Memisah)



0,5:0:0,5
(Kuning jernih, Memisah)



0:1:0

(Kuning Jernih, Tidak memisah)



0:0,5:0,5

(Kuning jernih, Tidak memisah)



0:0:1

(Kuning jernih, Tidak memisah)



0,667:0,167:0,167

(Kuning Jernih, memisah)



0,167:0,667:0,167

(Kuning jernih, Tidak memisah)



0,167:0,167:0,167

(Kuning jernih, Tidak memisah)



0,333:0,333: 0,333
(Kuning Jernih, Tidak memisah)



1:0:0
(Jernih, Tidak memisah)



0:1:0
(Kuning jernih, Tidak memisah)



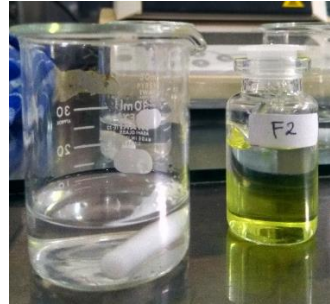
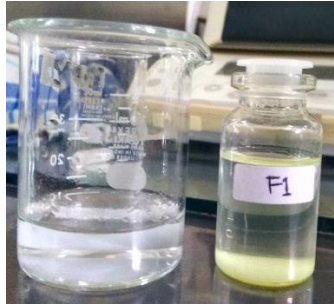
0:0:1
(Kuning Jernih, Tidak memisah)

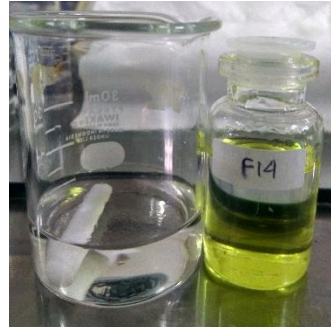
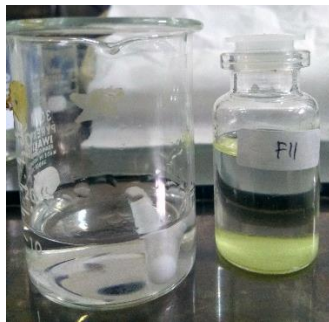


0,5:0,5:0
(Kuning jernih, memisah)

Lampiran 5. Karakterisasi SNEDDS meloksikam

a. *Emulsification time*





*hasil pengujian *emulsification time* pada cairan di *beaker glass*

14 formula menghasilkan larutan yang jernih dan tidak memisah dalam waktu kurang dari satu menit.

b. Penentuan *drug loading*

Sampel formula	Serapan				Kadar obat (ppm)
	Pembacaan 1	Pembacaan 2	Pembacaan 3	Rata-rata	
1	0,011	0,011	0,011	0,011	0,185
2	0,627	0,626	0,627	0,627	26,737
3	0,642	0,643	0,642	0,642	27,398
4	0,497	0,497	0,498	0,497	21,148
5	0,312	0,312	0,312	0,312	13,16
6	0,559	0,56	0,56	0,560	23,834
7	0,514	0,514	0,513	0,514	21,852
8	0,309	0,31	0,65	0,423	17,934
9	0,143	0,143	0,143	0,143	5,875
10	0,619	0,619	0,619	0,619	26,392
11	0,008	0,008	0,008	0,008	0,056
12	0,613	0,615	0,614	0,614	26,177
13	0,195	0,195	0,195	0,195	8,116
14	0,617	0,617	0,617	0,617	26,306

Nilai kadar obat diperoleh dari persamaan $y = a+bx$, dimana nilai y adalah absorbansi rata-rata sampel formula sedangkan x adalah kadar obat (ppm).

regresi linear									
a =	0,0067								
b =	0,0232								
r =	0,9976								
kadar obat diperoleh dari persamaan $y = a + bx$									
1.	$y = a + bx$ $0,011 = 0,0067 + 0,0232x$ $0,185344828$	6.	$y = a + bx$ $0,560 = 0,0067 + 0,0232x$ $23,83477011$	11.	$y = a + bx$ $0,008 = 0,0067 + 0,0232x$ $0,05603$				
2.	$y = a + bx$ $0,627 = 0,0067 + 0,0232x$ $26,72270115$	7.	$y = a + bx$ $0,514 = 0,0067 + 0,0232x$ $21,85201149$	12.	$y = a + bx$ $0,614 = 0,0067 + 0,0232x$ $26,1767$				
3.	$y = a + bx$ $0,642 = 0,0067 + 0,0232x$ $27,39798851$	8.	$y = a + bx$ $0,423 = 0,0067 + 0,0232x$ $17,94396552$	13.	$y = a + bx$ $0,195 = 0,0067 + 0,0232x$ $8,11638$				
4.	$y = a + bx$ $0,497 = 0,0067 + 0,0232x$ $21,14798851$	9.	$y = a + bx$ $0,143 = 0,0067 + 0,0232x$ $5,875$	14.	$y = a + bx$ $0,617 = 0,0067 + 0,0232x$ $26,306$				
5.	$y = a + bx$ $0,312 = 0,0067 + 0,0232x$ $13,15948276$	10.	$y = a + bx$ $0,619 = 0,0067 + 0,0232x$ $26,39224138$						

c. Persen transmittan

Formula	Transmittan (%)
1	94,084±0,014
2	94,553±0,566
3	58,929±0,045
4	51,115±0,001
5	55,299±0,012
6	38,097±0,007
7	64,590±0,012
8	35,037±0,001
9	32,661±0,039
10	22,913±0,001
11	89,519±0,002
12	50,992±0,002
13	48,349±0,001
14	69,530±0,006

Lampiran 6. Penentuan Formula Optimum SNEDDS Meloksikam

a. *Emulsification time*Transformasi *emulsification time*

To analyze this response, click on the above icons in succession.

Transformation: **None**
 Square root
 Natural log
 Base 10 log
 Inverse sqrt
 Inverse
 Power
 Logit
 ArcSin sqrt

Equation: **None (lambda = 1.0)**
 $y' = y$

Use with a typical response.

Coding for Analysis: Pseudo

Response ranges from 8 to 23.
 Ratio of max to min is 2.875

A ratio greater than 10 usually indicates a transformation is required. For ratios less than 3 the power transforms have little effect.

Penentuan Model

Mix Order:

Add Term

Model:

Selection:

- A-VCO
- B-tween 80
- C-peg 400
- AB
- AC
- BC
- ABC
- AB(A-B)
- AC(A-C)
- BC(B-C)

Anova

Response 1 waktu emulsifikasi

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	2980.17	6	496.69	25.28	0.0002	significant
Linear Mixture	2713.41	2	1356.70	69.04	< 0.0001	
AB	242.24	1	242.24	12.33	0.0098	
AC	22.72	1	22.72	1.16	0.3179	
BC	7.20	1	7.20	0.37	0.5642	
ABC	85.29	1	85.29	4.34	0.0757	
Residual	137.55	7	19.65			
Lack of Fit	132.55	3	44.18	35.35	0.0024	significant
Pure Error	5.00	4	1.25			
Cor Total	3117.71	13				

Std. Dev.	4.99	R-Squared	0.0600
Mean	13.71	Adj R-Squared	-0.1109
C.V. %	36.35	Pred R-Squared	-0.6380
PRESS	476.43	Adeq Precision	1.502

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

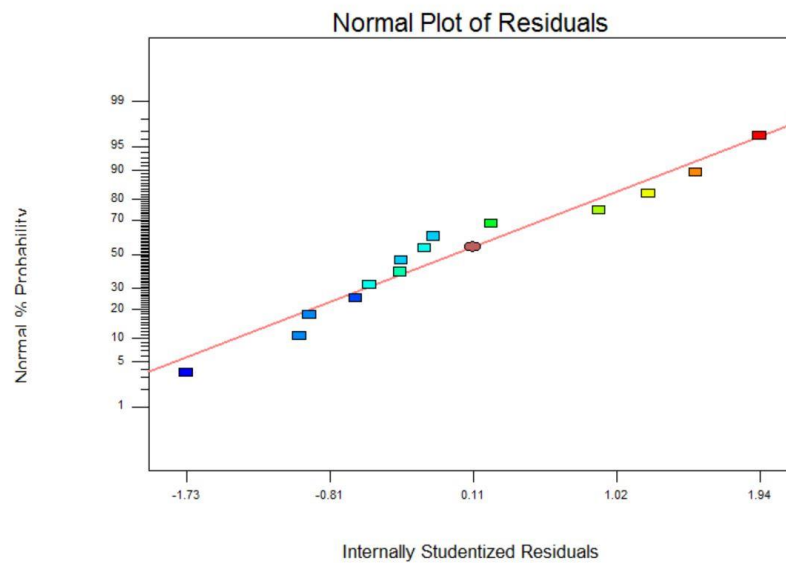
Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\text{waktu emulsifikasi} = +15.06 * A + 14.26 * B + 11.60 * C$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\text{waktu emulsifikasi} = +15.06368 * \text{vco} + 14.26368 * \text{tween 80} + 11.59641 * \text{peg 400}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\text{waktu emulsifikasi} = +15.06368 * \text{vco} + 14.26368 * \text{tween 80} + 11.59641 * \text{peg 400}$$


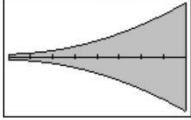
b. Penentuan *drug loading*Transformasi *drug loading*

y^A Transform Fit Summary f(x) Model ANOVA Diagnostics Model Graphs

To analyze this response, click on the above icons in succession.

Transformation
 None
 Square root
 Natural log
 Base 10 log
 Inverse sqrt
Inverse
 Power
 Logit
 ArcSin sqrt

Equation
Inverse (lambda = -1.0)

$$y' = \frac{1}{y+k}$$


Constant, k

Coding for Analysis:

Response ranges from 0.056 to 27.387.
 Ratio of max to min is 489.054

A ratio greater than 10 usually indicates a transformation is required. For ratios less than 3 the power transforms have little effect.

Penentuan Model

y^A Transform Fit Summary f(x) Model ANOVA Diagnostics Model Graphs

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

Response 2 drug loading

Transform: Inverse

ANOVA for Mixture Linear 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	135.35	2	67.68	4.34	0.0408	significant
Linear Mixture	135.35	2	67.68	4.34	0.0408	
Residual	171.56	11	15.60			
Lack of Fit	94.04	7	13.43	0.69	0.6853	not significant
Pure Error	77.53	4	19.38			
Cor Total	306.92	13				

Anova

y^A Transform Fit Summary f(x) Model ANOVA Diagnostics Model Graphs

Std. Dev.	3.95	R-Squared	0.4410
Mean	1.72	Adj R-Squared	0.3394
C.V. %	230.08	Pred R-Squared	-0.0789
PRESS	331.13	Adeq Precision	5.063

[y[^]](#) Transform
 [Fit Summary](#)
 [f\(x\)](#) Model
 [ANOVA](#)
 [Diagnostics](#)

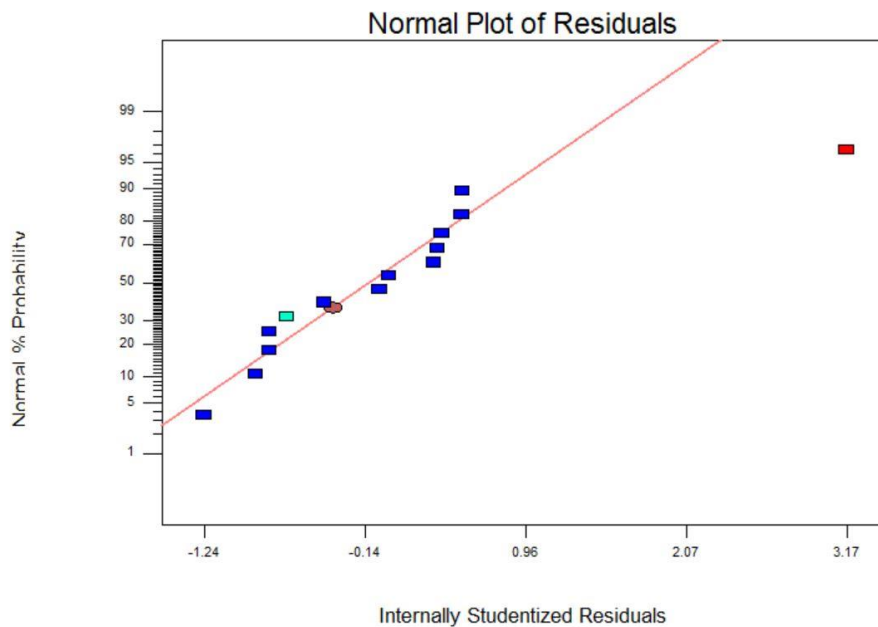
Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$1/(\text{drug loading}) = +7.58 * A - 1.68 * B - 1.04 * C$$

Final Equation in Terms of Real Components:

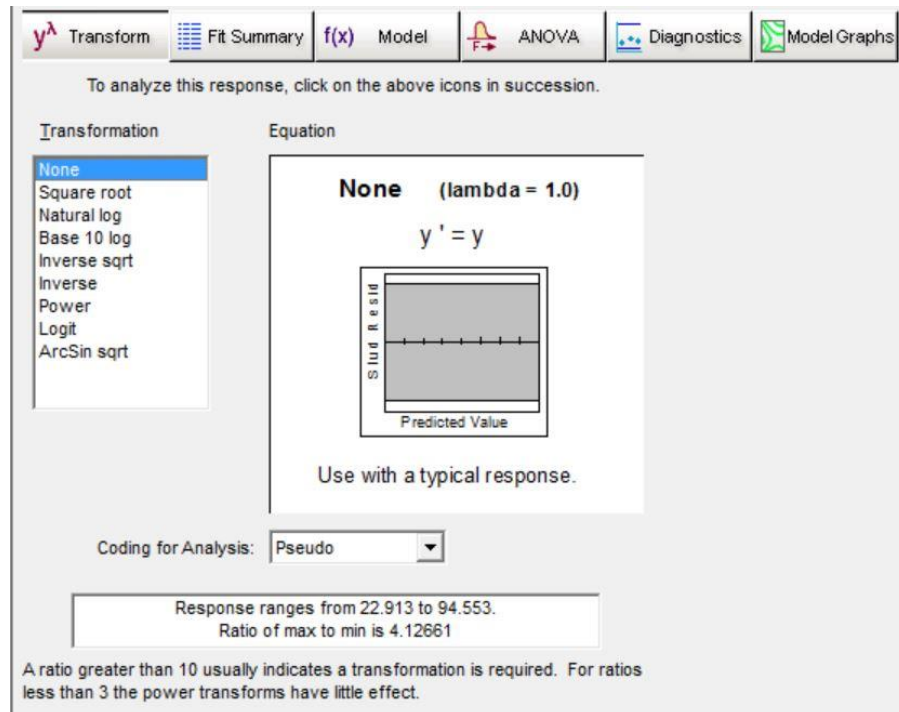
$$1/(\text{drug loading}) = +7.58134 * \text{vco} - 1.67543 * \text{tween 80} - 1.04184 * \text{peg 400}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$1/(\text{drug loading}) = +7.58134 * \text{vco} - 1.67543 * \text{tween 80} - 1.04184 * \text{peg 400}$$


c. Persen transmittan

Transformasi persen transmittan



To analyze this response, click on the above icons in succession.

Transformation

- None
- Square root
- Natural log
- Base 10 log
- Inverse sqrt
- Inverse
- Power
- Logit
- ArcSin sqrt

Equation

None (lambda = 1.0)

$$y' = y$$

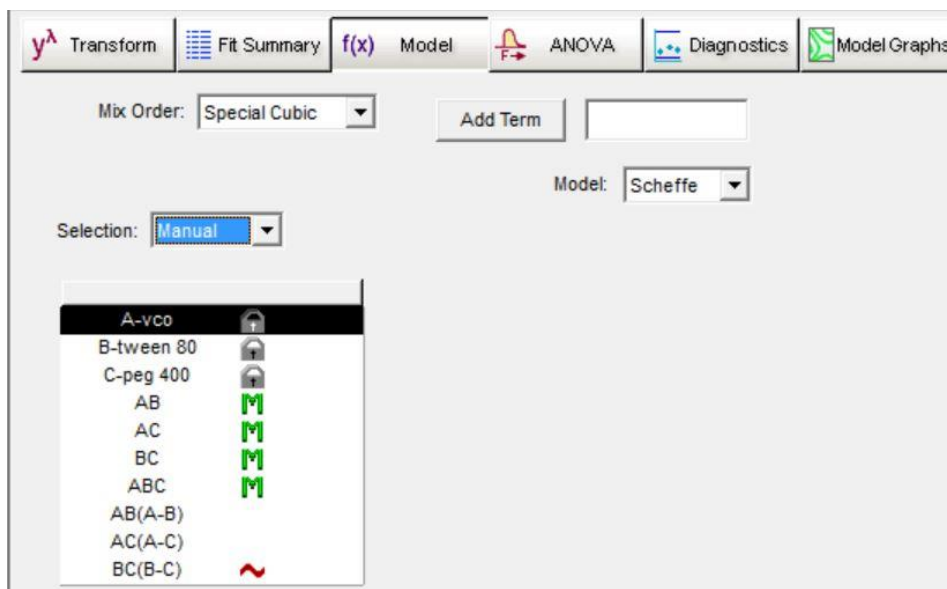
Use with a typical response.

Coding for Analysis: Pseudo

Response ranges from 22.913 to 94.553.
Ratio of max to min is 4.12661

A ratio greater than 10 usually indicates a transformation is required. For ratios less than 3 the power transforms have little effect.

Penentuan Model



Mix Order: Special Cubic

Add Term

Model: Scheffe

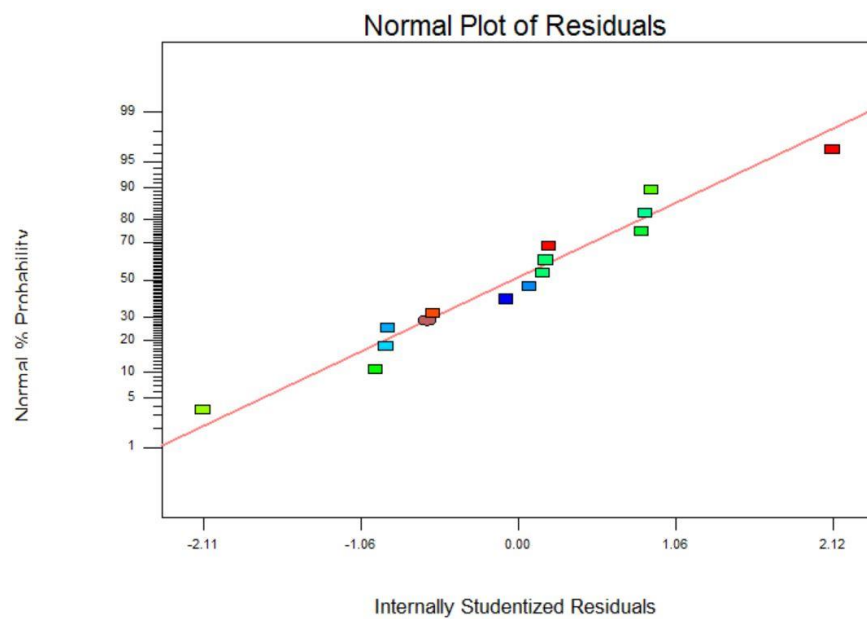
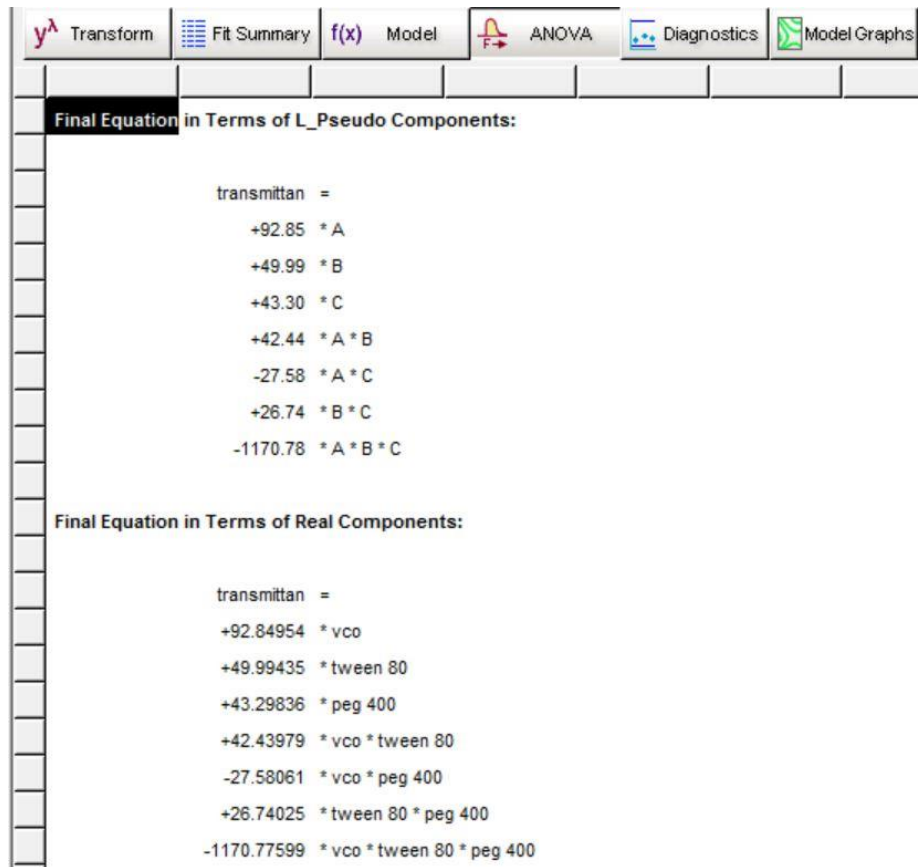
Selection: Manual

A-vco	🔒
B-tween 80	🔒
C-peg 400	🔒
AB	M
AC	M
BC	M
ABC	M
AB(A-B)	
AC(A-C)	
BC(B-C)	~

Anova

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 transmittan						
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	6329.33	6	1054.89	15.71	0.0010	significant
Linear Mixture	3944.41	2	1972.20	29.37	0.0004	
AB	151.19	1	151.19	2.25	0.1772	
AC	39.52	1	39.52	0.59	0.4681	
BC	37.14	1	37.14	0.55	0.4812	
ABC	1483.46	1	1483.46	22.09	0.0022	
Residual	470.01	7	67.14			
Lack of Fit	93.95	3	31.32	0.33	0.8034	not significant
Pure Error	376.07	4	94.02			
Cor Total	6799.34	13				

y^A Transform	Fit Summary	f(x) Model	ANOVA	Diagnostics	Model Graphs
Std. Dev.	8.19	R-Squared	0.9309		
Mean	57.55	Adj R-Squared	0.8716		
C.V. %	14.24	Pred R-Squared	0.5840		
PRESS	2828.44	Adeq Precision	12.002		



Lampiran 7. Penentuan Formula Optimum SNEDDS Meloksikam

Criteria		Solutions		Graphs														
Solutions		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Constraints																		
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance												
vco	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												
waktu emulsifikasi	is in range	5	30	1	1	3												
drug loading	is in range	1	28	1	1	3												
transmittan	is in range	30	100	1	1	3												

Komponen SNEDDS	Formula optimum	Karakterisasi SNEDDS		
		<i>Time emulsification</i>	<i>Drug loading</i>	Persen transmittan
VCO	0,267			
Tween 80	0,567	12,62 detik	1,04 ppm	38,84%
PEG 400	0,167			

Lampiran 8. Verifikasi Formula Optimum SNEDDS Meloksikam



Formula optimum

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
emulsifikasi time (detik)	3	14.2000	.36056	13.90	14.60
drug loading (ppm)	3	1.4800	.11136	1.38	1.60
transmitan (%)	3	30.2533	1.37845	29.10	31.78

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		emulsifikasi time (detik)	drug loading (ppm)	transmitan (%)
N		3	3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	14.2000	1.4800	30.2533
	Std. Deviation	.36056	.11136	1.37845
Most Extreme Differences	Absolute	.276	.238	.273
	Positive	.276	.238	.273
	Negative	-.203	-.193	-.201
Kolmogorov-Smirnov Z		.478	.412	.474
Asymp. Sig. (2-tailed)		.976	.996	.978

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

a. *Emulsification time*

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
emulsifikasi time (detik)	3	14.2000	.36056	.20817

One-Sample Test

	Test Value = 12.62					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
emulsifikasi time (detik)	7.590	2	.017	1.58000	.6843	2.4757

b. *Drug loading*

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
drug loading (ppm)	3	1.4800	.11136	.06429

One-Sample Test

	Test Value = 1.04					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
drug loading (ppm)	6.844	2	.021	.44000	.1634	.7166

c. *Persen transmitan*

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
transmitan (%)	3	30.2533	1.37845	.79585

One-Sample Test

	Test Value = 38.84					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
transmitan (%)	-10.789	2	.008	-8.58667	-12.0109	-5.1624

Lampiran 9. Dokumentasi penelitian



Obat meloxicam murni



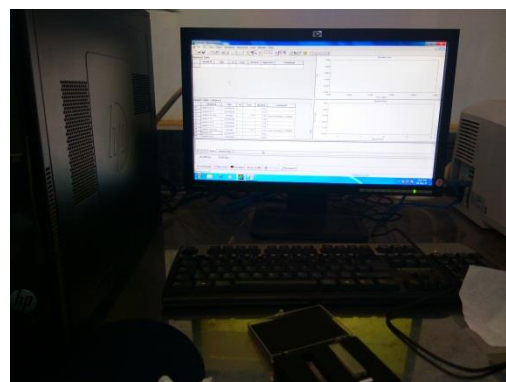
Neraca analitik



Magnetic stirrer

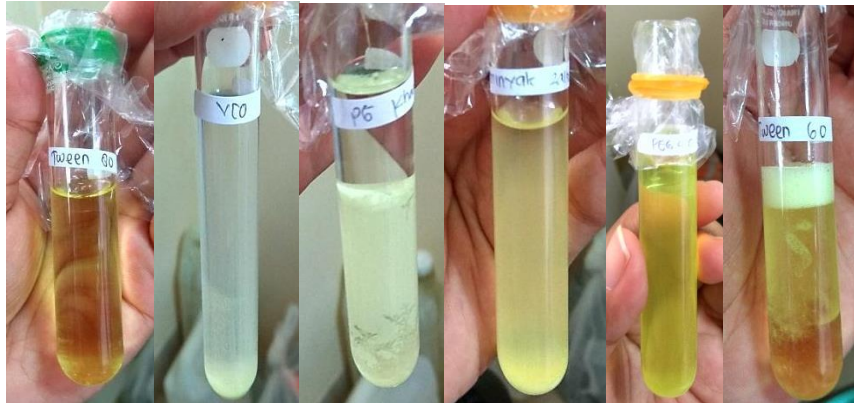


Alat Sentrifugator



Spektrofotometer UV-Vis

Hasil sentrifugasi bahan dengan Sentrifugator



Larutan standar sampel



6 seri konsentrasi dalam untuk kurva baku dengan pengenceran 10 ml





Pembuatan SNEDDS meloksikam



Hasil *mixing* dengan *magnetic stirrer*